

Молекулярные биомаркеры: новые подходы в диагностике опухолей яичников

В. В. Гордиюк¹, Е. В. Симончук², Е. В. Коханевич³, Г. А. Вакуленко⁴,
Д. Д. Угрин^{1, 5}, Е. П. Манжура⁶

¹ Институт молекулярной биологии и генетики НАН Украины
Ул. Академика Заболотного, 150, Киев, 03143, Украина

² Киевская медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика
Ул. Героев Сталинграда, 16, Киев, 04210, Украина

³ Клиника «Исида»
Бульвар Лепсе, 65, Киев, 03126, Украина

⁴ Киевский медицинский университет им. Богомольца
Бульвар Тараса Шевченко, 13, Киев, 01004, Украина

⁵ Киевский национальный университет имени Тараса Шевченко
Ул. Владимирская, 64, Киев, 01033, Украина

⁶ Киевская городская онкологическая больница
Ул. Верховинная, 67, Киев, 03115, Украина

v.v.gordiyuk@imbg.org.ua

Процесс возникновения опухолей связан с накоплением различных генетических и эпигенетических изменений. В обзоре суммированы данные по молекулярным маркерам опухолей яичников, полученные благодаря развитию современных технологий, и проанализирована роль эпигенетических маркеров в ранней диагностике рака. Особенности функционирования сигнальных путей рассматриваются в контексте поиска вероятных онкомаркеров. Отмечено значение комплексной оценки молекулярных изменений для корректного диагноза и прогнозирования развития рака яичников.

Ключевые слова: опухоли яичников, ранняя диагностика рака, эпигенетические маркеры, супрессоры опухолей, Not1-микрочипы.

Рак возникает в результате сложного многоступенчатого процесса и характеризуется аномальным ростом и развитием клеток. Малигнизация сопровождается изменениями клеточного метаболизма, потерей дифференцировки, иммортализацией, повышенной инвазивностью и способностью к ангиогенезу, снижением адгезии и блокированием апоптоза. Наиболее злокачественными являются анапластические опухоли.

Доброкачественные опухоли яичников обладают низкой скоростью роста. При трансформации доброкачественной опухоли в злокачественную различия в пролиферации приобретают ярко выраженный характер и происходит снижение уровня дифференцировки клеток. Пограничные опухоли составляют, по различным оценкам, 8–16 % эпителиальных новообразований яичников и занимают промежуточное положение между доброкачественными и злокачественными опухолями. Они характеризуются атипичной пролиферацией, более бла-

© В. В. ГОРДИЮК, Е. В. СИМОНЧУК, Е. В. КОХАНЕВИЧ,
Г. А. ВАКУЛЕНКО, Д. Д. УГРИН, Е. П. МАНЖУРА, 2006

гоприятным клиническим течением и низкой частотой рецидивирования, нежели злокачественные опухоли [1].

В ряду онкогинекологических заболеваний рак яичников занимает 3-е место (15,5 случаев на 100000 женского населения Украины), а смертность от него — первое (9,7 случаев на 100000 женского населения Украины). Ежегодно на Украине из-за поздней диагностики от рака яичников умирает 57 % онкогинекологических больных [2]. Морфологическое строение и гистогенез опухолей яичников отличаются сложностью, поскольку сам яичник является многокомпонентным органом. Из 11 групп опухолей и опухолевидных образований яичников наиболее часто встречаются опухоли эпителиального происхождения (90 %), среди которых преобладают серозные (80 %), муцинозные и эндометриоидные [2, 3].

Используемые в настоящее время методы диагностики опухолей яичников, базирующиеся на обнаружении и анализе гистопатологии при помощи микроскопии, практически не позволяют обнаружить ранние стадии заболевания, когда условия для его лечения наиболее благоприятны. Для выявления злокачественных опухолей применяется и ультразвуковая диагностика в сочетании с цветной доплерографией, служащей для определения овариального кровотока (дополнительной васкуляризации) [4].

В обзоре предпринята попытка систематизировать данные литературы о потенциальных молекулярных маркерах опухолей яичников и оценить перспективы их использования в медицине.

Опухолевые маркеры в клинике. Опухолевые маркеры — это гены и их продукты, связанные с развитием злокачественных новообразований [5]. От соединений, синтезируемых нормальными клетками, они отличаются качественно (опухолеспецифичные) или количественно (ассоциированные с опухолью, присутствующие также и в нормальных клетках).

Опухолевые маркеры позволяют дифференцировать злокачественные и доброкачественные опухоли, определять стадию заболевания, своевременно обнаруживать и диагностировать рецидивы, способствуют эффективности лечения. Определение скорости нарастания уровня опухолевого маркера дает возможность оценить природу прогрессии заболевания (например, тенденцию к метастазированию). При раке яичников различной степени зло-

качественности основным маркером в клинике служит раковый антиген — высокомолекулярный гликопротеин CA125, выявляемый с помощью моноклональных антител [6].

Используемые в настоящее время в медицинской практике маркеры принято делить на главные, второстепенные и дополнительные. Главным является маркер с высокой чувствительностью и специфичностью к определенному виду опухоли. Чувствительность — это процент пациентов, классифицированных с использованием данного маркера как «больные раком», от общего числа действительно больных пациентов. Специфичность — это процент пациентов, классифицированных с использованием этого маркера как «здоровые», от общего числа действительно здоровых пациентов. Второстепенный маркер обладает более низкой чувствительностью и специфичностью; в комбинации с главным маркером повышает вероятность выявления опухоли. Дополнительный маркер обычно имеет еще более низкую чувствительность и специфичность при обнаружении опухоли, но может быть органоспецифичным, а повышение его уровня обычно связано с рецидивами. Для одного и того же маркера специфичность и чувствительность могут варьировать в зависимости от того, какой уровень его концентрации принять за критический.

Прогрессия опухоли сопровождается повышением содержания раково-эмбриональных белков, соответствующих фетальным тканям и не встречающихся в норме в зрелых тканях. Эти белки можно определить в крови или в других биологических жидкостях. Онкофетальные антигены входят в группу опухолеспецифичных антигенов и подвержены посттрансляционному гликозилированию. При раке яичников в медицинской диагностике пока используются только главные маркеры — онкофетальные антигены CA125 и CA72-4, качественно отличающие малигнизированные клетки от нормальных [7]. Эти маркеры присутствуют обычно в дифференцированных опухолях и их уровень коррелирует с размером опухоли. Поэтому их определение важно для прогнозирования заболевания и контроля за ходом лечения. Более высокая выживаемость пациентов после лечения связана с нормализацией уровня CA125 в сыворотке крови. Следует отметить, что повышение концентрации CA125 может быть обусловлено не только развитием процесса малигнизации, но и образованием различных доброкачественных опухолей, хрониче-

скими воспалительными процессами и нормальным физиологическим циклом у женщин, что снижает достоверность диагноза [8].

Критериями для скринингового теста являются эффективность раннего обнаружения заболевания, что отражается на снижении показателей смертности, и точность теста, обусловленная чувствительностью и специфичностью маркеров. При раке яичников начальные этапы формирования опухолей протекают практически бессимптомно. У 70 % больных раком яичников опухоль в момент постановки диагноза уже дала метастазы [3]. Ввиду невысокой чувствительности существующих онкомаркеров скрининг по ним для обнаружения ранних стадий рака яичников представляется малоперспективным.

Определение стандартного набора молекулярных маркеров для опухолей яичников позволило бы проводить эффективный скрининг и терапию на ранних этапах возникновения рака, определять микрометастазы в ходе лечения и осуществлять мониторинг в период ремиссии.

Молекулярная диагностика с использованием микрочипов. Фундаментальные исследования клеточных и молекулярных механизмов онкогенеза выявили ряд структурных генетических и эпигенетических изменений, сопутствующих процессу опухолеобразования [9].

На примере некоторых типов рака показано, что инициация злокачественной трансформации клеток может затрагивать структуру и функцию около 20 генов [10]. Дальнейшее развитие патологии связано с накоплением нарушений в ДНК значительного количества генов, с изменением их экспрессии, в том числе и при раке яичников [11]. Понимание канцерогенеза, улучшение диагностики, прогнозирования и терапии требуют создания новых, более эффективных технологий.

Например, транскрипционное профилирование генов, базирующееся на масштабном сравнении геномов раковых и нормальных клеток, дает возможность выявить наборы генов, которые их отличают, что позволяет четко отделить патологический профиль от непатологического [12, 13]. Разницу в уровнях экспрессии можно использовать для классификации онкопатологии [14], выявления биомаркеров для ранней диагностики рака и определения биологических мишеней при разработке лекарственных препаратов.

За последние годы методы анализа дифферен-

циальной экспрессии генов, позволяющие обнаруживать и изучать значимые для злокачественной трансформации гены, получили значительное развитие. К ним относятся такие методы, как дифференциальный дисплей (Differential Display, DD), вычитание кДНК-клуботек (Subtractive Hybridization, SH), супрессивная вычитательная гибридизация (Suppression Subtractive Hybridization, SSH), серийный анализ экспрессии генов (Serial Analyses of Gene Expression, SAGE). Несмотря на то, что все эти методы продолжают использовать, им присущи невысокая воспроизводимость результатов и небольшая эффективность анализа сложных наборов РНК, присутствующих в транскриптомах [15].

Для анализа продуктов дифференциальной экспрессии генов в больших гетерогенных популяциях разработан принцип метода ДНК-микрочипов (microarrays) [16]. В основе метода лежит гибридизация компонентов исследуемой смеси одноцепочечных меченых ДНК (зондов) с иммобилизованными на твердом носителе ДНК-пробами известной нуклеотидной последовательности, что позволяет одновременно оценить экспрессию тысяч генов. Однако все эти микрочипы имеют те или иные ограничения для выявления генов, ассоциированных с канцерогенезом.

В Каролинском институте (Стокгольм, Швеция) при участии сотрудников Института молекулярной биологии и генетики НАН Украины разработан принципиально новый подход к созданию микрочипов, заключающийся в использовании *NotI*-геномных клонов, полученных методом геномного вычитания CODE (Cloning Of DEleted). Выборочное клонирование *NotI*-фланкирующих последовательностей, делетированных из полноразмерного генома человека, дает безусловное преимущество по сравнению с использованием клонов, вмещающих весь геном. Такие микрочипы позволяют получать одновременно уникальную информацию об экспрессии генов, генетических и эпигенетических нарушениях в раковых клетках. Подготовка зондов для гибридизации микрочипов требует меченя лишь 0,1–0,5 % тотальной ДНК, при этом меченые последовательности содержат на порядок меньше повторов, чем ДНК человека в среднем. *NotI*-микрочипы в основном состоят из последовательностей генов и могут быть одновременно использованы для определения не только делеций и амплификаций в ДНК из опухолей, но и потери гетерозиготности и метилирования ДНК.

С их помощью можно изучать также изменение экспрессии генов и выявлять гены, не обнаруженные в кДНК-клонах [17].

Новый эффективный метод, основанный на применении технологии *NotI*-микрочипов, позволяет расширить возможности диагностики, скрининга и определения направлений лечения онкологических новообразований.

Поиск молекулярных онкомаркеров потребовал привлечения большого арсенала современных методов исследований, результаты применения которых для выявления опухолей яичников представлены в таблице.

Эпигенетические маркеры в диагностике рака яичников. В приоритетных исследованиях эпигенетических изменений еще в 60-е годы прошлого столетия была показана тканевая (клеточная), органоидная (субклеточная) и возрастная специфика метилирования [171]. Посредством метилирования контролируются все клеточные процессы. Блок метилирования ассоциируется с остановкой эмбриогенеза и апоптозом, изменение статуса метилирования — с онкогенезом [172]. В разных типах опухолей метилирование ассоциированных с раком генов останавливало их экспрессию (гены — супрессоры опухолей; гены, подавляющие ангиогенез и метастазирование; гены, ответственные за репарацию ДНК). Метилирование ДНК (эпигенетическая модификация) осуществляется, как правило, по CpG-сайтам в некодирующих последовательностях. При раке наблюдается деметилирование повторов и сателлитной ДНК [173]. Такие транспозоны способны транскрибироваться, перемещаться в другие участки генома, нарушая клеточные гены. Гипометилирование может усиливать митотическую рекомбинацию, вызывать потерю гетерозиготности и способствовать появлению детектируемых изменений кариотипа. Кроме того, потеря метильных групп часто приводит к потере импринтинга [174]. Гиперметилирование ДНК может ускорять рост раковых клеток, а по мере прогрессии от опухоли к метастазам происходит гипометилирование прометастазных генов [175]. Одновременно с гиперметилированием CpG-островков геном раковой клетки подвергается глобальному гипометилированию. Для ряда генов — маркеров рака яичников выявлено изменение статуса метилирования, при этом отмечалось прогрессирующее увеличение гипометилирования с возрастанием степени малигнизации [118].

ДНК эукариотов состоит из хроматиновых доменов, что обеспечивает комплексную регуляцию генов. Хроматин в клетках млекопитающих организован в виде наборов нукleosом, содержащих ДНК, закрученную вокруг октамера белков, включающего по две молекулы каждого гистона (H2A, H2B, H3, H4). Сигналом для метилирования являются модификации гистонов [176]. Ацетилирование по остаткам лизина в N-концевых участках коровых гистонов препятствует H1-зависимой компактизации хроматина за счет нейтрализации положительных зарядов лизина. *Цис*-регуляторные элементы (инсуляторы) препятствуют распространению ацетилирования гистонов (барьер активности хроматина) и переносу РНК-полимеразы II от энхансера к промотору [177, 178]. Метилирование инсулятора способствует транскрипции генов.

Связывание хроматин-ремоделирующего комплекса с ацетилированными гистонами приводит к локальной деконденсации хромосом (хроматиновых доменов) и обуславливает возможность транскрипции. При этом нукleosомная организация хроматина сохраняется. РНК-полимераза II вытесняет из нукleosомы димер H2A/H2B, но после прохождения фермента коровая структура восстанавливается [179]. Транскрибируемые участки ассоциированы с гиперацетилированными гистонами H3 и H4. Однако взаимодействие ацетилированных гистонов H2A и H2B с регуляторными областями ряда генов подавляет их экспрессию. Гистоновые ацетилтрансферазы (HATs) способны ацетилировать и факторы транскрипции (взаимодействие с элонгирующей формой РНК-полимеразы II). При деацетилировании гистонов их «хвосты» связываются с ДНК и блокируют присоединение факторов транскрипции.

Переключение с ацетилирования на метилирование гистона H3 — важное звено регуляции экспрессии. Метилирование гистонов H3 и H4 по различным позициям может способствовать активации хроматина либо препятствовать транскрипции. Как правило, метилирование гистонов — первично, но при участии белка MeCP2 (methyl CpG binding protein 2) метилирование ряда генов обуславливает метилирование гистона H3. Остаток лизина в гистонах может быть моно-, ди- и триметилирован. Гистоновые метилтрансферазы участвуют в убиквитинилировании гистона H2B и взаимодействуют с фактором элонгации. Они играют роль как в метастазировании (EZH2 — enhancer of zeste homolog 2), так и в супрессии опухолей (RIZ1 —

Потенциальные молекулярные маркеры опухолей яичников

Маркер	Биохмическая группа	Тип опухоли (экспрессия, ↑, ↓)	Литературный источник
G-CSF (granulocyte colony stimulating factor)	Цитокин	Доброкачественная опухоль, сывороточный маркер (↑)	[18]
OGP/MUC9 (oviduct glycoprotein)	Гликопротеин	Доброкачественная и пограничные опухоли, ранние стадии рака яичников (↑)	[19]
GLUT 4 (glucose transporter 4)	Транспортный белок	Доброкачественная и пограничные опухоли, рак яичников (↑)	[20]
P-LAP/ IRAP (placental leucine aminopeptidase)	Аминопептидаза	Доброкачественная и пограничные опухоли, рак яичников (↑)	[20]
Mib1/Ki-67 (proliferation related Ki-67 antigen)	Убиквитин-лигаза	Доброкачественная и пограничные опухоли, рак яичников (↑)	[21, 22]
IGF 1 (insulin-like growth factor 1) /соматомедин С	Фактор роста	Доброкачественная и пограничные опухоли, рак яичников (↑)	[23]
IGFBP (IGF-binding protein)	Сигнальный белок	Доброкачественная и пограничные опухоли, рак яичников (↑)	[23]
IRS1 (insulin receptor substrate)	Сигнальный белок	Доброкачественная и пограничные опухоли, рак яичников (↑)	[23]
HNF1β (hepatocyte nuclear factor beta)	Фактор транскрипции	Доброкачественная и пограничные опухоли, светлоклеточный рак яичников (↑)	[24, 25]
GAL4 (galectin 4)	Лектин, гликолипид	Доброкачественная и пограничные опухоли, рак яичников (муцинозный) (↑)	[26]
CDH1/E-кадгерин	Гликопротеин	Доброкачественная опухоли, рак яичников (↓)	[27–29]
MT1/металлотионеин	Рецептор мелатонина	Доброкачественная и пограничные опухоли, Рак яичников и простаты (↑)	[30]
CLA 4/клаудин 4	Сигнальный белок	Доброкачественная и пограничные опухоли, рак яичников и простаты (↑).	[27, 31]
BRCA 1 (breast cancer associated protein 1)	Фактор транскрипции	Доброкачественная и пограничные опухоли, рак яичников и грудной железы (↓)	[32]
MMP-2, MMP-9 (matrix metalloproteinase)	Эндопептидаза	Пограничные опухоли, рак яичников (↑)	[33–35]
GLUT 1 (glucose transporter 1)	Транспортный белок	Пограничные опухоли, рак яичников (↑)	[36, 37]
p21/ WAF1/CIP1 (CDK-interaction protein 1)	Ингибитор CDKs	Пограничные опухоли, рак яичников (серозный) (↓)	[38, 39]
PTEN (phosphatase and tensin homolog)	Фосфатаза	Пограничные и злокачественные опухоли яичников (↓)	[40]
CD24 (small cell lung carcinoma cluster 4 antigen)	Гликопротеин	Пограничные опухоли и рак яичников (↑)	[41, 42]
HER-2/erb B2	Тирозиновая киназа	Пограничные опухоли, рак яичников и молочной железы, маркер в сочетании с EGFR (↑)	[43–45]
NPTX2 (neuronal pentraxin II)	—	Пограничные опухоли, рак яичников (↑)	[23]

Продолжение таблицы

Маркер	Биохимическая группа	Тип опухоли (Экспрессия, ↑, ↓)	Литературный источник
MDM2 (mouse double minute 2)	Фосфопротеин, убиквитинлигаза	Пограничные опухоли, рак яичников (↑)	[46, 39]
SIX 5 (sine oculus homeobox homolog 5)	Фактор транскрипции	Пограничные опухоли, рак яичников (↑)	[47]
HYAL1, HYAL2 (hyaluronidase)	Гиалуронидаза	Пограничные опухоли, рак яичников (↓)	[48]
AGR2 (anterior gradient 2 homology)	–	Пограничные опухоли, рак яичников, сывороточный маркер (↑)	[23]
CKB (creatine-kinase brain)	Креатинкиназа В	Рак яичников, 1-я стадия, сывороточный маркер (↑)	[49]
MSLN/мезотелин	Гликопротеин	Рак яичников, ранние стадии, сывороточный маркер (↑)	[50–52]
DDR1 (discoidin domain receptor 1)	Тирозиновая киназа	Рак яичников, ранние стадии (↑)	[53]
Ep-CAM / TROP1 (epithelial cell adhesion molecule)	Гликопротеин	Рак яичников, ранние стадии (↑)	[53, 42]
TADG15 /матриптаза (tumor associated differentially expressed gene 15 protein)	Сериновая протеаза	Рак яичников, ранние стадии (↑)	[54]
YKL-40 /chitinase 3-like 1 protein	Гликопротеин, гликозилгидролаза	Рак яичников, ранние стадии, сывороточный маркер (↑)	[55]
MUC 1 / DF3 (муцин)	Гликопротеин	Рак яичников, ранние стадии, сывороточный маркер (↑)	[51, 50]
CDX-2 (caudal type homeo box transcription factor 2)	Фактор транскрипции	Рак яичников, ранние стадии (↑)	[56]
HLA-G (HLA-G histocompatibility antigene)	Гликопротеин	Рак яичников, ранние стадии, маркер чувствительности к химиотерапии (↓)	[57, 58]
HMGA 1(high mobility group AT-hook 2)	Фактор транскрипции	Рак яичников, ранние стадии (↑)	[59, 60]
CA 19-9 (cancer antigen)	Гликопротеин	Рак яичников, ранние стадии, сывороточный маркер (↑)	[61]
MIG7 (mitogen inducible gene)	Хемокин	Рак яичников, ранние стадии (↑)	[62]
VERSICAN /версикан	Хондроитинсульфат-протеогликан (лектикан)	Рак яичников, ранние стадии (↑)	[63]
TTR (transthyretin)	Транспортный белок	Рак яичников, ранние стадии, сывороточный маркер совместно с СА-125 (↓)	[64]
ITIH4 (inter-alpha trypsin inhibitor heavy chain 4)	Гликопротеин	Рак яичников, ранние стадии, сывороточный маркер (↓)	[64]

Продолжение таблицы

Маркер	Биохимическая группа	Тип опухоли (экспрессия, ↑, ↓)	Литературный источник
Sat 2 DNA	Сателлитная ДНК	Рак яичников, ранние стадии	[65]
MSI (instability of a single microsatellite marker)	Микросателлиты	Рак яичников, ранние стадии	[66]
M-CSF (macrophage colony stimulating factor)	Цитокин	Рак яичников, ранние стадии, сывороточный маркер, совместно с СА125 (↑)	[67]
EDN (eosinophyl-derived neurotoxin)	РНКза 2 (А-семейство)	Рак яичников, ранние стадии, маркер в сочетании с остеопонтином (в моче) (↑)	[68]
ET1/эндотелин -1	Сигнальный белок	Рак яичников, ранние стадии (↑)	[69]
L4/RPL4 (ribosomal protein L4)	Рибосомный белок	Рак яичников, сывороточный маркер (↑)	[70]
B7-H4/VTCN (V-set domain containing T-cell activation inhibitor)	Сигнальный белок	Рак яичников (эндометриоидный и серозный), ранние стадии, сывороточный маркер в сочетании с СА-125 (↑)	[71]
OVX 1	Гликопротеин	Опухоли прямой кишки, рак яичников и молочной железы, 1-я стадия, сывороточный маркер совместно с СА125 (↑)	[72, 67]
MCP-1 (monocyte hemoattractant protein 1)	Цитокин	Рак яичников, ранние стадии, сывороточный маркер (↑)	[18]
KLK 6/калликреин 6	Сериновая протеаза	Рак яичников и молочной железы, ранние стадии, сывороточный маркер (↑)	[67]
LOT1/ZAC1	Фактор транскрипции	Рак яичников и молочной железы, ранние стадии (↓)	[73, 74]
PROSTASIN/простазин	Сериновая протеаза	Рак яичников и простаты, ранние стадии, сывороточный маркер (↑)	[75, 67, 76]
CLDN 3/клаудин 3	Сигнальный белок	Рак яичников и простаты, ранние стадии(↑)	[27, 75]
S100 A1	Кальций-связывающий белок	Рак яичников (↑)	[27]
AMBП (alpha-1-microglobulin/bikunin)/бикунин	Гликопротеин	Рак яичников, сыворот. маркер (↓)	[77]
АПОЕ/аполипопротеин Е	Аполипопротеин	Рак яичников, сывороточный маркер (↑)	[78]
DAX-1/NROB1 (nuclear receptor subfamily 0, group B, member 1)	Фактор транскрипции	Рак яичников (↑)	[79]
LCN2/липокалин 2	Сигнальный белок	Рак яичников (↑)	[42]
HE4 (human epididimus protein E4)	Гликопротеин	Рак яичников, сывороточный маркер (↑)	[51, 50]
CA 72-4 (TADG 72)	Гликопротеин	Рак яичников, желудка и прямой кишки, сывороточный маркер совместно с СА125 (↑)	[67, 72]
FAS L (Fas-ligande)	Сигнальный белок	Рак яичников (↓)	[80]
JAK 2 (janus kinase 2)	Тирозиновая киназа	Рак яичников (↑)	[81]
SRC (sarcoma viral oncogene homolog)	Тирозиновая киназа	Рак яичников (↑)	[82]

Продолжение таблицы

Маркер	Биохимическая группа	Тип опухоли (экспрессия, ↑, ↓)	Литературный источник
ТР/глиостатин	Тимидиновая фосфорилаза	Рак яичников (↑)	[83]
CCND1/циклин Д1	Сигнальный белок	Рак яичников (↑)	[38]
DOC 2\DAB2 (disabled homolog 2)	Фосфопротеин	Рак яичников (↓)	[42]
ARHI	ГТФаза	Рак яичников (↓)	[84]
MCJ (methylation controlled J-protein)	Сигнальный белок	Рак яичников, маркер устойчивости к химиотерапии (↓)	[85]
LAMA/ламинин	Гликопротеин	Рак яичников (↑)	[42]
STAT (signal transducer and activator of transcription)	Фактор транскрипции	Рак яичников (↑)	[86]
PAX8 (paired box gene 8)	Фактор транскрипции	Рак яичников (↑)	[87]
EEF1A2 (eukaryotic translation elongation factor 1 alpha 2)	Фактор элонгации	Рак яичников (↑)	[88]
GPX-3 (glutathione peroxidase)	Глутатион-пероксидаза	Рак яичников (↑)	[89]
COX- 2 (cyclooxygenase 2)	Циклооксигеназа	Рак яичников (серозные карциномы), маркер устойчивости к химиотерапии (↑)	[90, 91]
GLO I (glyoxalase 1)	Глиоксалаза	Рак яичников (↑)	[72]
SCP1 (cancer/testis antigen)	—	Рак яичников, сывороточный маркер (↑)	[92]
PR	Рецептор прогестерона	Рак яичников (↑)	[93, 94]
НР/гаптоглобин (альфа-субъединица)	Гликопротеин	Рак яичников, сывороточный маркер совместно с СА125 (↑)	[95]
INHBA, INHBB/ингибин А, В	Цитокин	Рак яичников, сывороточный маркер (↓)	[67, 96]
активин	Цитокин	Рак яичников, сывороточный маркер (↑)	[97]
CAL2/калретинин	Тропонин С	Рак яичников (↑)	[98–100]
TF/трансферрин	Транспортный белок	Рак яичников (↑)	[101, 102]
p27 (KIP1)	Ингибитор CDKs	Рак яичников (↓)	[103, 92]
CTNNB1/бета-катенин	Фактор транскрипции	Рак яичников (↑)	[28]
CLU/ кластерин	Аполипопротеин	Рак яичников (↑)	[104, 105]
ABCB1 (ATP-binding cassette, sub-family B (MDR), member 1)	Гликопротеин	Рак яичников, сывороточный маркер совместно с СА125 (↑)	[106]
DPP IV (dipeptidyl-peptidase 4)	Гликопротеин	Рак яичников (↑)	[107]
TIMP1 (tissue inhibitor of metalloproteinase 1)	Ингибитор коллагеназы	Рак яичников, сывороточный маркер (↑)	[108]

Продолжение таблицы

Маркер	Биохимическая группа	Тип опухоли (экспрессия, ↑, ↓)	Литературный источник
MET/c-Met	Тирозиновая киназа	Рак яичников (↑)	[109]
FN1/фибронектин	Гликопротеин	Рак яичников, маркер метастазирования (↑)	[110]
CTNNA1/альфа-катенин	Фактор транскрипции	Рак яичников (↑)	[111]
ASBAP1 (aspecific BCL2 ARE-binding protein)/мембалин 1	Сигнальный белок	Рак яичников (серозный) (↑)	[112]
TRAIL (TNF-related apoptosis inducing ligand)	Цитокин	Рак яичников (↓)	[113, 114]
DR4 (death receptor 4)	Сигнальный белок	Рак яичников (↓)	[115]
AURKA (aurore kinase A) / ВТАК	Серин-треониновая киназа	Рак яичников (↑)	[116]
deltaT Ap73	Ингибитор p 53	Рак яичников (↑)	[117]
MBD2 (methyl-CpG binding domain protein)	Компонент HDAC-комплекса	Рак яичников (↑)	[118]
BIRC5 (baculoviral IAP repeat containing 5)/сурвивин	Ингибитор апоптоза	Рак яичников (↑)	[119, 120]
RASSF1A (Ras association domain family 1)	Ингибитор циклина D1	Рак яичников, сывороточный маркер (↓)	[121]
FOXP3 (forkhead box P3)/скурфин	Фактор транскрипции	Рак яичников (↑)	[122, 123]
IL-6/интерлейкин 6	Цитокин	Рак яичников, сывороточный маркер (↑)	[124]
CDKN2B/p15 INK 4b	Ингибитор CDK	Рак яичников (↓)	[125]
BEXL1(brain expressed X-linked-like 1)/BEX4	Сигнальный белок	Рак яичников (↓)	[126]
14-3-3 σ	Фактор репарации ДНК	Рак яичников (↓)	[127, 128]
UQCRH (ubiquinol-cytochrome C reductase hinge protein)	Редуктаза	Рак яичников (↓)	[129]
APC (adenomatous polyposis coli)	Сигнальный белок	Рак яичников, маркер инвазии (↓)	[29]
DCR1 (decoy receptor 1)	Сигнальный белок	Рак яичников (↓)	[130]
HIC-1 (hypomethylated in cancer)	—	Рак яичников (↓)	[130]
KIT (гомолог вирусного онкогена v-kit)	Рецептор с тирозинкиназной активностью	Гастро-интест.опухоли, лейкоз, рак яичников (муцинозный) (↑)	[131]
C1orf38 (chromosome 1 open reading frame 38)/ICB-1	Сигнальный белок	Рак яичников (↑)	[132]
TIG3 (tazarotene-induced gene)	Регуляторный белок	Рак яичников (↓)	[133]

Продолжение таблицы

Маркер	Биохимическая группа	Тип опухоли (экспрессия, ↑, ↓)	Литературный источник
HLA - DR alpha (human leukocyte antigen)	Гликопротеин	Рак яичников (↓)	[134, 135]
VIL2 (villin2)/эзрин	Сигнальный белок	Рак яичников (↑)	[136]
hTERT (human telomerase reverse transcriptase)	Обратная транскриптаза	Рак яичников (↑)	[137–139]
ARF/P19 (ADF-ribosylation factor)	ГТФаза	Рак яичников (↓)	[140, 141]
OPCML (opioid-binding protein / cell adhesion molecule-like gene)	Опиоидный рецептор	Рак яичников (↓)	[142]
GSTA1 (glutathione S-transferase 1)/амилоид A1	Трансфераза	Рак яичников, сывороточный маркер (↓)	[143]
ITIH2, ITIH3 (inter-alpha trypsin inhibitor heavy chain)	Гликопротеин	Рак яичников, сывороточный маркер (↓)	[144]
hMLH1 (mutL homolog 1)	Фермент репарации	Рак яичников (↓)	[145]
ICAM1 (intracellular adhesion molecule 1)/CD54	Гликопротеин	Рак яичников (↓)	[146]
IGF-1R (insulin-like growth factor 1 receptor)	Тирозинкиназа	Рак яичников (↓)	[23]
18S и 28S-субъед. рибосом. ДНК	Кластеры рибосомальных генов	Рак яичников (↓)	[147]
FGF20 (fibroblast growth factor)	Фактор роста	Рак яичников (эндометриальная аденокарцинома) (↑)	[148]
GSTP 1 (pi-class glutathione S-transferase)	Трансфераза	Рак яичников (эндометриоидный) (↓)	[149, 150]
GD/гликоделин	Липокалин	Рак яичников (серозный) (↓)	[151]
uPA (urokinase plasminogen activator)	Протеаза	Рак яичников (серозный) (↑)	[33]
E2F1	Фактор транскрипции	Рак яичников (серозный) (↑)	[104]
TOP2A (topoisomerase (DNA) II alpha)	Топоизомераза	Рак яичников (серозный) (↑)	[104]
CAS (cellular apoptosis susceptibility protein)	Сигнальный белок	Рак яичников (серозный) (↑)	[152]
MGB 2/липофилин	Сигнальный белок	Рак яичников (серозный), III-я стадия, сывороточный маркер (↑)	[153]
ITGB8/интегрин (бета8-субъединица)	Гликопротеин	Рак яичников, метастазы (↑)	[27, 154]

Окончание таблицы

Маркер	Биохимическая группа	Тип опухоли (экспрессия, ↑, ↓)	Литературный источник
MMP-13/коллагеназа 3	Металлопротеиназа	Рак яичников, III-IV стадии, асцитная жидкость (↑)	[110, 155]
RARB2 (retinoic acid receptor beta 2)	Фактор транскрипции	Рак яичников и молочной железы (↓)	[29]
BARD1 (BRCA1 associated RING domain 1)	Убиквитинлигаза	Рак яичников и молочной железы (↑) (в цитоплазме)	[156]
OPN/остеопонтин	Гликопротеин, хемокин	Рак яичников и молочной железы, сыворот. маркер (↑)	[67, 157]
KLK8, KLK10, KLK11, KLK13, KLK14/калликреины	Сериновые протеазы	Рак яичников и молочной железы (сывороточные маркеры) (↑)	[157–161]
FBLN/фибулин	Гликопротеин	Рак яичников и молочной железы (↑)	[162]
TIE1 (tyrosine kinase with immunoglobulin-like and EGF-like domains)	Тирозиновая киназа	Рак яичников, молочной железы, легких, сывороточный маркер метастазирования (↑)	[163]
ERK 1, ERK 2/MAPK 1, MAPK 2	Протеинкиназы	Различные виды рака (↑)	[164]
AQP1/аквапорин	Транспортный белок	Рак яичников, молочной железы, простаты, прямой кишки и легких, асцитная жидкость (↑)	[165, 166]
ATR (ataxia-telangiectasia-and Rad3-related)	PIK-киназа	Различные виды рака (↓)	[167]
CDKs (cyclin-dependent kinase)	Циклин зависимые киназы	Различные виды рака (↑)	[168]
KRAS/K-ras	ГТФаза	Различные виды рака (↑)	[92]
NBL-2 (numb homolog (Drosophila)-like)	ДНК-повтор	Различные виды рака (↑)	[169]
Rho-GDI (Rho GDP dissociation inhibitor)	Ингибитор	Различные виды рака, маркер метастазирования (↑)	[72]
MYC/c-Myc	Фактор транскрипции	Общий для канцерогенеза (↑)	[170]

retinoblastoma protein-interacting zing finger protein) [180]. ДНК-метилтрансферазам присущи не только каталитические функции: N-концевой домен DNMT1 способен взаимодействовать с HDAC (гистоновыми деацетилазами), Rb (retinoblastoma protein), PCNA (proliferating cell nuclear antigen, белком репликативной вилки) и, таким образом, быть вовлеченным в процесс злокачественной трансформации [175].

На границах хроматиновых доменов находятся сайты связывания с регуляторными белками. Метил-ДНК-связывающие белки, содержащие MBD-

домен (CpG binding domain protein), могут блокировать транскрипцию генов — супрессоров опухолей, узнавая их метилированные промоторы [181]. Для фактора 14-3-3σ, участвующего в процессе репарации ДНК, при карциномах яичников показано метилирование всех 17 CpG-островков [127]. MBD1 при взаимодействии с гистоновой метилтрансферазой обуславливает инактивацию хроматина. MBD4 участвует в репарации ДНК, а нарушение его функций способствует опухолеобразованию. Повышение экспрессии MBD2 соотносится с его гипометилированием и прогрессией рака яични-

ков [118, 119], но при раке прямой кишки наблюдается обратная зависимость [182]. Модуляция структуры и пространственной организации хроматина позволяет контролировать процессы репликации, рекомбинации, репарации и транскрипции. Снижение уровня метилирования ДНК в раковых клетках коррелирует с хромосомной нестабильностью. Количество aberrаций в хроматине лежит в основе прогноза развития рака и перспективы клинической диагностики ранних стадий [183].

Изменения в метилировании при развитии новообразований могут быть найдены задолго, иногда за год до выявления малигнизации другими методами. Для определения наборов онкоспецифичных генов освоено новый биоинформационный метод анализа микрочипов. Этот тип микрочипов — RST (Restriction Site Tagged) [17] позволяет проводить скрининг практически всех CpG-островков и большинства генов при условии использования (помимо *NotI*) комбинации таких рестриктаз, как *XmaIII*, *SalI*, *XhoI*. Благодаря применению рестриктазы *Sau3AI* зонд содержит лишь небольшие фрагменты, гомологичные последовательностям *NotI*-клонов на микрочипах, что существенно уменьшает затраты и расширяет сферу применения микрочипов. Метилирование цитозина в CpG-островках препятствует узнаванию его рестриктазой *NotI*, и в зонде этот локус будет отсутствовать полностью или частично. Результаты гибридизации флуоресцентно меченных зондов с пробами анализируют при помощи специально разработанных компьютерных программ и они демонстрируют отличия на молекулярном уровне обширного спектра образцов опухолей по сравнению с нормой. Использование *NotI*-микрочипов дает возможность определить делеции, амплификации и эпигенетическое метилирование генов одновременно [184], что позволит ускорить поиск маркеров на ранних стадиях развития опухолевого процесса.

Маркеры ранней диагностики опухолей яичников. В таблице представлены потенциальные маркеры доброкачественных и пограничных опухолей яичников: G-CSF является цитокином [18], OGP важен для гамето- и эмбриогенеза [19], GLUT-4 регулирует уровень глюкозы [20], P-LAP отвечает за обмен аминокислот [20], Ki-67 участвует в перестройках хроматина в интерфазе клеточного цикла [21, 22]. Увеличение экспрессии этих генов ведет к изменению гомеостаза в клетке и стимулирует процесс роста. Для транскрипцион-

ного фактора BRCA1 показано снижение уровня экспрессии от доброкачественных опухолей к злокачественным [32].

Особый интерес представляют пограничные опухоли. Из таблицы видно, что зачастую молекулярные маркеры для пограничных опухолей адекватны таковым для ранних стадий злокачественных. Гены, экспрессия которых резко изменяется в таких опухолях относительно нормы, вовлечены в контроль ключевых сигнальных путей клетки. Среди них представлены рецепторы ростовых факторов, опухолевые супрессоры и их ингибиторы. Выявление подобных маркеров при помощи современного арсенала методов молекулярной биологии трудно переоценить, особенно если они тестируются в биологических жидкостях организма. Для ранней диагностики рака яичников в качестве молекулярных онкомаркеров предложена панель антигенов [70]. По данным Лу и соавт. [75], комплексная оценка маркеров (CLDN3, MUC1, VEGF, CA125) позволила диагностировать опухоли яичников с вероятностью более 99 %. В данном случае использовали небольшое количество базовых маркеров, однако современные методы позволяют при необходимости оперативно оценить значительную выборку перспективных в этом отношении генов/белков, в которую могут входить и второстепенные маркеры.

Характерным для опухолей яичников является повышение уровня экспрессии *TADG-15* на первой стадии рака яичников и снижение его по мере прогрессии опухоли [54]. При канцерогенезе показаны увеличение теломеразной активности, в частности, в серозных карциномах яичников, и связь активации *hTERT* с высокой микросателлитной нестабильностью [185, 186]. Выявлена разница в экспрессии рибосомных генов для пограничных и злокачественных опухолей [187] и гиперметилирование GC-богатых кластеров рибосомных генов [147]. При раке яичников отмечен высокий уровень соматических митохондриальных мутаций, например, для участка ДНК, кодирующего 12S и 16S рНК [188]. Показано отличие в мутациях *Ras* в пограничных опухолях и при раке яичников. Многие гены — потенциальные маркеры рака яичников экспрессируются под контролем цитокинов, тогда как и сами цитокины можно использовать для оценки степени малигнизации в разных комбинациях, в том числе совместно с CA125 [18, 189].

Для *BRCA1* при раке яичников показано изме-

ломеразы, активность которой коррелирует с клинической стадией заболевания [191]. В регуляцию теломеразной активности при раке яичников вовлечен JNK (c-jun-terminal kinase) сигнальный путь. В hTERT (каталитический компонент теломеразы) находятся центры связывания для ряда транскрипционных факторов, включая с-тус, и гормональных рецепторов, таких как рецепторы прогестерона (PR) и эстрогена (ER). Экспрессия последнего часто повышена при раке яичников. При раке яичников ER в эндометриальных и эндометриоидных клетках может быть активирован MEKK1, по-видимому, через p38/JNK сигнальные пути [192]. ER также может быть активирован через K-Ras-зависимый каскад вследствие фосфорилирования ER Erk. Активация K-Ras часто отмечается в карциномах яичников [193]. ER взаимодействует с онкогеном яичников AIB1 (amplified in breast cancer 1), что приводит к ацетилированию коровых гистонов и активации экспрессии генов, участвующих в регуляции антиапоптоза, иммортализации, ангиогенеза и инвазии. При связывании же BRCA1 (продукт гена — супрессора опухоли) с ER деацетилирование гистонов блокирует экспрессию перечисленных выше генов.

Таким образом, ER может выступать в роли сигнала, который стимулирует процесс онкогенеза, либо угнетает его, что наблюдается в случае взаимодействия с BRCA1.

Схема основных онкогенных сигнальных путей, лежащих в основе рака яичников, представлена на рисунке. Отмеченное выше увеличение экспрессии онкогенов *AIB1*, *Src*, *Ras*, приведенных в таблице протоонкобелков IGF-1R и EGFR, а также инактивация таких генов — супрессоров опухолей, как *BRCA1*, *PTEN*, *p53*, при раке яичников приводят к активации сигнальных путей, включая PI3K/Akt/PTEN, MAPK/ER α , JNK/p38/hTERT, Wnt/ β -катенин/Tcf [28], Jak/STAT3 [81], IGF-1/IGF-1R [190]. Следует отметить и ряд других участвующих в сигнальных путях продуктов протоонкогенов: JAK2 [81], β -катенин [28], фактор роста фибробластов FGF20 [148], а также супрессоры опухолей (бикунин [77], BEXL1/BEX4 [126], эзрин [136], OPCML [142]) с измененной экспрессией при раке яичников. В активации каскадов способны участвовать и такие сигнальные молекулы, как гормоны, активаторы транскрипции, митогенные факторы роста, играющие важную роль в развитии рака яичников.

Изменение уровня экспрессии любого из компонентов сигнальных каскадов может иметь значение для определения терапевтических подходов при раке яичников. В связи с этим протеомное профилирование при помощи микрочипов, позволяющее проанализировать активацию сигнальных путей малигнизации, приобретает особо важное значение, поскольку дает возможность определить посттрансляционные модификации, такие как фосфорилирование, что невозможно оценить с помощью геномных микрочипов. При раке яичников, обнаруженном у 70 % пациентов на стадии метастазирования, предложено было использовать различия в степени фосфорилирования сигнальных белков из первичных и метастазированных опухолей для выявления фенотипических вариаций с последующим подбором специфических ингибиторов киназ в качестве терапевтических средств. Оказалось, что подобные различия определяются в большинстве случаев экспрессией фосфорилированной формы трансмембранной рецепторной тирозиновой киназы c-kit, что коррелирует с поздними стадиями и резистентностью к химиотерапии при серозных карциномах яичников [194].

Особый интерес представляет соотнесение гистологического типа опухолей с изменениями на молекулярном уровне. Отдельно взятые компоненты сигнальных путей, для которых обнаружены характерные изменения в определенных типах/стадиях опухолей яичников, предложено было применять в качестве маркеров. Для светлоклеточного рака яичников в качестве маркера в работе [25] использован HNF-1 β . В серозных и эндометриальных карциномах отмечены мутации (дисфункции) *BRCA1* и *BRCA2*, а также более высокий уровень экспрессии *B7-H4*, чем в муцинозных [71]. На ранних стадиях в серозных карциномах по сравнению с аденомами и пограничными опухолями в большей степени активируется RAS-RAF (MAPK) сигнальный путь вследствие мутаций в *KRAS* и *BRAF*. В эндометриальных карциномах на ранних стадиях выявлены мутации *CTNNB1*. В муцинозных карциномах отмечена мутация *KRAS* [195] и повышение экспрессии *GALA* (galectin 4) по сравнению с доброкачественными и пограничными опухолями [26]. В качестве маркеров для серозных карцином яичников следует выделить циклооксигеназу 2 [90], активатор плазминогена [33], топоизомеразу II α [97, 104], фактор транскрипции E2F1 [104] и липофилин C [153]. Уровень транс-

крипции транстиретина падает при раке яичников и при раке толстой кишки, но для его цистеинилированной и глутатионилированной форм резкое уменьшение экспрессии характерно только при раке яичников [64].

Контроль специфичности онкомаркеров предполагает их сравнение не только с нормой, но и с доброкачественными опухолями, а также с заболеваниями, не связанными с малигнизацией. Некоторые сывороточные маркеры рака яичников (транстиретин, аполипопротеин А, амилоид А1) продуцируются печенью при воспалительных процессах и при системном ответе организма на развитие злокачественного новообразования [143], что необходимо учитывать при диагнозе.

Заклучение. Для успешного применения в диагностике онкомаркеры должны отвечать определенным критериям: продуцироваться/экспрессироваться злокачественными клетками в количествах, отличных от нормы; являться органоспецифичными; в высоких концентрациях детектироваться в биологических жидкостях. Концентрация маркера должна коррелировать с размером опухоли, стадией заболевания, прогнозом и эффектом лечения. Зачастую использование различных методик приводит к принципиально несхожим выборкам генов, уровень экспрессии которых изменяется при данной патологии. Далеко не всегда предполагаемый маркер можно выявить в физиологических жидкостях пациента. К сожалению, используемые в медицинской практике единичные маркеры ввиду недостаточной специфичности помогают диагностировать только часть опухолей.

В настоящее время все больше внимания уделяется изучению доброкачественных и пограничных опухолей яичников. Поскольку метилирование предшествует генетическим изменениям при раке, то его оценка может стать определяющей для ранней диагностики, что позволит обнаружить трансформированные клетки задолго до проявления клинических симптомов. Несомненно, важно и четкое соотнесение гистологических типов опухолей с соответствующими генетическими и эпигенетическими изменениями.

Рак яичников объединяет группу неоплазий и отличается особой агрессивностью, что затрудняет лечение и требует комплексного подхода [196]. При разработке препаратов для онкотерапии акцент смещается с точечных мишеней на нетоксичные агенты широкого спектра действия: ингибито-

ры тирозинных киназ, ингибиторы ангиогенеза, регуляторы баланса цитокинов [197]. Ряд генов — маркеров злокачественных опухолей яичников является объектом разработки терапии, например, *HNF1β* и *HER2* [24, 44]. Новые направления в диагностике и лечении рака базируются на понимании его молекулярных механизмов, в частности, особенностей функционирования сигнальных путей. При терапии с использованием ингибиторов ДНК-метилтрансфераз необходимо учитывать в качестве возможного побочного эффекта гипометилирование и активацию генов, связанных с метастазированием [175]. По результатам клинических испытаний представляется перспективным использование онколитических вирусов, РНК-интерференции и РНКаз [198—200].

В будущем использование единичных клинических факторов в качестве маркеров уступит место системным подходам, включающие множественные факторы, такие как молекулярные и генетические маркеры.

Технология микрочипов при ее усовершенствовании (*NotI*-микрочипы представляются в настоящий момент наиболее перспективными) и стандартизации позволит выявлять различные комбинации прогностических факторов и может быть применена для диагностики с использованием скрининга и сравнения генетических и эпигенетических изменений, экспрессии на уровне генов и на уровне белков. Потенциально это даст возможность диагностировать определенный тип рака и устанавливать его стадии, в том числе и ранние, прогнозировать развитие опухолей и выживание пациентов, определять стратегии терапевтического вмешательства и оценивать ответ на это вмешательство, выявляя возможные молекулярные мишени для терапии рака яичников.

V. V. Gordiyuk, E. V. Simonchuk, E. V. Kohanevitch,
G. A. Vakulenko, E. P. Manzhura

Molecular biomarkers: new approaches in ovarian cancer diagnosis

Summary

The formation of tumors is associated with accumulation of different genetic and epigenetic changes. The current paper summarizes the recent data on molecular markers of human ovarian cancer as well as provides the analysis of the contribution of epigenetic markers for early cancer detection. We examined the significance of changes in signaling pathways in ovarian cancer to identify possible oncomarkers. Monitoring of gene and protein multiple changes has a powerful potential for selection of sets of multiple molecular markers for correct diagnostic and prognostic clinical outcome of ovarian cancer.

Keywords: ovarian tumor, early diagnostic of cancer, epigenetic markers, tumor suppressor, *Not1*-microchips.

В. В. Гордіюк, Е. В. Симончук, Е. В. Коханевич,
Г. А. Вакуленко, Д. Д. Угрин, Е. П. Манжура

Молекулярні біомаркери. Нові підходи до діагностики раку яєчників

Резюме

Процес виникнення пухлин пов'язаний з накопиченням різних генетичних та епігенетичних змін. В огляді підсумовано відомі дані щодо молекулярних маркерів пухлин яєчників, отримані завдяки розвитку сучасних технологій, та проаналізовано роль епігенетичних маркерів у ранній діагностиці раку. Особливості функціонування сигнальних шляхів розглянуто в контексті пошуку вірогідних онкомаркерів. Відмічено значення комплексної оцінки молекулярних змін для коректного діагнозу і прогнозування розвитку раку яєчників.

Ключові слова: пухлини яєчників, рання діагностика раку, епігенетичні маркери, супресори пухлин, *Not1*-мікрочіпи.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Баталова Г. Ю., Новикова Е. Г. Современные представления о пограничных опухолях яичников // *Вопр. онкологии.*—2005.—51, № 2.—С. 173—181
2. Коханевич Е. В., Вакуленко Г. А., Клеветенко М. П., Симончук Е. В., Судомо И. А., Суменко В. В. Злокачественные опухоли яичников: проблемы диагностики // *Здоровье женщины.*—2004.—2, № 18.—С. 202—215.
3. Трофимова М. Н., Никитин А. Ю. Рак яичников: морфогенез, патогенез, экспериментальное воспроизведение // *Вопр. онкологии.*—2004.—50, № 4.—С. 387—398.
4. Щетина В. В., Зыкина Б. И. Лучевая диагностика опухолей и опухолевидных образований яичников.—М.: Реальное время, 2005.—112 с.
5. Лактионов К. К., Давыдов М. И., Полоцкий Б. Е. Прогностические и предсказывающие факторы у больных немелкоклеточным раком легкого // *Практ. онкология.*—2006.—7, № 3.—С. 145—153.
6. Crombach G., Zippel H. H., Wurz H. Experiences with CA 125, a tumor marker for malignant epithelial ovarian tumors // *Geburtshilfe Frauenheilkd.*—1985.—45.—P. 205—212.
7. Panidis D., Vlassis G., Matalliotakis J., Skiadopoulos S., Kalogeropoulos A. Serum levels of the oncofetal antigens CA-125, CA 19-9 and CA 15-3 in patients with endometriosis // *J. Endocrinol. Invest.*—1988.—11.—P. 801—804.
8. Гриневич Ю. А., Югринова Л. Г., Свиницкий В. С. Роль СА 125 в диагностике и мониторинге рака яичников // *Журн. сучас. лікаря. Мистецтво лікування.*—2005.—17, № 5.—С. 83—86.
9. Negm R., Verma M., Srivastava S. The promise the biomarkers in cancer screening and detection // *Trends Mol. Med.*—2002.—8.—P. 288—293.
10. Zohbauer-Muller S., Minna J. D., Gazdar A. F. Molecular pathogenesis of lung cancer // *Annu. Rev. Physiol.*—2002.—64.—P. 681—708.
11. Jazaeri A. A., Lu K., Schmandt R., Harris C. P., Rao P. H., Sotiriou C., Chandramouli G. V., Gershenson D. M., Liu E. T. Molecular determinants of tumor differentiation in papillary serous ovarian carcinoma // *Mol. Carcinog.*—2003.—36.—P. 53—59.
12. van't Veer L. J., Dai H., van de Vijver M. J. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer // *Nature.*—1999.—415.—P. 530—536.
13. Hedenfalk I., Duggan D., Chen I. Gene-expression profiles in hereditary breast cancer // *New Eng. J. Med.*—2001.—344.—P. 539—548.
14. Golub T. R., Slonim D. K., Tamayo P., Huard C., Gaasenbeek M., Mesirov J. P., Coller H., Loh M. I., Downing J. R., Caligiuri M. A., Bloomfield C. D., Lander E. S. Molecular classification of cancer: class discovery and class prediction by gene expression monitoring // *Science.*—1999.—286.—P. 531—537.
15. Фролов А. Е., Годвин Э. К., Фаворова О. О. Анализ дифференциальной экспрессии генов на ДНК-микрочипах и его применение в молекулярной онкологии // *Молекуляр. биология.*—2003.—37, № 4.—С. 573—584.
16. Гаахно С. С., Корнелюк А. І. Мікроаррей: огляд технології та аналіз даних // *Укр. біохім. журн.*—2004.—76, № 2.—С. 5—19.
17. Li J., Protopopov A., Wang F., Senchenko V., Petushkov V., Vorontsova O., Petrenko L., Zabarovska V., Muravenko O., Braga E., Kisselev L., Lerman M. I., Kashuba V., Klein G., Ernberg I., Wahlestedt C., Zabarovsky E. R. *Not1* subtraction and *Not1*-specific microarrays to detect copy number and methylation changes in whole genomes // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—2002.—99.—P. 10724—10729.
18. Gorelik E., Landsittel D. P., Marrangoni A. M., Modugno F., Velikokhatnaya L., Winans M. T., Bigbee W. L., Herberman R. B., Lokshin A. E. Multiplexed immunobead-based cytokine profiling for early detection of ovarian cancer // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*—2005.—14.—P. 981—987.
19. Woo M. M., Gilks C. B., Verhage H. G., Longacre T. A., Leung P. C., Auersperg N. Oviductal glycoprotein, a new differentiation-based indicator present in early ovarian epithelial neoplasia and cortical inclusion cysts // *Gynecol. Oncol.*—2004.—93.—P. 315—319.
20. Shibata K., Kajiyama H., Mizokami Y., Ino K., Nomura S., Mizutani S., Terauchi M., Kikkawa F. Placental leucine aminopeptidase (P-LAP) and glucose transporter 4 (GLUT4) expression in benign, borderline, and malignant ovarian epithelia // *Gynecol. Oncol.*—2005.—98.—P. 11—18.
21. Darai E., Walker-Combruzze F., Dauge-Geoffroy M. C., Vincent Y., Feldmann G., Madelenat P., Scaozec J. Y. Ki 67 expression in 35 borderline ovarian tumours: relations with clinicopathologic parameters and ploidy // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*—1998.—76.—P. 175—180.
22. Kuhn W., Marx D., Meidel A., Fattahi-Meibodi A., Korabjowska M., Ruschenburg I., Droese M., Schauer A., Meden H. Borderline tumors of the ovary: a clinico-pathologic and immunohistochemical study of 54 cases // *J. Obstet. Gynaecol. Res.*—1998.—24.—P. 437—445.
23. Warrenfeltz S., Pavlik S., Datta S., Kraemer E. T., Benigno B., McDonald I. F. Gene expression profiling of epithelial ovarian tumors correlated with malignant potential // *Mol. Cancer.*—2004.—7.—P. 3—27.
24. Tsuchiya A., Sakamoto M., Yasuda J., Chuma M., Ohta T., Ohki M., Yasugi T., Taketani Y., Hirohashi S. Expression profiling in ovarian clear cell carcinoma: identification of hepatocyte nuclear factor-1 beta as a molecular marker and a possible molecular target for therapy of ovarian clear cell carcinoma // *Amer. J. Pathol.*—2003.—163.—P. 2503—2512.
25. Kato N., Sasou S., Motoyama T. Expression of hepatocyte nuclear factor-1beta (HNF-1beta) in clear cell tumors and endometriosis of the ovary // *Mod. Pathol.*—2006.—19.—P. 83—89.
26. Heinzelmann-Schwarz V. A., Gardiner-Garden M., Henshall S. M., Scurry J. P., Scolyer R. A., Smith A. N., Bali A.,

- Vanden Bergh P., Baron-Hay S., Scott C., Fink D., Hacker N. F., Sutherland R. L., O'Brien P. M. A distinct molecular profile associated with mucinous epithelial ovarian cancer // *Br. J. Cancer.*—2006.—94.—P. 904—913.
27. Hibbs K., Scubitz K. M., Pambuccian S. E., Casey R. C., Burlison K. M., Oegema T. R., Thiele I. I., Grindle S. M., Bliss R. L., Scubitz A. P. Differential gene expression in ovarian carcinoma: identification of potential biomarkers // *Amer. J. Pathol.*—2004.—165.—P. 397—414.
 28. Marques F. R., Fonsechi-Carvasan G. A., De Angelo Andrade L. A., Bottcher-Luiz F. Immunohistochemical patterns for alpha- and beta-catenin, E- and N-cadherin expression in ovarian epithelial tumors // *Gynecol. Oncol.*—2004.—94.—P. 16—24.
 29. Makarla P. B., Saboorian M. H., Ashfaq R., Toyooka K. O., Toyooka S., Minna J. D., Gazdar A. F., Schorge J. O. Promoter hypermethylation profile of ovarian epithelial neoplasms // *Clin. Cancer Res.*—2005.—11.—P. 5365—5369.
 30. Tan Y., Sinniah R., Bay B. H., Singh G. Metallothionein expression and nuclear size in benign, borderline, and malignant serous ovarian tumors // *J. Pathol.*—1999.—189.—P. 60—65.
 31. Rangel L. B., Agarwal R., D'Souza T., Pizer E. S., Alo P. L., Lancaster W. D., Gregoire L., Schwartz D. R., Cho K. R., Morin P. J. Tight junction proteins claudin-3 and claudin-4 are frequently overexpressed in ovarian cancer but not in ovarian cystadenomas // *Clin. Cancer Res.*—2003.—9.—P. 2567—2575.
 32. Wang C., Horiuchi A., Imai T., Ohira S., Itoh K., Nikaido T., Katsuyama Y., Konishi I. Expression of BRCA1 protein in benign, borderline, and malignant epithelial ovarian neoplasms and its relationship to methylation and allelic loss of the BRCA1 gene // *J. Pathol.*—2004.—202.—P. 215—223.
 33. Murthi P., Barker G., Nowell C. J., Rice G. E., Baker M. S., Kalionis B., Quinn M. A. Plasminogen fragmentation and increased production of extracellular matrix-degrading proteinases are associated with serous epithelial ovarian cancer progression // *Gynecol. Oncol.*—2004.—92.—P. 80—88.
 34. Sood A. K., Fletcher M. S., Coffin J. E., Yang M., Seftor E. A., Gruman L. M., Gershenson D. M., Hendrix M. J. Functional role of matrix metalloproteinases in ovarian tumor cell plasticity // *Amer. J. Obstet. Gynecol.*—2004.—190.—P. 899—909.
 35. Torng P. L., Mao T. L., Chan W. Y., Huang S. C., Lin C. T. Prognostic significance of stromal metalloproteinase-2 in ovarian adenocarcinoma and its relation to carcinoma progression // *Gynecol. Oncol.*—2004.—92.—P. 559—567.
 36. Cantuaria G., Magalhaes A., Penalver M., Angioli R., Braunschweiger P., Gomez-Marin O., Kanhoush R., Gomez-Fernandez C., Nadji M. Expression of GLUT-1 glucose transporter in borderline and malignant epithelial tumors of the ovary // *Gynecol. Oncol.*—2000.—79.—P. 33—37.
 37. Rudlowski C., Moser M., Becker A. J., Rath W., Buttner R., Schroder W., Schurmann A. GLUT1 mRNA and protein expression in ovarian borderline tumors and cancer // *Oncology.*—2004.—66.—P. 404—410.
 38. Bali A., O'Brien M., Edwards L. S., Sutherland R. L., Hacker N. F., Henshall S. M. Cyclin D1, p53, and p21Waf1/Cip1 expression is predictive of poor clinical outcome in serous epithelial ovarian cancer // *Clin. Cancer Res.*—2004.—10.—P. 5168—5177.
 39. Palazzo J. P., Monzon F., Burke M., Hyslop T., Dunton C., Barusevicius A., Capuzzi D., Kovatich A. J. Overexpression of p21WAF1/CIP1 and MDM2 characterizes serous borderline ovarian tumors // *Hum. Pathol.*—2000.—31.—P. 698—704.
 40. Lee J. S., Choi Y. D., Choi C., Lee M. C., Park C. S., Min K. W. Expression of PTEN in ovarian epithelial tumors and its relation to tumor behavior and growth // *Anal. Quant. Cytol. Histol.*—2005.—27.—P. 202—210.
 41. Kristiansen G., Denkert C., Schluns K., Dahl E., Pilarsky C., Hauptmann S. CD24 is expressed in ovarian cancer and is a new independent prognostic marker of patient survival // *Amer. J. Pathol.*—2002.—161.—P. 1215—1221.
 42. Santin A. D., Zhan F., Bellone S., Palmieri M., Cane S., Bignotti E., Anfossi S., Gokden M., Dunn D., Roman J. J., O'Brien T. J., Tian E., Cannon M. J., Shaughnessy J. Jr., Pecorelli S. Gene expression profiles in primary ovarian serous papillary tumors and normal ovarian epithelium: identification of candidate molecular markers for ovarian cancer diagnosis and therapy // *Int. J. Cancer.*—2004.—112.—P. 14—25.
 43. Nielsen J. S., Jakobsen E., Holund B., Bertelsen K., Jakobsen A. Prognostic significance of p53, Her-2, and EGFR overexpression in borderline and epithelial ovarian cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer.*—2004.—14.—P. 1086—1096.
 44. Takai N., Jain A., Kawamata N., Popovicu L. M., Said J. W., Whittaker S., Miyakawa I., Agus D. B., Koeffler H. P. 2C4, a monoclonal antibody against HER2, disrupts the HER kinase signaling pathway and inhibits ovarian carcinoma cell growth // *Cancer.*—2005.—104.—P. 2701—2708.
 45. Pinto D., Pereira D., Portela C., da Silva J. L., Lopes C., Medeiros R. The influence of HER2 genotypes as molecular markers in ovarian cancer outcome // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*—2005.—335.—P. 1173—1178.
 46. Tanner B., Hengstler J. G., Laubscher S., Meinert R., Oesch F., Weikel W., Knapstein P. G., Becker R. mdm 2 mRNA expression is associated with survival in ovarian cancer // *Int. J. Cancer.*—1997.—74.—P. 438—442.
 47. Winchester C., Robertson S., MacLeod T., Johnson K., Thomas M. Expression of a homeobox gene (SIX5) in borderline ovarian tumors // *J. Clin. Pathol.*—2000.—53.—P. 212—217.
 48. Tuukkanen H., Anttila M., Kosma V. M., Yla-Herttuala S., Heinonen S., Kuronen A., Juhola M., Tammi R., Tammi M., Mannermaa A. Genetic alterations in the peritumoral stromal cells of malignant and borderline epithelial ovarian tumors as indicated by allelic imbalance on chromosome 3p // *Int. J. Cancer.*—2004.—109.—P. 247—252.
 49. Huddleston H. G., Wong K. K., Welch W. R., Berkowitz R. S., Mok S. C. Clinical applications of microarray technology: creatine kinase B is an up-regulated gene in epithelial ovarian cancer and shows promise as a serum marker // *Gynecol. Oncol.*—2005.—96.—P. 77—83.
 50. Urban N., McIntosh M. W., Andersen M., Karlan B. Y. Ovarian cancer screening // *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.*—2003.—17.—P. 989—1005.
 51. Drapkin R., Crum C. P., Hecht J. L. Expression of candidate tumor markers in ovarian carcinoma and benign ovary: evidence for a link between epithelial phenotype and neoplasia // *Hum. Pathol.*—2004.—35.—P. 1014—1021.
 52. Breidenbach M., Rein D. T., Everts M. Mesothelin-mediated targeting of adenoviral vectors for ovarian cancer gene therapy // *Gene Ther.*—2005.—12.—P. 187—193.
 53. Heinzlmann-Schwarz V. A., Gardiner-Garden M., Henshall S. M., Scurry J., Scolyer R. A., Davies M. J., Heinzlmann M., Kalish L. H., Bali A., Kench J. G., Edwards L. S., Vanden Bergh P. M., Hacker N. F., Sutherland R. L., O'Brien P. M. Overexpression of the cell adhesion molecules DDR1,

- Claudin 3, and Ep-CAM in metaplastic ovarian epithelium and ovarian cancer // *Clin. Cancer Res.*—2004.—10.—P. 4427—4436.
54. Tanimoto H., Shigemasa K., Tian X., Gu L., Beard J. B., Sawasaki T., O'Brien T. J. Transmembrane serine protease TADG-15 (ST14/Matriptase/MT-SPI): expression and prognostic value in ovarian cancer // *Br. J. Cancer.*—2005.—92.—P. 278—283.
 55. Dupont J., Tanwar M. K., Thaler H. T., Fleisher M., Kauff N., Hensley M. L., Sabbatini P., Anderson S., Aghajanian C., Holland E. C., Spriggs D. R. Early detection and prognosis of ovarian cancer using serum YKL-40 // *J. Clin. Oncol.*—2004.—22.—P. 3330—3339.
 56. Raspollini M. R., Amunni G., Villanucci A., Baroni G., Taddei A., Taddei G. L. Utility of CDX-2 in distinguishing between primary and secondary (intestinal) mucinous ovarian carcinoma: an immunohistochemical comparison of 43 cases // *Appl. Immunohistochem. Mol. Morphol.*—2004.—12.—P. 127—131.
 57. Singer G., Rebmann V., Chen Y. C., Liu H. T., Ali S. Z., Reinsberg J., McMaster M. T., Pfeiffer K., Chan D. W., Wardelmann E., Grosse-Wilde H., Cheng C. C., Kurman R. J., Shih Ie. M. HLA-G is a potential tumor marker in malignant ascites // *Clin. Cancer Res.*—2003.—9.—P. 4460—4464.
 58. Davidson B., Elstrand M. B., McMaster M. T., Berner A., Kurman R. J., Risberg B., Trope C. G., Shih Ie. M. HLA-G expression in effusions is a possible marker of tumor susceptibility to chemotherapy in ovarian carcinoma // *Gynecol. Oncol.*—2005.—96.—P. 42—47.
 59. Peters D. G., Kudla D. M., Deloia J. A., Chu T. J., Fairfull L., Edwards R. P., Ferrell R. E. Comparative gene expression analysis of ovarian carcinoma and normal ovarian epithelium by serial analysis of gene expression // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*—2005.—14.—P. 1717—1723.
 60. Masciullo V., Baldassarre G., Pentimalli F., Berlingieri M. T., Boccia A., Chiappetta G., Palazzo J., Manfioletti G., Giaccotti V., Viglietto G., Scambia G., Fusco A. HMG1 protein over-expression is a frequent feature of epithelial ovarian carcinomas // *Carcinogenesis.*—2003.—24.—P. 1191—1198.
 61. Muramatsu T., Mukai M., Sato S., Tajima T., Nagase E., Ikeda M., Goya K., Shida M., Hirasawa T., Murakami M., Shinozuka T. Clinical usefulness of serum and immunohistochemical markers in patients with stage Ia and Ic ovarian cancer // *Oncol. Rep.*—2005.—14.—P. 861—865.
 62. Phillips T. M., Lindsey J. S. Carcinoma cell specific Mig-7: new potential marker for circulating and migrating cancer cell // *Oncol. Rep.*—2005.—13.—P. 37—44.
 63. Voutilainen K., Anttila M., Sillanpaa S., Tammi R., Tammi M., Saarikoski S. V., Kosma V. M. Versican in epithelial ovarian cancer; relation to hyaluronan, clinicopathological factors and prognosis // *Int. J. Cancer.*—2003.—107.—P. 359—364.
 64. Fung E. T., Gavin E. Analysis of mass spectrometry profiles of the serum proteome // *Clin. Chem.*—2005.—51.—P. 130—139.
 65. Widschwendter M., Jiang G., Woods C., Muller H. M., Fiegl H., Goebel G., Marth C., Muller-Holzner E., Zeimet A. G., Laird P. W., Ehrlich M. DNA hypomethylation and ovarian cancer biology // *Cancer Res.*—2004.—64.—P. 4472—4480.
 66. Dellas A., Puhl A., Schraml P., Thomke S. E., Ruschoff J., Mihatsch M. J., Moch H. Molecular and clinicopathological analysis of ovarian carcinomas with and without microsatellite instability // *Anticancer Res.*—2004.—24.—P. 361—369.
 67. Jacobs I. J., Menon U. Progress and challenges in screening for early detection of ovarian cancer // *Mol. Cell Proteomics.*—2004.—3.—P. 355—366.
 68. Ye B., Skates S. J., Mok S. C., Horick N. K. Proteomic-based discovery and characterization of glycosylated eosinophil-derived neurotoxin and COOH-terminal osteopontin fragments for ovarian cancer in urine // *Clin. Cancer Res.*—2006.—12.—P. 432—441.
 69. Rosano L., Spinella F., Di Castro V. Endothelin-1 promotes epithelial-to-mesenchymal transition in human ovarian cancer cells // *Cancer Res.*—2005.—65.—P. 11649—11657.
 70. Chatterjee M., Mohapatra S., Ionan A. Diagnostic markers of ovarian cancer by high throughput antigen cloning and detection on arrays // *Cancer Res.*—2006.—15.—P. 1181—1190.
 71. Simon I., Zhuo S., Corral L., Diamandis E. P., Sarno M. J., Wolfert R. L., Kim N. W. B7-h4 is a novel membrane-bound protein and a candidate serum and tissue biomarker for ovarian cancer // *Cancer Res.*—2006.—66.—P. 1570—1575.
 72. Rapkiewicz A. V., Espina V., Petricoin E. F., Liotta L. A. Biomarkers of ovarian tumors // *Eur. J. Cancer.*—2004.—17.—P. 2604—2612.
 73. Abdollahi A., Pisarcik D., Roberts D., Weinstein J., Cairns P., Hamilton T. C. LOT1 (PLAGL1/ZAC1), the candidate tumor suppressor gene at chromosome 6q24-25, is epigenetically regulated in cancer // *J. Biol. Chem.*—2003.—278.—P. 6041—6049.
 74. Kamikihara T., Arima T., Kato K., Matsuda T., Kato H., Douchi T., Nagata G., Nakao M., Wake N. Epigenetic silencing of the imprinted gene ZAC by DNA methylation is an early event in the progression of human ovarian cancer // *Int. J. Cancer.*—2005.—115.—P. 690—700.
 75. Lu K. H., Patterson A. P., Wang L., Marquez R. T., Atkinson E. N., Baggerly K. A., Ramoth L. R., Rosen D. G., Liu J., Hellstrom I., Smith D., Hartmann L., Fishman D., Berchuck A., Schmandt R., Whitaker R., Gershenson D. M., Mills G. B., Bast R. C. Selection of potential markers for epithelial ovarian cancer with gene expression arrays and recursive descent partition analysis // *Clin. Cancer Res.*—2004.—10.—P. 3291—3300.
 76. Mok S. C., Chao J., Skates S., Wong K., Yiu G. K., Muto M. G., Berkowitz R. S., Cramer D. W. Prostatein, a potential serum marker for ovarian cancer: identification through microarray technology // *J. Nat. Cancer Inst.*—2001.—93.—P. 1458—1464.
 77. Matsuzaki H., Kobayashi H., Yagyu T., Wakahara K., Kondo T., Kurita N., Sekino H., Inagaki K., Suzuki M., Kanayama N., Terao T. Plasma bikunin as a favorable prognostic factor in ovarian cancer // *J. Clin. Oncol.*—2005.—23.—P. 1463—1472.
 78. Chen Y. C., Pohl G., Wang T. L., Morin P. J., Risberg B., Kristensen G. B., Yu A., Davidson B., Shih Ie. M. Apolipoprotein E is required for cell proliferation and survival in ovarian cancer // *Cancer Res.*—2005.—65.—P. 331—337.
 79. Abd-Elaziz M., Akahira J., Moriya T., Suzuki T., Yaegashi N., Sasano H. Nuclear receptor DAX-1 in human common epithelial ovarian carcinoma: an independent prognostic factor of clinical outcome // *Cancer Sci.*—2003.—94.—P. 980—985.
 80. Munakata S., Enomoto T., Tsujimoto M., Otsuki Y., Miwa H., Kanno H., Aozasa K. Expressions of Fas ligand and other apoptosis-related genes and their prognostic significance in epithelial ovarian neoplasms // *Br. J. Cancer.*—2000.—82.—P. 1446—1452.
 81. Reid T., Jin X., Song H., Tang H. J., Reynolds R. K., Lin J. Modulation of Janus kinase 2 by p53 in ovarian cancer cells //

- Biochem. and Biophys. Res. Commun.—2004.—321.—P. 441—447.
82. Wiener J. R., Windham T. C., Estrella V. C., Parikh N. U., Thall P. F., Deavers M. T., Bast R. C., Mills G. B., Gallick G. E. Activated SRC protein tyrosine kinase is overexpressed in late-stage human ovarian cancers // *Gynecol. Oncol.*—2003.—88.—P. 73—79.
 83. Myszczak-Zaborska E., Wojcik-Krowiranda K., Kubiak R., Bienkiewicz A., Bartkowiak J. The activity of thymidine phosphorylase as a new ovarian tumor marker // *Gynecol. Oncol.*—2004.—94.—P. 86—92.
 84. Yu Y., Fujii S., Yuan J., Luo R. Z., Wang L., Bao J., Kadota M., Oshimura M., Dent S. R., Issa J. P., Bast R. C. Epigenetic regulation of ARHI in breast and ovarian cancer cells // *Ann. N. Y. Acad. Sci.*—2003.—983.—P. 268—277.
 85. Strathdee G., Davies B. R., Vass J. K., Siddiqui N., Brown R. Cell type-specific methylation of an intronic CpG island controls expression of the MCJ gene // *Carcinogenesis.*—2004.—25.—P. 693—701.
 86. Ye F., Chen H. Z., Xie X., Ye D. F., Lu W. G., Ding Z. M. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and ovarian carcinoma cell supernatant activate signal transducers and activators of transcription (STATs) via VEGF receptor-2 (KDR) in human hemopoietic progenitor cells // *Gynecol. Oncol.*—2004.—94.—P. 125—133.
 87. Muratovska A., Zhou C., He S., Goodyer P., Eccles M. R. Paired-box genes are frequently expressed in cancer and often required for cancer cell survival // *Oncogene.*—2003.—22.—P. 7989—7997.
 88. Lee J. M. The role of protein elongation factor eEF1A2 in ovarian cancer // *Reprod. Biol. and Endocrinol.*—2003.—69.—P. 1—5.
 89. Hough C. D., Cho K. R., Zonderman A. B., Schwartz D. R., Morin P. J. Coordinately up-regulated genes in ovarian cancer // *Cancer Res.*—2001.—61.—P. 3869—3876.
 90. Ali-Fehmi R., Che M., Khalifeh I., Malone J. M., Morris R., Lawrence W. D., Munkarah A. R. The effect of cyclooxygenase-2 expression on tumor vascularity in advanced stage ovarian serous carcinoma // *Cancer.*—2003.—98.—P. 1423—1429.
 91. Ferrandina G., Ranelletti F. O., Lauriola L., Fanfani F., Legge F., Mottolese M., Nicotra M. R., Natali P. G., Zakut V. H., Scambia G. Cyclooxygenase-2 (COX-2), epidermal growth factor receptor (EGFR), and Her-2/neu expression in ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.*—2002.—85.—P. 305—310.
 92. Tammela J., Odunsi K. Gene expression and prognostic significance in ovarian cancer // *Minerva Ginecol.*—2004.—56.—P. 495—502.
 93. Lee P., Rosen D. G., Zhu C., Silva E. G., Liu J. Expression of progesterone receptor is a favorable prognostic marker in ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.*—2005.—96.—P. 671—677.
 94. Ghabreau L., Roux J. P., Niveleau A., Fontaniere B., Mahe C., Mokni M., Frappart L. Correlation between the DNA global methylation status and progesterone receptor expression in normal endometrium, endometrioid adenocarcinoma and precursors // *Virchows Arch.*—2004.—445.—P. 129—134.
 95. Ye B., Cramer D. W., Skates S. J., Gygi S. P., Pratomo V., Fu L., Horick N. K., Licklider L. J., Schorge J. O., Berkowitz R. S., Mok S. C. Haptoglobin-alpha subunit as potential serum biomarker in ovarian cancer: identification and characterization using proteomic profiling and mass spectrometry // *Clin. Cancer Res.*—2003.—9.—P. 2904—2911.
 96. Robertson D. M., Pruyers E., Burger H. G., Jobling T., McNeillage J., Healy D. Inhibins and ovarian cancer // *Mol. Cell Endocrinol.*—2004.—225.—P. 65—71.
 97. Robertson D. M., Stephenson T., Pruyers E., Burger H. G., McCloud P., Tsigos A., Groome N., Marners P., McNeillage J., Jobling T., Healy D. Inhibins/activins as diagnostic markers for ovarian cancer // *Mol. Cell Endocrinol.*—2002.—191.—P. 97—103.
 98. Okamoto S., Ito K., Sasano H., Moriya T., Niikura H., Terada Y., Sato S., Okamura K., Yaegashi N. Ber-EP4 and anti-calretinin antibodies: a useful combination for differential diagnosis of various histological types of ovarian cancer cells and mesothelial cells // *Tohoku J. Exp. Med.*—2005.—206.—P. 31—40.
 99. Cathro H. P., Stoler M. H. The utility of calretinin, inhibin, and WT1 immunohistochemical staining in the differential diagnosis of ovarian tumors // *Hum. Pathol.*—2005.—36.—P. 195—201.
 100. Su X. Y., Li G. D., Liu H. B., Jiang L. L. Significance of combining detection of E-cadherin, carcinoembryonic antigen, and calretinin in cytological differential diagnosis of serous effusion // *Ai Zheng.*—2004.—23.—P. 1185—1189.
 101. Altarac S. Cancer-associated serum globulin determined in patients with cervical, endometrial and ovarian cancer // *Acta Med. Croatica.*—1993.—47.—P. 19—22.
 102. Fassl S., Leisser C., Huettnerbrenner S., Maier S., Rosenberger G., Strasser S., Grusch M., Fuhrmann G., Lehuber K., Polgar D., Stani J., Tichy B., Nowotny C., Krupitza G. Transferrin ensures survival of ovarian carcinoma cells when apoptosis is induced by TNFalpha, FasL, TRAIL, or Myc // *Oncogene.*—2003.—22.—P. 8343—8355.
 103. Belletti B., Nicoloso M. S., Schiappacassi M., Chimienti E., Bertoni S., Lovat F., Colombatti A., Baldassarre G. p27 (Kip1) functional regulation in human cancer: a potential target for therapeutic designs // *Curr. Med. Chem.*—2005.—12.—P. 1589—1605.
 104. Gilks C. B., Vanderhyden B. C., Zhu S., van de Rijn M., Longacre T. A. Distinction between serous tumors of low malignant potential and serous carcinomas based on global mRNA expression profiling // *Gynecol. Oncol.*—2005.—96.—P. 684—694.
 105. Xie D., Lau S. H., Sham J. S., Wu Q. L., Fang Y., Liang L. Z., Che L. H., Zeng Y. X., Guan X. Y. Up-regulated expression of cytoplasmic clusterin in human ovarian carcinoma // *Cancer.*—2005.—103.—P. 277—283.
 106. Galani E., Skarlos D., Sgouros J., Litos M., Gonos E., Dionyssiou-Asteriou A. Correlation of MDR 1 expression and CA 125 in ovarian cancer // *In Vivo.*—2005.—19.—P. 797—780.
 107. Wang Z. M., Lu Y. K., Han Y., Jiang J. Y., Yuan X. D. Dipeptidyl peptidase IV gene expression in ovarian carcinoma cell lines with various malignant behaviour // *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.*—2005.—27.—P. 205—210.
 108. Rauvala M., Puistola U., Turpeenniemi-Hujanen T. Gelatinases and their tissue inhibitors in ovarian tumors; TIMP-1 is a predictive as well as a prognostic factor // *Gynecol. Oncol.*—2005.—99.—P. 656—663.
 109. Ayhan A., Ertunc D., Tok E. C., Ayhan A. Expression of the c-Met in advanced epithelial ovarian cancer and its prognostic significance // *Int. J. Gynecol. Cancer.*—2005.—15.—P. 618—623.
 110. Demeter A., Sziller I., Csapo Z., Olah J., Keszler G., Jeney A., Papp Z., Staub M. Molecular prognostic markers in recurrent and in non-recurrent epithelial ovarian cancer // *Anticancer Res.*—2005.—25.—P. 2885—2889.

111. Imai T., Horiuchi A., Shiozawa T., Osada R., Kikuchi N., Ohira S., Oka K., Konishi I. Elevated expression of E-cadherin and alpha-, beta-, and gamma-catenins in metastatic lesions compared with primary epithelial ovarian carcinomas // *Hum. Pathol.*—2004.—35.—P. 1469—1476.
112. Chen Y. C., Davidson B., Cheng C. C., Maitra A., Giuntoli R. L., Hruban R. H., Wang T. L., Shih I. M. Identification and characterization of membralin, a novel tumor-associated gene, in ovarian carcinoma // *Biochim. et biophys. acta.*—2005.—1730.—P. 96—102.
113. Horak P., Pils D., Haller G., Pribill I., Roessler M., Tomek S., Horvat R., Zeillinger R., Zielinski C., Krainer M. Contribution of epigenetic silencing of tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand receptor 1 (DR4) to TRAIL Resistance and ovarian cancer // *Mol. Cancer Res.*—2005.—3.—P. 335—343.
114. Lane D., Cartier A., L'Esperance S., Cote M., Rancourt C., Piche A. Differential induction of apoptosis by tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in human ovarian carcinoma cells // *Gynecol. Oncol.*—2004.—93.—P. 594—604.
115. Horak P., Pils D., Kaider A., Pinter A., Elandt K., Sax C., Zielinski C. C., Horvat R., Zeillinger R., Reinhaller A., Krainer M. Perturbation of the tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand cascade in ovarian cancer: overexpression of FLIPL and deregulation of the functional receptors DR4 and DR5 // *Clin Cancer Res.*—2005.—11.—P. 8585—8591.
116. Gritsko T. M., Coppola D., Paciga J. E., Yang L., Sun M., Shelley S. A., Fiorica J. V., Nicosia S. V., Cheng J. Q. Activation and overexpression of centrosome kinase BTAK/Aurora-A in human ovarian cancer // *Clin. Cancer Res.*—2003.—9.—P. 1420—1426.
117. Concin N., Becker K., Slade N., Erster S., Mueller-Holzner E., Ulmer H., Daxenbichler G., Zeimet A., Zeillinger R., Marth C., Moll U. M. Transdominant DeltaTAp73 isoforms are frequently up-regulated in ovarian cancer. Evidence for their role as epigenetic p53 inhibitors *in vivo* // *Cancer Res.*—2004.—64.—P. 2449—2460.
118. Hattori M., Sakamoto H., Yamamoto T. DNA demethylase expression correlates with lung resistance protein expression in common epithelial ovarian cancers // *J. Int. Med. Res.*—2001.—29.—P. 204—213.
119. Hattori M., Sakamoto H., Satoh K., Yamamoto T. DNA demethylase is expressed in ovarian cancers and the expression correlates with demethylation of CpG sites in the promoter region of c-erb-2 and survivin genes // *Cancer Lett.*—2001.—169.—P. 155—164.
120. Ferrandina G., Legge F., Martinelli E., Rannnnnelletti F., Zannoni G. F., Lauziola L., Gessi M., Gallotta V., Scambia G. Survivin expression in ovarian cancer // *Br. J. Cancer.*—2005.—92.—P. 271—277.
121. Ibanez de Caceres I., Battagli C., Esteller M., Herman J. G., Dulaimi E., Edelson M. I., Bergman C., Ehya H., Eisenberg B. L., Cairns P. Tumor cell-specific BRCA1 and RASSF1A hypermethylation in serum, plasma, and peritoneal fluid from ovarian cancer patients // *Cancer Res.*—2004.—64.—P. 6476—6481.
122. Wolf D., Wolf A. M., Rumpold H., Fiegl H., Zeimet A. G., Muller-Holzner E., Deibl M., Gastl G., Gunsilius E., Marth C. The expression of the regulatory T cell-specific forkhead box transcription factor FoxP3 is associated with poor prognosis in ovarian cancer // *Clin. Cancer Res.*—2005.—11.—P. 8326—8331.
123. Fontenot J. D., Rasmussen J. P., Gavin M. A., Rudensky A. Y. A function for interleukin 2 in Foxp3-expressing regulatory T cells // *Nat. Immunol.*—2005.—6.—P. 1142—1151.
124. Nilsson M. B., Langley R. R., Fidler I. J. Interleukin-6, secreted by human ovarian carcinoma cells, is a potent proangiogenic cytokine // *Cancer Res.*—2005.—65.—P. 10794—10800.
125. Liu Z., Wang L. E., Wang L., Lu K. H., Mills G. B., Bondy M. L., Wei Q. Methylation and messenger RNA expression of p15INK4b but not p16INK4a are independent risk factors for ovarian cancer // *Clin. Cancer Res.*—2005.—11.—P. 4968—4976.
126. Chien J., Staub J., Avula R., Zhang H., Liu W., Hartmann L. C., Kaufmann S. H., Smith D. I., Shridhar V. Epigenetic silencing of TCEAL7 (Bex4) in ovarian cancer // *Oncogene.*—2005.—24.—P. 5089—5100.
127. Mhawech P., Benz A., Cerato C., Greloz V., Assaly M., Desmond J. C., Koeffler H. P., Lodygin D., Hermeking H., Herrmann F., Schwaller J. Downregulation of 14-3-3 sigma in ovary, prostate and endometrial carcinomas is associated with CpG island methylation // *Mod. Pathol.*—2005.—18.—P. 340—348.
128. Kaneuchi M., Sasaki M., Tanaka Y., Shiina H., Verma M., Ebina Y., Nomura E., Yamamoto R., Sakuragi N., Dahiya R. Expression and methylation status of 14-3-3 sigma gene can characterize the different histological features of ovarian cancer // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*—2004.—316.—P. 1156—1162.
129. Modena P., Testi M. A., Facchinetti F., Mezzanzanica D., Radice M. T., Pilotti S., Sozzi G. UQCRH gene encoding mitochondrial Hinge protein is interrupted by a translocation in a soft-tissue sarcoma and epigenetically inactivated in some cancer cell lines // *Oncogene.*—2003.—22.—P. 4586—4593.
130. Teodoridis J. M., Hall J., Marsh S., Kannall H. D., Smyth C., Curto J., Siddiqui N., Gabra H., McLeod H. L., Strathdee G., Brown R. CpG island methylation of DNA damage response genes in advanced ovarian cancer // *Cancer Res.*—2005.—65.—P. 8961—8967.
131. Khalifeh I., Munkarah A. R., Schimp V., Morris R., Lawrence W. D., Ali-Fehmi R. The impact of c-kit and ki-67 expression on patients prognosis in advanced ovarian serous carcinoma // *Int. J. Gynecol. Pathol.*—2005.—24.—P. 228—234.
132. Treeck O., Kindzorra I., Pauser K., Treeck L., Ortmann O. Expression of icb-1 gene is interferon-gamma inducible in breast and ovarian cancer cell lines and affects the IFN gamma-response of SK-OV-3 ovarian cancer cells // *Cytokine.*—2005.—32.—P. 137—142.
133. Lotz K., Kellner T., Heitmann M., Nazarenko I., Noske A., Malek A., Gontarewicz A., Schafer R., Sers C. Suppression of the TIG3 tumor suppressor gene in human ovarian carcinomas is mediated via mitogen-activated kinase-dependent and -independent mechanisms // *Int. J. Cancer.*—2005.—116.—P. 894—902.
134. Tamiolakis D., Kotini A., Venizelos J., Jivannakis T., Simopoulos C., Papadopoulos N. Prognostic significance of HLA-DR antigen in serous ovarian tumors // *Clin. Exp. Med.*—2003.—3.—P. 113—118.
135. Rangel L. B., Agarwal R., Sherman-Baust C. A. Anomalous expression of the HLA-DR alpha and beta chains in ovarian and other cancers // *Cancer Biol. Ther.*—2004.—3.—P. 1021—1027.
136. Song J., Fadiel A., Edusa V., Chen Z., So J., Sakamoto H., Fishman D. A., Naftolin F. Estradiol-induced ezrin overex-

- pression in ovarian cancer: a new signaling domain for estrogen // *Cancer Lett.*—2005.—20.—P. 57—65.
137. Liu J., Yang G., Thompson-Lanza J. A., Glassman A., Hayes K., Patterson A., Marquez R. T., Auersperg N., Yu Y., Hahn W. C., Mills G. B., Bast R. C. A genetically defined model for human ovarian cancer // *Cancer Res.*—2004.—64.—P. 1655—1663.
 138. Zhou C., Liu J. Inhibition of human telomerase reverse transcriptase gene expression by BRCA1 in human ovarian cancer cells // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*—2003.—303.—P. 130—136.
 139. Hombach-Klonisch S., Kehlen A., Fowler P. A., Huppertz B., Jugert J. F., Bischoff G., Schluter E., Buchmann J., Klonisch T. Regulation of functional steroid receptors and ligand-induced responses in telomerase-immortalized human endometrial epithelial cells // *J. Mol. Endocrinol.*—2005.—34.—P. 517—534.
 140. Musat M., Vax V. V., Borboli N., Gueorguiev M., Bonner S., Korbonits M., Grossman A. B. Cell cycle dysregulation in pituitary oncogenesis // *Front Horm. Res.*—2004.—32.—P. 34—62.
 141. Arcellana-Panlilio M. Y., Egeler R. M., Ujack E., Magliocco A., Stuart G. C., Robbins S. M., Coppes M. J. Evidence of a role for the INK4 family of cyclin-dependent kinase inhibitors in ovarian granulosa cell tumors // *Genes, Chromosomes, Cancer.*—2002.—35.—P. 176—181.
 142. Mei F. C., Young T. W., Liu J., Cheng X. RAS-mediated epigenetic inactivation of OPCML in oncogenic transformation of human ovarian surface epithelial cell // *FASEB J.*—2006.—20.—P. 497—499.
 143. Власова М. А., Мошковский С. А., Сафарова М. Р., Макаров О. В., Арчаков А. И. Молекулярная диагностика рака яичника с использованием протеомных технологий // *Биомед. химия.*—2005.—51, № 4.—С. 367—383.
 144. Zhang Z., Bast R. C., Yu Y., Li J., Sokoll L. J., Rai A. J., Rosenzweig J. M., Cameron B., Wang Y. Y., Meng X. Y., Berchuck A., Van Haaften-Day C., Hacker N. F., de Bruijn H. W., van der Zee A. G., Jacobs I. J., Fung E. T., Chan D. W. Three biomarkers identified from serum proteomic analysis for the detection of early stage ovarian cancer // *Cancer Res.*—2004.—64.—P. 5882—5890.
 145. Gifford G., Paul I., Vasey P. A., Kaye S. B., Brown R. The acquisition of hMLH1 methylation in plasma DNA after chemotherapy predicts poor survival for ovarian cancer patients // *Clin. Cancer Res.*—2004.—10.—P. 4420—4426.
 146. Arnold J. M., Cummings M., Purdie D., Chenevix-Trench G. Reduced expression of intercellular adhesion molecule 1 in ovarian adenocarcinomas // *Br. J. Cancer.*—2002.—85.—P. 1351—1358.
 147. Chan M. W., Wei S. H., Wen P., Wang Z. Hypermethylation of 18S and 28S ribosomal DNAs predicts progression-free survival in patients with ovarian cancer // *Clin. Cancer Res.*—2005.—11.—P. 7376—7383.
 148. Chamorro M. N., Schwartz D. R., Vonica A., Brivanlou A. H., Cho K. R., Varmus H. E. FGF-20 and DKK1 are transcriptional targets of beta-catenin and FGF-20 is implicated in cancer and development // *EMBO J.*—2005.—24.—P. 73—84.
 149. Chan Q. K., Khoo U. S., Chan K. Y., Ngan H. Y., Li S. S., Chiu P. M., Man L. S., Ip P. P., Xue W. C., Cheung A. N. Promoter methylation and differential expression of pi-class glutathione S-transferase in endometrial carcinoma // *J. Mol. Diagn.*—2005.—7—P. 8—16.
 150. Chan Q. K., Khoo U. S., Ngan H. Y., Yang C. Q., Xue W. C., Chan K. Y., Chiu P. M., Ip P. P., Cheung A. N. Single nucleotide polymorphism of pi-class glutathione S-transferase and susceptibility to endometrial carcinoma // *Clin. Cancer Res.*—2005.—11.—P. 2981—2985.
 151. Mandelin E., Lassus H., Seppala M., Leminen A., Gustafsson J. A., Cheng G., Butzov R., Koistinen R. Glycodelin in ovarian serous carcinoma: association with differentiation and survival // *Cancer Res.*—2003.—63.—P. 6258—6264.
 152. Brustmann H. Expression of cellular apoptosis susceptibility protein in serous ovarian carcinoma: a clinicopathologic and immunohistochemical study // *Gynecol. Oncol.*—2004.—92.—P. 268—276.
 153. Adib T. R., Henderson S., Perrett C., Hewitt D., Bourmpoulia D., Ledermann J., Boshoff C. Predicting biomarkers for ovarian cancer using gene-expression microarrays // *Br. J. Cancer.*—2004.—90.—P. 686—692.
 154. Maubant S., Cruet-Henneguart S., Dutoit S., Denoux Y., Croet H., Henry-Amar M., Gauduchon P. Expression of alpha V-associated integrin beta subunits in epithelial ovarian cancer // *J. Mol. Histol.*—2005.—36.—P. 119—129.
 155. Hantke B., Harbeck N., Schmalfeldt B., Claes I., Hiller O., Luther M. O., Welk A., Kuhn W., Schmitt M., Tschesche H., Muehlenweg B. Clinical relevance of metalloproteinase-13 determined with a new highly specific and sensitive ELISA in ascitic fluid of advanced ovarian carcinoma patients // *Biol. Chem.*—2003.—384.—P. 1247—1251.
 156. Wu J. Y., Vlastos A. T., Pelte M. F., Caligo M. A., Bianco A., Krause K. H., Lourent G., Irminger-Finger I. Aberrant expression of BARD-1 in breast and ovarian cancers with poor prognosis // *Int. J. Cancer.*—2006.—118.—P. 1215—1226.
 157. Rosen D. G., Wang L., Atkinson J. N., Yu Y., Lu K. H., Diamandis E. P., Hellstrom I., Mok S. C., Liu J., Bast R. C. Potential marker that complement expression of CA-125 in epithelial ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.*—2005.—99.—P. 267—277.
 158. Kishi T., Grass L., Soosaipillai A., Scorilas A., Harbeck N., Schmalfeldt B., Dorn J., Mysliwiec M., Schmitt M., Diamandis E. P. Human kallikrein 8, a novel biomarker for ovarian carcinoma // *Cancer Res.*—2003.—63.—P. 2771—2774.
 159. Diamandis E. P., Borgono S. A., Scorilas A., Harbeck N., Dorn J., Schmitt M. Human kallikrein 11: an indicator of favorable prognosis in ovarian cancer patients // *Clin. Biochem.*—2004.—37.—P. 823—829.
 160. Scorilas A., Borgono C. A., Harbeck N., Dorn J., Schmalfeldt B., Schmitt M., Diamandis E. P. Human kallikrein 13 protein in ovarian cancer cytosols: a new favorable prognostic marker // *J. Clin. Oncol.*—2004.—22.—P. 678—685.
 161. Borgono C. A., Grass L., Soosaipillai A., Yousef G. M., Petraki C. D., Howarth D. H., Fracchioli S., Katsaros D., Diamandis E. P. Human kallikrein 14: a new potential biomarker for ovarian and breast cancer // *Cancer Res.*—2003.—63.—P. 9032—9041.
 162. Bardin A., Moll F., Marqueron R. Transcriptional and post-transcriptional regulation of fibulin-1 by estrogens leads to differential induction of messenger ribonucleic acid variants in ovarian and breast cancer cells // *Endocrinology.*—2005.—146.—P. 760—768.
 163. Karnani P., Kairemo K. The new Tie-1 monoclonal antibodies detect angiogenesis in metastatic malignancies // *Clin. Cancer Res.*—2003.—9.—P. 3827S—3830S.
 164. Steinmetz R., Wagoner H. A., Zeng P., Hammond J. R., Hannon T. S., Meyers J. L., Pescovitz O. H. Mechanisms regulating the constitutive activation of the extracellular signal-regulated kinase (ERK) signaling pathway in ovarian cancer

- and the effect of ribonucleic acid interference for ERK1/2 on cancer cell proliferation // *Mol. Endocrinol.*—2004.—18.—P. 2570—2582.
165. *Mobasher A., Airley R., Hewitt S. M., Marples D.* Heterogeneous expression of the aquaporin 1 (AQP1) water channel in tumors of the prostate, breast, ovary, colon and lung: a study using high density multiple human tumor tissue microarrays // *Int. J. Oncol.*—2005.—26.—P. 1149—1158.
 166. *Verkman A. S.* More than just water channels: unexpected cellular roles of aquaporins // *J. Cell Sci.*—2005.—118.—P. 3225—3232.
 167. *Heikkinen K., Mansikka V., Karppinen S. M., Rapakko K., Winqvist R.* Mutation analysis of the ATR gene in breast and ovarian cancer families // *Breast Cancer Res.*—2005.—7.—P. R495—501.
 168. *Sui L., Tokuda M., Ohno M., Hatase O., Hando T.* The concurrent expression of p27(kip1) and cyclin D1 in epithelial ovarian tumors // *Gynecol. Oncol.*—1999.—73.—P. 202.
 169. *Nishiyama R., Qi L., Tsumagari K., Weissbecker K., Dubeau L., Champagne M., Sikka S., Nagai H., Ehrlich M.* A DNA repeat, NBL2, is hypermethylated in some cancers but hypomethylated in others // *Cancer Biol. Ther.*—2005.—4.—P. 440—448.
 170. *Iba T., Kigawa I., Kanamori Y.* Expression of c-myc gene as predictor of chemotherapy response and prognostic factor in patients with ovarian cancer // *Cancer Sci.*—2004.—95.—P. 418—423.
 171. *Vanyushin B. F.* Enzymatic DNA methylation is an epigenetic control for genetic functions of the cell // *Biochemistry (Mosc.)*—2005.—70.—P. 488—499.
 172. *Strathdee G., Sim A., Brown R.* Control of gene expression by CpG island methylation in normal cells // *Biochem. Soc. Trans.*—2004.—32.—P. 913—915.
 173. *Ehrlich M.* The Controversial denouement of vertebrate DNA methylation research // *Biochemistry (Mosc.)*—2005.—70.—P. 568—575.
 174. *Feinberg A. P.* Imprinting of a genomic domain of 11p15 and loss of imprinting in cancer: an introduction // *Cancer Res.*—1999.—59.—P. 1743s—1746s.
 175. *Szyf M.* DNA methylation and demethylation as targets for anticancer therapy // *Biochemistry (Mosc.)*—2005.—70.—P. 533—549.
 176. *Jenuwein T., Allis C. D.* Translating the histone code // *Science.*—2001.—293.—P. 1074—1080.
 177. *Brasnet E., Vaury C.* Insulators are fundamental components of the eukaryotic genomes // *Heredity.*—2005.—94.—P. 571—576.
 178. *Zhao H., Dean A.* An insulator blocks spreading of histone acetylation and interferes with RNA polymerase II transfer between an enhancer and gene // *Nucl. Acids Res.*—2004.—32.—P. 4903—4919.
 179. *Студитский В. М.* Ремоделирование хроматина РНК-полимеразой II // *Молекуляр. биология.*—2005.—39, № 4.—С. 639—654.
 180. *Gibbons R. J.* Histone modifying and chromatin remodelling enzymes in cancer and dysplastic syndromes // *Hum. Mol. Genet.*—2005.—14.—P. R85—92.
 181. *Salozhin S. V., Prokhortchouk E. B., Georgiev G. P.* Methylation of DNA — one of the major epigenetic markers // *Biochemistry (Mosc.)*—2005.—70.—P. 525—532.
 182. *Kanai Y., Ushijima S., Nakanishi Y., Hirohashi S.* Reduced mRNA expression of the DNA demethylase, MBD2, in human colorectal and stomach cancers // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.*—1999.—264.—P. 962—966.
 183. *Baak J., Path K., Hermsen M.* Genomics and proteomics in cancer // *Eur. J. Cancer.*—2003.—396.—P. 1199—1215.
 184. *Li J., Protopopov A., Wang F.* NotI subtraction and NotI-specific microarrays to detect copy number and methylation changes in whole genomes // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—2002.—99.—P. 10724—10729.
 185. *Braga E. A., Kisselev L. L., Zabarovsky E. R.* From identification of genomic polymorphisms to diagnostic and prognostic markers of human epithelial tumors // *Mol. Biol.*—2004.—38.—P. 179—190.
 186. *Landen C. N., Klingelutz A., Koffin J. E., Sorosky J. I., Sood A. K.* Genomic instability is associated with lack of telomerase activation in ovarian cancer // *Cancer Biol. Ther.*—2004.—3.—P. 1250—1253.
 187. *Welsh J. B., Zarrinkar P. P., Sapinoso L. M., Kern S. G.* Analysis of gene expression profiles in normal and neoplastic ovarian tissue samples identifies candidate molecular markers of epithelial ovarian cancer // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.*—2001.—98.—P. 1176—1181.
 188. *Liu V. W.* High incidence of somatic mitochondrial DNA mutations in human ovarian carcinomas // *Cancer Res.*—2001.—61.—P. 5998—6001.
 189. *Kusuda T., Shigemasa K., Arihiro K., Fujii T., Nagai N., Ohama K.* Relative expression levels of Th1 and Th2 cytokine mRNA are independent prognostic factors in patients with ovarian cancer // *Oncol. Rep.*—2005.—13.—P. 1153—1158.
 190. *Nicosia S. V., Bai W., Cheng J. Q., Coppola D., Kruk P. A.* Oncogenic pathways implicated in ovarian epithelial cancer // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.*—2003.—17.—P. 927—943.
 191. *Kyo S., Kanaya T., Ishikawa H., Ueno H., Inoue M.* Telomerase activity in gynecological tumors // *Clin. Cancer Res.*—1996.—2.—P. 2023—2028.
 192. *Lee H., Jiang F., Wang Q., Nicosia S. V., Yang J., Su B.* MEKK1 activation of human estrogen receptor alpha and stimulation of the agonistic activity of 4-hydroxytamoxifen in endometrial and ovarian cancer cells // *Mol. Endocrinol.*—2000.—14.—P. 1882—1896.
 193. *Kato S., Endoh H., Masuhiro Y., Kitamoto T., Uchiyama S., Sasaki H.* Activation of the estrogen receptor through phosphorylation by mitogen-activated protein kinase // *Science.*—1995.—270.—P. 1491—1494.
 194. *Sheehan K. M., Calvert V. S., Kay E. W.* Use of reverse phase protein microarrays and reference standard development for molecular network analysis of metastatic ovarian carcinoma // *Mol. and Cell. Proteomics.*—2005.—4.—P. 346—355.
 195. *Bell D. A.* Origins and molecular pathology of ovarian cancer // *Mod. Pathol.*—2005.—18.—P. S19—32.
 196. *Bapat S. A., Mali A. M., Koppikar C. B., Kurrey N. K.* Stem and progenitor-like cells contribute to the aggressive behavior of human epithelial ovarian cancer // *Cancer Res.*—2005.—65.—P. 3025—3029.
 197. *Mencher S. K., Wang L. G.* Promiscuous drugs compared to selective drugs // *BMC Clin. Pharmacol.*—2005.—5.—P. 3—.
 198. *Norman K. L., Lee P.* Not all viruses are bad guys: the case for reovirus in cancer therapy // *Drug Discov. Today.*—2005.—10.—P. 847—855.
 199. *Brown J. R., Sanseau P.* A computational view of microRNAs and their targets // *Drug Discov. Today.*—2005.—10.—P. 595—601.
 200. *Ильинская О. Н., Макаров А. А.* Почему рибонуклеазы вызывают гибель раковых клеток // *Молекуляр. биология.*—2005.—39, № 1.—С. 3—13.

УДК 576.385.5; 577.218; 577.113.4
Надійшло до редакції 14.07.06