

© Коллектив авторов, 2026
УДК 616-006.6

Абакумова Т.В.¹, Антонеева И.И.^{1,2}, Мягдиева И.Р.¹, Долгова Д.Р.¹, Генинг Т.П.¹, Генинг С.О.³,
Слесарева Ю.С.¹

ЕрСам-положительные опухолевые клетки циркулирующей крови и асцита в оценке риска по раку яичников

¹ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет» (УлГУ), Россия, 432017, Ульяновск, ул. Л.Толстого, д. 42

²ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер (ОКОД), Россия, 432017, Ульяновск, ул. 12 Сентября, д. 90

³ООО «Лучи Здоровье», 121205, Россия, Москва, тер. Сколково Инновационного центра, ул. Нобеля, д. 7

Цель: изучить роль ЕрСам – положительных опухолевых клеток в циркулирующей крови и в асците в оценке риска развития рака яичников.

Методика. В исследование включены 42 больные раком яичников I – IV стадии по FIGO и 11 пациенток с доброкачественными опухолями яичников. Клетки мононуклеарной фракции крови и асцита окрашивали моноклональными антителами к CD45, ЕрСам (CD326), цитокератину 18. Подсчет опухолевых клеток ЕрСам⁺CD45⁺, ЕрСам⁺CK18⁺, ЕрСам⁺CD45⁺ произведен методом проточной цитометрии с двойной флуоресцентной меткой на приборе BioSino (Китай). Уровень CA-125 и HE4 определяли методом ИФА. Статистическая обработка проводилась с использованием Statistica 13.0, Jamovi 2.4.14.

Результаты. При прогрессировании рака яичников, наличии асцита, метастаз и рецидивов заболевания в циркулирующей крови повышается количество опухолевых клеток фенотипа ЕрСам⁺CK18⁺. Обнаружена сильная связь между количеством ЕрСам⁺CK18⁺ опухолевых клеток и концентрацией онкомаркеров CA-125 и HE4. В асците количество клеток ЕрСам⁺CD45⁺ и атипичных/гибридных клеток ЕрСам⁺CD45⁺ значимо выше, чем в циркулирующей крови. Риск возникновения рецидива возрастает в 1,7 раза при увеличении количества ЕрСам⁺CK18⁺ и в 1,14 раза при увеличении количества ЕрСам⁺CD45⁺ в крови. Прогностический потенциал при анализе времени без прогрессирования присутствовал для пациенток с метастазами на III – IV стадии рака яичников для ЕрСам⁺CD45⁺ в асците и уровня HE4 в крови.

Заключение. Исследовано количество ЕрСам-положительных опухолевых клеток в асците и циркулирующей крови пациенток на разных стадиях рака яичников. Показана прогностическая значимость различных фенотипов ЕрСам⁺ опухолевых клеток в циркулирующей крови при оценке риска прогрессирования и периода времени без прогрессирования при раке яичников. Полученные данные могут быть использованы при прогнозировании течения рака яичников.

Ключевые слова: рак яичников; ЕрСам⁺ циркулирующие опухолевые клетки; асцит; прогноз

Для цитирования: Абакумова Т.В., Антонеева И.И., Мягдиева И.Р., Долгова Д.Р., Генинг Т.П., Генинг С.О., Слесарева Ю.С. ЕрСам-положительные опухолевые клетки циркулирующей крови и асцита в оценке риска по раку яичников. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2026; 70(1): 74–84.

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.01.74-84

Участие авторов: концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование – Абакумова Т.В., Антонеева И.И., Генинг Т.П.; сбор и обработка материала, статистическая обработка материала – Мягдиева И.Р., Долгова Д.Р., Генинг С.О., Слесарева Ю.С. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи – все соавторы.

Для корреспонденции: Генинг Татьяна Петровна, e-mail: naum-53@yandex.ru

Финансирование. Работа выполнена при поддержке гранта РНФ (24-25-00269).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Авторы выражают благодарность с.н.с. Федерального научно-клинического центра физико-химической медицины им. академика Ю.М. Лопухина ФМБА Богомяковой Маргарите Евгеньевне за помощь в запуске нового проточного цитофлюориметра BioSino (Китай) и интерпретации получаемых данных.

Поступила 06.05.2025

Принята к печати 18.07.2025

Опубликована 27.03.2026

Abakumova T.V.¹, Antoneeva I.I.^{1,2}, Myagdieva I.R.¹, Dolgova D.R.¹, Gening T.P.¹, Gening S.O.³, Slesareva Yu.S.¹
EpCam-positive tumor cells in circulating blood and ascites in ovarian cancer risk assessment

¹Ulyanovsk State University, 42 Leo Tolstoy Street, Ulyanovsk, 432017, Russian Federation

²Regional Clinical Oncologic Center, 90 September 12th Str., Ulyanovsk, 432017, Russian Federation

³LLC Luchi Zdorovye, 7 Nobel Str., Moscow, Skolkovo Innovation Center area, 121205, Russian Federation

Aim: To study the role of EpCam-positive tumor cells in circulating blood and ascites in ovarian cancer risk assessment.

Methods. The study included 42 patients with ovarian cancer stages I – IV according to FIGO and 11 patients with benign ovarian tumors. Cells of the mononuclear fraction of the blood and ascites were stained with monoclonal antibodies to CD45, EpCam (CD326), cytokeratin 18. The counting of tumor cells EpCam+CD45-, EpCam+CK18+, EpCam+CD45+ was performed by flow cytometry with a double fluorescent label on a BioSino device (China). The level of CA-125 and HE4 was determined by ELISA. Statistical processing was performed using Statistica 13.0, Jamovi 2.4.14.

Results. With the progression of ovarian cancer, the presence of ascites, metastases and relapses of the disease, the number of tumor cells of the EpCam+CK18+ phenotype in the circulating blood increases. A strong relationship was found between the number of EpCam+CK18+ tumor cells and the concentration of tumor markers CA-125 and HE4. In ascites, the number of EpCam+CD45- cells and atypical/hybrid EpCam+CD45+ cells is significantly higher than in circulating blood. The risk of relapse increases by 1.7 times with an increase in the number of EpCam+CK18+ and by 1.14 times with an increase in the number of EpCam+CD45+ in the blood. Predictive potential in the analysis of progression-free time was present for patients with metastases at stage III – IV ovarian cancer for EpCam+CD45- in ascites and the level of HE4 in the blood.

Conclusion. The number of EpCam-positive tumor cells in ascites and circulating blood of patients at different stages of ovarian cancer was studied. The predictive significance of various phenotypes of EpCam+ tumor cells in circulating blood in assessing the risk of progression and the period without progression in ovarian cancer was shown. The obtained data can be used to predict the course of ovarian cancer.

Keywords: ovarian cancer; EpCam+ circulating tumor cells; ascites; prognosis

For citation: Abakumova T.V., Antoneeva I.I., Myagdieva I.R., Dolgova D.R., Gening T.P., Gening S.O., Slesareva Yu.S. EpCam-positive tumor cells in circulating blood and ascites in ovarian cancer risk assessment. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2026; 70(1): 74–84. (in Russian).

DOI: 10.48612/pfiet/0031-2991.2026.01.74-84

Author's contribution: concept and design of the study, writing the text, editing the text – Abakumova T.V., Antoneeva I.I., Gening T.P.; collection and processing of material, statistical processing – Myagdieva I.R., Dolgova D.R., Gening S.O., Slesareva Yu.S. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For correspondence: Tatyana Gening, BD., prof. of the Department of Physiology and Pathophysiology of the Ulyanovsk State University, e-mail: naum-53@yandex.ru

Information about the authors:

Abakumova T.V., <https://orcid.org/0000-0001-7559-5246>

Antoneeva I.I., <https://orcid.org/0000-0002-1525-2070>

Myagdieva I.R., <https://orcid.org/0000-0002-3908-0840>

Dolgova D.R., <https://orcid.org/0000-0001-5475-7031>

Gening T.P., <https://orcid.org/0000-0002-5117-1382>

Gening S.O., <https://orcid.org/0000-0001-6970-6659>

Slesareva Yu.S., <https://orcid.org/0009-0005-1177-9202>

Financing. The work was supported by a grant from the Russian Science Found (24-25-00269).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the senior research fellow of the Federal Scientific and Clinical Center of Physical and Chemical Medicine named after Academ. Yu.M. Lopukhin FMBA to Margarita E. Bogomyakova for assistance in launching the new BioSino flow cytometer (China) and interpreting the data obtained.

Received 06.05.2025

Accepted 18.07.2025

Published 27.03.2026

Введение

Заболеваемость эпителиальным раком яичников (РЯ) растет, а 5-летняя выживаемость пациенток с прогрессирующим РЯ составляет всего 29%. При этом, по данным международной экспертной группы, показатель смертности от РЯ продолжит расти и к 2035 году превысит 250 000 [1]. Поздняя диагностика РЯ: более 60% всех случаев выявляется на III – IV стадии процесса – является одной из актуальных проблем данной нозологической формы [2].

Отсутствие при РЯ анатомического барьера между основной опухолью и брюшной полостью способствует распространению отделившихся раковых клеток. Секретируемые этими клетками факторы в конечном счете могут блокировать лимфатический дренаж и способствовать образованию асцита [3]. Стандартная терапия первой линии при серозном РЯ высокой степени злокачественности включает операцию по уменьшению опухоли и последующую ХТ на основе карбоплатина и паклитаксела. Возникающие рецидивы заболевания и метастазы связаны с субпопуляциями химиорезистентных опухолевых клеток [4].

Молекула адгезии эпителиальных клеток (Epcam) – это трансмембранный гликопротеин, включающий внеклеточный, трансмембранный и внутриклеточный домены и не зависящий от Ca^{2+} . Кроме участия в межклеточной адгезии, Epcam участвует в передаче сигналов, дифференцировке, пролиферации и в поддержании морфологии органов [5] в эпителиально-мезенхимальном переходе [6]. Благодаря частому и высокому уровню экспрессии в карциномах и их метастазах Epcam служит маркерной молекулой циркулирующих и диссеминированных опухолевых клеток [7], а также маркером слияния клеток [8]. Показано, что протеолитический фрагмент Epcam образует комплекс с β -catenin и LEF-1. Этот комплекс перемещается в ядро, активирует транскрипцию генов, связанных с пролиферацией клеток, способствуя в конечном счете онкогенезу [9].

Цель исследования: изучить роль Epcam – положительных опухолевых клеток в циркулирующей крови и в асците в оценке риска по раку яичников.

Методика

Для проведения исследований была взята периферическая кровь и асцит пациенток с впервые выявленной опухолью яичников ($n = 53$), из них: с доброкачественными опухолями яичников (ДОЯ) (цистаденомы различного гистологического подтипа) ($n = 11$), с аденокарциномой яичников до получения противоопухолево-

го лечения ($n = 42$) (см. табл. 1), проходивших лечение в Областном клиническом онкологическом диспансере в 2023-2024 гг. до начала лечения по схеме ТР (паклитаксел, карбоплатин).

Пациенты были разделены на группы: I – прогрессирование на фоне ХТ (рефрактерная); II – рецидив после 6-ти и более месяцев после окончания ХТ (чувствительная). Все обследованные подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено локальным этическим комитетом Института медицины, экологии и физической культуры Ульяновского государственного университета (протокол № 11 от 15.11.2023).

Критерии исключения из исследования: острые инфекционные заболевания, обострения тяжелых соматических заболеваний, диффузные заболевания соединительной ткани.

Опухолевый асцит отбирали до начала лечения в объеме 200 мл в стерильные контейнеры и сразу же центрифугировали 10 мин при 1500 об/мин. Осадок промывали дважды фосфатным буфером pH 7,4 для удаления асцитической жидкости. Концентрацию клеток доводили до 5×10^6 клеток/мл в растворе.

Выделение моноклеарной фракции клеток (PBMC) из венозной крови, взятой до начала лечения, производили методом центрифугирования на градиенте фиколла (плотность 1,077 см³). Окрашивание проводили моноклональными антителами (МКА) к лейкоцитарному антигену CD45, мечеными FITC (ООО «Сорбент», Москва, Россия), CD45, мечеными PE (Elabscience, Китай), МКА к эпителиальному мембранному антигену Epcam (CD326), мечеными PE (E-AB-F1163D, Elabscience, Китай), МКА к цитокератину 18, мечеными FITC (LAB231Hu81, Cloud-Clone Corp., США). В ходе исследования был произведен подсчет количества циркулирующих клеток эпителиального происхождения (Epcam+CD45-, Epcam+CK18+, Epcam+CD45+) методом проточной цитометрии с использованием двойной флуоресцентной метки на приборе BioSino (Китай) (рис. 1). Для корректного анализа образца используются контроли: отрицательный контроль (неокрашенные клетки).

Методом ИФА определяли уровень онкомаркеров СА-125 и HE4 в сыворотке крови с помощью наборов «Вектор-Бест» (Россия).

Обработка результатов проводилась с помощью программы Biosino Zhongsheng Diagnostic System. Анализировали не менее 100 000 событий в секторе живых клеток.

Статистическая обработка проводилась с использованием Statistica 13.0 (TIBCO, USA), Jamovi 2.4.14. Для опи-

Таблица 1 / Table 1

Клиническая характеристика пациенток, включенных в исследование

Clinical characteristics of patients included in the study

Группы Groups	Клиническая характеристика Clinical characteristics	Значение The meaning of the indicators
Доброкачественные опухоли яичников Benign ovarian tumors, <i>n</i> = 11	Возраст (Me [Q25; Q75]), лет Age (Me [Q25; Q75]), years	52 [49; 65]
	Абсолютное количество лейкоцитов Le x 10 ⁹ /л (Me [Q25; Q75]) Absolute leukocyte count Le x 10 ⁹ /l (Me [Q25; Q75])	6,92 [4,89; 7,60]
	Менопаузальный статус: Menopausal status:	
	Пременопауза Premenopause, <i>n</i> (%)	3 (18,2%)
	Постменопауза Postmenopause, <i>n</i> (%)	9 (81,8%)
Рак яичников/Ovarian cancer, <i>n</i> = 42	Возраст (Me [Q25; Q75]), лет Age (Me [Q25; Q75]), years	63 [56; 72]
	Абсолютное количество лейкоцитов Le x 10 ⁹ /л (Me [Q25; Q75]) Absolute leukocyte count Le x 10 ⁹ /l (Me [Q25; Q75])	9,21 [8,21-10,1]
	Менопаузальный статус: Menopausal status:	
	Пременопауза, <i>n</i> (%) Premenopause, <i>n</i> (%)	5 (12%)
	Постменопауза, <i>n</i> (%) Postmenopause, <i>n</i> (%)	37 (88%)
	Наличие асцита при поступлении Presence of ascites on admission	
	- да, <i>n</i> (%) - yes, <i>n</i> (%)	37 (88%)
	- нет, <i>n</i> (%) - no, <i>n</i> (%)	5 (12%)
	Гистотип первичной опухоли Primary tumor histotype	
	Серозная аденокарцинома high grade, <i>n</i> (%) High grade serous adenocarcinoma, <i>n</i> (%)	40 (95%)
	серозно-папиллярный, <i>n</i> (%) serous-papillary, <i>n</i> (%)	2 (5%)
	Стадия по классификации FIGO FIGO Stage	
	- I – II, <i>n</i> (%)	3 (7%)
	-III, <i>n</i> (%)	25 (60%)
	- IV, <i>n</i> (%)	14 (33%)
	Наличие метастаз/Presence of metastases:	
	- да, <i>n</i> (%) - yes, <i>n</i> (%)	23 (61,9%)
	- нет, <i>n</i> (%) - no, <i>n</i> (%)	19 (38,1%)

Примечание. *n* – число индивидов.Notes. *n* – number of individuals.

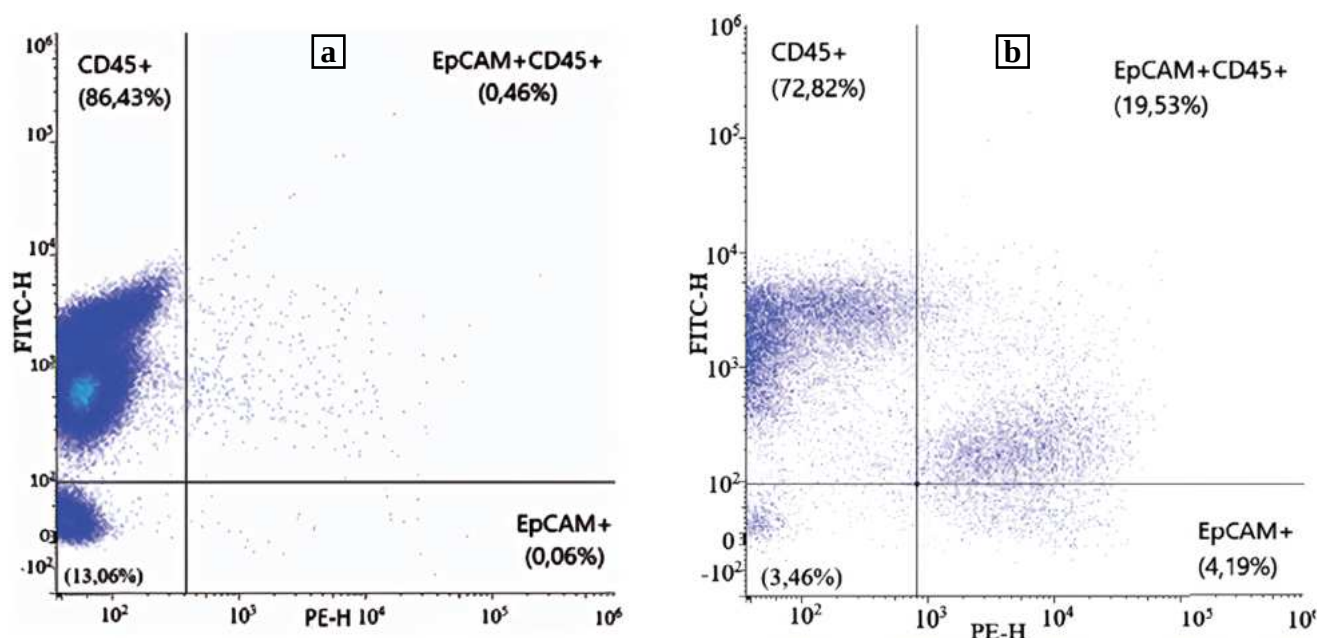


Рис. 1. Популяции EpCAM-положительных клеток в крови, выявленные методом многоцветной проточной цитометрии на аппарате BioSino (Китай) с применением программного обеспечения Biosino Zhongsheng Diagnostic System: а – гейтирование клеток EpCam+ по CD45+ в крови при раке яичников; б – гейтирование клеток EpCam+ по CD45+ в асцитической жидкости при раке яичников.

Fig. 1. Populations of EpCAM-positive cells in the blood, detected by multicolor flow cytometry on a BioSino device (China) using the Biosino Zhongsheng Diagnostic System software: а – gating of EpCam+ cells by CD45+ in the blood in ovarian cancer; б – gating of EpCam+ cells by CD45+ in ascitic fluid in ovarian cancer.

сания количественных признаков рассчитывалась медиана (Me) верхнего и нижнего квартилей (Q25; Q75). Для сравнения двух групп по количественным признакам рассчитывался критерий Манна – Уитни. Различия считались значимыми при $p < 0,05$. Для выявления статистической связи между количественными признаками рассчитывался корреляционный критерий Спирмена (r). Анализ времени без прогрессирования (ВБП) пациентов проводился по методу регрессии Кокса и Каплана-Майера (Long-rank тест). Для выделения категорий на основе значений, используемых в прогнозировании, определяли точку разделения (cut-point). Для оценки вероятности событий использован показатель относительного риска (ОР) с указанием границ 95% доверительного интервала (95% ДИ). Статистическая значимость устанавливалась при значении $p < 0,05$.

Результаты

Анализ полученных данных показал значимое увеличение в циркулирующей крови по сравнению с пациентками с ДОЯ количества EpCam+CD45+ – клеток на начальных стадиях РЯ; количества EpCam+CK18+ и атипичных/гибридных клеток EpCam+CD45+ на распространенных стадиях РЯ (табл. 2).

В ходе проведенного исследования установлено значимое увеличение в циркулирующей крови пациенток с метастазами по сравнению с больными без mts количества EpCam+CD45- и EpCam+CK18+ опухолевых клеток, а также количества атипичных/гибридных клеток EpCam+CD45+ по сравнению с пациентами с ДОЯ (табл. 2).

Для оценки связи между количеством изученных популяций EpCam+ циркулирующих опухолевых клеток и показателями опухолевого процесса были изучены уровни онкомаркеров РЯ СА125 и Не4. Полученные данные позволяют утверждать о значимых различиях уровней онкомаркеров в зависимости от стадии, наличия асцита и наличия метастазов (табл. 3). Сегодня в качестве маркера циркулирующих опухолевых клеток используют молекулу адгезии эпителиальных клеток EpCam [10].

Анализ частоты встречаемости EpCam+ опухолевых клеток у пациенток с РЯ в циркулирующей крови и в асците показал значимое увеличение в асците пациенток при распространенных стадиях заболевания клеток EpCam+CD45- (18,8 [5,54; 75,3] против 7,13 [3,4; 10,8], $p = 0,042$) и атипичных/гибридных клеток EpCam+CD45+ (12,0 [5,14; 22,4] против 7,40 [5,36; 8,25], $p = 0,034$) (рис. 2).

Таблица 2 / Table 2

Количество EpCam+ опухолевых клеток в циркулирующей крови у пациенток с новообразованиями яичников (Me [Q₂₅; Q₇₅])EpCam+ tumor cell count in circulating blood in patients with ovarian neoplasms (Me [Q₂₅; Q₇₅])

Показатель Indicator		EpCam+CD45-/1 мл EpCam+CD45-/1 ml	EpCam+CK18+/1 мл EpCam+CK18+/1 ml	EpCam+CD45+/-/1 мл EpCam+CD45+/-/1 ml
Доброкачественные опухоли яичников, n = 11 Benign ovarian tumors, n = 11		1,97 [0,863; 2,97]	2,92 [1,95; 5,00]	4,15 [2,35; 5,75]
Рак яичников Ovarian cancer	I – II стадия по FIGO, n = 12 FIGO stage I – II, n = 12	3,50 [0; 8,65] p ₁ = 0,037	1,83 [1,45; 3,97]	2,9 [2,0; 5,3]
	III – IV стадия по FIGO, n = 30 FIGO stage III – IV, n = 30	1,97 [0,78; 1,13]	5,09 [2,75; 18,0] p ₁ = 0,018 p ₂ = 0,001	5,7 [4,13-; 8,85] p ₁ = 0,042
	Без асцита, n = 18 Without ascites, n = 18	2,37 [1,17; 4,82] p ₁ = 0,048	2,75 [1,85; 4,85]	4,65 [2,48; 7,40]
	С асцитом, n = 24 With ascites, n = 24	1,33 [0,52; 4,20]	6,10 [2,72; 19,7] p ₁ = 0,032 p ₃ = 0,003	4,20 [2,76; 6,30]
	Без метастазов, n = 22 Without metastases, n = 22	1,80 [0,50; 4,00]	2,83 [1,99; 5,00]	4,20 [2,40; 6,30]
	С метастазами, n = 20 With metastases, n = 20	3,60 [1,97; 13,6] p ₁ = 0,022 p ₄ = 0,016	14,8 [6,10; 23,7] p ₁ = 0,001 p ₄ = 0,001	7,50 [4,10; 10,9] p ₁ = 0,043

Примечание: n – число индивидов, p₁ – по сравнению с доброкачественными опухолями яичников; p₂ – по сравнению с I – II стадией; p₃ – по сравнению с безасцитной формой; p₄ – по сравнению с кровью пациенток без метастазов.

Note: n – number of individuals, p₁ – compared with benign ovarian tumors; p₂ – compared with stage I – II; p₃ – compared with the ascites-free form; p₄ – compared with the blood of patients without metastases.

Таблица 3 / Table 3

Уровень онкомаркеров CA125 и He4 у пациенток с новообразованиями яичников (Me [Q₂₅; Q₇₅])Level of tumor markers CA125 and He4 in patients with ovarian neoplasms (Me [Q₂₅; Q₇₅])

Показатель Indicator		CA125, Ед/мл CA125, U/ml	He4, пмоль/л He4, pmol/l
Доброкачественные опухоли яичников, n = 11 Benign ovarian tumors, n = 11		19,8 [9,91; 46,0]	53,0 [45,7-61,3]
Рак яичников Ovarian cancer	I – II стадия по FIGO, n = 12 FIGO stage I – II, n = 12	175 [52; 591]	160 [134; 753]
	III – IV стадия по FIGO, n = 30 FIGO stage III – IV, n = 30	799 [381; 1120] p ₂ = 0,025	924 [704; 1650] p ₂ = 0,015
	Без асцита, n = 18 Without ascites, n = 18	30,2 [11,0; 175,0]	61,7 [52,0; 160,0]
	С асцитом, n = 24 With ascites, n = 24	749 [433; 889] p ₃ = 0,001	916 [685; 1320] p ₃ = 0,001
	Без метастазов, n = 22 Without metastases, n = 22	117 [14,2; 759]	125 [54,3; 781]
	С метастазами, n = 20 With metastases, n = 20	764 [713; 810] p ₄ = 0,022	1380 [950; 1700] p ₄ = 0,001

Примечание: данные статистически значимо отличаются от таковых: n – число индивидов, p₁ – при доброкачественных опухолях яичников; p₂ – на предыдущей стадии; p₃ – без асцита; p₄ – без метастазов.

Note: the data are statistically significantly different from those: n – number of individuals, p₁ – with benign ovarian tumors; p₂ – at the previous stage; p₃ – without ascites; p₄ – without metastases.

У 23 из 42 пациенток РЯ были выявлены метастазы и рецидивы. У этих пациенток достоверно выше количество $\text{EpCam}+\text{CD45-}$ и $\text{EpCam}+\text{CK18+}$ в циркулирующей крови по сравнению с пациентками, у которых не были выявлены гематогенные метастазы и рецидивы после лечения (рис. 2).

Полученные нами данные позволяют предполагать, что количество опухолевых клеток $\text{EpCam}+\text{CK18+}$ в циркулирующей крови было значимо больше у пациенток при распространенном процессе по сравнению с пациентками на ранних стадиях РЯ и при наличии асцита по сравнению с безасцитными формами РЯ (рис. 2).

Также в крови количество $\text{EpCam}+\text{CK18+}$ опухолевых клеток коррелирует с уровнем СА-125 ($r = 0,604$, $p < 0,001$) и с уровнем He4 ($r = 0,528$, $p < 0,001$). В асците количество $\text{EpCam}+\text{CK18+}$ коррелирует с уровнем СА-125 ($r = 0,338$, $p = 0,035$).

Нами не обнаружены коррелятивные связи между количеством опухолевых клеток фенотипов $\text{EpCam}+\text{CD45+}$ и $\text{EpCam}+\text{CD45-}$ как в асците, так и в циркулирующей крови с уровнем онкомаркеров СА-125 и He4 .

В модели регрессии Кокса риск возникновения рецидива РЯ повышается в 1,17 (1,00-1,36, $p = 0,048$) раза при увеличении количества $\text{EpCam}+\text{CK18+}$ в крови. При уве-

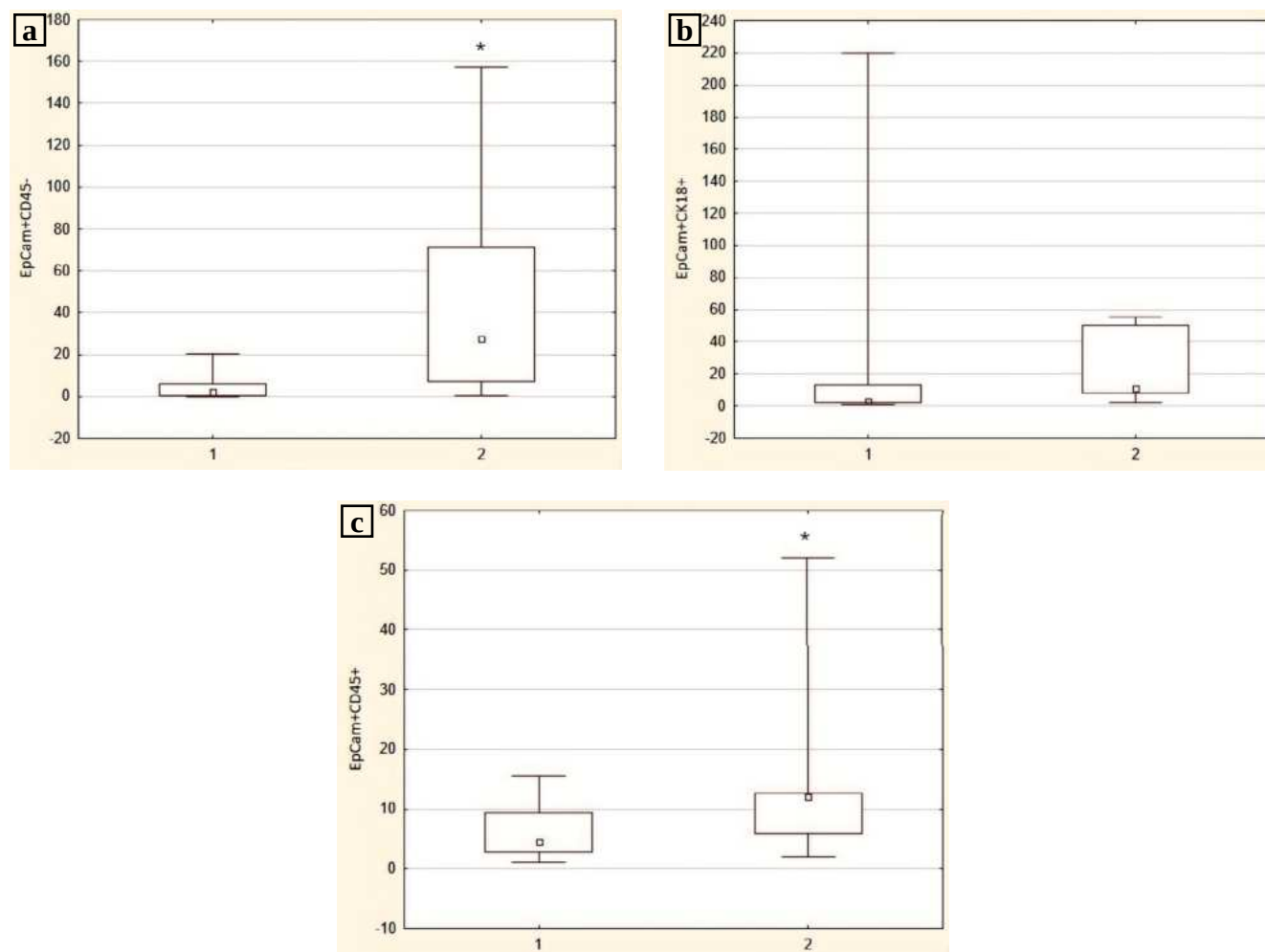


Рис. 2. Анализ частоты встречаемости $\text{EpCam}+\text{CD45-}$ (a), $\text{EpCam}+\text{CK18+}$ (b), $\text{EpCam}+\text{CD45+}$ (c) – опухолевых клеток у пациенток при раке яичников в циркулирующей крови (1) и в асците (2), $\square$ – медиана, $\square$ – 25%-75%, I – минимум-максимум.

Примечание. * – статистически значимо отличается от количества в крови.

Fig. 2. Analysis of the frequency of occurrence of $\text{EpCam}+\text{CD45-}$ (a), $\text{EpCam}+\text{CK18+}$ (b), $\text{EpCam}+\text{CD45+}$ (c) – tumor cells in patients with ovarian cancer in the circulating blood (1) and in ascites (2), $\square$ – median, $\square$ – 25%-75%, I – minimum-maximum.

Note. * – statistically significantly different from the amount in the blood.

личении количества EpCam+CK18+ опухолевых клеток, циркулирующих в крови выше 12,8 шт/мл, медиана ВБП у пациенток с РЯ составляет 21,9 (21,9 – Н/О, 95% ДИ) недель (**рис. 3**).

В модели регрессии Кокса риск возникновения рецидива РЯ повышается в 1,14 (1,04–1,24, $p = 0,004$) раза при увеличении количества циркулирующих EpCam+CD45+ клеток в крови.

При увеличении количества опухолевых клеток EpCam+CD45+ циркулирующих в крови выше 5,3 шт/мл, медиана ВБП у пациентов с РЯ составляет 25,9 (25,9 – Н/О, 95% ДИ) недель (**рис. 4**). При количестве EpCam+CD45+ циркулирующих опухолевых клеток в крови меньше 5,3 шт/мл, медиана ВБП не определяется.

В многофакторном анализе ВБП предиктивный потенциал присутствовал для EpCam+CD45- в асците (ОР 1,03, 95 % ДИ 1,01-1,05, $p = 0,001$) и уровень HE4

в крови (ОР 1,00, 95 % ДИ 0,97-1,02, $p = 0,002$) у женщин с метастазами при распространенном РЯ.

Обсуждение

В клинической онкологии имеется острая потребность в доступных маркерах, позволяющих оценить риск прогрессирования и чувствительность к используемым схемам лечения. EpCam изначально был идентифицирован как антиген, ассоциированный с опухолью, благодаря его высокой экспрессии в быстрорастущих эпителиальных опухолях. EpCam экспрессируется во многих видах эпителиальных опухолей [11]. При КРР комплекс EpCam с клаудином, СО-029 и CD44v6 способствует прогрессированию и повышает устойчивость раковых клеток к апоптозу [12]. Способность EpCam повышать устойчивость к химиотерапии посредством сигнального пути Wnt5b показана при миелоидном лейкозе [13].

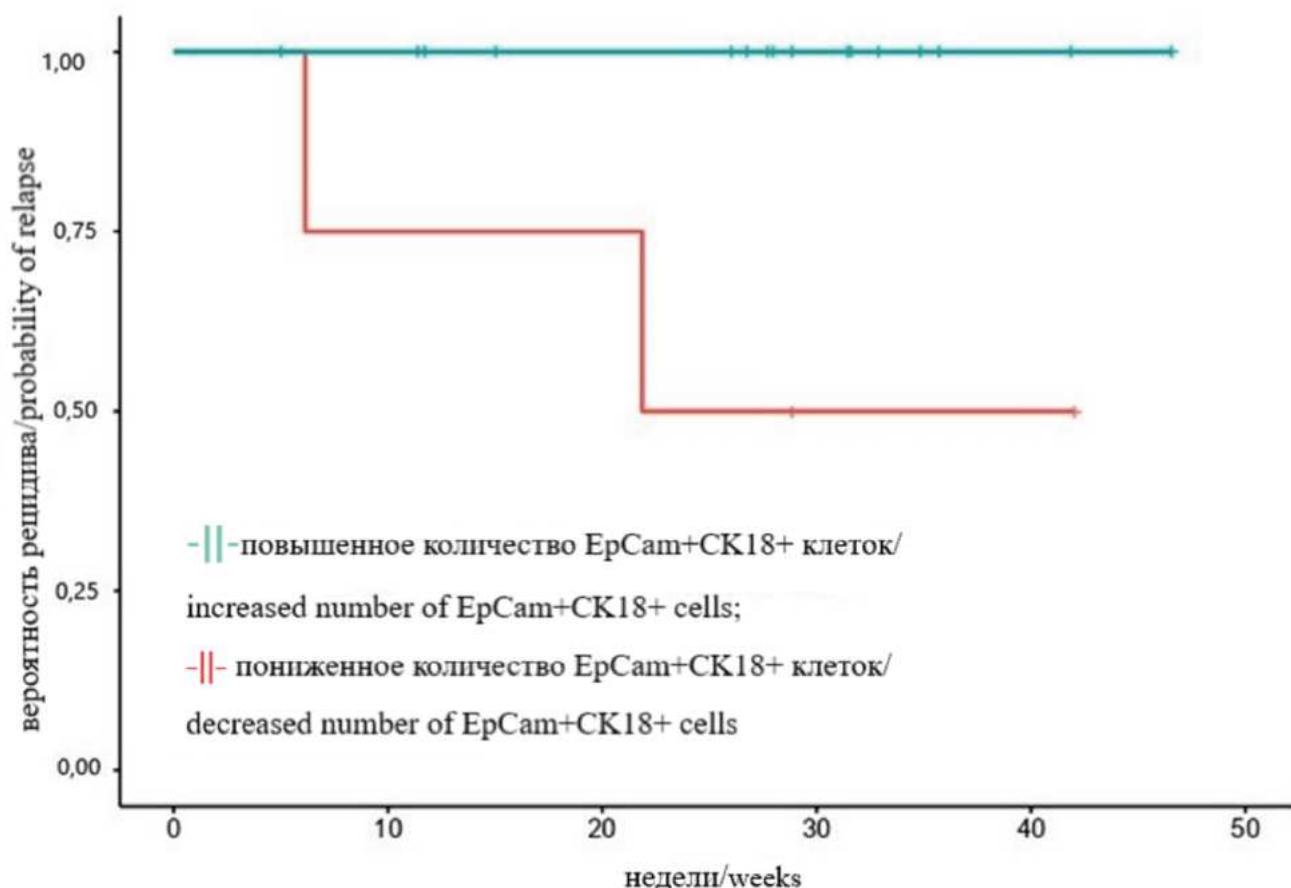


Рис. 3. Кривая времени без прогрессирования пациенток с раком яичников в зависимости от количества EpCam+CK18+ в крови (cut-point = 12,8 шт/мл) (Long-rank = 0,048).

Fig. 3. Progression-free time curve of patients with ovarian cancer depending on the amount of EpCam+CK18+ in the blood (cut-point = 12.8 pcs/ml) (Long-rank = 0.048).

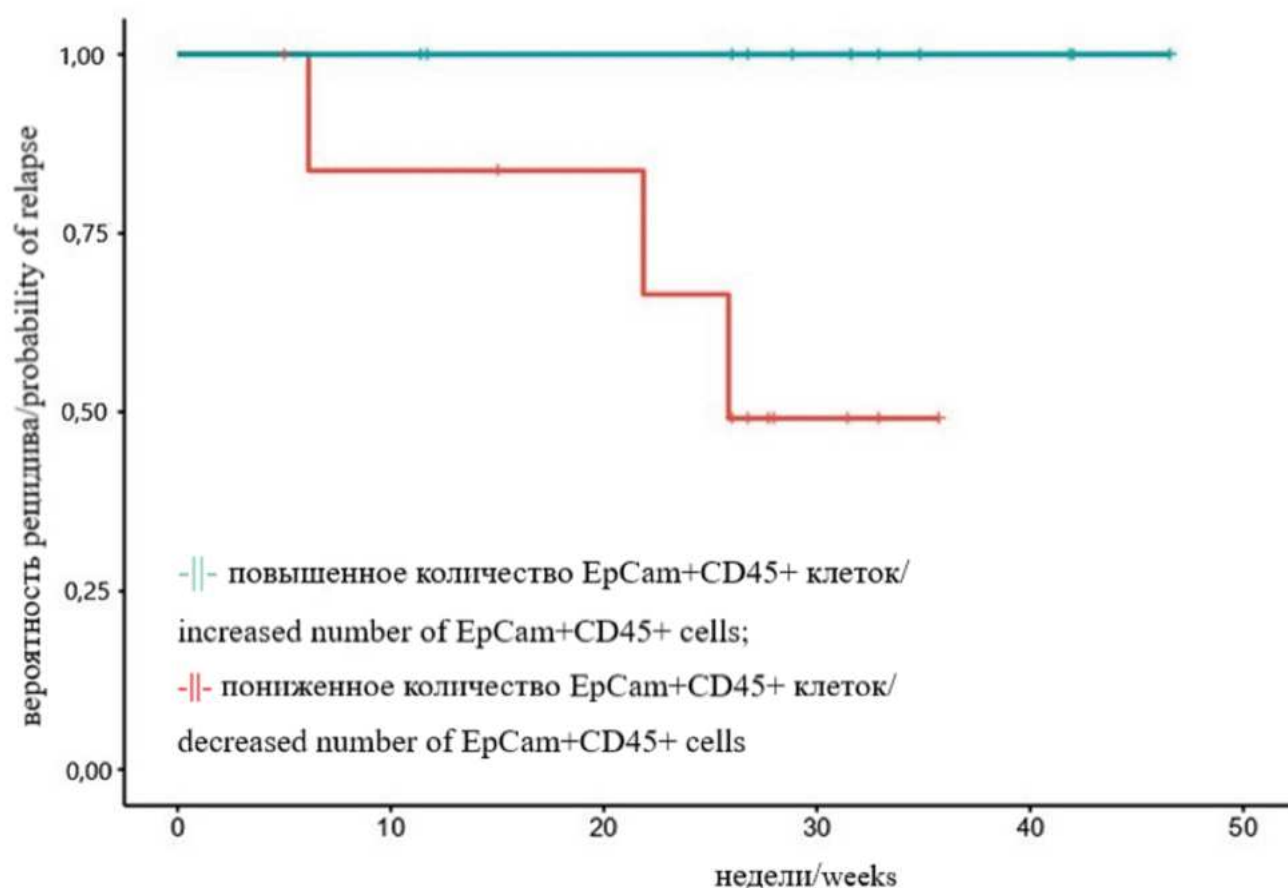


Рис. 4. Кривая времени без прогрессирования пациенток с раком яичников в зависимости от количества EpCam+CD45+ в крови (cut-point = 5,3 шт/мл) (Long-rank = 0,004).

Fig. 4. Progression-free time curve of patients with ovarian cancer depending on the amount of EpCam+CD45+ in the blood (cut-point = 5.3 pcs/ml) (Long-rank = 0.004).

В то же время установлено, что при некоторых видах рака: ротовой полости и ротоглотки [14], карциноме эндометрия [15], карциноме прямой кишки [10] – EpCam может рассматриваться как супрессор опухолей. Молекулярные механизмы противоопухолевой функции EpCam на сегодняшний день не ясны. Анализ частоты встречаемости EpCam+ опухолевых клеток показал, что у пациенток в асците при РЯ наблюдалось значимое увеличение количества EpCam+CD45- и EpCam+CD45+ по сравнению с аналогичными показателями в циркулирующей крови.

СК18 – основной структурный компонент цитоплазмы эпителиальных клеток [16], за исключением плоского эпителия. СК18 в основном экспрессируется в однослойных эпителиальных тканях и в опухолях, возникающих из СК18 – положительных эпителиальных клеток [17]. В хирургической патологии СК18 используется для вы-

явления аденокарцином, возникающих из СК18 – положительных эпителиальных клеток [18]. Выраженная экспрессия СК18 имела место в ряде опухолей, в том числе при РЯ. При этом как снижение экспрессии СК18, так и её повышение могут быть связаны с неблагоприятным прогнозом в зависимости от биологических свойств опухоли [19]. Антитела к СК18 используются в качестве диагностических онкомаркеров. В то же время данные литературы об уровне экспрессии СК18 при многих видах рака противоречивы [20]. Так, показано, что повышенный уровень белка СК18 связан с неблагоприятными характеристиками опухоли при немелкоклеточном раке легких [21] и карциноме пищевода [22]. В то же время снижение экспрессии СК18 ассоциируется с прогрессированием колоректального рака [23] и рака молочной железы [24, 25]. Особого внимания заслуживает обнаружение

сильной связи между количеством EpCam+ CK18+ опухолевых клеток и концентрацией онкомаркеров при РЯ.

Использование циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) относят к малоинвазивным методам детекции. На сегодня в клинике используют в основном информацию о количественной оценке ЦОК. Молекулярная характеристика маркеров ЦОК существенно расширит диагностические возможности и точность оценки прогноза при РЯ.

Заключение

Исследовано количество EpCam-положительных опухолевых клеток в асците и циркулирующей крови пациентов на разных стадиях РЯ. Показана предиктивная значимость различных фенотипов EpCam+ опухолевых клеток в циркулирующей крови при оценке риска прогрессирования и периода ВБП при РЯ. Полученные данные могут быть использованы при прогнозировании течения РЯ.

Литература / References

- Lheureux S., Gourley C., Vergote I., Oza A.M. Epithelial ovarian cancer. *Lancet*. 2019; 393(10177): 1240 – 53. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32552-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32552-2)
- Reid F., Bhatla N., Oza A.M., Blank S.V., Cohen R., Adams T., et al. The World Ovarian Cancer Coalition Every Woman Study: identifying challenges and opportunities to improve survival and quality of life. *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2021; 31(2): 238 – 44. <https://doi.org/10.1136/ijgc-2019-000983>
- Geng Z., Pan X., Xu J., Jia X. Friend and foe: the regulation network of ascites components in ovarian cancer progression. *J Cell Commun Signal*. 2023; 17(3): 391 – 407. <https://doi.org/10.1007/s12079-022-00698-8>
- Foster R., Buckanovich R.J., Rueda B.R. Ovarian cancer stem cells: working towards the root of stemness. *Cancer Lett*. 2013; 338(1): 147 – 57. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2012.10.023>
- Mohtar M.A., Syafruddin S.E., Nasir S.N., Low T.Y. Revisiting the Roles of Pro-Metastatic EpCAM in Cancer. *Biomolecules*. 2020; 10(2): 255. <https://doi.org/10.3390/biom10020255>
- Kaigorodova E.V., Savelieva O.E., Tashireva L.A., Tarabanovskaya N.A., Simolina E.I., Denisov E.V., et al. Heterogeneity of Circulating Tumor Cells in Neoadjuvant Chemotherapy of Breast Cancer. *Molecules*. 2018; 23(4): 727. <https://doi.org/10.3390/molecules23040727>
- Gires O., Pan M., Schinke H., Canis M., Baeuerle P.A. Expression and function of epithelial cell adhesion molecule EpCAM: where are we after 40 years? *Cancer Metastasis Rev*. 2020; 39(3): 969 – 87. <https://doi.org/10.1007/s10555-020-09898-3>
- Ruano A.P.C., Gadelha Guimarães A.P., Braun A.C., Flores B.C.T.C.P., Tariki M.S., Abdallah E.A., et al. Fusion Cell Markers in Circulating Tumor Cells from Patients with High-Grade Ovarian Serous Carcinoma. *Int J Mol Sci*. 2022; 23(23): 14687. <https://doi.org/10.3390/ijms232314687>
- Brown T.C., Sankpal N.V., Gillanders W.E. Functional Implications of the Dynamic Regulation of EpCAM during Epithelial-to-Mesenchymal Transition. *Biomolecules*. 2021; 11(7): 956. <https://doi.org/10.3390/biom11070956>
- Ceelen W. Intraperitoneal EpCAM-Targeted Immunotoxin: A First Step Towards Engineering the Immune Environment in Colorectal Peritoneal Metastases? *Ann Surg Oncol*. 2021; 28(9): 4772 – 4. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-10147-2>
- Panda S.S., Lee C.C., Geevimaan K., Chen K.C., Yang S.H., Shen C.N., et al. Intracellular domain of epithelial cell adhesion molecule induces Wnt receptor transcription to promote colorectal cancer progression. *J Biomed Sci*. 2024; 31(1): 72. <https://doi.org/10.1186/s12929-024-01057-y>
- Tavsan Z., Ayar Kayalı H. EpCAM-claudin-tetraspanin-modulated ovarian cancer progression and drug resistance. *Cell Adh Migr*. 2020; 14(1): 57 – 68. <https://doi.org/10.1080/19336918.2020.1732761>
- Zheng X., Fan X., Fu B., Zheng M., Zhang A., Zhong K., et al. EpCAM Inhibition Sensitizes Chemoresistant Leukemia to Immune Surveillance. *Cancer Res*. 2017; 77(2): 482 – 93. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-16-0842>
- Umemori K., Ono K., Eguchi T., Kawai H., Nakamura T., Ogawa T., et al. EpEX, the soluble extracellular domain of EpCAM, resists cetuximab treatment of EGFR-high head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol*. 2023; 142: 106433. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2023.106433>
- Wen K.C., Sung P.L., Chou Y.T., Pan C.M., Wang P.H., Lee O.K., et al. The role of EpCAM in tumor progression and the clinical prognosis of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2018; 148(2): 383 – 92. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.11.033>
- Zambuto S.G., Jain I., Clancy K.B.H., Underhill G.H., Harley B.A.C. Role of Extracellular Matrix Biomolecules on Endometrial Epithelial Cell Attachment and Cytokeratin 18 Expression on Gelatin Hydrogels. *ACS Biomater Sci Eng*. 2022; 8(9): 3819 – 30. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.2c00247>
- Faridi N., Bathaie S.Z., Abroun S., Farzaneh P., Karbasian H., Tamanoi F., et al. Isolation and characterization of the primary epithelial breast cancer cells and the adjacent normal epithelial cells from Iranian women's breast cancer tumors. *Cytotechnology*. 2018; 70(2): 625 – 39. <https://doi.org/10.1007/s10616-017-0159-3>
- Weng Y.R., Cui Y., Fang J.Y. Biological functions of cytokeratin 18 in cancer. *Mol Cancer Res*. 2012; 10(4): 485 – 93. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-11-0222>
- Tayama S., Motohara T., Narantuya D., Li C., Fujimoto K., Sakaguchi I., Tashiro H., et al. The impact of EpCAM expression on response to chemotherapy and clinical outcomes in patients with epithelial ovarian cancer. *Oncotarget*. 2017; 8(27): 44312 – 25. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17871>
- Chen H.J., Yu Y., Sun Y.X., Huang C.Z., Li J.Y., Liu F., et al. Id4 Suppresses the Growth and Invasion of Colorectal Cancer HCT116 Cells through CK18-Related Inhibition of AKT and EMT Signaling. *J Oncol*. 2021; 2021: 6660486. <https://doi.org/10.1155/2021/6660486>
- Zhang B., Wang J., Liu W., Yin Y., Qian D., Zhang H., et al. Cytokeratin 18 knockdown decreases cell migration and increases chemosensitivity in non-small cell lung cancer. *Cancer Res Clin Oncol*. 2016; 142(12): 2479 – 87. <https://doi.org/10.1007/s00432-016-2253-x>

22. Fillies T., Werkmeister R., Packeisen J., Brandt B., Morin P., Weingart D., et al. Cytokeratin 8/18 expression indicates a poor prognosis in squamous cell carcinomas of the oral cavity. *BMC Cancer*. 2006; 6: 10. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-6-10>
23. Shalannandia W.A., Chou Y., Bashari M.H., Khairani A.F. Intermediate Filaments in Breast Cancer Progression, and Potential Biomarker for Cancer Therapy: A Narrative Review. *Breast Cancer (Dove Med Press)*. 2024; 16: 689 – 704. <https://doi.org/10.2147/BCTT.S489953>
24. Menz A., Weitbrecht T., Gorbokon N., Büscheck F., Luebke A.M., Kluth M., Hube-Magg C., et al. Diagnostic and prognostic impact of cytokeratin 18 expression in human tumors: a tissue microarray study on 11,952 tumors. *Mol Med*. 2021; 27(1): 16. <https://doi.org/10.1186/s10020-021-00274-7>
25. Hendawy S.R., Mansour M., Hamed M., Hossam A., Ramez A.M. Serum Cytokeratin 18 as a Potential Early Marker for Chemotherapy Response in Breast Cancer Patients: A Prospective Study. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2023; 24(3): 969-75. <https://doi.org/10.31557/APJCP.2023.24.3.969>

Сведения об авторах:

Абакумова Татьяна Владимировна, доктор биол. наук, доцент, профессор кафедры физиологии и патофизиологии, вед. науч. сотрудник лаборатории молекулярной и клеточной биологии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»

Антонеева Инна Ивановна, доктор мед. наук, профессор, профессор кафедры физиологии и патофизиологии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», зав. отделением онкогинекологии ГУЗ ОКОД

Мягдиева Ильсея Ринатовна, ст. преподаватель кафедры физиологии и патофизиологии, мл. науч. сотрудник лаборатории молекулярной и клеточной биологии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»

Долгова Динара Ришатовна, канд. биол. наук, доцент, доцент кафедры физиологии и патофизиологии, ст. науч. сотрудник лаборатории молекулярной и клеточной биологии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»

Генинг Татьяна Петровна, доктор биол. наук, профессор, зав. кафедрой физиологии и патофизиологии ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»

Генинг Снежанна Олеговна, канд. мед. наук, Ph.D., врач-онколог ООО «Лучи Здоровье»

Слесарева Юлия Сергеевна, студентка мед. факультета специальности «Лечебное дело» ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет»