

ОПУХОЛЕВЫЕ СТВОЛОВЫЕ КЛЕТКИ РАКА ЯИЧНИКОВ В МЕХАНИЗМАХ УСТОЙЧИВОСТИ К ХИМИОТЕРАПИИ

Сагакянц А.Б.¹, Якубова Д.Ю.¹, Моисеенко Т.И.¹, Златник Е.Ю.¹, Меньшенина А.П.¹, Жукова Г.В.¹, Вереникина Е.В.¹, Ульянова Е.П.¹, Бондаренко Е.С.¹, Черкасова А.А.¹

¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: darayakubova@yandex.ru

Рак яичников (РЯ) остается одним из самых распространенных заболеваний с высоким уровнем летальности. Целью исследования служит выявление роли опухолевых стволовых клеток (ОСК) в процессах рецидивирования, агрессивного поведения и устойчивости к платиносодержащим режимам полихимиотерапии (ПХТ) при РЯ. В обзор включены оригинальные, рандомизированные исследования за период с 2003 по 2019 г. На сегодняшний день остается открытым вопрос о выборе варианта первичного лечения диссеминированного РЯ. В таких случаях лечение следует начинать с индукционной ПХТ по стандартной схеме с последующим проведением хирургического вмешательства и курсов цитостатической терапии. Не всегда проводимая стандартная терапия у пациенток с диагнозом РЯ и сходным клиническим течением заболевания дает одинаковый результат. В последнее время среди субпопуляций опухолевых клеток выделяют особую группу, имеющую целый ряд общих свойств с обычными стволовыми клетками – ОСК. Наличие этих клеток доказано в первичных опухолях и метастатических очагах различной локализации, причем именно ОСК определяют высокую туморогенность и агрессивность новообразования. При проведении последующих курсов ПХТ, ОСК приобретают химиорезистентность и сохраняют повышенную метастатическую активность. В промежутке между первичным лечением и образованием рецидивной опухоли в организме сохраняются ОСК, которые и обуславливают повышенную вероятность повторного роста опухоли. Даже когда пациентка находится в периоде ремиссии, количество высокотуморогенных метастазобразующих овариальных ОСК имеет тенденцию к увеличению и изменению своих свойств, что зависит от особенностей их микроокружения. В обзоре представлена роль ОСК РЯ в процессах канцерогенеза и метастазирования; проведен анализ эффективности предлагаемых молекулярно-генетических маркеров с участием ОСК для прогнозирования рецидива заболевания и формирования резистентности РЯ к проводимой лекарственной противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: стволовые опухолевые клетки, рак яичников, лекарственная противоопухолевая терапия.

TUMOR STEM CELLS OF OVARIAN CANCER IN MECHANISMS OF RESISTANCE TO CHEMOTHERAPY

Sagakyants A.B.¹, Yakubova D.Yu.¹, Moiseenko T.I.¹, Zlatnik E.Yu.¹, Menshenina A.P.¹, Zhukova G.V.¹, Verenikina E.V.¹, Ulyanova E.P.¹, Bondarenko E.S.¹, Cherkasova A.A.¹

Rostov Research Institute of Oncology, Rostov-on-Don, e-mail: e-mail: darayakubova@yandex.ru

Ovarian cancer (OC) remains one of the most common diseases with a high mortality rate. The aim of the study is to identify the role of tumor stem cells (TSC) in the processes of recurrence, aggressive behavior and resistance to platinum-containing chemotherapy regimens (PCT) in ovarian cancer. The review includes original, randomized trials for the period from 2003 to 2019. Today the question of choosing the primary treatment for disseminated OC is still open. In such cases, treatment should begin with surgery and a course of cytostatic therapy. Not always conducted standard therapy in patients with a diagnosis of ovarian cancer and a similar clinical course of the disease gives the same result. Recently, a special group has been singled out among tumor cell subpopulations, which has a number of common properties with conventional stem cells - TSC. The presence of these cells has been proven in primary tumors and metastatic foci of various localization, moreover, it is the TSC that determine the high tumorigenicity and aggressiveness of the neoplasm. During subsequent courses of PCT, TSC acquire chemoresistance and retain increased metastatic activity. In the interval between the initial treatment and the formation of relapse of the tumor, the organizers retain increased likelihood of re-growth of the tumors. Even when the patient is in periodic remission, the number of highly tumorigenic metastasizing ovarian TSC has a tendency to change their properties, which depends on their microenvironment. The review presents the role of TSC in the process of carcinogenesis and metastasis; the analysis of the effectiveness of the proposed molecular genetic markers with the participation of TSC for predicting relapse of diseases and the formation of resistance of the ovarian cancer to ongoing drug cancer therapy.

Keywords: stem tumor cells, ovarian cancer, drug antitumor therapy.

Рак яичников (РЯ) на протяжении многих лет занимает лидирующие позиции среди опухолей женской репродуктивной системы и остается одним из самых распространенных заболеваний, с чрезвычайно высокой склонностью к рецидивированию [1]. Наиболее часто данной патологией страдают женщины трудоспособного возраста - 45-60 лет, что придает проблеме высокую социальную значимость [2].

В течение последних 5 лет число заболевших увеличилось более чем на 8,5%, а число летальных исходов от данной патологии остается неизменно высоким. Пятилетняя выживаемость больных распространенным РЯ III-IV стадии составляет не более 30% [2]. Это, прежде всего, обусловлено запоздалой диагностикой – более 80% первичных больных имеют III-IV стадии заболевания. Несомненно, отсутствие скрининга, бессимптомное течение заболевания, высокий уровень рецидивирования, частое ограничение выполнения оптимального хирургического вмешательства и малоэффективная химиотерапия усугубляют ситуацию. Около 70% заболевших раком яичников достаточно хорошо поддаются химиотерапевтическому лечению платиносодержащими препаратами, которое позволяет закрепить эффект от хирургического вмешательства [3; 4].

В связи с наличием диссеминированного опухолевого процесса, на сегодняшний день остается открытым вопрос о выборе варианта инициального лечения при данной патологии с невозможностью выполнения на первом этапе оптимальной циторедуктивной операции. В таких случаях лечение следует начинать с проведения индукционной полихимиотерапии по стандартной схеме с последующим выполнением хирургического вмешательства и последующих курсов цитостатической терапии [4; 5]. Стоит отметить, что практически у всех пациенток в период от 6 месяцев до 2 лет после окончания лечения развивается рецидив заболевания, как правило, устойчивый к ранее проведенной полихимиотерапии. Вследствие этого возникает более агрессивный процесс, сопровождаемый тяжелыми осложнениями в виде плеврита, асцита, кахексии и кишечной непроходимости [2]. Прогрессирующий характер развития рака яичников, высокая устойчивость, приобретаемая к различным цитостатикам, определяются совокупностью свойств трансформированных опухолевых клеток, в том числе и их высокой гетерогенностью [6]. В последнее время среди субпопуляций опухолевых клеток выделяют особую группу, имеющую целый ряд общих свойств с обычными стволовыми клетками – опухолевые или раковые стволовые клетки (ОСК) [7-9]. Наличие этих клеток доказано в опухолях и метастатических очагах различной локализации, причем именно ОСК определяют высокую туморогенность и агрессивность новообразования, ее устойчивость к проводимому лечению [10; 11]. Сегодня у онкогинекологов сложилось ясное понимание того, что для достижения существенных

результатов в борьбе с таким коварным заболеванием, как рак яичников, следует снижать частоту рецидивов, возникающих после проведения лечения, и найти возможности для преодоления лекарственной резистентности [2]. Это может быть достигнуто путем выявления комплекса молекулярно-генетических, иммуногистохимических, морфологических показателей, позволяющих осуществить достоверную оценку состояния конкретного пациента, предположить характер наиболее вероятной реакции опухоли и организма на используемые препараты и осуществить выбор наиболее результативной схемы химиотерапии.

Цель исследования: на основе данных литературы рассмотреть потенциальную роль опухолевых стволовых клеток в процессах рецидивирования, агрессивного поведения и устойчивости к платиносодержащим режимам полихимиотерапии при РЯ.

Патогенез рака яичников. Совокупность результатов экспериментальных, эпидемиологических, клинических и эндокринологических исследований до сих пор не позволяет отнести РЯ к группе гормонозависимых опухолей, хотя его возникновение объясняют, главным образом, нарушением гормонального баланса в системе гипоталамус-гипофиз-яичники [11]. В настоящее время установлено, что причиной злокачественной трансформации клеток является накопление мутаций в протоонкогенах и/или в генах-супрессорах. Протоонкогены кодируют белки, играющие роль в процессах позитивной регуляции деления и дифференцировки клетки, а также мутации в этих генах, сопровождаемые их трансформаций в онкогены, приводят в конечном итоге к неконтролируемой пролиферации клеток и возникновению опухоли.

Гены-супрессоры ответственны за синтез белков, осуществляющих контроль деления и индукцию апоптоза клетки. Мутации в данных типах генов изменяют чувствительность клеток к проапоптотическим сигналам, что способствует повышению их выживаемости и также приводит к появлению трансформированных клеток [12].

В конце 90-х годов накопилось достаточное количество доказательной роли воспалительной составляющей в овариальном канцерогенезе [2]. Основным фактором, совмещенным с развитием хронического воспаления и пролиферации, является травмирование поверхностного эпителия яичника вследствие овуляции. При этом РЯ является итогом процессов повреждения и репарации овариального эпителия, повторяющихся с каждой овариальной фазой цикла и вследствие ошибок репликации ДНК, общего мутагенеза и потери биологически активных супрессорных генов [13].

На сегодняшний день выделяют четыре биологических фактора, приводящих к канцерогенезу: 1) мутагенный потенциал в очаге хронического воспаления; 2) образование сигнальных молекул, участвующих в провоспалительных реакциях (трансформирующий

фактор роста в (TGFp), IL-10, IL-4, TNFa (фактор некроза опухоли), IL-1, IL-6, IL-17, IL-18. Эти цитокины продуцируются в основном активированными моноцитами и макрофагами преимущественно в очаге воспаления; 3) участие провоспалительного клеточного микроокружения в канцерогенезе (микроокружение включает опухолевую строму с кровеносными лимфатическими сосудами и клетки иммунного воспаления); 4) образование пула опухолевых стволовых клеток при нарушении процессов тканевой репарации в очаге хронического воспаления [14].

Многие исследователи, занимающиеся вопросом зарождения процессов малигнизации в тканях репродуктивных органов, считают, что одной из причин являются нарушения целостности тканей-мишеней, возникающие при хроническом воспалении и репарируемые за счет пула стволовых клеток [15]. Стволовые клетки (СК) присутствуют в организме человека и представляют малую часть эпителия. При обнаружении канцерогенных факторов нормальные стволовые клетки превращаются в прогениторные клетки с дифференцировкой в зрелые миозителиальные. В условиях тканевого повреждения, развивающегося при хроническом воспалении, происходит стимуляция процессов репарации тканей за счет деления стволовых клеток, вследствие чего возникают мутации, в результате которых клетка приобретает статус опухолевой стволовой клетки (ОСК, cancer stem cells) [16].

Около 20 лет назад был впервые внедрен термин «опухолевые стволовые клетки» (ОСК) [17]. В последние годы молекулярные онкологи совершили большой прорыв, открыв особую функциональную группу клеток в гетерогенной опухолевой популяции, обуславливающую поддержание и рост опухоли, процессы метастазирования и устойчивость к различным химиотерапевтическим препаратам [18].

Эта группа клеток обладает способностью формировать опухоль (асимметричность деления) и поддерживать ее рост, а также противостоять различным способам химиотерапии за счет наличия систем, обуславливающих выведение токсических веществ (например, ABC-транспортеров) [19; 20]. Во второй половине 2000-х годов существование опухолевых стволовых клеток (ОСК) было доказано и для рака яичников (РЯ) [21].

Общие свойства опухолевых стволовых клеток: опухолевые стволовые клетки имеют ряд свойств, отличающих их от других трансформированных клеток данной опухоли, но общих с нормальными стволовыми клетками:

- способность к асимметричному делению, в результате которого образуются «самообновленная» ОСК и дочерняя клетка, фенотипически отличающаяся от родительской, потомки которой и формируют основную часть клеток опухоли;

- активность систем, ответственных за выведение токсичных для клетки веществ и определяющих их резистентность к цитостатикам и другим классам лекарственных препаратов [22].

Актуальным на сегодняшний день является поиск наиболее специфичных маркеров ОСК для рака яичников. Впервые ОСК рака яичников описаны в работе S.A. Varat и соавт. в 2005 г., где указывалось, что отдельные клоны, выделенные из асцитической жидкости у больных распространённым раком яичников, обладали стволоподобными свойствами [23].

Маркеры опухолевых стволовых клеток

Существует множество работ, описывающих иммунологический фенотип ОСК, однако, несмотря на это, до сих пор нет общепринятых маркеров для выделения опухолевых стволовых клеток рака яичников [24]. Наиболее изученными при РЯ считаются маркеры CD44+, CD133+ (белки с адгезивными свойствами), CD117+ (рецепторы цитокинов), белки семейства ALDH (альдегид-дегидрогеназы), NANOG, SOX-2, Lin-28, ОКТ-4 (факторы транскрипции), при этом до сих пор ведутся дискуссии по поводу выбора тех или иных маркеров для выделения ОСК РЯ. В ряде исследований было изучено воздействие маркера NANOG, который повышает экспрессию генов, характерных для стволовых клеток в организме, что в свою очередь приводит к снижению пролиферации и инвазии клеток РЯ [25; 26].

Наиболее изучен маркер CD 44+ (также известный как PGP-1, Ly-24, HСAM и HUTCH-1), являющийся гликопротеидом, ответственным за адгезию клеток друг с другом и с внеклеточным матриксом, а также за миграцию опухолевых клеток [27; 28]. Было показано, что более 90% CD44+-клеток, полученных из асцитической жидкости больных раком яичников, находятся в сфероидах. В первичной опухоли яичников доля CD44+ клеток составляет 6%, тогда как в метастатической опухоли 19% и 18% - в асцитической жидкости [29].

В 2016 г. были опубликованы данные исследований взаимосвязи CD44+ клеток с особенностями течения заболевания и общей выживаемостью при данной патологии. Было обнаружено, что экспрессия белков CD44+ ассоциирована или коррелирует с распространенностью процесса, метастазированием опухоли и снижением общей выживаемости [29; 30].

Другой изученный маркер при опухолях яичников CD133+ (также известный как проминин-1 и AC133) - это поверхностный гликопротеин, состоящий из 5 трансмембранных доменов. Впервые он был открыт в 1997 г. А. Weigmann и соавт. [31]. Данный гликопротеин находится как в нормальных СК, так и в ОСК, а также во многих солидных опухолях, однако однозначных данных о наличии прямой корреляции между экспрессией белка,

метастазированием опухоли и общей выживаемостью не выявлено [32]. G. Ferrandina и соавт. впервые выделили CD133+ в качестве маркера ОСК из образцов РЯ. Процентное содержание клеток было ниже в нормальной ткани яичника по сравнению со злокачественными формами. В результате исследования установлено, что CD133+ ассоциируется с платиностойчивостью и формирует более агрессивные клоны опухоли [33].

Белок CD117+(c-kit)-белок рецептора тирозинкиназы III типа, участвует в поддержании механизмов, позволяющих стволовым клеткам возвращаться из системного кровотока в их ниши [34]. На ранних стадиях рака яичника была выявлена экспрессия указанного белка [35].

Ферменты семейства ALDH (альдегид-дегидрогеназы) отвечают за окисление внутриклеточных альдегидов и гидролиз эфиров. Неблагоприятный прогноз заболевания связывают с высоким уровнем экспрессии данного фермента [36]. К. Yasuda и соавт. определили, что данные ферменты обладают высокой туморогенностью и экспрессируют маркер плюрипотентных СК SOX-2. При воздействии SOX-2 эти клетки утрачивали туморогенность [37]. Было высказано предположение, что ALDH обуславливает химиорезистентность, регулируя клеточный цикл и репарацию ДНК [38].

Транскрипционный фактор SOX-2 является белком, благодаря которому поддерживается недифференцированное состояние эмбриональных стволовых клеток [39]. Подавление синтеза данного белка посредством микроРНК приводит к снижению пролиферации и миграции клеток, способствуя инвазии опухолевых клеток [40]. Удаление пула ОСК из опухоли приводит к регрессии новообразования [41].

Транскрипционный фактор Oct-4 (octamer-binding transcription factor 4) является ключевым регулятором самообновления эмбриональных стволовых клеток. Нарушение экспрессии данного фактора приводит либо к неправильному росту ткани, либо к образованию опухоли [42].

На данный момент универсальный маркер, позволяющий получать моногенную популяцию ОСК, до сих пор не обнаружен. Трудоемкость выделения ОСК и быстрая спонтанная их дифференцировка *in vitro* часто являются ограничивающими факторами работы с данной клеточной популяцией.

Тем не менее исследователи пришли к выводу, что ОСК являются одним из ключевых факторов в формировании платиностойчивости и платинорезистентности, возникающей вследствие проводимой терапии [43].

Европейское общество медицинской онкологии, Российское общество клинической онкологии рекомендуют исследование мутации BRCA1/2 как обязательный компонент обследования больных раком яичников. Согласно данным различных исследований, больные

раком яичников с мутациями BRCA ½ имеют выраженную чувствительность к платиносодержащим лекарственным препаратам [44].

До сих пор остается дискуссионным вопрос о последовательности методов лечения местнораспространенных и генерализованных форм РЯ. По мнению ряда исследователей, лечение должно быть начато с выполнения циторедуктивной операции, включающей экстирпацию матки с придатками, удаление большого сальника и всех видимых метастатических очагов. Хирургическое лечение является ключевым в терапии РЯ, но при далеко зашедшем заболевании никогда не бывает радикальным. При наличии канцероматоза брюшной полости и малого таза, выпота в серозных полостях лечение рекомендуется начинать с лекарственной химиотерапии. Согласно стандартам, лечение больных распространенным РЯ проводят препаратами платины в сочетании с таксанами, алкилирующими производными или антимацетоболитами.

Доказано, что в составе асцитической жидкости обнаруживаются клетки, обладающие свойствами ОСК: способностью к самообновлению и дифференцировке, повышенной туморогенностью, высокой метастатической активностью и устойчивостью к химиотерапии [45]. Показано, что на момент постановки диагноза, как правило, в асцитической жидкости имеется определенное количество ОСК в виде опухолевых сфероидов. После проведенных курсов полихимиотерапии у больных с асцитными формами рака яичников, основная часть ОСК естественным образом удаляется, однако высока вероятность сохранения минимального количества жизнеспособных клеток с основными свойствами ОСК [46].

При проведении последующих курсов лекарственной противоопухолевой терапии, ОСК неизбежно приобретают химиорезистентность и сохраняют повышенную метастатическую активность, проходя процесс обратимого эпителиально-мезенхимального перехода. Механизм формирования резистентности данного типа клеток связан с повышением экспрессии целого ряда молекул, обуславливающих их устойчивость к химиопрепаратам, в том числе к препаратам платины.

В качестве таковых молекулярных систем можно отнести упомянутые ранее молекулы ALDH, осуществляющие химическую модификацию препаратов, что приводит к изменению их физико-химических свойств и цитолитической активности, а также представителей семейства АТФ-связывающих кассетных транспортеров – CD 338, наличие которых приводит к выведению цитостатиков из ОСК, что в свою очередь препятствует реализации их противоопухолевого эффекта. Помимо ОСК, в асцитической жидкости содержится огромное количество цитокинов, хемокинов, факторов роста, пептидов, ферментов, которые в совокупности стимулируют опухолевую прогрессию, воздействуя на пролиферацию опухолевых клеток, неоангиогенез, способность к инвазии,

метастазированию, поддерживают воспаление и подавляют противоопухолевый иммунный ответ [47]. Эти же факторы оказывают влияние на сохранение и поддержание онкогенных свойств ОСК.

Проводимая стандартная терапия у больных с одинаковым диагнозом и сходным клиническим течением заболевания не всегда дает одинаковый результат. Достаточно часто из исходной когорты пациенток обособляется группа, у которой на фоне мнимого благополучия после проведенного первичного лечения опухолевые клетки становятся резистентными к проводимой лекарственной терапии. Рецидив может возникнуть через достаточно короткое время. В промежутке между первичным лечением и образованием рецидивной опухоли на фоне мнимого благополучия в организме сохраняются ОСК, которые и обуславливают повышенную вероятность повторного роста опухоли. Даже когда пациентка находится в периоде ремиссии, количество высокотуморогенных метастазобразующих овариальных ОСК имеет тенденцию к увеличению и изменению своих свойств, что зависит от особенностей их микроокружения [48].

В микроокружении опухолевых клеток, и в частности ОСК, особая роль отводится макрофагам, M2 тип которых, благодаря способности вызывать неоангиогенез и модифицировать клеточный состав в тканях, обуславливает не только регенерацию тканей, но и опухоль-стимулирующую активность, поддерживая фенотип ОСК. В результате отмеченных особенностей повышается вероятность рецидивирования и метастазирования РЯ.

Не менее интересным является изучение явления иммуносупрессии и ее роли в поддержании ОСК. При этом определенное место в формировании данного явления имеют миелоидные супрессорные клетки CD 33⁺ (MDSCs), миграция которых регулируется VEGF и количество которых в тканях, в частности в большом сальнике больных раком яичника, обратно пропорциональна количеству CD8⁺ Т-лимфоцитов [49]. Вследствие экспрессии в данных клетках NO-синтазы-2 наблюдается активная продукция NO, приводящая к реализации целого ряда эффектов, в том числе дифференцировка Th17, нарушающих функцию Th1 и CD8⁺ Т-клеток. Высказано предположение, что взаимосвязь между Th17 клетками и MDSCs в брюшной полости является драйвером метастазирования и прогрессии рака яичников [48; 50]. Таким образом, проблема поиска возможных механизмов, лежащих в основе химиорезистентности и процессов рецидивирования РЯ, весьма актуальна, так как наиболее полное представление об этих процессах позволит осуществлять выбор наиболее адекватных и эффективных способов лекарственного воздействия на опухоль.

Заключение. В предполагаемых или гипотетических механизмах устойчивости клеток РЯ к химиотерапии необходимо учитывать высокую потенциальную роль ОСК к

воспроизведению опухолевого процесса. Изучение свойств ОСК в сочетании с их микроокружением позволит получить новые данные о лекарственной резистентности и сформировать основу модификации эффективных схем лекарственной терапии, направленных на элиминацию основной опухолевой популяции у каждой конкретной больной. Только при использовании адекватных препаратов, подавляющих воспаление, корректирующих микроокружение ОСК и изменяющих их свойства, появится возможность предотвращения рецидивов заболевания или хотя бы сохранения чувствительности к проводимой лекарственной терапии у этой тяжелой категории больных.

Список литературы

1. Аксель Е.М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы // Онкогинекология. 2015. № 1. С.5–12.
2. Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Муйжнек Е.Л., Алешикова О.И., Кузнецов И.Н. Систематические ошибки в лечебных подходах к раку яичников // Практическая онкология. 2015. № 4(15). С.186-195.
3. Неродо Г.А., Кравцова О.Е., Непомнящая Е.М., Никитина В.П., Вереникина Е.В., Никитин И.С., Максимова Н.А., Крузе П.А., Моисеенко Т.И., Владимирова Л.Ю. Патоморфоз опухоли яичников при использовании разных схем неoadьювантной химиотерапии // Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки. 2017. № 3-2(195-2). С.90-95.
4. Кедрова А.Г., Леваков С.А., Красильников С.Э., Максименко Т.А., Вознесенский В.И., Герасимов А.В., Астахов Д.А., Косый В.В., Нечаева О.В. Особенности современной внутрибрюшинной терапии у больных раком яичников // Опухоли женской репродуктивной системы. 2016. №1(12). С. 85–93.
5. Ушакова Н.Д., Неродо Г.А., Горошинская И.А., Златник Е.Ю., Мкртчян Э.Т., Меньшенина А.П. Оценка эффективности плазмафереза в лечении больных раком яичников // Российский медицинский журнал. 2014. № 3. С. 21–26.
6. Мусина Р.А., Егоров Е.Е., Белявский А.В. Стволовые клетки: свойства и перспективы использования в медицине // Молекулярная биология. 2004. № 4 (38). С.563-577.
7. Fulawka L., Donizy P., Halon A. Cancer stem cells – the current status of an old concept: literature review and clinical approaches. Biol. Res. 2014.V. 47 (1). P. 66–75.
8. O'Connor M.L., Xiang D., Shigdar S., Macdonald J., Li Y, Wang T., Pu C, Wang Z., Qiao L., Duan W. Cancer stem cells: A contentious hypothesis now moving forward. Cancer Letters. 2014. V. 344(2). P. 180–187.

9. Tomasetti C., Vogelstein B. Cancer etiology. Variation in cancer risk among tissues can be explained by the number of stem cell divisions. *Science*. 2015. V. 347 (6217). P. 78–81.
10. Sosa M.S., Bragado P., Aguirre-Ghiso J.A. Mechanisms of disseminated cancer cell dormancy: an awakening field. *Nat. Rev. Cancer*. 2014. V. 14(9). P. 611–622.
11. Златник Е.Ю., Кит О.И., Новикова И.А., Ульянова Е.П., Сагакянц А.Б., Теплякова М.А., Егоров Г.Ю., Чупанов Г.М., Черникова Е.Н. Возможная роль стволовых опухолевых клеток в процессах метастазирования колоректального рака // *Современные проблемы науки и образования*. 2018. № 6. [Электронный ресурс] URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28217> (дата обращения: 12.11.2019).
12. Schildkraut J.M., Moorman P.G., Halabi S., Calingaert B., Marks J.R., Berchuck A. Analgesic drug use and risk of ovarian cancer. *Epidemiology*. 2006. V. 17(1). P. 104–107. DOI:10.1016/S0140-6736(97)08064-1.
13. Stecca B., Mas C., Ruiz i Altaba A. Interference with HH-GLI signaling inhibits cancer. *Trends Mol. Med*. 2005. V. 11(5). P. 199–203.
14. Schildkraut J.M., Moorman P.G., Halabi S., Calingaert B., Marks J.R., Berchuck A. Analgesic drug use and risk of ovarian cancer. *Epidemiology*. 2006. V. 17(1). P. 104–107. DOI:10.1016/S0140-6736(97)08064-1.
15. Altinoz M.A., Korkmaz R. NF-kappaB, macrophage migration inhibitory factor and cyclooxygenase inhibitions as likely mechanisms behind the acetaminophen — and NSAID prevention of the ovarian cancer. *Neoplasma*. 2004. V. 51. P. 239–247.
16. Albin A., Tossetti F., Benelli R., Noonan D. Tumor inflammatory angiogenesis and its chemoprevention. *Cancer Res*. 2005. V. 65(23). P. 10637–10641.
17. Alison M. R., Islam S. Attributes of adult stem cells. *J. Pathol*. 2009 V. 217. P. 144–160.
18. Abdullah L.N., Chow E.K. Mechanisms of chemoresistance in cancer stem cells. *Clin. Transl. Med*. 2013. V. 17. P. 3–14.
19. Kartal-Yandim M., Adan-Gokbulut A., Baran Y. Molecular mechanisms of drug resistance and its reversal in cancer. *Crit. Rev. Biotechnol*. 2015. V. 1. P. 11–18.
20. Lou H., Dean M. Targeted therapy for cancer stem cells: the patched pathway and ABC transporters. *Oncogene*. 2007. V. 26(9). P. 1357-1360.
21. Szakacs G., Annereau J.P., Lababidi S. et al. Predicting drug sensitivity and resistance: profiling ABC transporter genes in cancer cells. *Cancer Cell*. 2004. V. 6(2). P. 129-137.
22. Foster R., Buckanovich R.J., Rueda B.R. Ovarian cancer stem cells: Working towards the root of stemness. *Cancer Letters*. 2013. V. 338(1). P. 147–157.

23. Wintzell M., Hjerpe E., Avall Lundqvist E., Shoshan M. Protein markers of cancer associated fibroblasts and tumor initiating cells reveal subpopulations in freshly isolated ovarian cancer ascites. *BMC Cancer*. 2012. V. 12. P. 359.
24. Bapat S.A., Mali A.M., Koppikar C.B. et al. Stem and progenitor-like cells contribute to the aggressive behavior of human epithelial ovarian cancer. *Cancer Res*. 2005. V. 65. P. 3025–3029.
25. Stimpfel M., Virant-Klun I. A role of stem cells in ovarian cancer: a review. *J. Cancer Stem Cell Research*. 2016. V. 4. P. 1003.
26. Siu M.K., Wong E.S., Kong D.S., Chan H. Y., Jiang L., Wong O. G. W., Lam E. W-F, Chan K. K. L., Ngan H. Y .S., Le X-F, Cheung A. N. Stem cell transcription factor NANOG controls cell migration and invasion via dysregulation of E-cadherin and FoxJ1 and contributes to adverse clinical outcome in ovarian cancers. *Oncogene*. 2013. V. 32. P. 3500–3509.
27. Virant-Klun I., Kenda-Suster N., Smrkolj S. Small putative NANOG, SOX2, and SSEA-4-positive stem cells resembling very small embryonic-like stem cells in sections of ovarian tissue in patients with ovarian cancer. *J. Ovarian Res*. 2016. V. 9. P. 12.
28. Барышников А.Ю., Голубцова Н.В., Бурова О.С., Бармашов А.Е., Иванов П.К. Экспрессия антигена CD44 у больных метастатической меланомой кожи // Российский биотерапевтический журнал. 2013. № 12 (3). С. 17–19.
29. Lesley J., Hyman R., Kincade P.W. CD44 and its interaction with extracellular matrix. *Adv Immunol*. 1993. V. 54. P. 271–335.
30. Lin J., Ding D. Prognostic role of the cancer stem cell marker CD44 in ovarian cancer: a meta-analysis. *Cancer Cell Int*. 2017. V. 17. P. 8. DOI: 10.1186/s12935-016-0376-4.
31. Chen J., Wang J., Chen D., Yang J., Yang C., Zhang Y., Zhang H., Dou J.. Evaluation of characteristics of CD44+CD117+ ovarian cancer stem cells in three dimensional basement membrane extract scaffold versus two dimensional monocultures. *BMC Cell Biol*. 2013. V. 14. P. 7.
32. Yin A.H., Miraglia S., Zanjani E.D., Almeida-Porada G, Ogawa M, Leary A.G., Olweus, J., Kearney J. , Buck, D.W. AC133, a novel marker for human hematopoietic stem and progenitor cells. *Blood*. 1997. V. 90 (12). P. 5002–5012.
33. Donovan L.K., Pilkington G.J. CD133: Holy of grail of neuro-oncology or promiscuous red-herring? *Cell. Prolif*. 2012. V. 45. P. 527–537.
34. Ferrandina G., Bonanno G., Pierelli L., Perillo A., Procoli A., Mariotti A., Corallo M., Martinelli E., Rutella S., Paglia A., Zannoni G., Mancuso S., Scambia G. Expression of CD133–1 and CD133–2 in ovarian cancer. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2008. V. 18. P. 506–514.
35. Eding C.E., Hallberg D. C-kit hematopoietic cell essential receptor tyrosine kinase. *Int. J. Biochem. Cell Biol*. 2007. V. 39. P. 1995–1998.

36. Schmandt R.E., Broaddus R., Lu K.H. Expression of c-ABL, c-KIT, and platelet-derived growth factor receptor-beta in ovarian serous carcinoma and normal ovarian surface epithelium. *Cancer*. 2003. V. 98. P. 758–764.
37. Marchitti S.A., Brocker C., Stagos D., Vasiliou V. Non-P450 aldehyde oxidizing enzymes: the aldehyde dehydrogenase superfamily. *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol.* 2008. № 4. P. 697–720.
38. Yasuda K., Torigoe T., Morita R., Kuroda T., Takahashi A., Matsuzaki J., Kochin V., Asanuma H., Hasegawa T., Saito T. Ovarian cancer stem cells are enriched in side population and aldehyde dehydrogenase bright overlapping population. *PLoS One*. 2013. P. e68187.
39. Meng E., Mitra A., Tripathi K., Finan M.A., Scalici J., McClellan S., da Silva L.M., Reed E., Shevde L.A., Palle K., Rocconi R.P. ALDH1A1 maintains ovarian cancer stem cell-like properties by altered regulation of cell cycle checkpoint and DNA repair network signaling. *PLoS One*. 2014. V. 9. P. e107142.
40. Basu-Roy U., Seo E., Ramanathapuram L., Rapp T.B., Perry J.A., Orkin S.H., Mansukhani A., Basilico C. Sox2 maintains self renewal of tumor-initiating cells in osteosarcomas. *Oncogene*. 2012. V. 31(18). P. 2270-2282.
41. Liu K., Lin B., Zhao M., Yang X., Chen M., Gao A., Liu F., Que J., Lan X.. The multiple roles for Sox2 in stem cell maintenance and tumorigenesis. *Cell Signal*. 2013. V. 25(5). P. 1264-71.
42. Boumahdi S., Driessens G., Lapouge G., Rorive S, Nassar D., Le Mercier M., Delatte B., Caauwe A., Lenglez S., Nkusi E. SOX2 controls tumour initiation and cancer stem-cell functions in squamous-cell carcinoma. *Nature*. 2014. V. 511(7508). P. 246-250.
43. Lee C.J., Dosch J., Simeone D.M. Pancreatic cancer stem cells. *J. Clin. Oncol.* 2008. V. 26(17). P. 2806-2812.
44. Chalasani P., Livingston R. Differential chemotherapeutic sensitivity for breast tumors with “BRCAness”: a review. *Oncologist*. 2013. V. 18(8). P. 909–916. DOI:10.1634/theoncologist.2013-0039.PMID: 23881989.
45. Norquist B., Wurz K.A., Pennil C.C., Garcia R., Gross J., Sakai W., Karlan B.Y., Taniguchi T., Swisher E.M. Secondary somatic mutations restoring BRCA1/2 predict chemotherapy resistance in hereditary ovarian carcinomas. *J. Clin. Oncol.* 2011. V. 29(22). P. 3008-3015. DOI:10.1200/JCO.2010.34.2980.
46. Zhan Q., Wang C., Ngai S. Ovarian cancer stem cells: a new target for cancer therapy. *Biomed. Res. Int.* 2013. V. 2013. Article ID 916819.
47. Kwon M.J., Shin Y.K. Regulation of ovarian cancer stem cells or tumor-initiating cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2013. V. 14. P. 6624–6648.

48. Matte I., Lane D., Laplante C., Rancourt C, Piche A. . Profiling of cytokines in human epithelial ovarian cancer ascites . *Am. J. Cancer Res.* 2012. V. 2(5). P. 566–580.
49. Сухих Г.Т., Ашрафян Л.А., Киселев В.И., Антонова И.Б., Герфанова Е.В., Алешикова О.И. Некоторые усовершенствования лекарственной терапии рака яичников // *Акушерство и гинекология: новости мнения, обучение.* 2019. № 1(23). С. 6-15. DOI:10.24411/2303-9698-2019-11001.
50. Сагакянц А.Б., Франциянц Е.М., Златник Е.Ю., Ульянова Е.П., Бондаренко Е.С., Шульгина О.Г., Самойленко Н.С., Дашков А.В., Каймакчи Д.О. Биологические свойства и некоторые клинические аспекты опухолевых стволовых клеток: современное состояние проблемы. *Современные проблемы науки и образования.* 2018. № 4. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27950> (дата обращения: 19.12.2019).