










ГЕНЕТИКА
GENETICS

DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-4-0-1

УДК 577.29

Рак яичников: роль метилирования генов в канцерогенезе (обзор)

Е.А. Андреева^{1,2} , Э.Т. Мингажева¹ , Р.Р. Фаисханова³ , Я.В. Валова^{1,4} ,
Ю.Ю. Федорова¹ , А.Х. Нурғалиева¹ , Д.Д. Сакаева⁵ ,
Э.К. Хуснутдинова^{1,5,6} , Д.С. Прокофьева¹ 

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Уфимский университет науки и технологий», ул. Заки Валиди, д. 32, г. Уфа, 450076, Российская Федерация

² Автономная некоммерческая организация высшего образования «Уральский Медицинский Институт», ул. Курчатова, д. 9, г. Челябинск, 454092, Российская Федерация

³ Государственное автономное учреждение здравоохранения Республиканский клинический онкологический диспансер, пр-т Октября, д. 73/1, г. Уфа, 450054, Российская Федерация

⁴ Федеральное бюджетное учреждение науки «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», ул. Степана Кувыкина, д. 94, г. Уфа, 450106, Российская Федерация

⁵ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Башкирский государственный медицинский университет», ул. Ленина, д. 3, г. Уфа, 450008, Российская Федерация

⁶ Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук, пр-т. Октября, д. 71, г. Уфа, 450054, Российская Федерация

Автор для переписки: Е.А. Андреева (ekaterinabiology@yandex.ru)

Резюме

Актуальность: Важную роль в прогрессии рака яичников играет эпигенетическая регуляция работы генов. Одним из подобных механизмов является метилирование ДНК генов супрессоров опухолеобразования и онкогенов. Подробное изучение метилирования может служить важной ступенью на пути усовершенствования методов раннего скрининга РЯ, а также открывает новые терапевтические мишени. **Цель исследования:** На основании изучения данных современной литературы рассмотреть роль метилирования ДНК в патогенезе рака яичников и оценить его вклад в развитие данного заболевания. **Материалы и методы:** Анализ литературных данных проводился по ключевым словам: метилирование ДНК, рак яичников, эпигенетическая регуляция, эпидемиология рака яичников. **Результаты:** Согласно данным литературы, при онкологических заболеваниях отмечается гиперметилирование промоторов генов-супрессоров или, напротив, гипометилирование онкогенов. Так, установлено, что при раке яичников часто наблюдается гиперметилирование промоторов генов *OPCML*, *PAX1*, *CDH1*, *HOXA9*, *HIC1*, *MLH1*. Важное диагностическое и/или прогностическое значение имеет метилирование

генов *HIST1H2BB*, *MAGI2*, *HOXA10* и *HOXA11*, *LAMA3*, *ESR1*, *TNF*, *MUC1* и *FOXO1*. Особую роль в прогрессии рака яичников играет метилирование генов микроРНК. **Заключение:** В отличие от генетических изменений, метилирование ДНК – обратимый процесс, что является весьма перспективным при разработке новых терапевтических подходов и ранней диагностики заболеваний, где гиперметилирование промоторов генов может служить потенциальным биомаркером. Результаты многочисленных исследований подтверждают важную роль метилирования генов супрессоров опухолевого роста и различных микроРНК в онкогенезе и свидетельствуют о необходимости дальнейшего анализа, направленного на расшифровку эпигенома человека. Понимание механизмов эпигенетической регуляции развития и течения рака будут способствовать разработки новых диагностических и прогностических методик и подходов для лечения злокачественных новообразований.

Ключевые слова: наследственный рак яичников; эпигенетическая регуляция; метилирование ДНК генов-онкосупрессоров; метилирование генов микро-РНК

Для цитирования: Андреева ЕА, Мингажева ЭТ, Фаисханова РР и др. Рак яичников: роль метилирования генов в канцерогенезе (обзор). Научные результаты биомедицинских исследований. 2024;10(4):494-509. DOI:10.18413/2658-6533-2024-10-4-0-1

Ovarian cancer: the significant of gene methylation in carcinogenesis (review)

Ekaterina A. Andreeva^{1,2} , Elvira T. Mingazheva¹ , Rania R. Faiskhanova³ ,
Yana V. Valova^{1,4} , Yulia Yu. Fedorova¹ , Alfiya Kh. Nurgalieva¹ ,
Dina D. Sakaeva⁵ , Elza K. Khusnutdinova^{1,5,6} , Darya S. Prokofieva¹ 

¹ Ufa University of Science and Technology,
32 Zaki Validi St., Ufa, 450076, Russia

² Ural Medical Institute,

9 Kurchatov St., Chelyabinsk, 454092, Russia

³ Republican Clinical Oncology Dispensary,
73/1 Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia

⁴ Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology,
94 Stepan Kuvykin St., Ufa, 450106, Russia

⁵ Bashkir State Medical University,
3 Lenin St., Ufa, 450008, Russia

⁶ Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center, RAS,
71 Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia

Corresponding author: Ekaterina A. Andreeva (ekaterinabiology@yandex.ru)

Abstract

Background: Epigenetic regulation of genes plays an important role in the development of ovarian cancer. One of these mechanisms is DNA methylation of tumor suppressor genes and oncogenes. A detailed study of methylation can serve as an important step towards improving the methods of early screening for OC. **The aim of the study:** Based on the study of modern literature data, to consider the role of DNA methylation in the pathogenesis of ovarian cancer and evaluate its contribution to the development of this disease. **Materials and methods:** Literature data were analyzed using the following keywords: DNA methylation, ovarian cancer, epigenetic regulation, epidemiology of ovarian cancer. **Results:** According to the literature data, hypermethylation of promoters of suppressor

genes or, conversely, hypomethylation of oncogenes is noted in oncological diseases. Thus, it has been established that hypermethylation of the promoters of the *OPCML*, *PAX1*, *CDH1*, *HOXA9*, *HIC1*, *MLH1* genes is often observed in ovarian cancer. Methylation of the *HIST1H2BB*, *MAGI2*, *HOXA10* and *HOXA11*, *LAMA3*, *ESR1*, *TNF*, *MUC1* and *FOXO1* genes has an important diagnostic and/or prognostic value. The methylation of miRNA genes plays a special role in the progression of ovarian cancer. **Conclusion:** In contrast to genetic changes, DNA methylation is a reversible process, which is very promising for the development of new therapeutic approaches and for early diagnosis of the disease, where hypermethylation of gene promoters can serve as biomarkers. Numerous studies support the important role of methylation tumor suppressor genes and various microRNAs in oncogenesis, and predisposes to the development of a field of research aimed at deciphering the human epigenome. Understanding the mechanisms of epigenetic regulation of the development and course of cancer will contribute to the development of new diagnostic and prognostic methods and approaches for cancer treatment.

Keywords: hereditary ovarian cancer; epigenetic regulation; DNA methylation of tumor suppressor genes; methylation of microRNA genes

For citation: Andreeva EA, Mingazheva ET, Faiskhanova RR, et al. Ovarian cancer: the significant of gene methylation in carcinogenesis (review). *Research Results in Biomedicine*. 2024;10(4):494-509. Russian. DOI: 10.18413/2658-6533-2024-10-4-0-1

Введение. Рак яичников (РЯ) – одно из наиболее часто диагностируемых гинекологических злокачественных заболеваний. В мировой статистике данная патология занимает третье место после рака тела и шейки матки. Более чем у 313 000 женщин во всем мире диагностируется данная форма рака [1]. Большинство пациенток умирает в течении двух лет после постановки диагноза, при этом пятилетняя выживаемость составляет не более 30% [2]. Высокий уровень смертности от РЯ в первую очередь объясняется бессимптомным течением заболевания, сложностью диагностики, выбора тактики лечебных мероприятий, высокой долей рецидивов [3]. В связи с этим, большинство случаев заболевания диагностируется на III-IV стадии, когда развивается активный метастатический процесс [4]. Процент заболевших данной формой рака находится в прямой зависимости от географического района, он будет выше в промышленно развитых странах, особенно в странах Европы и США. Злокачественные опухоли яичников встречаются у женщин всех возрастных групп, начиная с младенчества. Пик заболеваемости приходится на 55-59 лет [5].

Цель исследования. На основании изучения данных современной литературы

рассмотреть роль метилирования ДНК в патогенезе рака яичников и оценить его вклад в развитие данного заболевания.

Материалы и методы исследования. Анализ литературных данных проводился по ключевым словам: метилирование ДНК, рак яичников, эпигенетическая регуляция, эпидемиология рака яичников.

Факторы, влияющие на патогенез рака яичников. В основе патогенеза данной нозологической формы рака лежат нарушения работы генетического аппарата клеток, которые, в свою очередь, формируют их повышенную чувствительность к воздействию эндогенных и экзогенных факторов. К указанным факторам относятся возраст, большое количество овуляторных циклов, в том числе в результате применения гормональных препаратов, неправильное питание, вредные привычки и другие [6].

Роль генетического компонента в формировании предрасположенности к РЯ нельзя преуменьшать. Ещё в 1866 году французский врач Пьер Поль Брока проанализировал семейный анамнез своей жены и сделал вывод о роли наследственности в формировании злокачественных новообразований яичников и молочных желёз [7]. По данным когортного исследования, около

3% случаев рака яичников приходится на женщин с семейным анамнезом. Риск РЯ в 2,7-3,5 раза выше у женщин, чья мать или сестра болели раком яичников; при этом риск может повышаться, если заболевшему родственнику диагноз был установлен в более молодом возрасте. Также известно об ассоциации рака яичников с мутациями в генах *BRCA1* и *BRCA2*. Ген *BRCA1* располагается на длинном плече 17-й хромосомы, а ген *BRCA2* – на длинном плече 13-й хромосомы. Мутации в данных генах увеличивают вероятность возникновения рака яичников и молочной железы в течение жизни до 72% и до 80%, соответственно. Риск рака яичников на 65% выше у женщин с нарушениями гена *BRCA1* и на 35% – гена *BRCA2* по сравнению с женщинами без мутаций в этих генах. Наследственные формы заболевания составляют 5-15% случаев рака яичников; большинство из них связаны с мутациями в генах *BRCA1/2* [4].

После BRCA-ассоциированного рака яичников второй наиболее частой причиной наследственного РЯ является синдром Линча. Наследование происходит по аутосомно-доминантному типу [8]. Согласно мета-анализу, около 7% женщин с синдромом Линча заболевают раком яичников к 70 годам.

Синдром Пейтца-Егерса является редким аутосомно-доминантным заболеванием, вызванным мутацией в гене *STK11* (серин/треонинкиназа 11)/*LKB1* [9]. Около 21% женщин с синдромом Пейтца-Егерса заболевают раком яичников в возрасте от 15 до 64 лет [10].

Гистологические типы опухолей яичников. Опухоли яичников характеризуются многообразием гистологических форм [6]. Их можно разделить на две группы: эпителиальные и неэпителиальные. Эпителиальные опухоли составляют 80-90% злокачественных новообразований яичников [4]. Эпителиальный рак яичников включает пять основных гистологических подтипов, включая серозную карциному

высокой и низкой степени злокачественности, эндометриоидные, светлоклеточные и муцинозные карциномы. У большинства пациентов (около 70%) диагностируется серозная карцинома высокой степени злокачественности [6]. Неэпителиальные опухоли включают в себя стромальноклеточные, липидноклеточные, герминогенные опухоли и гонадобластомы [11]. Как показано на рисунке 1, отдельные гистологические формы РЯ характеризуются изменениями в пределах определенных генов.

Эпигенетическая регуляция. В формировании злокачественных опухолей (в том числе, рака яичников) большую роль играют эпигенетические механизмы регуляции экспрессии генов [14]. Эпигенетические изменения включают взаимодействие между метилированием ДНК, модификацией гистонов и экспрессией микроРНК для модуляции экспрессии генов во время развития и прогрессирования рака [15].

Нарушение процессов метилирования ДНК является одним из наиболее распространенных молекулярных изменений, происходящих в злокачественных опухолях различной локализации, и, как правило, связано с устойчивостью к лекарственным препаратам. Метилирование ДНК имеет корреляцию с репрессией генов. Данная модификация заключается в добавлении метильных групп к цитозиновым остаткам матрицы ДНК. В клетках млекопитающих метилирование цитозина происходит преимущественно в динуклеотидах CpG [16]. Опосредованное ДНК-метилтрансферазой (DNMT) метилирование дезоксицитозина (Рис. 2), расположенного внутри динуклеотидов CpG, является наиболее известным и широко изученным эпигенетическим механизмом, приводящим к репрессии транскрипции при раке [15]. Метилирование ДНК выступает одним из ранних событий в онкогенезе и может быть использовано в качестве биомаркера для раннего диагностирования и таргетной терапии [17].

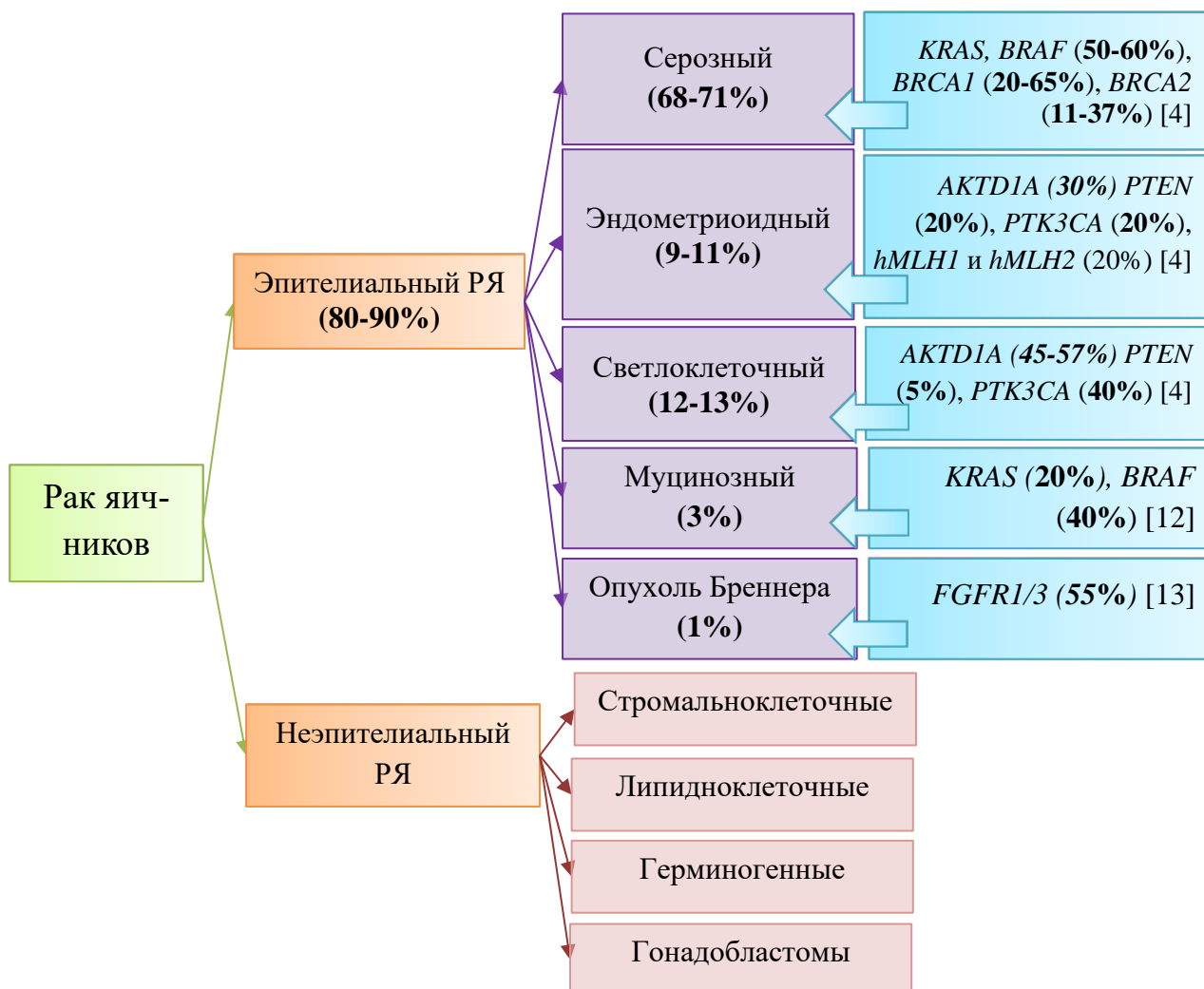


Рис. 1. Классификация гистологических типов РЯ и некоторые затрагиваемые гены
Fig. 1. Classification of histological types of OC some affected genes

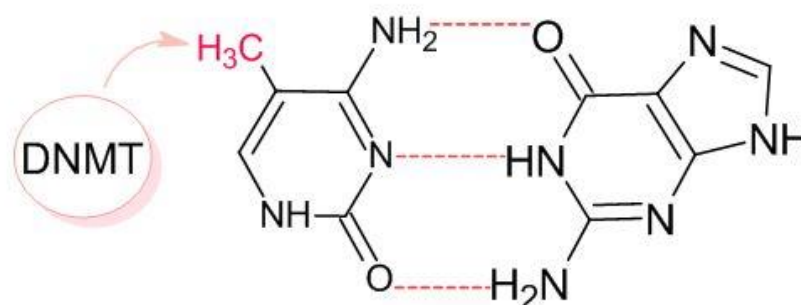


Рис. 2. Метилирование цитозиновых остатков матрицы ДНК
Fig. 2. Methylation of DNA template cytosines

Метилирование структурных генов при раке яичников. Гены *HIST1H2BB* и *MAGI2* являются генами-супрессорами опухолеобразования. Согласно литературным данным, метилирование CpG-

динуклеотидов промоторных регионов генов *HIST1H2BB* и *MAGI2* ассоциировано со снижением их экспрессии в опухолевых клетках яичников. Так, в исследовании Blanca L. Valle с соавт. (2020) был проведен

сравнительный анализ профилей метилирования в 12 образцах ткани серозного рака яичников высокой степени злокачественности и 30 образцах эпителия фаллопиевых труб с использованием Infinium Human Methylation 450K Array, а также оценка дифференциального метилирования у пациенток с длительной (> 5 лет) и короткой (< 3 лет) выживаемостью с последующим репликативным исследованием (n=35). С помощью иммуноблотинга с использованием специфических антител и исследований на клеточных линиях рака яичников было установлено, что метилирование промоторов генов *HIST1H2BB* и *MAGI2* снижает уровень экспрессии мРНК в клеточных линиях рака яичников. Полученные результаты свидетельствуют о том, что гены *HIST1H2BB* и *MAGI2* играют роль в подавлении опухолевого роста и могут быть использованы в качестве биомаркеров рака яичников [17].

Доказано, что в 5-15% случаев РЯ и РМЖ возникают в результате мутаций генов *BRCA1/2*. Но также установлено, что при спорадических формах РМЖ и РЯ часто отсутствуют мутации указанных генов, что заставляет предположить эпигенетическую природу их инактивации. Основными функциями гена *BRCA1* являются репарация ДНК, регуляция транскрипции и клеточного цикла, а также убиквитинирование белков. Метилирование ДНК указанного гена приводит к нарушению его функций. В клиниках ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России было проведено молекулярно-генетическое тестирование больных РЯ. Результаты данного исследования продемонстрировали, что частота встречаемости метилирования промотора гена *BRCA1* у больных солитарным РЯ (единичная опухоль) составила 12,2% (18/148), а в группе больных РЯ при первично-множественном злокачественном новообразовании (ПМЗН) – 3,1% (1 наблюдение). Метилирование промотора исследуемого гена не выявлялось у больных несерозным РЯ, а также у больных РЯ – носительниц мутации гена *BRCA1* (как при солитарном, так и при ПМЗН). При

этом исследование показало, что частота встречаемости мутации гена *BRCA1* у больных солитарным раком яичников составила 21,1% (38/148), а у больных раком яичников при ПМЗН 40,6% (13/32). Можно утверждать, что *BRCA1*-ассоциированные онкологические заболевания как правило обусловлены мутациями, а метилирование играет вторичную роль, и его анализ не может служить для высокоточного скрининга [18]. Однако, отмечается, что для РЯ, связанного с метилированием гена *BRCA1*, характерны более ранняя манифестация заболевания ($p < 0,05$) и более тяжелое течение ($p < 0,05$). Других клинически значимых корреляций не наблюдалось [19].

Изучение паттернов метилирования *BRCA1* может иметь важное терапевтическое значение. Метилирование гена *BRCA1* ассоциировано с нарушением репарации ДНК путем гомологичной рекомбинации. Поэтому для данных пациентов эффективно лечение с использованием ингибитора поли(АДФ-рибоза)-полимеразы [20]. Метилирование *BRCA1* в значительной степени связано с лекарственной устойчивостью рака яичников. В указанном случае для лечения могут быть использованы ингибиторы метилирования. Но в некоторых опухолевых тканях яичников демонстрируется гипометилирование и поэтому в терапии указанного заболевания не могут быть использованы ингибиторы метилирования. Они могут снижать эффективность к химиотерапевтическим препаратам и повышать резистентность к ним [21].

Ген *MGMT* является ключевым геном-супрессором опухоли. Его белковый продукт является важным элементом системы прямой репарации ДНК в клетке [22]. Основным механизмом его инактивации связан с метилированием промоторных районов. В исследованиях демонстрируется высокая частота метилирования промоторного района гена *MGMT* при РМЖ (21%, 12/58) и РЯ (18%, 11/62). Высокая частота также коррелирует с прогрессией заболеваний. При этом было отмечено значительное повышение частоты метилирования гена *MGMT*

при тройном негативном РМЖ и несерозном РЯ [23].

Гиперметилирование *OPCML* коррелирует с более агрессивным течением РЯ и РМЖ. Продукт данного гена способствует супрессии гена *AXL*, который, в свою очередь, обладает метастатической активностью. Так, в исследовании Antony J. с соавт. была выявлена корреляция низкой общей выживаемости и повышенной экспрессии гена. При этом, указанное явление было более выражено у пациенток с низкой экспрессией гена *OPCML*, а у женщин с высоким уровнем *OPCML* не было существенной разницы между общей выживаемостью и уровнем экспрессии гена *AXL* [24].

В работе Dvorská D с соавт. было проведено изучение уровня метилирования в генах *RASSF1A*, *PAX1* и *CDH1* с помощью пиросеквенирования в здоровых, доброкачественных и злокачественных образцах тканей яичников и соответствующих образцах плазмы. Было зафиксировано статистически значимое повышение уровня метилирования ($p < 0,05$) генов *CDH1* и *PAX1* в злокачественных тканях, по сравнению с контрольными. Для гена *RASSF1* не было обнаружено статистически значимых различий в уровне метилирования между диагностическими группами ни в образцах ткани, ни в образцах плазмы [25].

Гены *HOXA10* и *HOXA11* отвечают за контроль экспрессии рецепторов прогестерона в эндометрии и обеспечение его функции. Выключение генов прогестерона, связанное с гиперметилированием регуляторной области генов, является эпигенетическим механизмом, который опосредует резистентность прогестерона. Метилирование промоторов генов *HOXA10* и *HOXA11* играет роль в ранней инициации опухолеобразования в яичниках. Паттерн метилирования указанных генов в здоровых и опухолевых тканях будет отличаться. Было проведено исследование, в ходе которого установлено, что метилирование генов *HOXA10* и *HOXA11* является лучшим дискриминатором между опухолевой и неопухолевой тканью. Дальнейший анализ неза-

висимой выборки, состоящей из 92 образцов опухолевых тканей яичников показал, что метилирование гена *HOXA11* тесно связано с остаточной опухолью после циторедуктивной хирургии и является маркером, указывающим на плохой прогноз [26].

В исследовании Alka Singh с соавт. было показано, что в промоторной области генов *HOXA9* и *HIC1* более высокая плотность метилирования CpG-пар наблюдалась в опухолевой ткани по сравнению с нормальными образцами, что позволяет использовать данные гены в качестве биомаркеров [27].

Гены *MSH2*, *MSH6*, *MLH1*, *PMS2* относятся к группе генов системы восстановления несоответствия (мисс-матч репарация, mismatch repair или MMR). Гены MMR отвечают за устранение ошибок репликации ДНК, которые могут возникать при делении клетки. Во время построения новой нити возможна вставка некомплементарного нуклеотида. Система MMR включает в себя белки *MSH2* и *MSH6*, которые формируют первый гетеродимер, отвечающий за поиск ошибок в нити ДНК. Белки *MLH1* и *PMS2* образуют второй гетеродимер, который в месте обнаруженной ошибки комплексу *MSH2/MSH6* присоединяется к нему. В результате указанных событий происходит активация экзонуклеазы, которая вырезает ошибочно построенный участок. Далее ДНК-полимераза правильно достраивает эту нить ДНК. Потеря функции хотя бы одного из указанных генов ассоциирована с микросателлитной нестабильностью и, как следствие, с риском возникновения злокачественных новообразований [28]. Так, в работе Shilpa V. с соавт. была обнаружена значительная взаимосвязь между гиперметилированием промотора гена *MLH1* и высокой микросателлитной нестабильностью ($p = 0,027$) [29].

Ген *LAMA3* кодирует белок, принадлежащий семейству ламининов. Ламины представляют собой гетеротримерные молекулы, состоящие из α -, β - и γ -субъединиц. Ламины необходимы для формирования и функционирования базальной мембраны и осуществляют дополнительные функции в

регулировании миграции клеток и механической трансдукции сигналов. Ген *LAMA3* кодирует альфа-субъединицу и влияет на несколько эпителиально-мезенхимальных регуляторов, включая фактор роста кератиноцитов, эпидермальный фактор роста и инсулиноподобный фактор роста [30]. Гиперметилирование гена *LAMA3* ассоциировано с резистентностью к химиотерапии и плохим прогнозом при раке яичников. Результаты исследования Li-yuan Feng et. al. показали, что уровень метилирования сайтов cg20937934 и cg13270625 гена *LAMA3* у пациенток с хеморезистентным раком яичников был значительно выше, чем у больных с хемочувствительным раком яичников [31].

Ген *ESR1* кодирует рецептор эстрогена. Исследование L. Giannopoulou с соавторами демонстрирует статистически достоверную положительную корреляцию метилирования гена *ESR1* в образцах первичной опухоли с лучшей общей ($P=0,027$) и безрецидивной выживаемостью, ($P=0,041$) [32]. В работе Guanghui Gong с соавт. была обнаружена отрицательная корреляция между уровнем метилирования и экспрессией мРНК для генов *TNF*, *ESR1*, *MUC1* и *FOXO1*. Результаты анализа показали, что более высокий уровень экспрессии гена *TNF* связан с более длительным течением РЯ. Более высокий уровень экспрессии *ESR1* и более низкий уровень

FOXO1 являются потенциальными защитными факторами, которые ассоциированы с лучшими показателями выживаемости больных РЯ. Согласно литературным данным, ген *TNF* является медиатором воспаления и широко изучается при различных видах рака, но данных о роли его метилирования в канцерогенезе обнаружено не было. Метилирование гена *ESR1* обнаруживается как в клеточных линиях РЯ, так и в свободно-циркулирующей ДНК пациенток с серозным РЯ высокой степени злокачественности. При раке яичников с высокой степенью злокачественности отмечается гипометилирование гена *MUC1*, сопровождающееся метастазированием, инвазивным ростом и миграцией клеток. Ген *FOXO1* ассоциирован со многими карциномами, включая РЯ. Также указанный ген связан с лекарственной устойчивостью при РЯ. При этом данные относительно метилирования гена *FOXO1* при раке яичников отсутствуют [33].

Метилирование генов микроРНК при раке яичников. МикроРНК представляют собой небольшие некодирующие РНК длиной 15-25 нуклеотидов [34]. Данные молекулы осуществляют процесс регуляции экспрессии генов путем ингибирования трансляции матричной РНК (мРНК) или за счет стимулирования деградации мРНК [35]. Регуляция экспрессии генов микроРНК показана на рисунке 3.

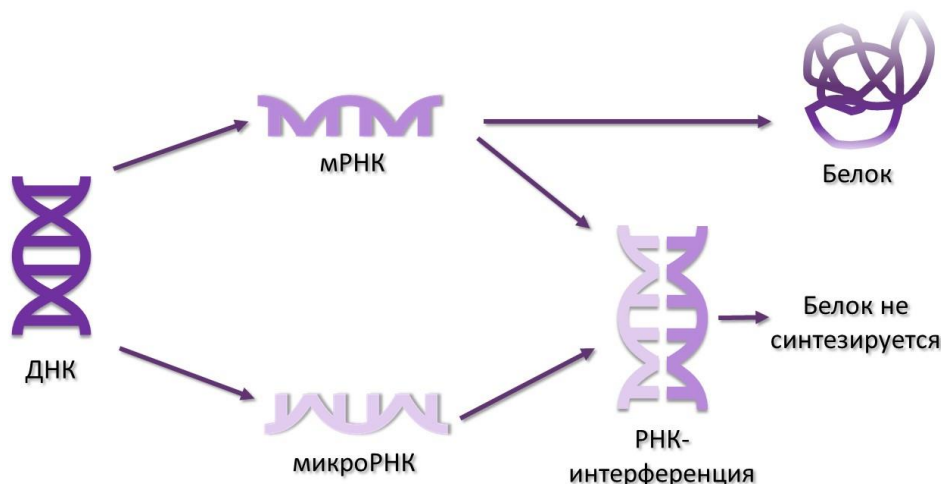


Рис. 3. Регуляция экспрессии микроРНК
Fig. 3. Regulation of miRNA expression

Аберрантная экспрессия микроРНК задействована в патогенезе различных заболеваний, в том числе и онкологических [36]. Указанный механизм играет особую роль в прогрессии рака яичников. Предполагается, что доля генов микроРНК, регулируемых посредством метилирования CpG-островков, в 5-10 раз выше, чем структурных генов. Эта особенность генов микроРНК повышает их привлекательность в качестве диагностических маркеров злокачественных новообразований [37]. Обнаружить аберрантно метилированные гены микроРНК можно не только в патологически измененных опухолевых тканях яичников, но и в жидкостях организма, таких как кровь, моча, асцит [38].

Так, в исследовании Брага с соавт. была определена группа микро-РНК (*MIR-124-1*, *MIR-124-2*, *MIR-124-3*, *MIR-125B-1*, *MIR-127*, *MIR-129-2*) метилирование генов которых вовлечено в развитие и прогрессию рака яичников. Результаты исследований показали статистически значимое повышение частоты метилирования всех шести исследованных генов в образцах опухолей по сравнению с парными образцами гистологически неизменных тканей яичников ($p \leq 10^{-3}$). Кроме того, была показана связь гиперметилирования 5 генов микроРНК (*MIR-124-2*, *MIR-124-3*, *MIR-125B-1*, *MIR-127*, *MIR-129-2*) с прогрессией рака яичников: с более поздней стадией, с увеличением размера опухоли и инвазии, а также с метастазированием в брюшину, региональные лимфоузлы и отдаленные ткани [39].

Кроме того, установлена связь между метилированием различных генов микроРНК и гистологическим типом опухоли яичников. В литературе описывалось исследование с использованием выборки из 99 парных (опухоль/норма) образцов тканей яичников. Анализ метилирования проводился с применением метода количественной метилспецифичной полимеразной цепной реакции. Скрининг биомаркеров пограничной опухоли (ПОЯ) яичников выполнен среди 21 гена микроРНК. В результате было обнаружено, что некоторые гены

микроРНК (*MIR124-1*, *MIR125B-1*, *MIR129-2*, *MIR132*, *MIR148A*, *MIR193A*, *MIR203A*, *MIR107*, *MIR1258*, *MIR339*) характеризовались высоким уровнем метилирования в группе больных ПОЯ по сравнению с тканями здоровых женщин. При этом в группе больных злокачественными опухолями яичников (ЗОЯ) уровень их метилирования либо отличался незначительно, либо даже снижался. Для генов *MIR129-2*, *MIR132*, *MIR148A*, *MIR203*, *MIR107* и *MIR1258* выявлен более высокий уровень метилирования в образцах больных ПОЯ по сравнению с образцами больных ЗОЯ. Уровень метилирования гена *MIR148A* в ПОЯ был в 4 раза выше, чем в ЗОЯ (31,3% против 7,9%). Уровни метилирования генов микроРНК *MIR148A* и *MIR191* статистически значимо снижены в серозной цистаденокарциноме и повышены в серозной и эндометриоидной аденокарциномах [40].

Микро-РНК *MIR-193a-3p* непосредственно регулирует экспрессию белка GRB7. Клинико-патологический анализ показал, что сверхэкспрессия белка GRB7 коррелирует с метастатическим фенотипом за счёт усиления миграционной способности раковых клеток. Kangmei Chen с соавт. была проведена оценка уровней экспрессии *MIR-193a-3p* в клинических образцах рака яичников (N=27). Было обнаружено ступенчатое снижение паттерна экспрессии *miR-193a-3p* от ранней до поздней стадии опухоли (от 1 до 4) и от низкой до высокой степени злокачественности (от 1 до 3). Далее было проведено сравнение уровней экспрессии белка GRB7 и *miR-193a-3p*. Результаты показали, что низкая экспрессия *miR-193a-3p* достоверно коррелировала с высокой экспрессией белка GRB7 [41].

При раке яичников может происходить подавление кластера *miR-424/503*. Исследования Tong Li с соавт. показали, что гиперметилирование соответствующих генов подавляло экспрессию кластера *miR-424/503* и приводило к высокой экспрессии гена *KIF23*. *KIF23* – ген-концентратор, его экспрессия имеет взаимосвязь с неблагоприятным прогнозом при РЯ [42].

Для некоторых микроРНК отмечается неоднозначный характер экспрессии при раке яичников. Данные по влиянию *MIR-25* (кластер *MIR-106b-25*, семейство *MIR-92a*) на разные виды рака и конкретно на рак яичников являются противоречивыми. В исследованиях представлены результаты о повышении и снижении ее синтеза при раке яичников, о про- и антионкогенном, про- и антиметастатическом воздействии. Если на ранних стадиях канцерогенеза влияние этой микроРНК является скорее проонкогенным, то на поздних она может оказывать антиметастатическое воздействие. Функция *MIR-203* двойственна в различных видах рака, в том числе и в опухолях яичников. По данным одних авторов, указанная микроРНК проявляет свойство супрессора и подавляет эпителиально-мезенхимальный переход, который в свою очередь играет центральную роль в метастазировании [37]. По данным других авторов – *MIR-203* проявляет свойства онкогена, и напротив стимулирует рост и миграцию клеток [4].

Заключение. Злокачественные новообразования яичников являются одними из наиболее распространенных среди всех онкогинекологических патологий (уступают по распространённости лишь раку тела и шейки матки). Большая роль в формировании данной патологии принадлежит эпигенетическим механизмам (в частности, метилированию ДНК структурных генов и генов микро-РНК). Структурные гены, паттерн метилирования которых оказывает влияние на патогенез рака яичников: *OPCML*, *PAX1*, *CDH1*, *HOXA9*, *HIC1*, *MLH1*, *HIST1H2BB*, *MAGI2*, *HOXA10*, *HOXA11*, *LAMA3*, *ESR1*, *MUC1* и *FOXO1*. Также к настоящему времени получена обширная информация о влиянии микроРНК на канцерогенез в целом и прогрессию рака яичников. Отмечается влияние эпигенетической регуляции микроРНК на клинические различия гистологических форм опухолей яичников. Определена группа генов микро-РНК, исследование которой показало статистически значимую зависимость метилирования и прогрессии опухоли яичников. Однако существуют и противоречия, связанные с молекулами

микроРНК, роль которых в онкогенезе неоднозначна. Пока не выяснено, за счёт каких механизмов и на какой стадии прогрессирования заболевания происходит изменение экспрессии и функциональной роли указанных микроРНК.

Таким образом, результаты многочисленных исследований подтверждают важную роль метилирования генов супрессоров опухолевого роста и различных микроРНК в онкогенезе и свидетельствуют о необходимости дальнейшего анализа, направленного на расшифровку эпигенома человека. Понимание механизмов эпигенетической регуляции развития и течения рака будут способствовать разработке новых диагностических и прогностических методик и подходов для лечения злокачественных новообразований.

Информация о финансировании

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования РБ (соглашение №1 от 28.12.21 г.), гранта РФФИ №20-34-90003, гранта Президента РФ (соглашение № 75-15-2023-329 от 22.02.23 г.), Министерства науки и высшего образования РФ (№075-03-2021-193/5).

Financial support

The work was supported financially by the Ministry of Science and Higher Education of the Republic of Bashkortostan (Agreement No. 1 dated December 28, 21), Russian Foundation for Basic Research grant No. 20-34-90003, grant of the President of the Russian Federation (agreement No. 75-15-2023-329, dated February 22, 23), the Ministry of Science higher education of the Russian Federation (No. 075-03-2021-193/5).

Конфликт интересов

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest to declare.

Список литературы

1. Global cancer observatory [Электронный ресурс] [дата обращения 30.04.2023]. URL: <https://gco.iarc.fr/>

2. Croft PK, Sharma S, Godbole N, et al. Ovarian-cancer-associated extracellular vesicles: Microenvironmental regulation and potential clinical applications. *Cells*. 2021;10(9):2272. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10092272>
3. Виллерт АБ, Коломиец ЛА, Юнусова НВ, и др. Асцит как предмет исследований при раке яичников. *Сибирский онкологический журнал*. 2019;18(1):116-123. DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2019-18-1-116-123>
4. Кушлинский НЕ, Стилиди ИС, Огнерубов НА, и др. Рак яичников: фундаментальные и клинические исследования. М.: Проспект; 2021.
5. Муллаянова ЛШ, Муллагалеева ЭФ, Владимирова ЕИ, и др. Оценка роли нового гена-кандидата KIR3DL1 в патогенезе рака яичников по результатам полного экзомного секвенирования. *Исследования и практика в медицине*. 2019;6(S):199-200.
6. Валова ЯВ, Мингажева ЭТ, Прокофьева ДС, и др. Рак яичников в составе наследственных онкологических синдромов (обзор). *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2021;7(4): 330-362. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-2>
7. Тихомирова ТЕ, Тюляндина АС, Румянцев АА, и др. BRCA-ассоциированный рак яичников: обзор современной литературы. *Тазовая хирургия и онкология*. 2022;12(3):56-62. DOI: <https://doi.org/10.17650/2686-9594-2022-12-3-56-62>
8. Фаисханова РР, Сакаева ДД. Синдром Линча как проявление наследственного рака яичников: клинический случай лечения пациентки с платиночувствительным рецидивом рака яичников. *Медицинский Совет*. 2021;(4S):114-119. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4S-114-119>
9. Липатов ОН, Ахметгареева КТ. Роль генетических мутаций в профилактике злокачественных новообразований у здорового населения (обзор литературы). *Креативная хирургия и онкология*. 2020;10(4):330-338. DOI: <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-330-338>
10. Cancer research UK [Электронный ресурс] [дата обращения 14.07.2022]. URL: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/ovarian-cancer/risk-factors#heading-Four>
11. Урманчиева АФ, Кутушева ГФ, Ульрих ЕА. Опухоли яичника: клиника, диагностика и лечение. Санкт-Петербург: Н-Л; 2012.
12. Ohnishi K, Nakayama K, Ishikawa M, et al. Mucinous borderline ovarian tumors with BRAFV600E mutation may have low risk for progression to invasive carcinomas. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2020;302(2):487-495. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05638-8>
13. Lin DI, Killian JK, Venstrom JM, et al. Recurrent urothelial carcinoma-like FGFR3 genomic alterations in malignant Brenner tumors of the ovary. *Modern Pathology*. 2021;34(5):983-993. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41379-020-00699-1>
14. Klymenko Y, Nephew KP. Epigenetic crosstalk between the tumor microenvironment and ovarian cancer cells: a therapeutic road less traveled. *Cancers*. 2018;10(9):295. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers10090295>
15. Singh A, Gupta S, Sachan M. Epigenetic biomarkers in the management of ovarian cancer: current perspectives. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2019;7:182. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00182>
16. Кребс Дж, Голдштейн Э, Килпатрик С. Гены по Льюину. М.: Лаборатория знаний; 2022.
17. Valle BL, Rodriguez-Torres S, Kuhn E, et al. HIST1H2BB and MAGI2 Methylation and Somatic Mutations as Precision Medicine Biomarkers for Diagnosis and Prognosis of High-grade Serous Ovarian Cancer. *Cancer Prevention Research*. 2020;13(9):783-794. DOI: <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-19-0412>
18. Эсенова МЭ, Паяниди ЮГ, Винокурова СВ, и др. Эпигенетические и генетические нарушения функций генов BRCA1/2 у больных солитарным раком яичников и раком яичников при полинеоплазии. *Тазовая хирургия и онкология*. 2021;11(2):11-18. DOI: <https://doi.org/10.17650/2686-9594-2021-11-2-11-18>
19. Kalachand RD, Stordal B, Madden S, et al. BRCA1 promoter methylation and clinical outcomes in ovarian cancer: an individual patient data meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2020;112(12):1190-1203. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa070>
20. Kwon JS. Comments on: Peripheral blood BRCA1 methylation profiling to predict familial ovarian cancer. *Journal of Gynecologic Oncology*. 2021;32(2):e33. DOI: <https://doi.org/10.3802/jgo.2021.32.e33>

21. Yan B, Yin F, Wang QI, et al. Integration and bioinformatics analysis of DNA-methylated genes associated with drug resistance in ovarian cancer. *Oncology Letters*. 2016;12(1):157-166. DOI: <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4608>
22. Абрамов ПМ, Винокурова СВ, Елкин ДС. Маркеры метилирования ДНК для диагностики серозного рака яичников. *Онкогинекология*. 2019;4:4-16.
23. Qiao B, Zhang Z, Li Y. Association of MGMT promoter methylation with tumorigenesis features in patients with ovarian cancer: a systematic meta-analysis. *Molecular genetics & genomic medicine*. 2018;6(1):69-76. DOI: <https://doi.org/10.1002/mgg3.349>
24. Antony J, Zanini E, Kelly Z, et al. The tumour suppressor OPCML promotes AXL inactivation by the phosphatase PTPRG in ovarian cancer. *EMBO Reports*. 2018;19(8):e45670. DOI: <https://doi.org/10.15252/embr.201745670>
25. Dvorská D, Braný D, Nagy B, et al. Aberrant methylation status of tumour suppressor genes in ovarian cancer tissue and paired plasma samples. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(17):4119. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20174119>
26. Мальцева ЛИ, Киселев ВИ, Полозников АА, и др. Эффективность терапии хронического эндометрита эпигаллокатехин-3-галлатом у женщин с нарушением репродуктивной функции. *Практическая медицина*. 2019;17(4):62-67. DOI: <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2019-4-62-67>
27. Singh A, Gupta S, Badarukhiya JA, et al. Detection of aberrant methylation of HOXA9 and HIC1 through multiplex MethyLight assay in serum DNA for the early detection of epithelial ovarian cancer. *International Journal of Cancer*. 2020;147(6):1740-1752. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.32984>
28. Трякин АА, Федянин МЮ, Цуканов АС, и др. Микросателлитная нестабильность как уникальная характеристика опухолей и предиктор эффективности иммунотерапии. Злокачественные опухоли. 2019;9(4):59-69. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2019-9-4-59-69>
29. Shilpa V, Bhagat R, Premalata CS, et al. Microsatellite instability, promoter methylation and protein expression of the DNA mismatch repair genes in epithelial ovarian cancer. *Genomics*. 2014;104(4):257-263. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2014.08.016>
30. LAMA3 laminin subunit alpha 3 [Homo sapiens (human)] [Электронный ресурс] [дата обращения 30.04.2023]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3909>
31. Feng L, Huang Y, Zhang W, et al. LAMA3 DNA methylation and transcriptome changes associated with chemotherapy resistance in ovarian cancer. *Journal of Ovarian Research*. 2021;14:67. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13048-021-00807-y>
32. Giannopoulou L, Mastoraki S, Buderath P, et al. ESR1 methylation in primary tumors and paired circulating tumor DNA of patients with high-grade serous ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 2018;150(2):355-360. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.05.026>
33. Gong G, Lin T, Yuan Y. Integrated analysis of gene expression and DNA methylation profiles in ovarian cancer. *Journal of Ovarian Research*. 2020;13:30. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13048-020-00632-9>
34. Zhang R, Siu MKY, Ngan HYS, et al. Molecular Biomarkers for the Early Detection of Ovarian Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(19):12041. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms231912041>
35. Загоруйко ВА, Носов АК, Князева МС, и др. Перспективы применения микроРНК (mir-371, mir-302, mir-372, mir-367) в качестве биомаркера у больных герминогенными опухолями. *Вопросы онкологии*. 2023;69(1):24-29. DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-1-24-29>
36. Но РТВ, Clark IM, Le LTT. MicroRNA-based diagnosis and therapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(13):7167. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms23137167>
37. Брага ЭА, Логинов ВИ, Пронина ИВ, Бурдённый АМ, Филиппова ЕА, Лукина СС. Метилирование генов микроРНК: новые маркеры для диагностики и прогноза метастазирования рака яичников. *Онкогинекология*. 2020;1(33):4-15. DOI: [10.52313/22278710_2020_1_4](https://doi.org/10.52313/22278710_2020_1_4)
38. Weiwei Xie et. al. Ovarian cancer: epigenetics, drug resistance, and progression. *Cancer Cell International*. 2021;21 DOI: <https://doi.org/10.1186/s12935-021-02136-y>
39. Брага ЭА, Пронина ИВ, Уткин ДО, и др. Гиперметилирование генов микроРНК MIR-124, MIR-125b, MIR-127 и MIR-129 в карциноме яичников вовлечено в подавление их экспрессии и ассоциировано как с развитием, так и с прогрессией рака яичников. *Альманах клинической медицины*. 2019;47(1):47-53. DOI: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-003>

40. Лукина СС, Бурденный АМ, Филиппова ЕА, и др. Клинические особенности метилирования генов микроРНК в пограничных опухолях яичников и в зависимости от гистологического строения злокачественных опухолей яичников. Альманах клинической медицины. 2022;50(1):21-30. DOI: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2022-50-001>

41. Chen K, Liu MX, Mak CSL, et al. Methylation-associated silencing of miR-193a-3p promotes ovarian cancer aggressiveness by targeting GRB7 and MAPK/ERK pathways. *Theranostics*. 2018;8(2):423-436. DOI: <https://doi.org/10.7150/thno.22377>

42. Li T, Li Y, Gan Y, et al. Methylation-mediated repression of MiR-424/503 cluster promotes proliferation and migration of ovarian cancer cells through targeting the hub gene KIF23. *Cell Cycle*. 2019;18(14):1601-1618. DOI: <https://doi.org/10.1080/15384101.2019.1624112>

References

1. Global cancer observatory [Internet] [cited 2023 Apr 30]. Available from: <https://gco.iarc.fr/>

2. Croft PK, Sharma S, Godbole N, et al. Ovarian-cancer-associated extracellular vesicles: Microenvironmental regulation and potential clinical applications. *Cells*. 2021;10(9):2272. DOI: <https://doi.org/10.3390/cells10092272>

3. Villert AB, Kolomiets LA, Yunusova NV, et al. Ascites as a subject of studies in ovarian cancer. *Siberian journal of oncology*. 2019;18(1):116-123. Russian. DOI: <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2019-18-1-116-123>

4. Kushlinsky NE, Stilidi IS, Ognerubov NA, et al. Ovarian cancer: basic and clinical research. M.: Prospect; 2021. Russian.

5. Mullayanova LSh, Mullagaleeva EF, Vladimirova EI, et al. Assessment of the role of the new candidate gene KIR3DL1 in the pathogenesis of ovarian cancer based on the results of complete exom sequencing. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2019;6(S):199-200. Russian.

6. Valova YV, Mingazheva ET, Prokofieva DS, et al. Ovarian cancer as part of hereditary cancer syndromes (review). *Research Results in Biomedicine*. 2021;7(4):330-362. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18413/2658-6533-2021-7-4-0-2>

7. Tikhomirova TE, Tyulyandina AS, Rumyantsev AA, et al. BRCA-associated ovarian cancer: a review of the current literature. *Pelvic Surgery and Oncology*. 2022;12(3):56-62. Russian.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2686-9594-2022-12-3-56-62>

8. Faiskhanova RR, Sakaeva DD. Lynch syndrome as a manifestation of hereditary ovarian cancer: a case report of treatment of a patient with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Medical Council*. 2021;(4S):114-119. Russian. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-4S-114-119>

9. Lipatov ON, Akhmetgareeva KT. The Role of Genetic Mutations in the Prevention of Malignant Tumours in a Healthy Population (A Review). *Creative surgery and oncology*. 2020;10(4):330-338. Russian. DOI: <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2020-10-4-330-338>

10. Cancer research UK [Internet] [cited 2023 Apr 30]. Available from: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/ovarian-cancer/risk-factors#heading-Four>

11. Urmancheeva AF, Kutusheva GF, Ulrikh EA. Ovarian tumors: clinic, diagnosis and treatment. St. Petersburg: N-L; 2012. Russian.

12. Ohnishi K, Nakayama K, Ishikawa M, et al. Mucinous borderline ovarian tumors with BRAFV600E mutation may have low risk for progression to invasive carcinomas. *Archives of Gynecology and Obstetrics*. 2020;302(2):487-495. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05638>

13. Lin DI, Killian JK, Venstrom JM, et al. Recurrent urothelial carcinoma-like FGFR3 genomic alterations in malignant Brenner tumors of the ovary. *Modern Pathology*. 2021;34(5):983-993. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41379-020-00699-1>

14. Klymenko Y, Nephew KP. Epigenetic crosstalk between the tumor microenvironment and ovarian cancer cells: a therapeutic road less traveled. *Cancers*. 2018;10(9):295. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers10090295>

15. Singh A, Gupta S, Sachan M. Epigenetic biomarkers in the management of ovarian cancer: current perspectives. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2019;7:182. DOI: <https://doi.org/10.3389/fcell.2019.00182>

16. Krebs J, Goldstein E, Kilpatrick S. Genes according to Lewin. Moscow: Laboratoriya znanij; 2022. Russian.

17. Valle BL, Rodriguez-Torres S, Kuhn E, et al. HIST1H2BB and MAGI2 Methylation and Somatic Mutations as Precision Medicine Biomarkers for Diagnosis and Prognosis of High-grade Serous Ovarian Cancer. *Cancer Prevention Research*. 2020;13(9):783-794. DOI:

<https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-19-0412>

18. Esenova ME, Payanidi YuG, Vinokurova SV, et al. Genetic and epigenetic profiling of the BRCA1 / 2 genes in solitary ovarian cancer and multiple primary ovarian tumors. *Pelvic Surgery and Oncology*. 2021;11(2):11-18. Russian. DOI: <https://doi.org/10.17650/2686-9594-2021-11-2-11-18>

19. Kalachand RD, Stordal B, Madden S, et al. BRCA1 promoter methylation and clinical outcomes in ovarian cancer: an individual patient data meta-analysis. *Journal of the National Cancer Institute*. 2020;112(12):1190-1203. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/djaa070>

20. Kwon JS. Comments on: Peripheral blood BRCA1 methylation profiling to predict familial ovarian cancer. *Journal of Gynecologic Oncology*. 2021;32(2):e33. DOI: <https://doi.org/10.3802/jgo.2021.32.e33>

21. Yan B, Yin F, Wang QI, et al. Integration and bioinformatics analysis of DNA-methylated genes associated with drug resistance in ovarian cancer. *Oncology Letters*. 2016;12(1):157-166. DOI: <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4608>

22. Abramov PM, Vinokurova SV, Elkin DS. DNA methylation markers for diagnosis of serous ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 2019;4:4-16. Russian.

23. Qiao B, Zhang Z, Li Y. Association of MGMT promoter methylation with tumorigenesis features in patients with ovarian cancer: a systematic meta-analysis. *Molecular genetics & genomic medicine*. 2018;6(1):69-76. DOI: <https://doi.org/10.1002/mgg3.349>

24. Antony J, Zanini E, Kelly Z, et al. The tumour suppressor OPCML promotes AXL inactivation by the phosphatase PTPRG in ovarian cancer. *EMBO Reports*. 2018;19(8):e45670. DOI: <https://doi.org/10.15252/embr.201745670>

25. Dvorská D, Braný D, Nagy B, et al. Aberrant methylation status of tumour suppressor genes in ovarian cancer tissue and paired plasma samples. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(17):4119. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms20174119>

26. Maltseva LI, Kiselev VI, Poloznikov AA, et al. Effectiveness of chronic endometritis therapy with Epigallocatechin-3-gallate in women with reproductive dysfunction. *Practical medicine*. 2019;17(4):62-67. Russian. DOI: <https://doi.org/10.32000/2072-1757-2019-4-62-67>

27. Singh A, Gupta S, Badarukhiya JA, et al. Detection of aberrant methylation of HOXA9 and

HIC1 through multiplex MethyLight assay in serum DNA for the early detection of epithelial ovarian cancer. *International Journal of Cancer*. 2020;147(6):1740-1752. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.32984>

28. Tryakin AA, Fedyanin MYu, Tsukanov AS, et al. Microsatellite instability as a unique characteristic of tumors and a predictor of response to immune therapy. *Malignant tumours*. 2019;9(4):59-69. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2019-9-4-59-69>

29. Shilpa V, Bhagat R, Premalata CS, et al. Microsatellite instability, promoter methylation and protein expression of the DNA mismatch repair genes in epithelial ovarian cancer. *Genomics*. 2014;104(4):257-263. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2014.08.016>

30. LAMA3 laminin subunit alpha 3 [Homo sapiens (human)] [Internet] [cited 2023 Apr 30]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/3909>

31. Feng L, Huang Y, Zhang W, et al. LAMA3 DNA methylation and transcriptome changes associated with chemotherapy resistance in ovarian cancer. *Journal of Ovarian Research*. 2021;14:67. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13048-021-00807-y>

32. Giannopoulou L, Mastoraki S, Buderath P, et al. ESR1 methylation in primary tumors and paired circulating tumor DNA of patients with high-grade serous ovarian cancer. *Gynecologic Oncology*. 2018;150(2):355-360. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.05.026>

33. Gong G, Lin T, Yuan Y. Integrated analysis of gene expression and DNA methylation profiles in ovarian cancer. *Journal of Ovarian Research*. 2020;13:30. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13048-020-00632-9>

34. Zhang R, Siu MKY, Ngan HYS, et al. Molecular Biomarkers for the Early Detection of Ovarian Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(19):12041. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijms231912041>

35. Zagoruiko VA, Nosov AK, Knyazeva MS, et al. Prospects for the application of microRNAs (miR-371, miR-302, miR-372, miR-367) as biomarkers in patients with germ cell tumors. *Voprosy onkologii*. 2023;69(1):24-29. Russian. DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2023-69-1-24-29>

36.38. Ho PTB, Clark IM, Le LTT. MicroRNA-based diagnosis and therapy. *International Journal of Molecular Sciences*.

2022;23(13):7167.

DOI:

<https://doi.org/10.3390/ijms23137167>

37.39. Braga EA, Pronina IV, Utkin DO, et al. Hypermethylation of the microRNA miR-124, miR-125b, miR-127, and miR-129 in ovarian carcinoma is involved in suppression of their expression and associated with both the development and progression of ovarian cancer. *Almanac of Clinical Medicine*. 2019;47(1):47-53. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2019-47-003>

38. Lukina SS, Burdennyu AM, Filippova EA, et al. Clinical features of the microRNA genes methylation in borderline ovarian tumors and depending on the histological structure in ovarian malignancies. *Almanac of Clinical Medicine*. 2022;50(1):21-30. Russian. DOI: <https://doi.org/10.18786/2072-0505-2022-50-001>

39. Chen K, Liu MX, Mak CSL, et al. Methylation-associated silencing of miR-193a-3p promotes ovarian cancer aggressiveness by targeting GRB7 and MAPK/ERK pathways. *Theranostics*. 2018;8(2):423-436. DOI: <https://doi.org/10.7150/thno.22377>

40. Li T, Li Y, Gan Y, et al. Methylation-mediated repression of MiR-424/503 cluster promotes proliferation and migration of ovarian cancer cells through targeting the hub gene KIF23. *Cell Cycle*. 2019;18(14):1601-1618. DOI: <https://doi.org/10.1080/15384101.2019.1624112>

Статья поступила в редакцию 23 июня 2023 г.
Поступила после доработки 16 марта 2024 г.
Принята к печати 2 апреля 2024 г.

Received 23 June 2023

Revised 16 March 2024

Accepted 2 April 2024

Информация об авторах

Екатерина Анатольевна Андреева, аспирант по научной специальности 1.5.7 – Генетика ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», г. Уфа; преподаватель АНО ВО «Уральский Медицинский Институт», г. Челябинск, Российская Федерация, E-mail: ekaterinabiology@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2896-4499>.

Эльвира Тагировна Мингажева, кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: elvira.f91@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6691-5543>.

Рания Разяповна Фаисханова, кандидат медицинских наук, заведующий отделением онкогинекологии ГАУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: rancho111@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6958-0977>.

Яна Валерьевна Валова, аспирант по научной специальности 03.02.07 – Генетика ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», младший научный сотрудник отдела токсикологии и генетики ФБУН «Уфимский научно-исследовательский институт медицины труда и экологии человека», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: Q.juk@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6605-9994>.

Юлия Юрьевна Федорова, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории популяционной и медицинской генетики, доцент кафедры генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: fedorovay@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9344-828X>.

Альфия Хаматьяновна Нургалиева, кандидат биологических наук, доцент, старший научный сотрудник лаборатории популяционной и медицинской генетики, доцент кафедры генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: alfiyakh83@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6077-9237>.

Дина Дамировна Сакаева, доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии с курсом клинической фармакологии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: d_sakaeva@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4341-6017>.

Эльза Камилевна Хуснутдинова, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», директор ФГБУН Институт биохимии и генетики Уфимского научного центра Российской академии наук, заведующий кафедрой медицинской генетики и фундаментальной медицины ИДПО ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: elzakh@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2987-3334>.

Дарья Симоновна Прокофьева, кандидат биологических наук, доцент, заведующий лабо-

раторией популяционной и медицинской генетики, доцент кафедры генетики и фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Уфимский университет науки и технологий», г. Уфа, Российская Федерация, E-mail: dager-glaid@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0229-3188>.

Information about the authors

Ekaterina A. Andreeva, Post-graduate Student in Scientific Specialty 1.5.7 – Genetics, Ufa University of Science and Technology, Ufa; Lecturer, Ural Medical Institute, Chelyabinsk, Russia, E-mail: ekaterinabiology@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2896-4499>.

Elvira T. Mingazheva, Cand. Sci. (Biology), Senior Lecturer at the Department of Genetics and Fundamental Medicine, Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia, E-mail: elvira.f91@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6691-5543>.

Rania R. Faiskhanova, Cand. Sci. (Medical), Head of the Department of Oncogynecology, Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Russia, E-mail: rancho111@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6958-0977>.

Yana V. Valova, Post-graduate Student in Scientific Specialty 03.02.07 – Genetics, Ufa University of Science and Technology, Junior Researcher at the Department of Toxicology and Genetics, Ufa Research Institute of Occupational Health and Human Ecology, Ufa, Russia, E-mail: Q.juk@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6605-9994>.

Yulia Yu. Fedorova, Cand. Sci (Biology), Senior Researcher at the Laboratory of Population and

Medical Genetics, Associate Professor at the Department of Genetics and Fundamental Medicine, Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia, E-mail: fedorova-y@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9344-828X>.

Alfiya Kh. Nurgalieva, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor, Senior Researcher at the Laboratory of Population and Medical Genetics, Associate Professor at the Department of Genetics and Fundamental Medicine, Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia, E-mail: alfiyakh83@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6077-9237>.

Dina D. Sakaeva, Doct. Sci. (Medicine), Professor at the Department of Pharmacology with a course of Clinical Pharmacology, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, E-mail: d_sakaeva@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4341-6017>.

Elza K. Khusnutdinova, Doct. Sci. (Biology), Professor, Head of the Department of Genetics and Fundamental Medicine, Ufa University of Science and Technology, Director of the Institute of Biochemistry and Genetics, Ufa Scientific Center RAS, Head of the Department of Medical Genetics and Fundamental Medicine, Bashkir State Medical University, Ufa, Russia, E-mail: elzakh@mail.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2987-3334>.

Darya S. Prokofieva, Cand. Sci. (Biology), Associate Professor, Head of the Laboratory of Population and Medical Genetics, Associate Professor at the Department of Genetics and Fundamental Medicine, Ufa University of Science and Technology, Ufa, Russia, E-mail: dager-glaid@yandex.ru, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0229-3188>.