
ОБЗОРЫ

УДК: 618.11-006.6-036.1-037:577.112

ПРОТЕАСОМЫ И ЭКЗОСОМЫ ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ: СВЯЗЬ С ОСОБЕННОСТЯМИ КЛИНИЧЕСКОГО ТЕЧЕНИЯ И ПРОГНОЗОМ

Н.В. Юнусова¹, И.В. Кондакова¹, Л.А. Коломиец^{1,2}, С.В. Молчанов¹

ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск¹

*ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздравоуразвития, г. Томск²
634050, г. Томск, пер. Кооперативный, 5,
e-mail: bochkarevanv@oncology.tomsk.ru¹*

Обсуждается роль циркулирующих протеасом (С-протеасом) – мультисубъединичных структур, обладающих несколькими протеолитическими активностями, и экзосом – внеклеточных везикул, осуществляющих межклеточный и межтканевой перенос биологически важных молекул (белков и микроРНК) в патогенезе рака яичников. В настоящее время имеются предпосылки для дальнейшего изучения роли С- протеасом и экзосом не только в качестве прогностических маркеров, но и как предикторов эффективности неоадьювантной химиотерапии и оптимальной циторедукции.

Ключевые слова: циркулирующие протеасомы, экзосомы, рак яичников, прогноз, неоадьювантная химиотерапия.

PROTEASOMES AND EXOSOMES IN OVARIAN CANCER: RALATION WITH DISEASE PROGNOSIS
AND CLINICAL OUTCOME

N.V. Yunusova¹, I.V. Kondakova¹, L.A. Kolomiets^{1,2}, S.V. Molchanov¹

*Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk¹
Siberian State Medical University, Tomsk²*

5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, e-mail: bochkarevanv@oncology.tomsk.ru¹

The role of circulating proteasomes (C-proteasomes) representing a multisubunit complex with several proteolytically active sites, and exosomes, which are extracellular vesicles providing intracellular and interstitial transfer of biologically important molecules (proteins and miRNAs) in the pathogenesis of ovarian cancer, has been described. Currently, there are prerequisites for further study of the role of C-proteasome and exosome not only as prognostic markers, but also as predictors of the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy and optimal cytoreduction.

Key words: circulating proteasomes, exosomes, ovarian cancer, prognosis, neoadjuvant chemotherapy.

В большинстве случаев рак яичников (РЯ) является на III–IV стадии процесса. Так, в Российской Федерации в общей структуре РЯ удельный вес III стадии составляет 40,5 %, а IV стадии – 22,2 % [1]. Стандартная терапия диссеминированного РЯ состоит из циторедуктивной операции и химиотерапии с включением препаратов платины и таксанов, последовательность которых может быть различной [8, 21].

Одним из основных прогностических факторов эффективности лечения диссеминированного РЯ является объем остаточной опухоли (ОО) после циторедуктивной операции. Результаты

опубликованного метаанализа, включающего 81 клиническое исследование, показали, что продолжительность жизни данной категории больных обратно пропорциональна размеру остаточной опухоли. При отсутствии макроскопически определяемой остаточной опухоли медиана выживаемости составляет 64 мес, при размерах ОО от 1 до 50 мм – 30 мес, более 50 мм – 19 мес [9]. Аналогичные результаты получены и в другом крупном проспективном рандомизированном исследовании, его авторами было показано, что в группе пациенток без остаточной опухоли медиана выживаемости составила 99,1

мес, при остаточной опухоли от 1 до 10 мм – 36,2 мес, более 10 мм – 29,6 мес [12].

При отсутствии условий для оптимальной первичной циторедуктивной операции у больных диссеминированным РЯ возможно проведение неoadъювантной химиотерапии (НАХТ), в отношении которой в литературе нет однозначного мнения. Ряд авторов видят преимущество этого метода лечения в том, что после НАХТ возможно увеличение числа оптимальных циторедуктивных операций по сравнению с первичной циторедукцией, кроме того, выполняется меньший объем операции, соответственно, наблюдаются меньшие кровопотери и количество послеоперационных осложнений, более короткий период госпитализации, лучшее качество жизни больных [28, 33]. Другие исследователи считают, что НАХТ не приносит положительного результата при лечении распространенного РЯ [9]. Возможно, это обусловлено тем, что у пациенток, получавших НАХТ, были большая распространенность опухолевого процесса и более тяжелое состояние по сравнению с больными, подвергшимися первичному циторедуктивному вмешательству [24].

Неоднозначность мнения авторов выражается не только в целесообразности проведения НАХТ, но и в отношении схем терапии, количестве курсов, критериев оценки эффективности. Общепринятым опухолевым маркером для РЯ, который включен в стандарты обследования и динамического наблюдения, является СА-125. В то же время значение СА-125 как предиктора эффективности НАХТ и оптимальной циторедукции ограничивается низкой чувствительностью и специфичностью [17, 28]. Большие перспективы связывают с использованием нового опухолевого маркера – HE4 [30]. Показано, что предоперационный уровень сывороточного HE4 в большей степени, чем СА-125, может предсказывать оптимальную циторедукцию у больных с распространенным РЯ. В качестве наилучшей комбинации предикторов оптимальной циторедукции рассматривается сочетание HE4 с объемом асцита, чувствительность которой составила 100 %, специфичность – 89 % [7]. Эти данные хорошо коррелируют с результатами исследования J. Hynninen et al. [16], где сывороточный профиль HE4 при проведении НАХТ у больных с распространенным РЯ был связан с клиническим ответом.

В связи с этим перспективным направлением является поиск новых объективных предикторов эффективности НАХТ и оптимальной циторедукции, а также критериев прогноза течения диссеминированного РЯ. Наиболее перспективно изучение надмолекулярных полифункциональных систем, находящихся в кровотоке и других биологических жидкостях, к числу которых относятся циркулирующие протеасомы – мультисубъединичные белковые структуры, обладающие несколькими протеолитическими активностями, и экзосомы – внеклеточные везикулы, осуществляющие межклеточный и межтканевой перенос биологически важных молекул.

Циркулирующие протеасомы как возможные предикторы прогноза у больных раком яичников

Циркулирующие 20S протеасомы (С-протеасомы) – экстраклеточные формы протеасом, обнаруженные в сыворотке и плазме крови, альвеолярной и цереброспинальной жидкости [15, 23]. Действуя в основном внутриклеточно, убиквитин-протеасомная система регулирует уровень биологически важных молекул, принимающих участие в пролиферации, апоптозе, миграции и дифференцировке клеток [3]. Одним из наиболее значимых этапов многих физиологических и патологических процессов является внутриклеточная деградация белков в протеасомах, в связи с чем протеасомам придается важное значение в онкогенезе [2, 4]. Основным компонентом убиквитин-протеасомной системы являются протеасомы – мультисубъединичные комплексы, включающие каталитическое ядро 20S, к которому присоединена одна или две регуляторные частицы [31]. Показано, что С-протеасомы, выделенные из плазмы здоровых доноров, по форме и размеру сходны с 20S протеасомами, выделенными из эритроцитов, обладают протеолитической активностью, содержат стандартные и иммунные субъединицы [34]. Повышенная концентрация циркулирующих протеасом выявлена в плазме больных острым лейкозом, миелопролиферативными и некоторыми аутоиммунными заболеваниями, а также при некоторых солидных опухолях, таких как светлоклеточная карцинома почки, рак молочной железы, эпителиальный РЯ [10, 14, 15]. Показано, что эффективная химиотерапия острого лейкоза приводит к снижению и даже нормализации уровня

С-протеасом. Больные с хроническими лейкозами имеют субоптимальные уровни С-протеасом, однако при прогрессировании заболевания уровень циркулирующих протеасом значительно возрастает [34]. Больные светлоклеточным раком почки, отвечающие на сунитиниб, имели более низкие показатели С-протеасом по сравнению с рефрактерными к этому препарату новообразованиями [10]. Таким образом, начальный уровень и динамика изменения С-протеасом в сыворотке или плазме крови, по-видимому, могут отражать различные аспекты канцерогенеза как лейкозов, так и солидных опухолей, ассоциированы с чувствительностью опухолей к традиционным цитостатическим и таргетным препаратам.

Показано, что при эпителиальном РЯ концентрация С-протеасом до лечения была выше, чем у здоровых доноров, а после завершения первичного лечения выше, чем до лечения, и ассоциировалась с объемом остаточной опухоли и общей выживаемостью [14]. Поскольку уровень С-протеасом коррелировал с объемом остаточной опухоли, то С-протеасомы могут рассматриваться в качестве прогностического маркера. Однако другие клинические ассоциации С-протеасом (как предикторов эффективности НАХТ и предикторов оптимальной циторедукции) ранее не изучались.

Экзосомы при раке яичников: функции и возможные перспективы исследования

Экзосомы представляют собой микроскопические внеклеточные везикулы диаметром 30–100 нм, секретлируемые различными клетками и способные нести белковые маркеры и генетическую информацию, таким образом участвуя в межклеточной коммуникации. Полагают, что, кроме этой важной функции, экзосомы участвуют в горизонтальном переносе РНК и белков, облегчают иммунный ответ, участвуют в презентации антигенов и неклассической секреции белков, транспорте лекарств, в патогенезе болезней, связанных с расстройствами метаболизма и развитии злокачественных опухолей [5, 18, 26, 29]. Экзосомы могут играть важную, но пока недооцененную роль в восстановлении структуры и функции поврежденных органов. Экзосомы, секретлируемые гемопоэтическими стволовыми клеткам, мультипотентными клетками стромы и стволовыми клетками сердца, способны защитить от апоптоза клетки, уцелевшие в поврежденных тканях, стиму-

лировать их пролиферацию и образование сосудов. Эти свойства экзосом связывают с тем, что они несут антиапоптотические и про-пролиферативные ростовые факторы и цитокины [20]. Экзосомы имеют цитоплазматическое происхождение и содержат определенный набор белков и РНК. Белковый состав экзосом отражает их происхождение. К числу белков-маркеров экзосом относят белки высококонсервативного семейства тетраспанинов, необходимые для связывания и транспортировки микроРНК (CD63, CD81 и CD9), Alix и Tsg101 – компонента эндосомного белкового комплекса сортировки, необходимого для транспортировки и биогенеза экзосом. Экзосомы богаты белками цитоскелета и актинсвязывающими белками, несут ГТФ-азы семейства Rab и аннексины, которые способствуют слиянию мембран. Также в экзосомах найдены белки теплового шока HSP60, HSP70, HSP90. Экзосомы, происходящие от клеток иммунной системы, богаты белками комплекса гистосовместимости II класса. Кроме того, экзосомы несут комплекс протеаз и их активаторов (активную форму металлопротеиназы ADAM10), ассоциированный с беременностью белок PAPP-A, прогепараназу, extracellular matrix metalloprotease inducer (EMMPRIN), urokinase-type plasminogen activator (uPA), матриксные металлопротеиназы (MMP-2,-9) [13, 18, 25]. При изучении экзосом, полученных в культуре мезенхимальных стволовых клеток методом масс-спектрометрии, были детектированы 7 альфа- и 7 бета-цепей 20S протеасом. Полагают, что протеазы данных экзосом, главным образом 20S протеасом, ответственны за уменьшение повреждения клеток культуры кардиомиоцитов (моделирование ишемии и инфаркта миокарда) [20]. По сравнению с клетками экзосомы содержат значительное количество микроРНК, однако в них мало или совсем нет рибосомальной РНК. Важно, что экзосомальные микроРНК защищены от деградации, функциональны и могут влиять на экспрессию генов в клетках-мишенях. Набор микроРНК в экзосомах не вполне отражает их содержание в родительских клетках, вероятно, существуют механизмы избирательной упаковки микроРНК в экзосомы [5, 18, 25].

Экзосомы были найдены в сыворотке крови, моче, амниотической жидкости, а также в канцероматозных асцитых [5, 18, 25, 27]. Показано, что процесс образования экзосом наиболее интенсивно



Рис. 1. Протуморогенный потенциал экзосом, происходящих из опухолевых клеток

происходит в активно пролиферирующих, например в раковых, клетках. Если размер опухоли мал, то полагают, что экзосомы действуют преимущественно локально, на более поздних стадиях экзосомы попадают в кровь и становятся системными. Протуморогенный потенциал экзосом, происходящих из опухолевых клеток, представлен на рис. 1. При эпителиальном РЯ экзосомы, по-видимому, продуцируются клетками первичной опухоли и опухолевыми клетками интраперитонеальных метастазов и накапливаются в асците. Это предположение сделано на основании анализа уровня 8 специфических микроРНК в ткани РЯ и экзосомальных микроРНК из асцитической жидкости этих же больных [18]. Показано, что профили микроРНК при РЯ и доброкачественных заболеваниях яичников существенно различаются [32].

В работе S. Runz et al. [25] показано наличие экзосом в асците у большинства больных РЯ, однако примерно у пятой пациентки экзосомы не определялись. В экзосом-позитивных образцах количество экзосом значительно варьировало. Анализ парных образцов асцитической жидкости и сыворотки крови больных с распространенным РЯ показал одновременное присутствие экзосом примерно в 50 % наблюдений. В остальных случаях экзосомы определялись только в асците. Показано, что фенотипически сывороточные экзосомы были сходны с образцами экзосом, полученных из асцитической жидкости, и содержали CD24, ADAM10 и CD9 (белок семейства тетраспанинов – маркер

экзосом). Экзосомы, полученные из асцитической жидкости, стимулируют опухолевый рост, содержат широкий спектр протеаз и их активаторов. Полагают, что выраженный протеолитический компонент экзосом, с одной стороны, может в значительной степени определять опухолевый рост и диссеминацию, модифицируя локальное микроокружение и делая доступными заключенные в матрикс ростовые факторы, и, с другой стороны, растворять компоненты экстраклеточного матрикса и повышать миграционную и инвазивную активность опухолевых клеток [18]. В этой же работе показано, что экзосомы, полученные из асцитической жидкости больных РЯ, эффективно поглощаются натуральными киллерами (клеточная линия NK-92-C1) и практически не поглощаются опухолевыми клетками (Jurkat T cells). Однако детальные механизмы поглощения экзосом клетками изучены очень слабо. А феномен избирательного поглощения экзосом определенными типами клеток (клетками иммунной системы, эндотелиальными клетками) в настоящее время интенсивно изучается [11, 22]. Кроме того, в отдельных случаях рака яичников экзосомы, полученные из асцитической жидкости не поглощаются NK-клетками, что может быть одним из гипотетических механизмов, объясняющих наличие экзосом в сыворотке крови у одних больных и их отсутствие у других [19].

Таким образом, экзосомы обеспечивают связь опухолевых клеток с протуморогенными клетками иммунной системы и эндотелиальными клетками, что, по-видимому, играет роль в инвазии опухоли, неоангиогенезе и метастазировании. Однако, вследствие значительной вариабельности секреции, поглощения, белкового и нуклеинового состава экзосом, малой изученности механизмов поглощения экзосом клетками и их выхода в кровеносное русло, вопросы, касающиеся связи асцитических и сывороточных экзосом с особенностями клинического течения и прогноза при РЯ, в настоящее время практически не рассматриваются. Значимость изучения экзосом в таких биологических жидкостях, как асцит и сыворотка крови, объясняется их относительной доступностью для исследования, а также современными методологическими подходами, позволяющими получить высокоочищенную фракцию экзосом без ультрацентрифугирования (наборы для преципитации экзосом «ExoQuick Exosome Precipitation Solution» (System Biosciences); хрома-

тографические колонки для выделения экзосом из крови (Cell Guidance Systems).

Асцитическая жидкость как перспективная среда поиска новых прогностических факторов при раке яичников

Эпителиальный РЯ, как правило, характеризуется быстрым ростом, диссеминацией по брюшине, поражением большого сальника и накоплением асцита [8, 19]. Причем более половины больных РЯ к моменту постановки диагноза имеют асцит и практически все больные с рецидивами РЯ страдают от канцероматозных асцитов и/или плевритов [9]. Асцитическая жидкость рассматривается как биологическое микроокружение, способствующее миграции, выживаемости и повышенной инвазивной активности опухолевых клеток (через ингибирование рецептор-индуцированного апоптоза, через формирование компактных клеточных сфероидов). Это объясняется значительным количеством ростовых факторов, цитокинов и фибронектина в асцитической жидкости при РЯ. Доказана связь накопления асцитической жидкости при РЯ с химиорезистентностью, развитием перитонеального канцероматоза, с дальнейшим прогрессированием процесса. Доступность асцитической жидкости для исследования, ее богатейший состав, кроме клеточных популяций, также выделяют секреторный компонент (интерлейкины и экзосомы), делают эту биологическую среду уникальным объектом для трансляционных исследований [6].

Таким образом, в настоящее время имеются определенные предпосылки для дальнейшего изучения роли циркулирующих протеасом и экзосом не только в качестве диагностических и прогностических маркеров, но и как предикторов эффективности НАХТ и оптимальной циторедукции.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Злокачественные новообразования в России в 2010 г. (заболеваемость и смертность)* / Под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2012. 260 с.
2. Кондакова И.В., Спирина Л.В., Шашова Е.Е., Коваль В.Д., Коломиец Л.А., Чернышова А.Л., Слонимская Е.М. Активность протеасом в опухолях женской репродуктивной системы // *Биоорганическая химия*. 2012. Т. 38, № 1. С. 106–110.
3. Спирина Л.В., Кондакова И.В. Роль внутриклеточного специфического протеолиза в онкогенезе // *Вопросы онкологии*. 2008. Т. 54, № 6. С. 690–694.
4. Спирина Л.В., Кондакова И.В., Усынин Е.А., Коломиец Л.А., Чойнзон Е.Л., Мухамедов М.Р., Чернышова А.Л., Шарова Н.П. Активность протеасом в тканях злокачественных опухолей различных локализаций // *Сибирский онкологический журнал*. 2009. № 5. С. 49–52.

5. Штамм Т.А., Нарыжный С.Н., Ланда С.Б., Бурдаков В.С., Артамонова Т.О., Филатов М.В. Получение и анализ экзосом, секретиремых злокачественно трансформированными клетками человека в системах *in vitro* // *Цитология*. 2012. Т. 54, № 5. С. 430–438.
6. Ahmed N., Stenvers K. Getting to know ovarian cancer ascites: opportunities for targeted therapy-based translational research // *Front. Oncol.* 2013. Vol. 3. Article 256. P. 1–12. doi: 10.3389/fonc.2013.00256.
7. Angioli R., Capriglione S., Aloisi A., Montera R., Luvero D., Miranda A., Cafà E.V., Damiani P., Benedetti-Panici P. Can preoperative HE4 level predict optimal cytoreduction in patients with advanced ovarian carcinoma? // *Gynecol. Oncol.* 2013. Vol. 128 (3). P. 579–583. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.11.040.
8. Bookman M.A. Update of randomized trials in first-line treatment // *Ann. Oncol.* 2011. Vol. 22 (8). P. 52–60. doi: 10.1093/annonc/mdr466.
9. Bristow R.E., Chi D.S. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis // *Gynecol. Oncol.* 2006. Vol. 103. P. 1070–1076.
10. de Martino M., Hoetzenecker K., Ankersmit H.J., Roth G.A., Haitel A., Waldert M., Klatter T. Serum 20S proteasome is elevated in patients with renal cell carcinoma and associated with poor prognosis // *Br. J. Cancer*. 2012. Vol. 106. P. 904–908. doi: 10.1038/bjc.2012.20.
11. Deregibus M.C., Cantaluppi R., Calogero R. et al. Endothelial progenitor cell derived microvesicles activate an angiogenic program in endothelial cells by a horizontal transfer of mRNA // *Blood*. 2007. Vol. 110. P. 81–88.
12. du Bois A., Reuss A., Harter P., Pujade-Lauraine E., Ray-Coquard I., Pfisterer J. Potential Role of Lymphadenectomy in Advanced Ovarian Cancer: A Combined Exploratory Analysis of Three Prospectively Randomized Phase III Multicenter Trials // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. P. 1733–1739. doi: 10.1200/JCO.2009.25.3617.
13. Graves L.E., Ariztia E.V., Navari J.R., Matzel H.J., Stack M.S., Fishman D.A. Proinvasive properties of ovarian cancer ascites-derived membrane vesicles // *Cancer Res.* 2004. Vol. 64. P. 7045–7049.
14. Heubner M., Wimberger P., Dahlmann B., Kasimir-Bauer S., Kimmig R., Peters J., Wohlschlaeger J., Sixt S.U. The prognostic impact of circulating proteasome concentrations in patients with epithelial ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* 2011. Vol. 120 (2). P. 233–238. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.10.014.
15. Hoffmann O., Heubner M., Anlasik T., Winterhalter M., Dahlmann B., Kasimir-Bauer S., Kimmig R., Wohlschlaeger J., Sixt S.U. Circulating 20S proteasome in patients with non-metastasized breast cancer // *Anticancer Res.* 2011. Vol. 31 (6). P. 2197–2201.
16. Hynninen J., Auranen A., Dean K., Lavonius M., Carpen O., Perheentupa A., Seppänen M., Grénman S. Serum HE4 profile during primary chemotherapy of epithelial ovarian cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2011. Vol. 21 (9). P. 1573–1578. doi: 10.1097/IGC.0b013e3182225509.
17. Kang S., Kim T.J., Nam B.H., Seo S.S., Kim B.G., Bae D.S., Park S.Y. Preoperative serum CA-125 levels and risk of suboptimal cytoreduction in ovarian cancer: a meta-analysis // *J. Surg. Oncol.* 2010. Vol. 101 (1). P. 13–17. doi: 10.1002/jso.21398.
18. Keller S., König A.-K., Marme F., Runz S., Wolterink S., Koensgen D., Mustea A., Sehouli J., Altevogt P. Systemic presence and tumor-growth promoting effect of ovarian carcinoma released exosomes // *Cancer Lett.* 2009. Vol. 278. P. 73–81. doi: 10.1016/j.canlet.2008.12.028.
19. Kuhlmann J.D., Baraniskin A., Hahn S.A., Mosel F., Bredemeier M., Wimberger P., Kimmig R., Kasimir-Bauer S. Circulating U2 small nuclear fragments as a novel diagnostic tool for patients with epithelial ovarian cancer // *Clin. Chem.* 2014. Vol. 60. P. 206–13. doi: 10.1373/clinchem.2013.213066.
20. Lai R.C., Tan S.S., Teh B.J., Sze S.K., Arslan F., de Kleijn D.P., Choo A., Lim S.K. Proteolytic potential of the MSC exosome proteome: implication for an exosome – mediated delivery of the therapeutic proteasome // *Int. J. Proteomics*. 2012. Vol. 2012. Article ID 971907. doi: 10.1155/2012/971907.
21. Ledermann J.A., Raja F.A., Fotopoulou C., Gonzalez-Martin A., Colombo N., Sessa C. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and

follow-up // *Ann. Oncol.* 2013. Vol. 24. Suppl. 6. Vi. 24–32. doi: 10.1093/annonc/mdt333.

22. Millimaggi D., Mari M., D'Ascenzo S., Carosa E., Jannini E.A., Zucker S., Carta G., Pavan A., Dolo V. Tumor vesicle-associated CD147 modulates the angiogenic capability of endothelial cells // *Neoplasia*. 2007. Vol. 9. P. 349–357.

23. Mueller O., Anlasik T., Wiedemann J., Thomassen J., Wohlschlaeger J., Hagel V., Keyvani K., Schwieger J., Dahlmann B., Sure U., Sixt S.U. Circulating extracellular proteasome in the cerebrospinal fluid: a study on concentration and proteolytic activity // *J. Mol. Neurosci.* 2012. Vol. 46 (3). P. 509–515. doi: 10.1007/s12031-011-9631-2.

24. Onda T., Yoshikawa H. Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: overview of outcomes and unanswered questions // *Exp. Rev. Anticancer Ther.* 2011. Vol. 11. P. 1053–1067. doi: 10.1586/era.11.24.

25. Runz S., Kellar S., Rupp C., Stoeck A., Issa Y., Koengen D., Mustea A., Sehoul J., Kristiansen G., Altevogt P. Malignant ascites-derived exosomes of ovarian carcinoma patients contain CD24 and EpCAM // *Gynecol. Oncol.* 2007. Vol. 107. P. 563–571.

26. Rupp A.-K., Rupp C., Keller S., Brase J.C., Ehehalt R., Fogel M., Moldenhauer G., Marmé F., Sültmann H., Altevogt P. Loss of EpCAM expression in breast cancer derived serum exosomes: role of proteolytic cleavage // *Gynecol. Oncol.* 2011. Vol. 122. P. 437–446. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.04.035.

27. Peng P., You Y., Shen K. Isolation, identification and clinical significance of ascites-derived exosomes from patients with ovarian epithelial cancer // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2009. Vol. 44 (4). P. 268–272.

28. Rodriguez N., Rauch-Hain J.A., Shoni M., Berkowitz R.S., Muto M.G., Feltnate C., Schorge J.O., Del Carmen M.G., Matulonis U.A., Horowitz N.S. Changes in serum CA-125 can predict optimal cytoreduction to no gross residual disease in patient with advanced stage ovarian cancer treated with neoadjuvant chemotherapy // *Gynecol. Oncol.* 2012. Vol. 125 (2). P. 362–366. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.02.006.

29. Safaei R., Larson B.J., Cheng T.C. Abnormal lysosomal trafficking and enhanced exosomal export of cisplatin in drug-resistant human ovarian carcinoma cells // *Mol. Cancer Ther.* 2005. Vol. 4 (10). P. 1595–1604.

30. Sandri M.T., Bottari F., Franchi D., Boveri S., Candiani M., Ronzoni S., Peiretti M., Radice D., Passerini R., Sideri M. Comparison of HE4, CA125 and ROMA algorithm in women with a pelvic mass: correlation with pathological outcome // *Gynecol. Oncol.* 2013. Vol. 128 (2). P. 233–238. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.11.026.

31. Sharova N., Zakharova L. Multiple forms of proteasomes and their role in tumor fate // *Recent Patents Endocr. Metab. Imm. Drug Discovery*. 2008. Vol. 2. P. 152–161.

32. Taylor D.D., Gercel-Taylor C. MicroRNA signature of tumor-derived exosomes as diagnostic biomarkers of ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* 2008. Vol. 110 (1). P. 13–21. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.04.033.

33. Weinberg L.E., Rodriguez G., Hurteau J.A. The role of neoadjuvant chemotherapy in treating advanced epithelial ovarian cancer // *J. Surg. Oncol.* 2010. Vol. 101. P. 334–343. doi: 10.1002/jso.21482.

34. Zoeger A., Blau M., Egere K., Feist E., Dahlmann B. Circulating proteasome are functional and have a subtype pattern distinct from 20S proteasomes in major blood cells // *Clin. Chem.* 2006. Vol. 52 (11). P. 2079–2086.

Поступила 3.02.14

REFERENCES

1. *Cancer incidence (morbidity and mortality) in Russia in 2010* / Eds. V.I. Chissov, V.V. Starinskij, G.V. Petrova. M., 2012. 260 p. [in Russian]
 2. Kondakova I.V., Spirina L.V., Shashova E.E., Koval' V.D., Kolomic L.A., Chernyshova A.L., Slonimskaja E.M. Proteasome activity in tumors of the female reproductive system // *Bioorganicheskaja himija*. 2012. Vol. 38 (1). P. 106–110. [in Russian]
 3. Spirina L.V., Kondakova I.V. Role of intracellular specific proteolysis in cancerogenesis // *Voprosy onkologii*. 2008. № 6. P. 690–694. [in Russian]
 4. Spirina L.V., Kondakova I.V., Usynin E.A., Kolomic L.A., Chojnzo-nov E.L., Muhamedov M.R., Chernyshova A.L., Sharova N.P. Proteasome

activity in cancer tissues // *Sibirskij onkologicheskij zhurnal*. 2009. № 5. P. 49–52. [in Russian]

5. Shtamm T.A., Naryzhnyj S.N., Landa S.B., Burdakov V.S., Artamonova T.O., Filatov M.V. Isolation and proteomic analysis of exosomes secreted by human cancer cells *in vitro* // *Citologija*. 2012. Vol. 54 (5). P. 430–438. [in Russian]

6. Ahmed N., Stenvers K. Getting to know ovarian cancer ascites: opportunities for targeted therapy-based translational research // *Front. Oncol.* 2013. Vol. 3. Article 256. P. 1–12. doi: 10.3389/fonc.2013.00256.

7. Angioli R., Capriglione S., Aloisi A., Montera R., Luvero D., Miranda A., Cafà E.V., Damiani P., Benedetti-Panici P. Can preoperative HE4 level predict optimal cytoreduction in patients with advanced ovarian carcinoma? // *Gynecol. Oncol.* 2013. Vol. 128 (3). P. 579–583. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.11.040.

8. Bookman M.A. Update of randomized trials in first-line treatment // *Ann. Oncol.* 2011. Vol. 22 (8). P. 52–60. doi: 10.1093/annonc/mdr466.

9. Bristow R.E., Chi D.S. Platinum-based neoadjuvant chemotherapy and interval surgical cytoreduction for advanced ovarian cancer: a meta-analysis // *Gynecol. Oncol.* 2006. Vol. 103. P. 1070–1076.

10. de Martino M., Hoetzenecker K., Ankersmit H.J., Roth G.A., Haitel A., Waldert M., Klatter T. Serum 20S proteasome is elevated in patients with renal cell carcinoma and associated with poor prognosis // *Br. J. Cancer*. 2012. Vol. 106. P. 904–908. doi: 10.1038/bjc.2012.20.

11. Deregibus M.C., Cantaluppi R., Calogero R. et al. Endothelial progenitor cell derived microvesicles activate an angiogenic program in endothelial cells by a horizontal transfer of mRNA // *Blood*. 2007. Vol. 110. P. 81–88.

12. du Bois A., Reuss A., Harter P., Pujade-Lauraine E., Ray-Coquard I., Pfisterer J. Potential Role of Lymphadenectomy in Advanced Ovarian Cancer: A Combined Exploratory Analysis of Three Prospectively Randomized Phase III Multicenter Trials // *J. Clin. Oncol.* 2010. Vol. 28. P. 1733–1739. doi: 10.1200/JCO.2009.25.3617.

13. Graves L.E., Ariztia E.V., Navari J.R., Matzel H.J., Stack M.S., Fishman D.A. Proinvasive properties of ovarian cancer ascites-derived membrane vesicles // *Cancer Res.* 2004. Vol. 64. P. 7045–7049.

14. Heubner M., Wimberger P., Dahlmann B., Kasimir-Bauer S., Kimmig R., Peters J., Wohlschlaeger J., Sixt S.U. The prognostic impact of circulating proteasome concentrations in patients with epithelial ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* 2011. Vol. 120 (2). P. 233–238. doi: 10.1016/j.ygyno.2010.10.014.

15. Hoffmann O., Heubner M., Anlasik T., Winterhalter M., Dahlmann B., Kasimir-Bauer S., Kimmig R., Wohlschlaeger J., Sixt S.U. Circulating 20S proteasome in patients with non-metastasized breast cancer // *Anticancer Res.* 2011. Vol. 31 (6). P. 2197–2201.

16. Hynninen J., Auranen A., Dean K., Lavonius M., Carpen O., Perheentupa A., Seppänen M., Grénman S. Serum HE4 profile during primary chemotherapy of epithelial ovarian cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer*. 2011. Vol. 21 (9). P. 1573–1578. doi: 10.1097/IGC.0b013e3182225509.

17. Kang S., Kim T.J., Nam B.H., Seo S.S., Kim B.G., Bae D.S., Park S.Y. Preoperative serum CA-125 levels and risk of suboptimal cytoreduction in ovarian cancer: a meta-analysis // *J. Surg. Oncol.* 2010. Vol. 101 (1). P. 13–17. doi: 10.1002/jso.21398.

18. Keller S., Konig A.-K., Marmé F., Runz S., Wolterink S., Koengen D., Mustea A., Sehoul J., Altevogt P. Systemic presence and tumor-growth promoting effect of ovarian carcinoma released exosomes // *Cancer Lett.* 2009. Vol. 278. P. 73–81. doi: 10.1016/j.canlet.2008.12.028.

19. Kuhlmann J.D., Baraniskin A., Hahn S.A., Mosel F., Bredemeier M., Wimberger P., Kimmig R., Kasimir-Bauer S. Circulating U2 small nuclear fragments as a novel diagnostic tool for patients with epithelial ovarian cancer // *Clin. Chem.* 2014. Vol. 60. P. 206–13. doi: 10.1373/clinchem.2013.213066.

20. Lai R.C., Tan S.S., Teh B.J., Sze S.K., Arslan F., de Kleijn D.P., Choo A., Lim S.K. Proteolytic potential of the MSC exosome proteome: implication for an exosome – mediated delivery of the therapeutic proteasome // *Int. J. Proteomics*. 2012. Vol. 2012. Article ID 971907. doi: 10.1155/2012/971907.

21. Ledermann J.A., Raja F.A., Fotopoulou C., Gonzalez-Martin A., Colombo N., Sessa C. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian

carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* 2013. Vol. 24. Suppl. 6. Vi. 24–32. doi: 10.1093/annonc/mdt333.

22. *Millimaggi D., Mari M., D'Ascenzo S., Carosa E., Jannini E.A., Zucker S., Carta G., Pavan A., Dolo V.* Tumor vesicle-associated CD147 modulates the angiogenic capability of endothelial cells // *Neoplasia*. 2007. Vol. 9. P. 349–357.

23. *Mueller O., Anlasik T., Wiedemann J., Thomassen J., Wohlschlaeger J., Hagel V., Keyvani K., Schwieger I., Dahlmann B., Sure U., Sixt S.U.* Circulating extracellular proteasome in the cerebrospinal fluid: a study on concentration and proteolytic activity // *J. Mol. Neurosci.* 2012. Vol. 46 (3). P. 509–515. doi: 10.1007/s12031-011-9631-2.

24. *Onda T., Yoshikawa H.* Neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: overview of outcomes and unanswered questions // *Exp. Rev. Anticancer Ther.* 2011. Vol. 11. P. 1053–1067. doi: 10.1586/era.11.24.

25. *Runz S., Kellar S., Rupp C., Stoeck A., Issa Y., Koensgen D., Mustea A., Sehouli J., Kristiansen G., Altevogt P.* Malignant ascites-derived exosomes of ovarian carcinoma patients contain CD24 and EpCAM // *Gynecol. Oncol.* 2007. Vol. 107. P. 563–571.

26. *Rupp A.-K., Rupp C., Keller S., Brase J.C., Ehehalt R., Fogel M., Moldenhauer G., Marmé F., Sültmann H., Altevogt P.* Loss of EpCAM expression in breast cancer derived serum exosomes: role of proteolytic cleavage // *Gynecol. Oncol.* 2011. Vol. 122. P. 437–446. doi: 10.1016/j.ygyno.2011.04.035.

27. *Peng P., You Y., Shen K.* Isolation, identification and clinical significance of ascites-derived exosomes from patients with ovarian epithelial cancer // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2009. Vol. 44 (4). P. 268–272.

28. *Rodriguez N., Rauch-Hain J.A., Shoni M., Berkowitz R.S., Muto M.G., Feltmate C., Schorge J.O., Del Carmen M.G., Matulonis U.A., Horowitz N.S.* Changes in serum CA-125 can predict optimal cytoreduction to no gross residual disease in patient with advanced stage ovarian cancer treated with neoadjuvant chemotherapy // *Gynecol. Oncol.* 2012. Vol. 125 (2). P. 362–366. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.02.006.

29. *Safaei R., Larson B.J., Cheng T.C.* Abnormal lysosomal trafficking and enhanced exosomal export of cisplatin in drug-resistant human ovarian carcinoma cells // *Mol. Cancer Ther.* 2005. Vol. 4 (10). P. 1595–1604.

30. *Sandri M.T., Bottari F., Franchi D., Boveri S., Candiani M., Ronzoni S., Peiretti M., Radice D., Passerini R., Sideri M.* Comparison of HE4, CA125 and ROMA algorithm in women with a pelvic mass: correlation with pathological outcome // *Gynecol. Oncol.* 2013. Vol. 128 (2). P. 233–238. doi: 10.1016/j.ygyno.2012.11.026.

31. *Sharova N., Zakharova L.* Multiple forms of proteasomes and their role in tumor fate // *Recent Patents Endocr. Metab. Imm. Drug Discovery*. 2008. Vol. 2. P. 152–161.

32. *Taylor D.D., Gercel-Taylor C.* MicroRNA signature of tumor-derived exosomes as diagnostic biomarkers of ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* 2008. Vol. 110 (1). P. 13–21. doi: 10.1016/j.ygyno.2008.04.033.

33. *Weinberg L.E., Rodriguez G., Hurteau J.A.* The role of neoadjuvant chemotherapy in treating advanced epithelial ovarian cancer // *J. Surg. Oncol.* 2010. Vol. 101. P. 334–343. doi: 10.1002/jso.21482.

34. *Zoeger A., Blau M., Egere K., Feist E., Dahlmann B.* Circulating proteasomes are functional and have a subtype pattern distinct from 20S proteasomes in major blood cells // *Clin. Chem.* 2006. Vol. 52 (11). P. 2079–2086.