

© Шамаракова М.В., Асатурова А.В., 2019

DOI: 10.31088/2226-5988-2019-30-2-35-40

УДК: 618.1:616.07 (584.5)

## Исследование маркеров эпителиально-мезенхимального перехода, ангиогенеза и натуральных киллеров в пограничных опухолях яичников беременных женщин

М.В. Шамаракова<sup>1</sup>, А.В. Асатурова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Центр планирования семьи и репродукции Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

<sup>2</sup> ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

**Актуальность.** Изменения во время беременности, необходимые для развития эмбриона, отягощают прогноз злокачественных новообразований. Пограничные опухоли яичников характеризуются отсутствием инвазии, 10-летней выживаемостью у 97% пациенток. Бесспорный интерес вызывает их прогрессирование во время беременности.

**Цель исследования.** Анализ иммуногистохимической экспрессии маркеров ангиогенеза, эпителиально-мезенхимального перехода и натуральных киллеров в пограничных овариальных новообразованиях у беременных и не беременных женщин.

**Материалы и методы.** В исследование были включены гистологические препараты и парафиновые блоки от 13 беременных женщин и 10 не беременных пациенток репродуктивного возраста с пограничными опухолями яичников, поступивших в отделение патогистологии ЦПСИР и патологоанатомическое отделение НЦАГиП в 2012–2017 годы. Образцы пограничных цистаденом яичников были подвергнуты иммуногистохимическому исследованию с использованием биомаркеров VEGF, CD31, CD105, CD56, E-cadherin, Vimentin.

**Результаты.** Проведенное исследование обнаружило различия лишь в экспрессии CD31, иммунореактивность в отношении остальных маркеров была малоотличной. Среднее число CD31 позитивных сосудов у беременных женщин составило 28 (от 12 до 68), у не беременных пациенток – 11 (от четырех до 19) с достоверной разницей  $p < 0,05$ .

**Выводы.** Повышенная экспрессия CD31 в образцах опухолей беременных женщин, вероятно, является физиологической особенностью гестационного периода; схожий уровень экспрессии VEGF, CD-105, E-cadgerin, Vimentin, CD56 в пограничных новообразованиях беременных и не беременных пациенток позволяет предположить отсутствие стимулирующего воздействия беременности на развитие пограничных овариальных новообразований и аналогичный прогноз этого заболевания во время беременности и вне нее.

**Ключевые слова:** пограничные овариальные опухоли, ангиогенез, беременность, эпителиально-мезенхимальный переход

**Для корреспонденции:** Марина Викторовна Шамаракова. E-mail: mshamarakova@yandex.ru

**Для цитирования:** М.В. Шамаракова, А.В. Асатурова. Исследование маркеров эпителиально-мезенхимального перехода, ангиогенеза и натуральных киллеров в пограничных опухолях яичников беременных женщин. Клини. эксп. морфология. 2019; 8(2): 35-40. DOI: 10.31088/2226-5988-2019-30-2-35-40

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 26.03.2019. Статья принята в печать 04.06.2019

## Evaluation of epithelial-mesenchymal transition, angiogenesis and natural killers markers in borderline ovarian tumors in pregnant women

M.V. Shamarakova<sup>1</sup>, A.V. Asaturova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Center for Family Planning and Reproduction of the Moscow City Health Department, Moscow, Russia

<sup>2</sup> National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after Academician V.I. Kulakov of Ministry of Health of Russian Federation, Moscow, Russia

**Objectives.** Physiological changes in the mother's body during pregnancy with the primary aim to support the fetus's growth, may also suspected to worsen the natural course of various malignancies. Though borderline ovarian tumors generally have an excellent prognosis in non-pregnant women, the risk of their progression during gestation remain the subject of interest.

**Background.** The purpose of this study was to assess the expression of epithelial-mesenchymal markers, angiogenesis and natural killers in samples of ovarian borderline cystadenomas of pregnant and non-pregnant women.

**Materials and methods.** Thirteen samples from pregnant women and 10 – non-pregnant patients with diagnosis of ovarian borderline tumors were retrieved from the pathology archives of Center of family planning and reproduction and Research Center of Obstetrics, Gynecology and Perinatology of V.I. Kulakov treated between 2012-2017 years. The immunohistochemical technique was employed using antibodies against VEGF, CD31, CD105, CD56, E-cadherin, Vimentin.

**Results.** There were no differences in the immunoreactivity of all markers among both groups aside from the expression of CD31. CD31 expression in pregnant women was significantly higher than that in non-pregnant patients ( $P < 0.05$ ) with the median number of CD31 positive vessels 28 (range 12 – 68) and 11 (range 4 – 19), respectively.

**Conclusion.** The enhanced CD31 expression in pregnant women appeared to be due to the pregnancy-associated status. We speculate that the same VEGF, CD-105, E-cadherin, Vimentin, CD56 expression levels in borderline ovarian tumors of both pregnant and non-pregnant women's indicates lack of stimulated impact during gestation on borderline ovarian tumors and thereby the behavior of borderline ovarian tumors in pregnancy is similar to that out of gestation.

**Key words:** borderline ovarian tumors, angiogenesis, pregnancy, epithelial-mesenchymal transition

**Corresponding author:** Marina V. Shamarakova. E-mail: mshamarakova@yandex.ru

**For citation:** M.V. Shamarakova, A.V. Asaturova. Evaluation of epithelial-mesenchymal transition, angiogenesis and natural killers markers in borderline ovarian tumors in pregnant women. Clin. exp. morphology (In Russ.). 2019; 8(2): 35-40. DOI: 10.31088/2226-5988-2019-30-2-35-40

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

**Received** 26.03.2019. **Accepted** 04.06.2019

Изменения во время беременности, необходимые для развития эмбриона, нередко способствуют росту злокачественных новообразований. Иммунная толерантность, гормоны и факторы роста, обуславливающие пролонгирование беременности, одновременно могут содействовать эпителиально-мезенхимальному переходу злокачественных клеток, увеличению ангио- и лимфоангиогенеза в новообразовании и вследствие этого инвазии и метастазированию опухоли [1–5]. По данным литературы, в основном беременность отягощает течение рака молочной железы, меланомы и цервикальной карциномы, которым свойствен крайне неблагоприятный прогноз вне беременности [6]. Напротив, пограничные опухоли яичников отличаются отсутствием инвазии у большинства пациенток при диагностировании, которое нередко происходит при проведении ультразвукового исследования на раннем сроке беременности для оценки жизнеспособности эмбриона, ограничены яичниками, характеризуются 10-летней выживаемостью у 97% пациенток, даже при выполнении консервативного хирургического лечения, хотя имеются сведения об их рецидивах и злокачественной трансформации [7, 8]. Учитывая сказанное выше, бесспорный интерес вызывает вероятность прогрессирования во время беременности пограничных опухолей яичников.

### Цель исследования

Настоящая работа посвящена анализу иммуногистохимической экспрессии маркеров ангиогенеза, эпителиально-мезенхимального перехода и натуральных киллеров (НК) в пограничных овариальных новообразованиях у беременных и не беременных женщин.

### Материалы и методы

Материалом для настоящей работы послужили гистологические препараты и парафиновые блоки 23 пациенток репродуктивного возраста с пограничными опухолями яичников, поступавших в отделение патогистологии ЦПСИР и патологоанатомическое отделение НЦАГиП в 2012–2017 годы. При повторном исследовании гистологических препаратов выбраны наиболее репрезентативные образцы опухолевой ткани, которые с помощью панчера (игла-пробойник с внутренним зондом) были извлечены из имеющихся блоков (блоков – доноров) в виде парафиновых столбиков и помещены в готовые парафиновые матрицы (набор Tissue-Tek Quick-Ray, Biovitrum, позволяющий изготавливать парафиновые блоки с большим количеством образцов тканей), затем залиты парафином и направлены на микротомию. Готовые гистологические срезы окрашены гематоксилином и эозином и подвергнуты иммуногистохимическому исследованию. Ангиогенез анализировали с помощью антител к фактору роста эндотелия сосудов (vascular endothelial growth factor, VEGF) – главному сигнальному белку ангиогенеза (VENTANA, США) и эндотелиальным маркерам: CD31 – молекула межклеточной адгезии тромбоцитов и эндотелия типа 1 (клон JC70, VENTANA, США) и CD105 – эндоглину, мембранному гликопротеину, модулирующему ангиогенез (ДАКО, Дания). Исследование эпителиально-мезенхимального перехода проводили с использованием антител к молекуле межклеточной адгезии E-cadherin (клон 36, VENTANA США) и белку промежуточных филаментов Vimentin (в рабочем разведении, VENTANA, AZ, США). Содержание НК определяли с применением их специфиче-

ского маркера CD56 (VENTANA, США). При оценке экспрессии CD31 и CD105 сначала при малом увеличении микроскопа в гистологических срезах были отобраны участки с наибольшим числом микрососудов. В дальнейшем в двух отдельных очагах с повышенной микрососудистой площадью при 200-кратном увеличении микроскопа подсчитывали число всех позитивных микрососудов.

Уровень экспрессии VEGF, E-cadherin и Vimentin оценивали полуколичественным методом в пяти полях зрения при 400-кратном увеличении микроскопа, включающим сопоставление интенсивности окрашивания и числа позитивных клеток. При измерении интенсивности окрашивания неокрашенные клетки соответствовали 0 баллов, клетки со слабо желтым окрашиванием – 1 баллу, клетки с желто-коричневым окрашиванием – 2 баллам, клетки с коричневым окрашиванием – 3 баллам. Число позитивно окрашенных клеток варьировало от 0 баллов сообразных менее 10% всех клеток, 1 балл – 10–49% окрашенных клеток, 2 балла – 50–74% окрашенных клеток, 3 балла – более 75% окрашенных клеток. Результаты обоих подсчетов складывались, значение более 2 баллов считали положительным.

При анализе экспрессии CD56<sup>+</sup> учитывали позитивные клетки независимо от интенсивности окрашивания в пяти полях зрения при 400-кратном увеличении микроскопа.

Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием критерия Манна–Уитни.

## Результаты

В исследование были включены препараты от 13 беременных женщин и 10 не беременных пациенток. Средний возраст беременных женщин составил 30,5±4,7 года (от 24 до 40 лет), средний возраст не беременных пациенток – 33,6±5,8 года (от 27 до 42 лет).

Среди беременных женщин девять из 13 во время оперативного вмешательства находились на 12–18-й неделях гестации, остальные четыре – на 40-й неделе беременности. У четырех из девяти женщин, находившихся во II триместре беременности, поражение было двусторонним, причем у одной из них отмечалось распространение на наружную поверхность, что соответствует 1B и 1C2 по FIGO. У остальных пяти новообразование было односторонним, ограниченным яичником, – 1A стадия по FIGO. Гистологическое исследование образцов опухолей у этих пациенток выявило в семи из девяти случаев серозную пограничную цистаденому, при этом у одной женщины с односторонним поражением в препаратах новообразования обнаружен очаг интраэпителиальной карциномы, у одной – двусторонняя эндометриоидная пограничная цистаденома с развитием высококодифференцированной аденокарциномы, у одной – муцинозная пограничная цистаденома с развитием высококодифференцированной карциномы (односторонняя опухоль). У всех четырех

женщин, получивших хирургическое пособие на 40-й неделе гестации, поражение было односторонним, у трех из них соответствовало серозной пограничной цистаденоме, стадия 1A по FIGO, у одной – серозной поверхностной папилломе с участками пограничного строения, расстройством кровообращения с очагами некроза и выраженным отеком, стадия 1C2 по FIGO.

В группе не беременных пациенток у одной женщины зарегистрирована двусторонняя пограничная серозная поверхностная опухоль, соответствующая 1C2 стадии по FIGO, у шести – серозная пограничная цистаденома, у одной из них с развитием высококодифференцированной аденокарциномы, у двух – муцинозная пограничная цистаденома, у одной – эндометриоидная пограничная цистаденома, у всех девяти пациенток установлена 1A стадия по FIGO.

Экспрессия CD31 выявлена в строме опухолей во всех наблюдениях. Среднее число CD31 позитивных сосудов у беременных женщин составило 28 (от 12 до 68), у не беременных пациенток – 11 (от четырех до 19) с достоверной разницей  $p < 0,05$  (рис. 1). Хотя в образцах опухолей у женщин, находящихся в III триместре беременности, выявлено большее число CD31 позитивных сосудов по сравнению с препаратами новообразований женщин, находившихся во II триместре беременности, достоверные различия между этими группами не зарегистрированы. У пациенток с развитием аденокарциномы на фоне пограничных опухолей обнаружено 52, 37 и 15 CD31 позитивно окрашенных сосудов, что несколько выше, чем в остальных образцах, однако достоверные различия не обнаружены. Аналогично этому у пациенток с двусторонним поражением визуализировалось большее число CD31 позитивных сосудов, в отличие от женщин с односторонними опухолями, но достоверная разница не выявлена. Следует отметить, что наибольшее число CD31 положительных сосудов, а именно 68, зарегистрировано у пациентки с серозной поверхностной папилломой с участками пограничного строения, расстройством кровообращения с очагами некроза и выраженным отеком, находившейся на доношенном сроке беременности. У не беременной пациентки, имеющей пограничную опухоль с развитием аденокарциномы, также в образцах новообразования отмечено преобладающее число сосудов с экспрессией CD31, без достоверных различий с препаратами пограничной цистаденомы остальных, не беременных женщин.

Положительно окрашенные в отношении CD105 сосуды были обнаружены у двух беременных женщин с пограничной эндометриоидной опухолью с развитием аденокарциномы и пограничной муцинозной цистаденомой с развитием аденокарциномы, их число составило три и два, соответственно. Кроме того, позитивная экспрессия CD105 одного сосуда зарегистрирована в препарате беременной пациентки с пограничной серозной цистаденомой. Среди не беременных женщин в образце серозной цистаденомы с развитием адено-

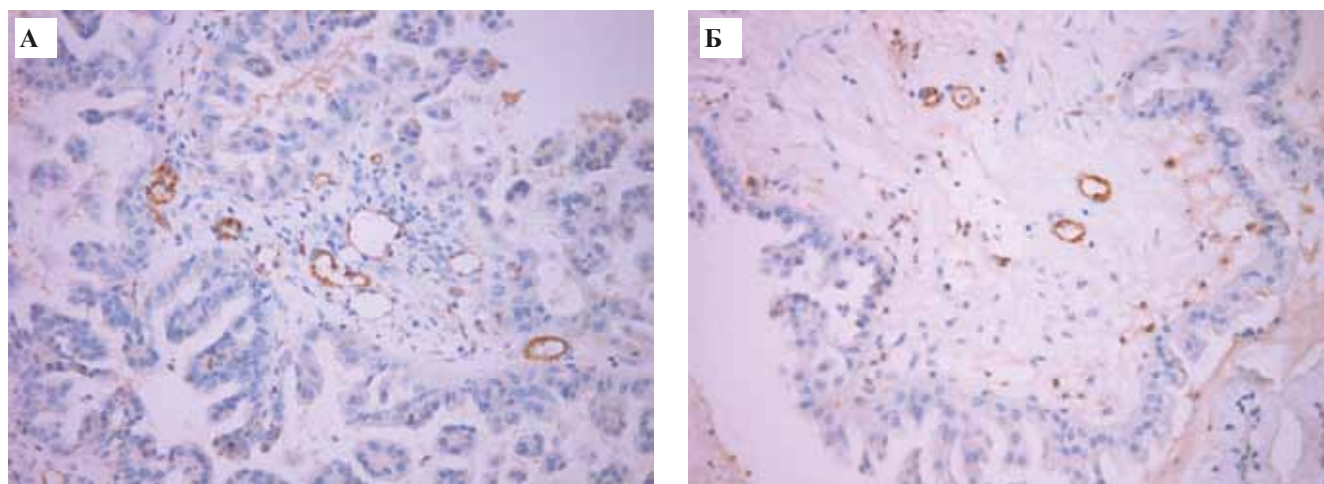


Рис. 1. Экспрессия CD31 в пограничных эпителиальных опухолях яичников у беременных (А) и не беременных (В) женщин,  $\times 200$

Fig. 1. CD31 expression in borderline ovarian tumors in pregnant (A) and non-pregnant (B) women,  $\times 200$  magnification

карциномы выявлены два положительно окрашенных в отношении CD105 сосуда. Следует отметить, что достоверные различия в экспрессии CD105 между двумя группами не установлены.

Экспрессия VEGF обнаружена во всех образцах, визуализировалась в цитоплазме опухолевых клеток, изредка в клетках стромы и макрофагах, ее среднее значение, оцененное полуколичественным методом, в обеих группах не отличалось и составило 5 баллов (от 4 до 6). Экспрессия VEGF, равная 6 баллам, установлена в трех препаратах пограничных опухолей с развитием аденокарциномы и двух – пограничных цистаденомах, экспрессия VEGF, соответствующая 4 баллам, выявлена в трех образцах муцинозных опухолей, при этом достоверные различия не обнаружены.

Позитивная экспрессия E-cadherin зарегистрирована во всех наблюдениях, установлено мембранное и цитоплазматическое окрашивание, одинаковое в обеих группах, составившее 5–7 баллов, лишь у женщины, находившейся во II триместре беременности, с серозной пограничной цистаденомой и развитием интраэпителиальной карциномы зарегистрирована экспрессия E-cadherin 4 балла, обусловленная утратой окрашивания данного маркера в очаге развития интраэпителиальной карциномы.

Анализ экспрессии Vimentin также не выявил различия в опухолях беременных и не беременных женщины, мембранное окрашивание эпителиального компонента пограничных цистаденом яичников оценено преимущественно в 2–4 балла, отсутствие эпителиальной экспрессии Vimentin обнаружено у пациентки с серозной поверхностной папилломой с участками пограничного строения, находившейся на 40-й неделе гестации.

Позитивная экспрессия CD56 была выявлена в четырех образцах опухолей беременных женщин и четырех не беременных пациенток. У трех беременных женщин в препаратах пограничных новообразований яичников

обнаружено по одной НК-клетке, у одной – две НК. Аналогичное распределение зарегистрировано в образцах пограничных цистаденом не беременных пациенток: у трех – по одной позитивной в отношении CD56 клетке, у одной пациентки – две. Достоверные различия в экспрессии CD56 между обеими группами не выявлены.

### Обсуждение

Прогрессирование злокачественных новообразований во время беременности подтверждается различными научными работами. Так, Song et al. обнаружили способность плацентарного ростового фактора (placental growth factor, PIGF) стимулировать экспрессию матриксной протеиназы MMP7 и транскрипционного фактора ZEB2, приводящую к деградации экстрацеллюлярного матрикса и эпителиально-мезенхимальному переходу клеток рака яичников [5]. Huang et al. описали аналогичное воздействие PIGF на клетки цервикальной карциномы [4]. Balassa et al. показали, что индуцированный прогестероном блокирующий фактор (progesterone-induced blocking factor, PIBF), обеспечивающий пролонгирование беременности, также может оказывать стимулирующее воздействие на эпителиально-мезенхимальный переход [2]. Последний представляет комплексный обратимый процесс изменения морфологических особенностей, свойственных эпителиальным клеткам, на мезенхимальный фенотип, позволяющий злокачественной опухоли осуществлять инвазивный рост и метастазирование. Критерием эпителиально-мезенхимального перехода принято считать иммунореактивность E-cadherin и Vimentin [9]. Полученные в настоящей работе результаты экспрессии E-cadherin и Vimentin в пограничных опухолях яичников соответствуют данным Wu et al., изучавших иммуногистохимическое окрашивание этих маркеров в разных овариальных

новообразованиях и обнаруживших в пограничных цистаденомах снижение мембранной и увеличение цитоплазматической экспрессии E-cadherin, повышение экспрессии Vimentin [10]. Однако наибольшего внимания заслуживает отсутствие разницы в экспрессии этих маркеров в образцах опухолей беременных и не беременных женщин.

Экспрессия VEGF также не отличалась в препаратах цистаденом обеих групп, противоположно сведениям Gao et al., которые на модели мышей доказали стимулирующее действие хорионического гонадотропина на экспрессию VEGF и, соответственно, сосудобразование в овариальном раке [11].

Низкий уровень экспрессии CD105, зарегистрированной в настоящем исследовании в образцах пограничных опухолей беременных и не беременных женщин, вероятно, относится к благоприятным признакам, поскольку, являясь проангиогенным ростовым фактором, значительное повышение его экспрессии отмечается в пролиферирующих эндотелиальных клетках, как правило, составляющих злокачественное новообразование, в отличие от неизмененного эндотелия и зрелых сосудов [12].

Общеизвестно, что НК имеют важное значение в противоопухолевом иммунитете, их повышенная концентрация в опухоли ассоциирована с более благоприятным прогнозом [13]. Вместе с тем существует гипотеза, что, локализуясь на границе опухоли и стромы, НК снижают восприимчивость опухолевых клеток к иммунному ответу, то есть индуцируют эпителиально-мезенхимальный переход [14]. Доказано, что прогестерон оказывает подавляющее воздействие на функционирование НК, при этом для достижения данного эффекта во время гестационного периода достаточной является концентрация прогестерона в 100 раз ниже по сравнению с таковой у не беременных женщин [15]. В связи с этим значение единичных НК, выявленных в препаратах пограничных опухолей, представляется неясным, но свидетельствует об идентичности иммунного ответа на новообразования как у беременных, так и не беременных женщин.

Таким образом, схожие результаты экспрессии VEGF, CD105, E-cadherin, Vimentin, CD56 в новообразованиях беременных и не беременных женщин, установленные в настоящей работе, по-видимому, свидетельствуют о невосприимчивости пограничными цистаденомами стимулирующего влияния гормонов и факторов роста, повышенная концентрация которых ассоциирована с гестационным периодом. Подтверждением этого могут служить сведения Wang et al., исследовавших воздействие гонадотропинов на ангиогенез в неизменной овариальной ткани, доброкачественных, пограничных и злокачественных новообразованиях яичников и обнаруживших, что лютеинизирующий гормон содействует экспрессии VEGF в овариальных карциномах и не оказывает подобного эффекта в пограничных опухолях [16].

Выявленные достоверные различия в экспрессии CD31 в препаратах беременных и не беременных пациенток коррелируют с данными других авторов. Khosrotehrani et al., изучавшие влияние гестации на течение меланомы *in vivo*, зарегистрировали значительно превышающее число CD31 позитивных сосудов в меланоме беременных мышей по сравнению с аналогичными образцами у не беременных. Данные результаты были ассоциированы с повышенным объемом и массой меланомы, преобладающим числом очагов метастического поражения и снижением продолжительности жизни у беременных мышей [17]. Genin et al., сопоставившие ангиогенез, лимфоангиогенез и гистологические особенности карциномы молочной железы у беременных и не беременных женщин, установили в образцах опухоли беременных пациенток увеличенное число кровеносных сосудов. Поскольку достоверные различия ни в стадии заболевания, ни в гистологическом типе опухоли, ни в экспрессии рецепторов гормонов между изучаемыми группами не были установлены, а кроме того, большее число кровеносных сосудов обнаружено и в не пораженной карциномой ткани молочной железы у беременных женщин, которое не отличалось от микрососудистой плотности в образцах карциномы, авторы предположили, что увеличение микрососудистой плотности связано с беременностью [3]. В подтверждение этому Lusi et al. отметили в менингиомах, ассоциированных с гестацией, повышенную васкуляризацию и отек, приводящие к увеличению объема опухоли, который может уменьшиться после родоразрешения и возрасти снова во время следующей беременности [18]. Таким образом, изменения в организме женщины во время беременности способствуют повышению микрососудистой плотности в новообразованиях.

## Заключение

Пограничные опухоли яичников у беременных женщин характеризуются повышением микрососудистой плотности, представленной высокой экспрессией CD31 и, вероятно, являющейся физиологической особенностью гестационного периода. Вместе с тем схожий уровень экспрессии VEGF, CD-105, E-cadherin, Vimentin, CD56 в пограничных новообразованиях беременных и не беременных пациенток позволяет предположить отсутствие стимулирующего воздействия беременности на развитие пограничных овариальных новообразований и вследствие этого аналогичный прогноз данного заболевания во время беременности и вне нее.

## Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – М.В.Ш.  
Сбор и обработка материала – М.В.Ш., А.В.А.  
Статистическая обработка данных – М.В.Ш.  
Написание текста – М.В.Ш.  
Редактирование – А.В.А.

**Литература/References**

1. *Shah NM, Herasimtschuk AA, Boasso A, Benlahrech A, Fuchs D, Imami N et al.* Changes in T cell and Dendritic cell Phenotype from Mid to late Pregnancy are indicative of a shift from immune Tolerance to immune activation. *Frontiers in Immunology*. 2017; 15(8):1138. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01138>.
2. *Balassa T, Berta G, Jakab L, Bohonyi N, Szekeres-Bartho J.* The effect of the Progesterone-Induced Blocking Factor (PIBF) on E-cadherin expression, cell motility and invasion of primary tumour cell lines. *American Journal of Reproductive Immunology*. 2018;125:8–15. <https://doi.org/10.1016/j.jri.2017.10.047>.
3. *Genin AS, Antoine M, Aractingi S, Roizier R.* Pregnancy Stimulates Tumor Angiogenesis in Breast Carcinoma. *Anticancer Research*. 2014;34:125–32.
4. *Huang W, Zhu S, Liu Q, Li C, Li L.* Placenta growth factor promotes migration through regulating epithelial-mesenchymal transition-related protein expression in cervical cancer. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2014; 7(12):8506–19.
5. *Song N, Liu H, Ma X, Zhang S.* Placental Growth Factor Promotes Ovarian Cancer Cell Invasion via ZEB2. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2016;38:351–8. <https://doi.org/10.11559/0/000434836836535>.
6. *Stensheim H, Miller B, van Dijk T, Fossa SD.* Cause-specific survival for women diagnosed with cancer during pregnancy or lactation: A registry-based cohort study. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(1):45–51. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.4110>.
7. *Hoover K, Jenkins TR.* Evaluation and management of adnexal mass in pregnancy. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2011;205:97–102. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.01.050>.
8. *Silverberg SG, Bell DA, Kurman RJ, Seidman JD, Prat J, Ronnett BM et al.* Borderline ovarian tumors: key points and work- shop summary. *Human Pathology*. 2004;35(8):910–7. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2004.03.003>.
9. *Serrano-Gomez SJ, Maziveyi M, Alahari SK.* Regulation of epithelial-mesenchymal transition through epigenetic and post-translational modifications. *Molecular Cancer*. 2016;15:18. <https://doi.org/10.1186/s12943-016-0502-x>.
10. *Wu D, Liu L, Ren C, Kong D, Zhang P, Jin X et al.* Epithelial-mesenchymal interconversions and the regulatory function of the ZEB family during the development and progression of ovarian cancer. *Oncology Letters*. 2016;11:1463–8. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4092>.
11. *Gao S, Fan C, Huang H, Zhu C, Su M, Zhang Y.* Effects of HCG on human epithelial ovarian cancer vasculogenic mimicry formation in vivo. *Oncology Letters*. 2016;12:459–66. <https://doi.org/10.3892/ol.2016.4630>.
12. *Liu C, Yan F, Xu Y, Zheng H, Sun L.* InVivo Molecular Ultrasound Assessment of Glioblastoma Neovasculature with Endoglin-Targeted Microbubbles. *Contrast Media & Molecular Imaging*. 2018;8425495. <https://doi.org/10.1155/2018/8425495>.
13. *Vitale M, Cantoni C, Pietra G, Mingari MC, Moretta L.* Effect of tumor cells and tumor microenvironment on NK-cell function. *European Journal of Immunology*. 2014;44(6):1582–92. <https://doi.org/10.1002/eji.201344272>.
14. *Cantoni C, Huergo-Zapico L, Parodi M, Pedrazzi M, Mingari MC, Moretta A et al.* NK Cells, Tumor Cell Transition, and Tumor Progression in Solid Malignancies: New Hints for NK-Based Immunotherapy? *Journal of Immunology Research*. 2016, Article ID 4684268, 13 p. <http://dx.doi.org/10.1155/2016/4684268>.
15. *Szekeres-Bartho J, Hadnagy J, Pacsa AS.* The suppressive effect of progesterone on lymphocyte cytotoxicity: unique progesterone sensitivity of pregnancy lymphocytes. *Journal of Reproductive Immunology*. 1985;7(2):121–8. [https://doi.org/10.1016/0165-0378\(85\)90066-X](https://doi.org/10.1016/0165-0378(85)90066-X).
16. *Wang J, Luo F, Lu JJ, Chen PK, Liu P, Zheng W.* VEGF expression and enhanced production by gonadotropins in ovarian epithelial tumors. *International Journal of Cancer*. 2002;97:163–7. <https://doi.org/10.1002/ijc.1593>.
17. *Khosrotehrani K, Huu SN, Prignon A, Avril MF, Boitier F, Oster M et al.* Pregnancy Promotes Melanoma Metastasis through Enhanced Lymphangiogenesis. *The American Journal of Pathology*. 2011;178:1870–80. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2010.12.044>.
18. *Lusis EA, Scheithauer BW, Yachnis AT, Fischer BR, Chicoine MR, Paulus W et al.* Meningiomas in pregnancy: a clinicopathologic study of 17 cases. *Neurosurgery*. 2012;71:951–61. <https://doi.org/10.1227/neu.0b013e31826ad6f6>.

**Информация об авторах / Author information**

Марина Викторовна Шамаракова – кандидат медицинских наук, врач-патологоанатом отделения патогистологии ЦПСИР.  
Marina V. Shamarakova – Candidate of Medical Sciences, a doctor-pathologist of the Histopathology Department of the CFPR.  
<https://orcid.org/0000-0002-0972-4350>

Александра Вячеславовна Асатурова – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник патологоанатомического отделения НЦАГиП им. акад. В.И. Кулакова.

Alexandra V. Asaturova – Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher of the pathoanatomical department of NMRC for Obstetrics, Gynecology and Perinatology named after acad. V.I. Kulakov.  
<https://orcid.org/0000-0001-8739-5209>