

©Коллектив авторов, 2021

М.В. ЮРОВА^{1,2}, С.В. ПАВЛОВИЧ^{1,2}, Г.Н. ХАБАС¹, В.В. ЧАГОВЕЦ¹, В.Е. ФРАНКЕВИЧ¹, Л.А. АШРАФЯН¹

ЗНАЧЕНИЕ ИЗМЕНЕНИЙ ЛИПИДОМА ПРИ НОВООБРАЗОВАНИЯХ ЯИЧНИКОВ

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Россия
²ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Ряд липидов обладают опухоль-иницирующей активностью, в связи с чем был введен термин «онколипид». Содержание разнообразных онколипидов в микроокружении опухоли отображает их способность инициировать и поддерживать этапы канцерогенеза. В настоящем обзоре представлен анализ данных литературы баз Scopus, MedLine, The Cochrane, PubMed, eLibrary (с наличием доступа к полнотекстовому ресурсу) и Web of Science за 2016–2020 гг., посвященной изучению процессов обмена липидов при злокачественных новообразованиях яичников. Проведен анализ современных перспективных исследований в области онколипидомики, приведены возможности выявления заболевания на ранних стадиях, обобщены данные о вовлечении липидов в процесс инициации и прогрессирования серозного рака яичников, о диагностическом и прогностическом значении выявления изменений липидома методом масс-спектрометрии, прослежена взаимосвязь данных изменений с агрессивностью заболевания и его чувствительностью к химиотерапии. Изменения липидного состава являются патогенетическим результатом ускоренного клеточного деления, нарушения активации инозитол-3-фосфатного пути, а также интенсивного β-окисления жирных кислот. Наибольшее количество исследований посвящено таким классам липидов, как фосфатидилхолины и сфингомиелины. Одним из ключевых факторов в процессе опухолевой прогрессии рака яичников является активность лизофосфатидной кислоты.

Заключение. Интерпретация результатов исследований возможна благодаря унифицированной классификации липидов, доступной в базах данных Lipid Maps и Human Metabolome Database.

Ключевые слова: липидом, маркеры, масс-спектрометрия, молекулярная биология, онколипиды, предикция, рак яичников.

Вклад авторов. Юрова М.В.: разработка концепции представленного обзора, анализ данных доступной литературы, написание текста, редактирование; Павлович С.В., Чаговец В.В.: разработка концепции представленного обзора, редактирование, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи; Хабас Г.Н.: критический пересмотр написанного текста, внесение правок и дополнений, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи; Франкевич В.Е., Ашрафян Л.А.: разработка концепции представленного обзора, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ, название проекта «Разработка метода дифференциальной диагностики образований яичников методом масс-спектрометрии высокого разрешения», № 20-65-46014.

Для цитирования: Юрова М.В., Павлович С.В., Хабас Г.Н., Чаговец В.В., Франкевич В.Е., Ашрафян Л.А. Значение изменений липидома при новообразованиях яичников. *Акушерство и гинекология.* 2021; 8: 39-48
<https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.8.39-48>

©A group of authors, 2021

M.V. IUROVA^{1,2}, S.V. PAVLOVICH^{1,2}, G.N. KHABAS¹, V.V. CHAGOVETS¹,
V.E. FRANKEVICH¹, L.A. ASHRAFYAN¹

THE SIGNIFICANCE OF LIPIDOMIC CHANGES IN OVARIAN NEOPLASMS

¹Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russia

²I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation (Sechenov University), Moscow, Russia

A number of lipids have tumor-initiating activity and this is the reason why the term "oncolipid" has been introduced. The content of various oncolipids in the tumor microenvironment reflects their ability to initiate and maintain the stages of carcinogenesis. This review analyzes the data available in the 2016–2020 literature from the databases Scopus, Medline, Cochrane, PubMed, eLibrary (with access to a full-text resource), and Web of Science, which is devoted to the study of lipid metabolic processes in ovarian malignancies. It analyzes the current promising studies of oncolipidomics, presents the possibilities of detecting early stage disease, summarizes data on the involvement of lipids in the process of initiation and progression of serous ovarian cancer and on the

diagnostic and prognostic value of detecting lipidomic changes by mass spectrometry, and traces the relationship of these changes to the aggressiveness of the disease and its sensitivity to chemotherapy. The changes in the lipid composition are the pathogenetic result of accelerated cell division, impaired activation of the inositol-3-phosphate pathway, and intensive fatty acid β -oxidation. The largest number of studies is devoted to the classes of lipids, such as phosphatidylcholines and sphingomyelins. The activity of lysophosphatidic acid is one of the key factors in the process of tumor progression in ovarian cancer.

Conclusion. Interpretation of the study results is possible due to the unified lipid classification available in the Lipid Maps and Human Metabolome Database.

Keywords: lipidome, markers, mass spectrometry, molecular biology, oncolipids, prediction, ovarian cancer.

Authors' contributions. Iurova M.V. : development of the concept of the presented review; analysis of the data in the available literature, writing the text; editing; Pavlovich S.V., Chagovets V.V.: development of the concept of the presented review; editing; final approval of the published version of the manuscript; Khabas G.N.: critical revision of the written text, making alterations and additions; final approval of the published version of the manuscript; Frankevich V.E., Ashrafyan L.A.: development of the concept of the presented review; final approval of the published version of the manuscript.

Conflicts of interest. The authors declare that there are no conflicts of interest.

Financing. The investigation was supported by the Russian Science Foundation grant "Development of a method for differential diagnosis of ovarian masses by high-resolution mass spectrometry" under No. 20-65-46014.

For citation: Iurova M.V., Pavlovich S.V., Khabas G.N., Chagovets V.V., Frankevich V.E., Ashrafyan L.A. The significance of lipidomic changes in ovarian neoplasms. Akusherstvo i Ginekologiya/Obstetrics and Gynecology. 2021; 8: 39-48 (in Russian) <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2021.8.39-48>

Злокачественные опухоли яичников занимают значимое место в структуре онкогинекологических заболеваний. Рак яичников, в группе которого до 70% составляет серозный гистотип [1], занимает первое место по числу смертей среди заболеваний женских репродуктивных органов. В Российской Федерации смертность при раке яичников (стандартизованный показатель) составляет 4,89 на 100 000 женского населения, заболеваемость (стандартизованный показатель) – 11,02 на 100 000 женского населения [2, 3]. В 2019 г. почти у 60% злокачественное новообразование яичников было выявлено на распространенной стадии: у 38,3% – на III стадии, у 20,0% – на IV стадии. По разным данным, в структуре пациентов с диагностированным заболеванием от 3 до 14% составляют женщины репродуктивного возраста [2, 4–6]. Лишь 20,3% всех зарегистрированных случаев впервые выявленного рака яичников в 2019 г. подлежали радикальному лечению (37,4% – хирургическому, 62,5% – комбинированному или комплексному) [2], 25% всех случаев сопровождаются резистентностью к лечению препаратами платины, отмечается высокий риск рецидивирования и прогрессирования [7]. Летальность больных в течение года после установления диагноза достигает 19,4% [2].

Область иммунологии опухолевого роста и модификаторов биологических реакций прогрессивно развивается. В последнее время активные исследования ведутся в поиске маркеров, информативность, точность и доступность которых позволит внедрить их в качестве скринингового метода диагностики. Однако низкая иммуногенность большинства маркеров, гетерогенность гистологических типов рака яичников, физико-химические технические трудности выделения опухолевых антигенов – спектр проблем, решение которых является важным как для качественной диагностики, так и для своевременного надлежащего лечения злокачественных новообразований яичников. Точность диагностических методов существенно определяет своевременность и объем лечения. Ключевое значение отведено повышению чувстви-

тельности и специфичности клинических методов диагностики, а также разработке новых, в том числе, малоинвазивных тестов.

На сегодняшний день очевидна необходимость разработки новых, более точных методов диагностики, поскольку прогноз значительно более благоприятен при выявлении заболевания на ранней стадии [7]. Хорошо известно, что лечение I стадии рака яичников ассоциировано со значительно более благоприятными результатами (пятилетняя выживаемость выше 90%), чем лечение распространенного процесса (25%) [8].

В перечень стандартных предоперационных методов диагностики входят: определение онкомаркеров (CA-125 (cancer antigen 125), HE4 (human epididymis protein) и других), проведение ультразвукового исследования органов малого таза, расчет индексов ROMA (Risk of Malignancy Algorithm) и RMI (Risk of Malignancy Index) [3]. Однако определение CA-125 даже при расчете в составе комплексных шкал (табл. 1) не обладает достаточными показателями чувствительности и специфичности при ранних стадиях рака яичников. По данным нескольких исследований, одним из перспективных биомаркеров является аполипопротеин A1 – белок липопротеинов высокой плотности и хиломикрон, состоящий из 243 аминокислот. Несмотря на низкую специфичность (определяется повышенная концентрация у пациентов с различными злокачественными новообразованиями), данный белок может использоваться в составе многомерной диагностической панели, применимой к диагностике рака яичников, в состав которой могут быть включены такие биомаркеры, как CA-125 и HE4. На сегодняшний день при применении биоинформатических методов сложного анализа данных аполипопротеин A1 демонстрирует максимальное соотношение массы иона к его заряду (mass/charge ratio (m/z)). Кроме этого, аполипопротеин A1 входит в состав одобренных FDA комплексных тестов OVA1 и OVERA [9].

Отсутствие определенности на этапе формулирования клинического диагноза приводит к интраоперационным ошибкам: проведению операции в неадекватном объеме (удаление чрезмерного объема яичника у пациенток, ориентированных на реализацию репродуктивной функции, оставление опухолевой ткани, вскрытие и излитие содержимого кист в брюшную полость с риском диссеминации процесса), субъективизму в оценке морфологических препаратов и, как следствие, риску допущения ошибок при назначении дальнейшего лечения. Также неизвестна польза от скрининга, в процессе которого выявляются доброкачественные цистаденомы. В общей популяции женщин риск оперативного вмешательства составляет 5–10%, при этом большинство новообразований являются доброкачественными [10], а в ряде случаев хирургический диагноз существенно расходится с клиническим. По данным рандомизированного исследования 570 женщин, у которых был заподозрен рак яичников, лишь у 20 из них (3,5%) диагноз был подтвержден [3]. Таким образом необходимо усовершенствование диагностических методов, которое позволит избежать необоснованных оперативных вмешательств.

С другой стороны, в связи с отсутствием разработанных эффективных скринингово-диагностических программ заболевания яичника диагностируются на стадиях, лечение которых сопряжено с менее благоприятным прогнозом для продолжительности и качества жизни в целом; в связи с этим необходимы разработка и внедрение новых методов диагностики – переход на высокоточную молекулярную визуализацию [11].

По мере накопления исследований в сфере постгеномных технологий последние два десятилетия ознаменованы появлением нового раздела биомедицины – липидомики, изучающей липиды и молекулы, с которыми они взаимодействуют. Развитие злокачественной опухоли, в том числе рака яичников, сопровождается выраженными метаболическими изменениями, что обусловлено возрастающим энергетическим запросом активно пролиферирующей опухолевой ткани. Дисрегуляция на любом из этапов передачи ростового сигнала ведет к многочисленным клеточным изменениям: увеличению пролиферативной активности, адгезивных свойств клеток и экспрессии некоторых генов, а также изменению метаболизма липидов.

Роль дисрегуляции липидов в онкогенезе рака яичников

Липиды формируют мембраны, обеспечивают окружение гидрофобным белкам, выполняют транспортную функцию для липофильных веществ, принимают активное участие в энергетическом обмене, выступая в роли источника энергии, являются гормонами и вторичными мессенджерами. Онколипидомика является разделом метаболомики, предметом изучения которого являются специфические или неспецифические сдвиги в механизмах модификации липидного состава жидкостей и тканей при онкологическом процессе [12–14]. По данным опубликованных исследований, дисрегуляция метаболизма липидов наблюдается при различных видах онкологических заболеваний: мочевого пузыря, молочной железы, пищевода, желудка, печени, поджелудочной железы, щитовидной железы, легких, почек, предстательной железы и при колоректальном раке [15].

Известно, что канцерогенез, метастатический потенциал опухоли, а также ее чувствительность к терапии во многом определяются изменением метаболической активности опухолевых клеток и их микроокружения [1, 16]. Наибольшее количество исследований посвящено таким классам липидов, как фосфатидилхолины (ФХ) и сфингомиелины, поскольку данные липиды преобладают в клетках [15]. Интерпретация полученных данных возможна благодаря унифицированной классификации липидов, доступной в базах данных Lipid Maps и Human Metabolome Database [17].

Ряд липидов обладает опухоль-иницирующей активностью, в связи с чем был введен термин «онколипид» [16]. Было показано, что высокое содержание разнообразных онколипидов в микроокружении опухоли отображает их способность инициировать и поддерживать процессы инвазии [13, 16].

Наиболее изученными липидами в онкогенезе рака яичников являются фосфо- и сфинголипиды (церамиды, сфингомиелины и др.). Мембранно-липидный класс сфинголипидов включает несколько биоактивных малых молекул, которые участвуют в контроле воспаления, пролиферации и миграции клеток [18]. В этом аспекте интересно отметить значимую роль липидов для опухолевого роста как в качестве мощных индукторов, так и модуляторов воспаления, способствующих неоангиогенезу.

Таблица 1. Клинические данные применения диагностических опций в изолированном и комбинированном режимах у женщин репродуктивного возраста

	Шкала ОС	MIA2G	СА-125 + Шкала ОС	MIA2G + Шкала ОС
Чувствительность	71,4	85,7	42,9	64,3
Специфичность	80,9	72,3	97,9	93,6
ПЦПР	52,6	48,0	85,7	75,0
ПЦОР	90,5	94,4	85,2	89,8

ПЦПР – прогностическая ценность положительного результата; ПЦОР – прогностическая ценность отрицательного результата; ОС – клиническая шкала оценки симптомов; MIA2G (second-generation multivariate index assay) – панель, включающая СА-125, HE4, фолликулостимулирующий гормон, трансферрин, аполипопротеин 1 [10].

Сфинголипиды, в частности церамиды, благодаря способности запускать апоптоз и модулировать рост, обладают как про-, так и антиканцерогенной активностью [19, 20]. Например, следует отметить роль церамидов в индукции первичной локальной ишемии в основе опухолевой трансформации прогениторных клеток, в конечном итоге приводящей к формированию первичных опухолевых очагов. Для других сфинголипидов, сфингозин-1-фосфатов, характерна противоположная способность, направленная на активацию путей «выживания» клетки [19]. В целом биоактивные метаболиты сфинголипидов являются важными вторичными мессенджерами в опухолевом процессе [7].

Имеются данные о вкладе нарушения метаболизма липидов в процесс метастазирования [21, 22].

Известно, что при гидролизе триацилглицеридов (ТАГ) в адипоцитах сальника образуются свободные жирные кислоты, обеспечивающие возрастающий энергетический запрос при метастазировании рака яичников [15].

Изменения липидного состава являются патогенетическим результатом ускоренного клеточного деления [23], нарушения активации инозитол-3-фосфатного пути, а также более интенсивного β -окисления жирных кислот. Выработка свободных жирных кислот, опосредованная фосфолипазой, и последующее β -окисление способствуют осуществлению биологических процессов неопластических клеток, несмотря на блокирование PI3K-AKT-mTOR-сигнального пути [21].

М.А. Cuello et al. выдвинули гипотезу, что выявление у пациентов с раком яичников кластеров, отвечающих за экспрессию генов, ассоциированных с нарушением жирового обмена, сопровождается сокращением времени до прогрессирования [24]. Одним из ключевых факторов в процессе опухолевой прогрессии рака яичников является воздействие лизофосфатидной кислоты (ЛФК). ЛФК образуется в процессе аутокринного гидролиза лизофосфатидилхолина (ЛФХ) мембраносвязанным ферментом аутоаксином, а затем подвергается деградации под действием внеклеточных фосфатаз [13]. Обмен сигналами между липидами опосредован рецепторами, связанными с протеином G [16]. Данные рецепторы активируются различными химическими лигандами, в том числе лизофосфолипидами, а затем передают сигналы через ряд поверхностных клеточных рецепторов в клетку [15]. ЛФК передает сигналы через ряд рецепторов, в том числе через рецепторы, связанные с G-белком; было отмечено, что в клетках рака яичников плотность данных рецепторов повышена, особенно 4-го и 7-го типов. Описанное воздействие запускает каскад внутриклеточных изменений (активацию протеинкиназ (MAPKs – mitogen-activated protein kinases), Ras-белков, малой ГТФ-азы (семейство генов *Ras homolog*, член A) и фосфатидил-инозитол 3-киназы (phosphatidyl inositol 3-kinase (PtdIns3K)) [13], что приводит к прогрессированию заболевания [16].

Экспозиция ЛФК в клетках рака яичников подавляет процессы окислительного фосфорилирования (аналогично изменениям в клетках в условиях

гипоксии) и стимулирует гликолиз [16]. U. Ray et al. провели профилирование транскриптома клеток рака яичников (линии SKOV-3, PA-1 и OAW-42) после воздействия ЛФК в определенных условиях, в результате чего ими были получены данные об изменении регуляции ряда генов, и, кроме того, был установлен ряд тенденций, характерных для метаболизма клеток рака яичников, а именно: повышение содержания лактата и снижение потребления кислорода вследствие адаптивного ослабления окислительного фосфорилирования в митохондриях, снижение экспрессии мембранных белков E-кадгерина и клаудина-7, реорганизация актина. Полученные результаты демонстрируют механизмы развития высокой инвазивной способности клеток рака яичников вследствие генетически-опосредованных изменений, в том числе утраты межклеточных контактов. Таким образом, ЛФК-индуцированные изменения обусловлены онкогенным медиатором с прометастатическим действием фактора транскрипции ETS-1, активацией инозитол-3-фосфатного пути – киназного сигнального пути и матриксных металлопротеиназ [16].

Кроме того, было показано, что в процессе метастазирования рака яичников в сальник и брюшину ЛФК является одним из хемоаттрактантов (помимо цитокинов и факторов роста) [13]. Главным источником ЛФК плазмы крови являются ЛФХ тромбоцитов [25]. Паранеопластический тромбоцитоз является причиной и следствием активации ЛФК в связи с тромбопоэтической активностью данного липида, с одной стороны, и в связи с повышением его концентрации в условиях интенсивного тромбопоэза – с другой [13]. Кроме того, в исследовании K. Hiramatsu et al. было показано, что повышенная экспрессия белковых рецепторов цитоплазматической мембраны к ЛФХ наблюдается чаще при метастатическом поражении сальника и лимфатических узлов и ассоциирована с менее благоприятным прогнозом (снижение общей выживаемости на 41,6 месяцев) [26].

При поиске липидных биомаркеров опухолевого микроокружения рака яичников, помимо ЛФК, в ряде исследований также показана роль гидроксипутирата [27], сфингозин-1-фосфата [13], церамидов (особенно d18:1/18:0, d18:0/20:0, d18:1/24:1, d20:1/24:1) и ТАГ (особенно 18:1/18:1/20:4, 18:1/18:1/22:6) [27, 28]. В исследовании M. Nilvo et al. было установлено повышение уровня гидроксипутирата в сыворотке крови пациентов с раком яичников высокой степени злокачественности, а также предположено прогностическое значение данного потенциального маркера [27, 29]. Было отмечено, что при наличии метастазов повышаются уровни специфических церамидов и ТАГ [27].

Возможно предположить взаимосвязь между изменением липидного профиля и лимфогенным метастазированием [26]. Сведения по данному вопросу в доступной литературе ограничены. Однако, согласно результатам исследований F. Ghahremanfard et al., липидный состав (ТАГ, холестерол, липопротеины низкой плотности, липопротеины высокой плотно-

сти) не отображает степень поражения лимфатических узлов при раке яичников [30].

Изменения концентрации липидов были зарегистрированы в сыворотке крови, в плазме, в моче, а также в опухолевой ткани и культурах клеток [16]. Все данные относительно роли липидов в опухолевом процессе получены при исследовании как биологических жидкостей [31], так и тканей [27, 32]. Наиболее часто в качестве объекта исследования использовалась кровь. Жидкостная биопсия обеспечивает определение циркулирующих опухолевых клеток, их ДНК, микроРНК и экзосом, циркулирующих в крови. Значительно меньшее число исследований посвящено анализу перитонеальной жидкости, мочи, слюны и менструального отделяемого. Биологические жидкости содержат опухолевые стромальные клетки (опухоль-ассоциированные макрофаги и фибробласты, регуляторные Т-клетки и супрессорные клетки костного мозга, клетки эндотелия и мезотелия, адипоциты, перициты), компоненты внеклеточного матрикса, а также перечень факторов и молекул, включая провоспалительные цитокины, хемокины, матриксные металлопротеиназы, интегрины и биоактивные факторы липидов.

D.A. Gaulet et al. при масс-спектрометрическом исследовании сыворотки крови 46 пациентов с ранними стадиями эпителиального рака яичников (I–II) выявили 255 метаболитов, отличимых от группы контроля («здоровые добровольцы») [33]. Включение в прогностические модели лизофосфолипидов (лизофосфатидилэтаноламина и лизофосфатидилинозитола), мембранного липида фосфатидилинозитола и других липидов и жирных кислот ($n=16$) позволило дифференцировать группу контроля и ранние стадии заболевания.

При сравнении профиля липидов при злокачественных и доброкачественных серозных опухолях яичников M.F. Vuas et al. отметили изменение содержания липидов в плазме крови [34], а M. Nilvo et al. [27], E.I. Braicu et al. [29] отметили изменение липидного профиля сыворотки крови. В исследовании Y. Nou et al. проведено профилирование плазмы крови пациентов с эпителиальным раком яичников ($n=139$); группу контроля составили пациенты с доброкачественными образованиями яичников ($n=38$) и миомой матки ($n=38$) [35]. Критериями исключения были заболевания печени, почек, новообразования и пролиферативные процессы любой локализации, прием медикаментов. При муцинозном, эндометриоидном и светлоклеточных гистотипах отмечается повышение глицерофосфолипидов (PC (36:4), LysoPC (18:2) и PE (P-40:5)) по сравнению с серозным гистотипом. Кроме того, авторами была показана возможность повышения точности анализа маркера СА-125 при дополнении к данному исследованию анализа панели из пяти липидов (PC (P-38:4), PC (35:5), PC (34:3), SM (d18:1/17:0) и SM (d18:0/16:1)) до 87,91% (по сравнению с исходным 80,47%). Особенную значимость имеет определение липидов при ранних стадиях (повышение СА-125 не отмечено у 58,33% пациентов с I стадией заболевания).

В исследовании E.I. Braicu et al. также было установлено статистически значимое повышение чувствительности и специфичности при применении комбинации диагностических методов: авторы определяли уровень СА-125 и концентрацию липидов [29]. Аналогичные данные получены в исследованиях R.G. Niemi et al. – было показано повышение диагностической точности при сочетании липидов и маркера СА-125 для выявления I–II стадии рака яичников [28]. Авторы также предложили наиболее информативные комбинации липидов (церамиды, ЛФХ) и СА-125.

Следует отметить, что большинство исследований выполнено на биологическом материале женщин менопаузального возраста, и лишь некоторые посвящены группе пременопаузы [29]. Отмечено, что изменения ряда липидов (например, церамидов) у постменопаузальных пациенток более выражены [28].

Снижение концентрации липидов может быть ассоциировано со снижением липопротеинов высокой плотности и аполипопротеина A1 [29]. Однако данный механизм не объясняет повышение ряда других липидов. Согласно гипотезе, выдвинутой P. Knapp et al., повышенное содержание церамидов обусловлено высокой агрессивностью отдельных опухолей [36]. Кроме того, в исследовании C. Ke et al. было показано повышение содержания в плазме крови на ранних стадиях ЛФХ и лизофосфатидилэтаноламинов [31] и истощение их пула при метастазировании, что предположительно может быть связано с повышением потребности в данных субстратах для построения и поддержания целостности мембран и обеспечения метаболической активности клеток [37].

При раке яичников повышается концентрация лизофосфолипидов и сфинголипид-1-фосфата [38]. Были получены данные, согласно которым повышение концентрации липидов наблюдается в 39% случаев, снижение – в 4%, изменения концентрации не наблюдается в 57% случаев [39]. Снижение концентрации ряда липидов может быть связано с повышением интенсивности окисления жирных кислот, что также обуславливает повышение содержания кетонных тел и ацил-карнитинных, а повышение – с синтезом *de novo* жирных кислот для мембран быстро пролиферирующих клеток [28].

В исследованиях C. Wefers [40], Y. Xu et al. [41] получены данные о повышении концентрации ЛФК в асцитической жидкости (или перитонеальной смывах) пациентов со злокачественными новообразованиями яичников по сравнению с пациентами без данного диагноза. Асцитическая жидкость является динамически меняющейся субстанцией, отображающей опухолево-стромальное взаимодействие и аутокринно/паракринные механизмы. Помимо опухолевых и стромальных клеток, асцитическая жидкость при раке яичников содержит цитокины, хемокины, матриксные металлопротеиназы, интегрины и другие секретируемые молекулы, включая биоактивные липиды [13].

Проведенный анализ позволил обобщить данные исследований об изменении содержания субстратов

Таблица 2. Обзорная таблица: изменение содержания липидов в биологических жидкостях (комментарии даны в тексте) при раке яичников

Заболевание (состояние), биологический материал (комментарий)	Снижение	Повышение
Рак яичников, плазма крови, сыворотка крови	<p>Глицерофосфолипиды (фосфатидилхолины – ФХ, ЛФХ), эфиры холестерина, глюкозил/галактозилцерамиды, церамиды с 24:0 жирными кислотами на конце углеводородной цепи, сфингомиелины, триацилглицериды с короткими остатками жирных кислот на конце цепи, липопроотеины высокой плотности (ЛПВП), аполипопротеин А1.</p> <p>При метастазировании: ЛФХ и лизофосфатидилэтаноламины.</p> <p>Конкретные представители классов: LPA 16:0, LPA 20:4 LPA 16:0, LPA 18:1, LPA 18:0, LPA 20:4</p>	<p>Церамиды с 18:0, 20:0 и 24:1 жирными кислотами на конце углеводородной цепи, триацилглицериды с длинными остатками жирных кислот на конце цепи.</p> <p>Триацилглицериды. ЛФК. Гидроксibuтират.</p> <p>При ранних стадиях рака яичников: ЛФХ и лизофосфатидилэтаноламины.</p> <p>Конкретные представители классов: LPS O-18:0, CE 18:3, TG 48:2, PG P-32:0, TG 48:3, PS O-34:1, TG 54:9, TG 50:5, TG 50:4, PE 38:4, TG 48:1, LPS O-20:0, PE 38:4, TG 50:1.</p> <p>Церамиды (d18:1/18:0, d18:0/18:0) и триацилглицериды (18:1/18:1/20:4)</p>
Рак яичников, замороженные ткани опухоли	Сульфатиды/сульфатированные гексозилцерамиды (SHexCer)	PC (32:3), PC (34:1), PC (36:2) фосфатидилхолины
Рак яичников, рецидив после хирургического лечения, плазма крови	Триацилглицериды, сфинголипиды (церамиды (d18:1/23:0) и сфингомиелины (d18:1/14:0), (d18:2/14:0)), фосфатидилинозитолы, ЛФК, ЛФХ, плазменилхолин, плазменилэтаноламин (PC 31:2, PE P-42:4)	LPC P-15:0, LPC O-16:0, LPC 18:1, LPC 18:0, LPG 20:5, LPC 20:3, LPC 22:6, Cer 41:1, SM 32:2, SM 32:1, PC P-34:4, PC 34:4, PC P-36:3, PE P-40:6, PC 36:3, PC 36:1, PC 38:6, PC 38:4, PC 38:3, PC 38:2, PC P-40:6, PG 39:1, PC 40:5, PC 42:11, LacCer 34:1, PS 32:6, PI 40:9, PI 42:9, PI 40:7
Овариэктомия, эксперимент на животных	Церамиды и фосфолипиды	Триацилглицериды

в биологических жидкостях при перечисленных заболеваниях яичников и состояниях (табл. 2).

Интраоперационная диагностика и верификация диагноза

В ряде исследований были построены прогностические модели, чувствительность и специфичность которых превышала 90% [11]. Совершенствование методов интраоперационной верификации является перспективным и важным направлением в дифференциальной диагностике новообразований яичников. На сегодняшний день изучается информативность гистологического и цитологического методов исследования. Согласно ряду исследований, риск расхождения интраоперационного и послеоперационного заключений минимален при доброкачественных и злокачественных опухолях яичников (точность 94 и 99% соответственно), в то время как при пограничных опухолях наблюдается высокий процент неточных выводов, причем при цитологическом исследовании отпечатков он выше, чем при исследовании замороженных образцов (точность при использовании методов 16,6% и 66,6% соответственно). В целом при всех видах опухолей точность цитологической диагностики уступает методу замороженных образцов [42]. Согласно данным Кохрейновского обзора, включившего 38 исследований (11 181 пациент), метод интраоперационного исследования образцов является более быстрым, но менее прецизионным, по сравнению с исследованием парафиновых срезов, однако, его совершенствование, безусловно, приблизит специалистов к

достижению эталонного сценария «одна обоснованная операция» в будущем. Папиллярные цистаденомы с эвертирующим ростом сосочков могут сопровождаться асцитом, наличием диссеминатов на брюшине, что приводит к сложностям интерпретации интраоперационной картины и обуславливает актуальность привлечения дополнительных методов интраоперационной диагностики. Ряд заключений о выявлении пограничной опухоли впоследствии пересматривался в пользу инвазивного рака яичников, – данный диссонанс продиктовал требование авторов клинических рекомендаций к выполнению хирургического стадирования при получении заключения о наличии промежуточной опухоли для исключения ложноположительного результата и для надлежащего ведения пациента в дальнейшем. Таким образом, необходимо усовершенствование интраоперационной диагностики, что потенциально может быть перспективным для органосохранения у женщин репродуктивного возраста без риска снижения диагностической точности и радикализма. Масс-спектрометрия демонстрирует высокую информативность, однако требуется дальнейшее изучение данного метода и его стандартизация для последующего потенциального внедрения для верификации рака яичников на основании интраоперационного анализа профиля биологической жидкости и/или образца ткани [43, 44].

Мониторинг проводимого лечения

Липидный профиль обладает потенциалом стать дополнением к уже существующим прогностиче-

ским моделям Х.Н. Liu et al. [45], А.Е.В. Hendrickson et al. [46] и других. Изменение ряда физических свойств опухолевой клетки (плотности, текучести и функционирования мембран), обусловленное нарушениями процессов быстрой или пролонгированной модификации жирнокислотного состава различных мембранных липидов, приводит к нарушению ответа на проводимую химиотерапию [12].

Было показано, что повышенная экспрессия церамид-киназы коррелирует с ранним рецидивированием эстроген-негативного рака молочной железы [47]. Несмотря на то, что эпителиальный рак яичников является платино- и таксаночувствительной опухолью, встречается также феномен химиорезистентности, который приводит к рецидивированию. Масс-спектрометрический анализ липида плазмы крови позволяет выявить изменения, характерные, как для заболевания до начала специального лечения, так и после него, то есть в процессе мониторинга эффективности проводимого лечения. Контроль над процессом лечения заключается в мониторинге липидного состава плазмы крови, который возвращается к нормальному состоянию в случае реконвалесценции, либо продолжает изменяться в результате неэффективности проводимой терапии и дальнейшего развития заболевания. В частности, было показано, что концентрация отдельных классов фосфолипидов четко коррелирует со степенью развития колоректального рака [48, 49]. Такая же ситуация наблюдалась и в случае рака почки, а именно было установлено, что уровень снижения ЛФХ крови пропорционален степени развития заболевания [50]. В работах E.J. Sherubin et al. и L. Wang et al. была показана взаимосвязь между снижением уровня общей фракции липидов, триглицеридов, липопротеинов высокой, низкой и очень низкой плотности и тяжестью рака ротовой полости [51]. В исследовании N. Vinayavekhin et al. было показано, что после овариэктомии повышается содержание церамидов и фосфолипидов в связи с дефицитом эстрогенов, в то время как концентрация триглицеридов снижается [52].

В исследовании J. Li et al. было показано, что снижение концентрации ТАГ, ЛФК, ЛФХ, фосфатидилинозитолов, лизофосфатидилглицерола, плазменилхолина и плазменилэтаноламина в плазме крови пациентов с эпителиальным раком яичников связано с более высоким риском раннего, в том числе платинорезистентного, рецидива заболевания [7]. В связи с установленной предикторной ценностью, липидный профиль может быть использован уже на предоперационном этапе, а также для мониторинга эффективности в составе многофакторной прогностической модели лечения пациентов с раком яичников.

Преимущества, ограничения и перспективы анализа изменения липида

Полученные данные свидетельствуют также о специфичности сдвигов в отмеченных процессах для отдельных форм неоплазий, в зависимости от типа

исследуемых жирных кислот. При раке яичников отмечается преимущественное (70–80%) накопление метки во фракции моноацилглицеринов плазматической мембраны мононуклеарных клеток на фоне многократного понижения уровней 1,2-диацилглицеринов, содержащих олеиновую кислоту и ТАГ. Эти данные указывают на возможное блокирование механизмов межфракционного перераспределения олеиновых кислот при исследованных двух формах неоплазий, вследствие подавления активности моноацилглицеринов-ацилтрансферазы, инициирующей последующие реакции поэтапного ацилирования нейтральных липидов в мононуклеарных клетках. Характерно, что отмеченная закономерность нарушений в процессах пролонгированной олеинокислой модификации нейтральных липидов не была обнаружена при различных гемобластозах, исследованных ранее в идентичных условиях эксперимента [12]. Обобщая представленные выше и полученные ранее экспериментальные данные, можно заключить о значимости роли липидов в патогенезе различных форм онкологических заболеваний, как быстрых, так и относительно пролонгированных процессов модификации жирнокислотного состава фосфолипидов и нейтральных липидов клеточных мембран мононуклеарных клеток.

Как было изложено выше, выраженность изменений липидного состава коррелирует со стадией и степенью распространения заболевания [28].

Изменения липидного состава более выражены при злокачественных опухолях яичников, чем при пограничных [27], что было показано в том числе в исследовании С. Denkert et al., выполненном с помощью газовой хроматографии/времяпролетной масс-спектрометрии, однако выборка составила всего 9 образцов [23]. Их митотическая активность повышается, однако склонность к стромальной инвазии отсутствует [53]. Данные опухоли чаще встречаются у молодых женщин, сопровождаются более благоприятным прогнозом (10-летняя выживаемость более 90%) в первую очередь благодаря низкому риску рецидивирования. В связи с вышеописанным, у пациентов возможно проведение хирургического лечения в органосберегающем объеме [53].

По данным R.J. Niemi et al., при межгрупповом сравнении сыворотки/плазмы крови пациентов с серьезным, муцинозным и эндометриоидным раком яичников значимых различий состава получено не было, в связи с чем авторы утверждают, что изменения липидного профиля не зависят от гистологического типа рака яичников, однако отмечают, что диагностическая ценность определения липидного профиля при муцинозном раке яичников приобретает дополнительную ценность с учетом низкой чувствительности и специфичности определения маркера СА-125 для данного гистологического типа [28].

Было показано, что изменение метаболизма липидов характерно для целого перечня заболеваний. Например, изменения содержания церамидов (d18:1/18:0 и d18:0/18:0) и повышение концентрации кетонных тел [27] характерны не только для рака яичников, но и для сахарного диабета 2 типа,

что указывает на метаболическое сходство двух патологических процессов [28].

По данным исследования Y. Guo et al., значимые изменения обмена липидов могут быть получены при ранних (фосфолипиды, 36:2) и поздних (сфингомиелины (34:1), фосфолипиды (34:2, 34:1), ФХ (36:4, 36:3, 36:2) стадиях рака легкого; однако, данные различались в зависимости от гендерной принадлежности, а также при колоректальном раке (сфингомиелины (34:1), ФХ (34:2, 34:1, 36:3, 36:2), раке желудка (сфингомиелины (34:1), ФХ (34:2, 34:1, 36:4, 36:3, 36:2, причем ФХ (36:4, 36:3, 36:2) были повышены у мужчин с ранней стадией заболевания, а ФХ (34:2) у женщин при прогрессирующей стадии рака желудка), раке поджелудочной железы: при поздней стадии у мужчин отмечено повышение ФХ (34:1) и снижение (36:4), у женщин – снижение ряда липидов (сфингомиелины (34:1), ФХ (34:2, 36:4, 36:3, 36:2) [14].

Липидные составы здорового человека и пациента с онкологическим заболеванием отличаются [30]. Однако на липидный состав также оказывают влияние такие факторы как особенности питания (и индекс массы тела), циркадианный ритм, гормональный профиль, особенности консервации плазмы и ее дальнейшей обработки. Все вышперечисленное побуждает к разработке единого протокола для учета перечисленных различий в процессе каждого исследования [15, 21].

Поскольку выше были описаны механизмы онколипид-опосредованной агрессивности рака яичников, в том числе вследствие индукции ETS-1, предполагается перспективная возможность воздействия на данные звенья канцерогенеза при формировании стратегии персонализированной терапии, в том числе прицельное воздействие на сигнальные пути и применение моноклональных антител в будущем [1, 16, 20, 26].

Заключение

Представленный обзор литературы обобщает данные о вовлечении липидов в процесс инициации и прогрессирования серозного рака яичников, о диагностическом и прогностическом значении выявления изменений липидома при помощи масс-спектрометрии, о взаимосвязи изменений с агрессивностью заболевания и его чувствительностью к химиотерапии, а также демонстрирует возможности выявления заболевания на ранних стадиях.

Таким образом, определение изменений липидного профиля на различных стадиях заболевания современными методами может повысить чувствительность и специфичность применяемых стандартных методов диагностики в клинической практике и усовершенствовать ведение пациентов со злокачественными новообразованиями яичников.

Литература/References

1. Amoroso M.R., Matassa D.S., Agliarulo I., Avolio R., Maddalena F., Condelli V. et al. Stress-adaptive response in ovarian cancer drug resistance: role of TRAP1

in oxidative metabolism-driven inflammation. *Adv. Protein Chem. Struct. Biol.* 2017; 108: 163-98. <https://dx.doi.org/10.1016/bs.apcsb.2017.01.004>.

2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020. 239 с. [Kaprin A.D., Starinskiy V.V. The state of cancer care for the population of Russia in 2019. M., 2020. 239 p. (in Russian)].

3. Ueland F.R., Li A.J. Serum biomarkers for evaluation of an adnexal mass for epithelial carcinoma of the ovary, fallopian tube, or peritoneum. *UpToDate*. 2016: 1-13.

4. Tomao F., Di Pinto A., Sassu C.M., Bardhi E., Di Donato V., Muzii L. et al. Fertility preservation in ovarian tumours. *Eccancermedicalsecience*. 2018; 12: 885. <https://dx.doi.org/10.3332/ecancer.2018.885>.

5. Ashraf M.A., Dasari P. Outcome of fertility-preserving surgery for ovarian malignancy in young women. *Case Rep*. 2018; 1(1): 51-4.

6. Назаренко Т.А., Ашрафян Л.А., Джанашивили Л.Г., Мартиросян Я.О. Сохранение репродуктивного материала у онкологических больных как медико-социальная и организационная проблема. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2020; 9(1): 60-5. [Nazarenko T.A., Ashrafyan L.A., Dzhanaashvili L.G., Martirosyan Y.O. Retention of reproductive material in cancer patients as a sociomedical and organizational problem. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2020; 9(1): 60-5. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.17116/onkolog2020901160>.

7. Li J., Xie H., Li A., Cheng J., Yang K., Wang J. et al. Distinct plasma lipids profiles of recurrent ovarian cancer by liquid chromatography-mass spectrometry. *Oncotarget*. 2017; 8(29): 46834-45. <https://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.11603>.

8. Grossman D.C., Curry S.J., Owens D.K., Barry M.J., Davidson K.W., Doubeni C.A. et al. Screening for ovarian cancer US preventive services task force recommendation statement. *JAMA*. 2018; 319(6): 588-94. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2017.21926>.

9. Swiatly A., Plewa S., Matysiak J., Kokot Z.J. Mass spectrometry-based proteomics techniques and their application in ovarian cancer research. *J. Ovarian Res.* 2018; 11(1): 88. <https://dx.doi.org/10.1186/s13048-018-0460-6>.

10. Urban R.R., Pappas T.C., Bullock R.G., Munroe D.G., Bonato V., Agnew K., Goff B.A. Combined symptom index and second-generation multivariate biomarker test for prediction of ovarian cancer in patients with an adnexal mass. *Gynecol. Oncol.* 2018; 150(2): 318-23. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.06.004>.

11. Sans M., Gharpure K., Tibshirani R., Zhang J., Liang L., Liu J. et al. Metabolic markers and statistical prediction of serous ovarian cancer aggressiveness by ambient ionization mass spectrometry imaging. *Cancer Res.* 2017; 77(11): 2903-13. <https://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-3044>.

12. Торгомян Т.Р., Лазян М.П., Давтян А.Г., Батикян Т.Б., Казарян Р.А., Алексанян К.А., Галстян Г.М., Батикян Т.Б. Жирнокислотная модификация липидов в мононуклеарных клетках крови при раке молочной железы и яичников. *Биологический журнал Армении*. 2012; 64(2): 73-9. [Torgomyan T.R., Lazyan M.P., Davtyan A.G. et al. Fatty acid modification of lipids in blood mononuclear cells in breast and ovarian cancer. 2012; 2(64): 73-9. (in Russian)].

13. Xu Y. Lysophospholipid signaling in the epithelial ovarian cancer tumor microenvironment. *Cancers (Basel)*. 2018; 10(7): 277. <https://dx.doi.org/10.3390/cancers10070227>.

14. Guo Y., Ren J., Li X., Liu X., Liu N., Wang Y., Li Z. Simultaneous quantification of serum Multi-Phospholipids as potential biomarkers for differentiating different pathophysiological states of lung, stomach, intestine, and pancreas. *J. Cancer*. 2017; 8(12): 2191-204. <https://dx.doi.org/10.7150/jca.19128>.

15. Wolrab D., Robert Jirasko R., Michaela Chocholouskova M., Peterka O., Holcapek M. Oncolipidomics: mass spectrometric quantitation of lipids in cancer research. *Trends Anal. Chem.* 2019; 120: 115480.

16. Ray U., Roy Chowdhury S., Vasudevan M., Bankar K., Roychowdhury S., Roy S.S. Gene regulatory networking reveals the molecular cue to lysophosphatidic acid-

- induced metabolic adaptations in ovarian cancer cells. *Mol. Oncol.* 2017; 11(5): 491-516. <https://dx.doi.org/10.1002/1878-0261.12046>.
17. *Sud M., Fahy E., Cotter D., Brown A., Dennis E.A., Glass C.K.* et al. LMSD: LIPID MAPS structure database. *Nucleic Acids Res.* 2007; 35(Database issue): D527-32. <https://dx.doi.org/10.1093/nar/gkl838>.
 18. *Hannun Y.A., Obeid L.M.* Sphingolipids and their metabolism in physiology and disease. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2018; 19(3): 175-91. <https://dx.doi.org/10.1038/nrm.2017.107>.
 19. *Hajj C., Becker-Flegler K.A., Haimovitz-Friedman A.* Novel mechanisms of action of classical chemotherapeutic agents on sphingolipid pathways. *Biol. Chem.* 2015; 396(6-7): 669-79. <https://dx.doi.org/10.1515/hsz-2014-0302>.
 20. *Espaillet M.P., Shamseddine A., Adada M., Hannun Y., Obeid L.* Ceramide and sphingosine-1-phosphate in cancer, two faces of the sphinx. *Transl. Cancer Res.* 2015; 4(5): 484-99. <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2218-676X.2015.10.01>.
 21. *Islam S.R., Manna S.K.* Lipidomic analysis of cancer cell and tumor tissues. In: *Haznadar M., ed. Cancer metabolism. Methods in molecular biology.* New York, NY: Humana Press; 2019: 175-204. https://dx.doi.org/10.1007/978-1-4939-9027-6_11.
 22. *Токарева А.О., Чаговец В.В., Родионов В.В., Кометова В.В., Родионова М.В., Стародубцева Н.Л., Франкевич В.Е.* Липидные маркеры метастатического поражения регионарных лимфоузлов у больных раком молочной железы. *Акушерство и гинекология.* 2020; 8: 133-40. [Токарева А.О., Чаговец В.В., Родионов В.В., Кометова В.В., Родионова М.В., Стародубцева Н.Л., Франкевич В.Е. Lipid markers of metastatic lesions in regional lymph nodes in patients with breast cancer. *Akusherstvo i Ginekologiya/ Obstetrics and gynecology.* 2020; 8: 133-40. (in Russian)]. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.8.133-140>.
 23. *Denkert C., Budczies J., Kind T., Weichert W., Tablack P., Sehouli J.* et al. Mass spectrometry-based metabolic profiling reveals different metabolite patterns in invasive ovarian carcinomas and ovarian borderline tumors. *Cancer Res.* 2006; 66(22): 10795-804. <https://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-06-0755>.
 24. *Cuello M.A., Kato S., Liberona F.* The impact on high-grade serous ovarian cancer of obesity and lipid metabolism-related gene expression patterns: the underestimated driving force affecting prognosis. *J. Cell. Mol. Med.* 2018; 22(3):1805-15. <https://dx.doi.org/10.1111/jcmm.13463>.
 25. *Pagès C., Simon M.F., Valet P., Saulnier-Blache J.S.* Lysophosphatidic acid synthesis and release. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2001; 64(1-4): 1-10. [https://dx.doi.org/10.1016/S0090-6980\(01\)00110-1](https://dx.doi.org/10.1016/S0090-6980(01)00110-1).
 26. *Hiramatsu K., Serada S., Enomoto T., Takahashi Y., Nakagawa S., Nojima S.* et al. LSR antibody therapy inhibits ovarian epithelial tumor growth by inhibiting lipid uptake. *Cancer Res.* 2018; 78(2): 516-27. <https://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-0910>.
 27. *Hilvo M., de Santiago I., Gopalacharyulu P., Schmitt W.D., Budczies J., Kuhberg M.* et al. Accumulated metabolites of hydroxybutyric acid serve as diagnostic and prognostic biomarkers of ovarian high-grade serous carcinomas. *Cancer Res.* 2016; 76(4): 796-804. <https://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-15-2298>.
 28. *Niemi R.J., Braicu E.I., Kulbe H., Koistinen K.M., Sehouli J., Puistola U.* et al. Ovarian tumours of different histologic type and clinical stage induce similar changes in lipid metabolism. *Br. J. Cancer.* 2018; 119(7): 847-54. <https://dx.doi.org/10.1038/s41416-018-0270-z>.
 29. *Braicu E.I., Darb-Esfahani S., Schmitt W.D., Koistinen K.M., Heiskanen L., Pöhö P.* et al. High-grade ovarian serous carcinoma patients exhibit profound alterations in lipid metabolism. *Oncotarget.* 2017; 8(61): 102912-22. <https://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.22076>.
 30. *Ghahremanfard F., Mirmohammadhani M., Shahnazari B., Gholami G., Mehdizadeh J.* The valuable role of measuring serum lipid profile in cancer progression. *Oman Med. J.* 2015; 30(5): 353-7. <https://dx.doi.org/10.5001/omj.2015.71>.
 31. *Ke C., Hou Y., Zhang H., Fan L., Ge T., Guo B.* et al. Large-scale profiling of metabolic dysregulation in ovarian cancer. *Int. J. Cancer.* 2015; 136(3): 516-26. <https://dx.doi.org/10.1002/ijc.29010>.
 32. *Rahmioglu N., Fassbender A., Vitonis A.F., Tworoger S.S., Hummelshoj L., D'Hooghe T.M.* et al. World Endometriosis Research Foundation Endometriosis Phenome and Biobanking Harmonization Project: III. Fluid biospecimen collection, processing, and storage in endometriosis research. *Fertil. Steril.* 2014; 102(5): 1233-43. <https://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.07.1208>.
 33. *Gaul D.A., Mezenцев R., Long T.Q., Jones C.M., Benigno B.B., Gray A.* et al. Highly-accurate metabolomic detection of early-stage ovarian cancer. *Sci. Rep.* 2015; 5: 16351. <https://dx.doi.org/10.1038/srep16351>.
 34. *Buas M.F., Gu H., Djukovic D., Zhu J., Drescher C.W., Urban N.* et al. Identification of novel candidate plasma metabolite biomarkers for distinguishing serous ovarian carcinoma and benign serous ovarian tumors. *Gynecol. Oncol.* 2016; 140(1): 138-44. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.10.021>.
 35. *Hou Y., Li J., Xie H., Sun F., Yang K., Wang J.* et al. Differential plasma lipids profiling and lipid signatures as biomarkers in the early diagnosis of ovarian carcinoma using UPLC-MS. *Metabolomics.* 2016; 12(2): Article 18.
 36. *Knapp P., Bodnar L., Błachnio-Zabielska A., Świdarska M., Chabowski A.* Plasma and ovarian tissue sphingolipids profiling in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol. Oncol.* 2017; 147(1): 139-44. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.07.143>.
 37. *Jones C.M., Monge M.E., Kim J., Matzuk M.M., Fernández F.M.* Metabolomic serum profiling detects early-stage high-grade serous ovarian cancer in a mouse model. *J. Proteome Res.* 2015; 14(2): 917-27. <https://dx.doi.org/10.1021/pr5009948>.
 38. *Yan F., Zhao H., Zeng Y.* Lipidomics: a promising cancer biomarker. *Clin. Transl. Med.* 2018; 7(1): 21. <https://dx.doi.org/10.1186/s40169-018-0199-0>.
 39. *Liu J., Liu X., Xiao Z., Locasale J.W.* Quantitative evaluation of a high resolution lipidomics platform. Posted May 04, 2019. <https://dx.doi.org/10.1101/627687>.
 40. *Wefers C., Duiveman-de Boer T., Zusterzeel P.L.M., Massuger L.F.A.G., Fuchs D., Torensma R.* et al. Different lipid regulation in ovarian cancer: Inhibition of the immune system. *Int. J. Mol. Sci.* 2018; 19(1): 273. <https://dx.doi.org/10.3390/ijms19010273>.
 41. *Xu Y., Shen Z., Wiper D.W., Wu M., Morton R.E., Elson P.* et al. Lysophosphatidic acid as a potential biomarker for ovarian and other gynecologic cancers. *JAMA.* 1998; 280(8): 719-23. <https://dx.doi.org/10.1001/jama.280.8.719>.
 42. *Delcourt V., Franck J., Leblanc E., Narducci F., Robin Y.M., Gimeno J.P.* et al. Combined mass spectrometry imaging and top-down microproteomics reveals evidence of a hidden proteome in ovarian cancer. *EBioMedicine.* 2017; 21: 55-64. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.06.001>.
 43. *Migda M., Bartosz M., Migda M.S., Kierska M., Katarzyna G., Maleńczyk M.* Diagnostic value of the gynecology imaging reporting and data system (GI-RADS) with the ovarian malignancy marker CA-125 in preoperative adnexal tumor assessment. *J. Ovarian Res.* 2018; 11(1): 92. <https://dx.doi.org/10.1186/s13048-018-0465-1>.
 44. *Qin W., Xiong Y., Chen J., Huang Y., Liu T.* DC-CIK cells derived from ovarian cancer patient menstrual blood activate the TNFR1-ASK1-AIP1 pathway to kill autologous ovarian cancer stem cells. *J. Cell. Mol. Med.* 2018; 22(7): 3364-76. <https://dx.doi.org/10.1111/jcmm.13611>.
 45. *Liu X.H., Man Y.N., Wu X.Z.* Recurrence season impacts the survival of epithelial ovarian cancer patients. *Asian Pacific J. Cancer Prev.* 2014; 15(4): 1627-32. <https://dx.doi.org/10.7314/apjcp.2014.15.4.1627>.
 46. *Wahner Hendrickson A.E., Hawthorne K.M., Goode E.L., Kalli K.R., Goergen K.M., Bakkum-Gamez J.N.* et al. Assessment of published models and prognostic variables in epithelial ovarian cancer at Mayo Clinic. *Gynecol. Oncol.* 2015; 137(1): 77-85. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2015.01.539>.
 47. *Payne A.W., Pant D.K., Pan T.C., Chodosh L.A.* Ceramide kinase promotes tumor cell survival and mammary tumor recurrence. *Cancer Res.* 2014; 74(21): 6352-63. <https://dx.doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-1292>.
 48. *Jolanta B., Joanna B., Diana H.Z., Krystyna S.* Composition and concentration of serum fatty acids of phospholipids depend on tumour location and disease progression in colorectal patients. *J. Med. Biochem.* 2018; 37(1): 39-45. <https://dx.doi.org/10.1515/jomb-2017-0031>.

49. Yan G., Li L., Zhu B., Li Y. Lipidome in colorectal cancer. *Oncotarget*. 2016; 7(22): 33429-39. <https://dx.doi.org/10.18632/oncotarget.7960>.
50. Du Y., Wang Q., Zhang X., Wang X., Qin C., Sheng Z. et al. Lysophosphatidylcholine acyltransferase 1 upregulation and concomitant phospholipid alterations in clear cell renal cell carcinoma. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2017; 36(1): 66. <https://dx.doi.org/10.1186/s13046-017-0525-1>.
51. Sherubin E.J., Kannan K.S., Kumar D.N., Joseph I. Estimation of plasma lipids and its significance on histopathological grades in oral cancer: Prognostic significance an original research. *J. Oral Maxillofac. Pathol.* 2013; 17(1): 4-9. <https://dx.doi.org/10.4103/0973-029X.110685>.
52. Vinayavekhin N., Sueajai J., Chaihah N., Panrak R., Chokchaisiri R., Sangvanich P. et al. Serum lipidomics analysis of ovariectomized rats under *Curcuma comosa* treatment. *J. Ethnopharmacol.* 2016; 192: 273-82. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jep.2016.07.054>.
53. Perween R., Khan T. Borderline ovarian tumor. An overview and evidence based management. *Pan. Asian J. Obs. Gyn.* 2019; 2(1): 30-6.

Поступила 28.01.2021

Принята в печать 17.06.2021

Received 28.01.2021

Accepted 17.06.2021

Сведения об авторах:

Юрова Мария Владимировна, специалист отдела системной биологии в репродукции, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России; аспирант кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктивного здоровья ИПО, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Тел.: +7(499)248-05-53. E-mail: m_yurova@oparina4.ru. ORCID: 0000-0002-0179-7635. 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

Павлович Станислав Владиславович, к.м.н., ученый секретарь, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России; заведующий учебной частью кафедры акушерства, гинекологии, перинатологии и репродуктивного здоровья ИПО, ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет). Тел.: +7(495)438-20-88. E-mail: s_pavlovich@oparina4.ru. ORCID: 0000-0002-1313-7079. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Хабас Григорий Николаевич, к.м.н., руководитель отделения инновационной онкологии и гинекологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(495)438-78-33. E-mail: g_khabas@oparina4.ru. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Чазовец Виталий Викторович, к.ф.-м.н., с.н.с. лаборатории протеомики и метаболомики репродукции человека отдела системной биологии в репродукции, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(926)562-65-90. E-mail: vvchagovets@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5120-376X. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Франкевич Владимир Евгеньевич, к.ф.-м.н., руководитель отдела системной биологии в репродукции, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. Тел.: +7(495)438-07-88, доб. 2198. E-mail: v_frankevich@oparina4.ru. ORCID: 0000-0002-9780-4579. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Ашрафян Лев Андреевич, академик РАН, д.м.н., профессор, директор института онкогинекологии и маммологии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова» Минздрава России. E-mail: levaa2004@yahoo.com. ORCID: 0000-0001-6396-4948. 117997, Россия, Москва, ул. Академика Опарина, д. 4.

Authors' information:

Mariia V. Iurova, MD, specialist, Department of System Biology in Reproduction, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia; post-graduate student, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University), Department of Obstetrics, Gynecology, Perinatology and Reproductive Health; the Faculty of Higher Professional Training. Tel.: +7(495)438-20-88. E-mail: m_yurova@oparina4.ru. ORCID: 0000-0002-0179-7635. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

Stanislav V. Pavlovich, obstetrician-gynecologist, MD, PhD, Scientific secretary, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia; I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University). Tel.: +7(495)438-20-88. E-mail: s_pavlovich@oparina4.ru. ORCID: 0000-0002-1313-7079. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

Grigory N. Khabas, surgeon, oncologist, obstetrician-gynecologist, MD, PhD, Head of the Department of Innovative Oncology and Gynecology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia. Tel.: +7(495)438-78-33. E-mail: g_khabas@oparina4.ru. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

Vitaliy V. Chagovets, PhD, Senior Researcher of the Laboratory of Proteomics and Metabolomics in Human Reproduction, Department of Systems Biology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia. Tel.: +7(926)562-65-90. E-mail: vvchagovets@gmail.com. ORCID: 0000-0002-5120-376X. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

Vladimir E. Frankevich, PhD, Head of the Department of System Biology in Reproduction, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia. Tel.: +7(495)438-07-88 (ex. 2198). E-mail: v_frankevich@oparina4.ru. ORCID: 0000-0002-9780-4579. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.

Lev A. Ashrafyan, Academician of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor, Head of the Institute of Oncogynecology and Mammology, Academician V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Ministry of Health of Russia. Tel.: +7(499)120-60-77. E-mail: levaa2004@yahoo.com. ORCID: 0000-0001-6396-4948. 117997, Russia, Moscow, Ac. Oparina str., 4.