© Коллектив авторов, 2026
DOI: 10.31088/CEM2026.15.5.5-17 УДК: 616.091

Морфологические и молекулярные основы химиорезистентности серозной карциномы яичника высокой степени злокачественности

А.В. Асатурова[1,2], А.В. Трегубова[1], А.В. Тимофеева[1], И.С. Федоров[1], А.С. Рогожина[1], А.С. Бадлаева[1,2], М.Д. Барков[3]

[1] ФГБУ Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Минздрава России, Москва, Россия
[2] ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия
[3] ГУЗ Тульская городская клиническая больница скорой медицинской помощи имени Д.Я. Ваныкина, Тула, Россия

Резюме. Серозная карцинома яичника высокой степени злокачественности (high-grade serous ovarian carcinoma, HGSOC) – наиболее агрессивный и распространенный гистотип эпителиального рака яичников, который характеризуется высокой частотой рецидивов, связанных с развитием первичной или приобретенной химиорезистентности. Выделяют четыре основных подтипа HGSOC – дифференцированный, иммунореактивный, мезенхимальный и пролиферативный, различающиеся морфологическими, транскриптомными и биологическими особенностями. Целями данного обзора явля. тся анализ морфологических и молекулярных механизмов химиорезистентности при различных молекулярных подтипах HGSOC, а также оценка их диагностического и прогностического значения. В обзоре рассмотрены современные представления о роли нарушений репарации ДНК, дефицита гомологичной рекомбинации, опухолевого микроокружения, эпителиально-мезенхимального перехода, эпигенетических изменений и опухолевых стволовых клеток в формировании устойчивости к платиносодержащей терапии.

Интеграция морфологических, иммуногистохимических и молекулярных данных очень важна для более точной стратификации пациенток, прогнозирования ответа на лечение и разработки персонализированных терапевтических подходов. Использование цифровой патологии и методов искусственного интеллекта открывает дополнительные перспективы для оценки молекулярных подтипов HGSOC и выявления опухолей с высоким риском химиорезистентности.

Ключевые слова: серозная карцинома яичника высокой степени злокачественности, HGSOC, химиорезистентность, молекулярные подтипы, опухолевое микроокружение, платинорезистентность, цифровая патология

Для корреспонденции: Александра Вячеславовна Асатурова. E-mail: a.asaturova@gmail.com

Для цитирования: Асатурова А.В., Трегубова, А.В., Тимофеева А.В., Федоров И.С., Рогожина А.С., Бадлаева А.С., Барков М.Д. Морфологические и молекулярные основы химиорезистентности серозной карциномы яичника высокой степени злокачественности. Клин. эксп. морфология. 2026;15(5):5–17. DOI: 10.31088/CEM2026.15.5.5-17.

Эта статья распространяется на условиях международной лицензии Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0).

Финансирование. Работа выполнена в рамках государственного задания «НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова» Минздрава России по теме № 126020516655-1 («Разработка диагностико-терапевтического комплекса по выявлению химиорезистентных серозных карцином яичников с возможностью сенсибилизации клеток опухоли к действию химиотерапевтических схем лечения»).

Статья поступила 15.07.2026. **Получена после рецензирования** 26.08.2026. **Принята в печать** 05.10.2026.

Morphological and molecular basis of chemoresistance in high-grade serous ovarian carcinoma

A.V. Asaturova[1,2], A.V. Tregubova[1], A.V. Timofeeva[1], I.S. Fedorov[1], A.S. Rogozhina[1], A.S. Badlaeva[1,2], M.D. Barkov[3]

[1] V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia
[2] Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia
[3] D.Ya. Vanykin Tula City Clinical Emergency Hospital, Tula, Russia

Abstract. High-grade serous ovarian carcinoma (HGSOC) is the most aggressive and the commonest histological subtype of epithelial ovarian cancer and is characterized by a high recurrence rate associated with

the development of primary or acquired chemoresistance. Modern molecular classifications have identified four major HGSOC subtypes. This review aimed to analyze the morphological and molecular mechanisms underlying chemoresistance in different molecular subtypes and to evaluate their diagnostic and prognostic significance.

HGSOC molecular subtypes demonstrated distinct morphological patterns, including differences in tumor architecture, stromal desmoplasia, lymphoid infiltration, mitotic activity, and genomic instability.

The integration of morphological, immunohistochemical, and molecular data is essential for improving patient stratification, predicting therapeutic response, and developing personalized treatment strategies. Employing digital pathology and artificial intelligence provides additional opportunities for identifying molecular HGSOC subtypes and detecting tumors with a high risk of chemoresistance.

Keywords: high-grade serous ovarian carcinoma, HGSOC, chemoresistance, molecular subtypes, tumor microenvironment, platinum resistance, digital pathology

Corresponding author: Aleksandra V. Asaturova. E-mail: a.asaturova@gmail.com

For citation: Asaturova A.V., Tregubova A.V., Timofeeva A.V., Fedorov I.S., Rogozhina A.S., Badlaeva A.S., Barkov M.D. Morphological and molecular basis of chemoresistance in high-grade serous ovarian carcinoma. Clin. exp. morphology. 2026;15(5):5–17 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2026.15.5.5-17.

This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International (CC BY-NC 4.0).

Funding. The study was carried out within the framework of State Assignment to V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology (project title: “Development of a diagnostic and therapeutic platform for the identification of chemoresistant serous ovarian carcinomas with the potential sensitization of tumor cells to chemotherapeutic treatment regimens”, state registration No. 126020516655-1).

Received 15.07.2026. **Received in revised form** 26.08.2026. **Accepted** 05.10.2026.

Введение

Серозная карцинома яичника высокой степени злокачественности (high grade serous ovarian cancer, HGSOC) – наиболее распространенный и агрессивный гистотип среди эпителиальных опухолей яичников, на долю которого приходится от 70 до 80% всех смертей от этого заболевания в мире [1]. Из-за бессимптомного течения на ранних этапах развития подавляющее большинство случаев (около 80%) диагностируется на поздних стадиях (FIGO III–IV), когда опухоль уже широко распространена по брюшной полости [2, 3]. Пятилетняя выживаемость при запущенных стадиях составляет менее 30–50% [3].

Золотым стандартом лечения HGSOC является проведение циторедуктивного хирургического вмешательства с последующей комбинированной химиотерапией на основе препаратов платины (цисплатин или карбоплатин) и таксанов [4]. Несмотря на высокую частоту первоначального ответа (около 80%), у большинства пациенток со временем возникает рецидив заболевания, обусловленный первичной или приобретенной химиорезистентностью [4, 5].

Клиническая классификация рецидивов основывается на бесплатиновом интервале – времени от последней дозы препарата до прогрессирования болезни. В соответствии с данной классификацией выделяют следующие HGSOC: platinum-sensitive (платиночувствительные) – рецидив возникает более чем через 6 месяцев после окончания лечения; platinum-resistant (платинорезистентные) – прогрессирование наступает в интервале от 1 до 6 месяцев; platinum-refractory (платинорефрактерные) – опухоль прогрессирует непосредственно на фоне терапии или в течение первого месяца (иногда до 3 месяцев) после ее завершения [4, 6].

Молекулярная гетерогенность и морфологическое разнообразие HGSOC характеризуются выраженной меж- и внутриопухолевой гетерогенностью, что предстает основным препятствием для эффективной стратификации пациенток [1, 7]. На генетическом уровне ключевыми особенностями данных новообразований являются почти повсеместная мутация гена *TP53* (>96%) и выраженная хромосомная нестабильность [8]. Морфологически это проявляется разнообразием паттернов роста: от классических папиллярных и микропапиллярных структур до солидных, псевдоэндометриоидных и транзиторно-клеточных вариантов (solid, pseudo-endometrioid, transitional-like, SET) [9].

Масштабные геномные исследования позволили выделить четыре основных молекулярных подтипа HGSOC, основанных на профилях экспрессии генов (Tothill, 2008): C1 (мезенхимальный/стромальный), C2 (иммунореактивный), C4 (дифференцированный) и C5 (пролиферативный) [10]. По данным проекта The Cancer Genome Atlas (TCGA, 2011) было подтверждено наличие четырех аналогичных подтипов – мезенхимального, иммунореактивного, пролиферативного и дифференцированного. Мезенхимальный и пролиферативный подтипы обычно ассоциированы с худшим прогнозом и более высокой вероятностью развития резистентности [1].

Для повышения точности прогнозирования ответа на терапию необходима интеграция гистопатологических данных, молекулярного профиля и характеристик опухолевого микроокружения [10, 11]. Например, ме-

зенхимальный подтип характеризуется выраженной десмопластической реакцией стромы, что может физически ограничивать диффузию химиопрепаратов внутрь опухоли и способствовать выживанию опухолевых стволовых клеток.

Использование искусственного интеллекта и цифровой патологии открывает новые возможности для идентификации этих подтипов без дорогостоящего генетического тестирования [12].

Обзор направлен на систематический анализ морфологических и биологических особенностей различных молекулярных подтипов HGSOC, а также их взаимосвязи с первичной и приобретенной химиорезистентностью. Особое внимание в нем уделено роли опухолевого микроокружения и биомаркеров стволовых клеток (CD44, ALDH, CD133) в формировании устойчивости к платиносодержащим химиопрепаратам.

Молекулярные подтипы HGSOC: морфологические и биологические особенности

Молекулярные подтипы HGSOC характеризуются не только различиями транскриптомных профилей, но и специфическими морфологическими свойствами, отражающими особенности опухолевого микроокружения, степень геномной нестабильности и биологическое поведение опухоли. Интеграция морфологических и молекулярных характеристик позволяет более точно оценивать прогноз заболевания, вероятность формирования платинорезистентности и потенциальную чувствительность к таргетной терапии. Основные морфологические, молекулярные и клинико-биологические особенности различных подтипов HGSOC представлены на рисунке.

Дифференцированный подтип (differentiated subtype)

Дифференцированный подтип (обозначаемый как PG – papilloglandular, папиллогландулярный) выделяется классической архитектурой с формированием сосочковых, микропапиллярных и железистых структур [10]. Эпителий опухоли часто напоминает эпителий фаллопиевой трубы [9]. Также для данного подтипа характерна относительно мономорфная популяция опухолевых клеток: по сравнению с другими подтипами клетки могут демонстрировать меньшую вариабельность размеров ядер, хотя высокая степень атипии сохраняется. Количественный анализ показывает, что для этого подтипа свойственна более низкая плотность опухолевых ядер в ткани [1].

В отличие от мезенхимального подтипа при дифференцированном подтипе наблюдаются слабая десмопластическая реакция стромы и низкое содержание соединительнотканных компонентов [10]. Наряду с этим следует отметить сохранение эпителиальных черт опухолевой ткани: выражена иммуногистохимическая реакция с маркерами эпителиальной дифференцировки и специфическими опухолевыми антигенами, такими как MUC1, MUC16 (CA125), и секреторным белком фаллопиевых труб SLPI [10]. Также наблюдается выраженная иммуногистохимическая реакция с белком ESRP1, который поддерживает эпителиальный фенотип и препятствует переходу к мезенхимальному состоянию [13].

Биологические особенности дифференцированного подтипа выражаются в относительно низкой геномной нестабильности. Данный подтип отличается высокой геномной целостностью, низким уровнем плоидности (набора хромосом) и меньшим количеством субкло-

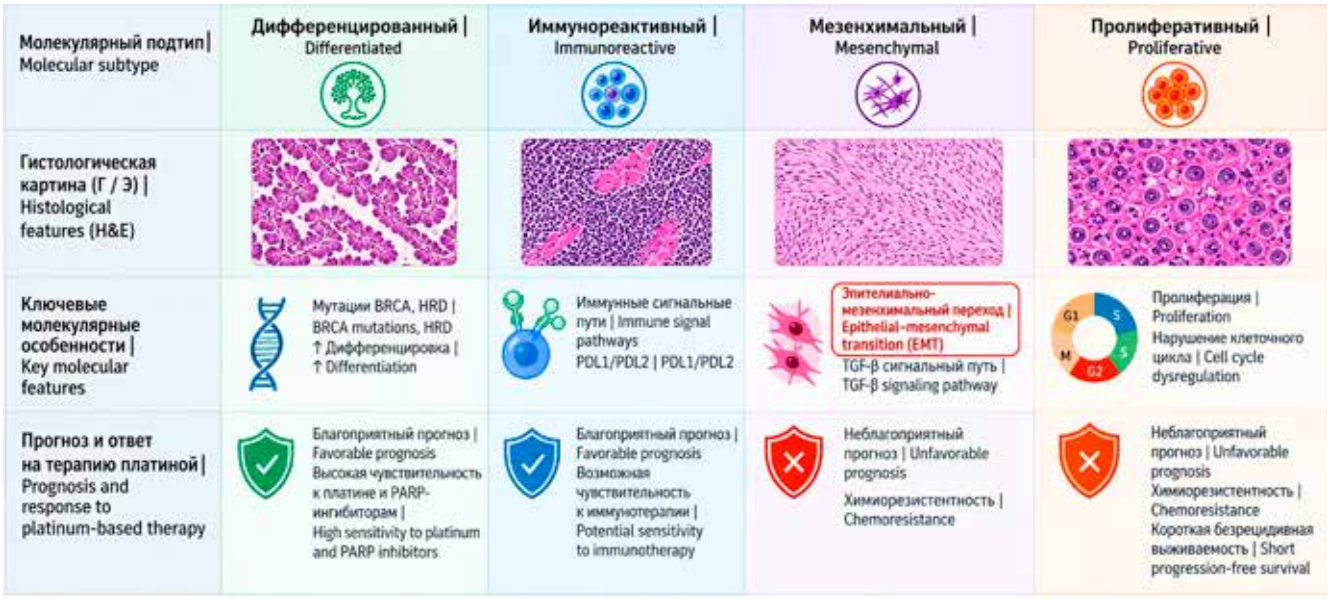


Рис. Морфологический и молекулярный ландшафт молекулярных подтипов серозной карциномы высокой степени злокачественности

Fig. Morphological and molecular landscape of molecular subtypes of high-grade serous ovarian carcinoma

нальных мутаций [7, 14]. Исследования на уровне отдельных клеток подтверждают, что этот подтип имеет значительно меньшую нестабильность числа копий генов по сравнению с пролиферативным подтипом [15]. Вероятно, в связи с этим для дифференцированного подтипа характерен более благоприятный ответ на химиотерапию. Пациентки с этим подтипом часто имеют лучший прогноз по сравнению с женщинами с мезенхимальным и пролиферативным подтипами [14]. Опухоли этого типа чаще диагностируются на более ранних стадиях (FIGO I–II) и характеризуются более высокой вероятностью достижения полной циторедукции (R0) [16].

К морфологическим признакам, связанным с чувствительностью к терапии для дифференцированного подтипа, можно отнести, во-первых, меньшую выраженность клеточного полиморфизма (хотя все HGSOC по определению являются опухолями высокой степени злокачественности, дифференцированный подтип демонстрирует менее хаотичное строение по сравнению с солидными вариантами) [1, 13], во-вторых, менее выраженные некрозы (для данного типа менее характерны обширные так называемые географические некрозы, типичные для более агрессивных пролиферативных опухолей) [10, 13], в-третьих, более низкую митотическую активность (дифференцированный подтип демонстрирует самый низкий индекс пролиферации Ki-67 среди всех четырех молекулярных подтипов) [10, 17]. Митотический индекс в таких опухолях обычно ниже, чем в пролиферативном подтипе (>30 митозов на 10 полей зрения при большом увеличении микроскопа). Дополнительно стоит отметить, что в рамках дифференцированного подтипа выделяют вариант с SET-морфологией (солидно-псевдоэндометриоидно-переходноклеточный), который тесно связан с мутациями в генах *BRCA1/2* и демонстрирует повышенную чувствительность к препаратам платины и PARP-ингибиторам [10].

Иммунореактивный подтип (immunoreactive subtype)

Морфологические особенности иммунореактивного подтипа включают выраженную лимфоидную инфильтрацию. Данный подтип (по классификации Tothill – C2) выделяется наиболее интенсивным привлечением иммунных клеток среди всех вариантов HGSOC. Гистопатологически он определяется наличием многочисленных лимфоцитов, окружающих опухолевые гнезда (>100 в поле зрения при ×400) и инфильтрирующих их (>50 в поле зрения при ×400) [12]. Характерной чертой является высокая плотность как внутриэпителиальных лимфоцитов (в гнездах опухоли), так и стромальных опухоль-инфильтрирующих. В цифровой патологии из-за сложности визуализации часто используют порог инфильтрации лимфоцитами ≥25% площади стромы [10, 18].

Кроме того, к важным морфологическим признакам данного подтипа относятся воспалительно измененная строма и ровный край инвазии. В отличие от новообразований агрессивного мезенхимального подтипа иммунореактивные опухоли обычно имеют относительно ровный (гладкий) край инвазии и строму, богатую клетками воспаления, но бедную активированными фибробластами [12].

Следует отметить, что иммунореактивные опухоли также могут проявлять SET-морфологию, для которой свойственны солидные пласты клеток с участками географических некрозов и «пышной» лимфоидной инфильтрацией, что напоминает медуллярный рак других локализаций [9].

Биологические особенности иммунореактивного подтипа заключаются в активации интерфероновых и цитокиновых сигнальных путей: на молекулярном уровне выражена экспрессия генов адаптивного иммунного ответа, включая пути интерферона-гамма, сигнализацию Т-клеточных рецепторов и презентацию антигенов [12]. Данному подтипу присуще иммунологически активное микроокружение: наблюдается активация оси CXCL9, CXCL10, CXCL11/CXCR3, которая критична для рекрутирования иммунных клеток в опухоль. Наряду с этим характерна высокая экспрессия молекул главного комплекса гистосовместимости классов I и II, необходимых для распознавания опухолевых антигенов [19, 20].

К морфологическим признакам, связанным с чувствительностью к терапии для иммунореактивного подтипа, можно отнести плотность CD8+ Т-лимфоцитов: высокое содержание цитотоксических CD8+ Т-клеток является ключевым предиктором благоприятного прогноза и повышенной чувствительности к терапии препаратами платины. Кроме того, наличие резидентных Т-клеток памяти (CD103+) в составе инфильтрата в ткани опухоли также может быть ассоциировано с иммунореактивностью, а долгосрочная выживаемость коррелирует с формированием третичных лимфоидных структур, где происходит взаимодействие Т- и В-клеток [10, 18]. В частности, инфильтрация стромы плазматическими клетками, секретирующими IgG, усиливает противоопухолевый ответ [15]. Важно учитывать и тот факт, что, несмотря на иммунную реактивность, в таких опухолях могут присутствовать макрофаги обоего типа (M1 и M2), а развитие резистентности может быть связано с признаками иммунного истощения (exhaustion), включая экспрессию ингибиторных рецепторов PD-L1/CD274, LAIR-1, IRF4 и LAG-3, что позволяет опухоли избегать элиминации эффекторными иммунными клетками [6, 15]. С клинической точки зрения иммунореактивный подтип считается наиболее прогностически благоприятным, часто диагностируется на более ранних стадиях и лучше поддается успешному хирургическому лечению (циторедукция R0) [16].

Мезенхимальный подтип (mesenchymal subtype)

Морфологические особенности мезенхимального подтипа (в гистопатологической классификации – MT, mesenchymal transition) заключаются в первую очередь

в наличии выраженной десмопластической стромы, занимающей более 10% площади опухоли [12]. В образцах новообразований, относящихся к данному подтипу, строма часто преобладает над опухолевыми клетками (эпителиально-стромальное соотношение меньше 2:1) [21]. Также для мезенхимального подтипа характерен инфильтративный тип роста с наличием двух специфических паттернов инвазии: «лабиринтного» (широкие сосочковые структуры, сдавленные плотной стромой) и паттерна мезенхимального перехода (разобщенные группы клеток, глубоко инфильтрирующие окружающие ткани) [12]. Кроме того, такие опухоли содержат веретенообразные и изолированные клетки, демонстрирующие деструктивный характер роста в очагах десмоплазии, что придает опухоли сходство с мезенхимальными новообразованиями или саркомами [17, 19]. Следует также отметить присущее мезенхимальному подтипу массивное ремоделирование внеклеточного матрикса: подтип характеризуется активацией генов, ответственных за перестройку матрикса, таких как *POSTN* (периостин), *COL11A1*, *LOX*, *VCAN* и *THBS2* [22].

К биологическим особенностям мезенхимального подтипа прежде всего относится активация эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП), включая увеличение синтеза N-кадгерина, P-кадгерина, факторов транскрипции (SNAIL, TWIST) и снижение синтеза E-кадгерина [10]. Наряду с этим следует отметить высокую плотность опухоль-ассоциированных фибробластов: мезенхимальный фенотип данных опухолей в значительной степени обусловлен не самими опухолевыми клетками, а опухоль-ассоциированными фибробластами и клетками стромы [22].

С клинической точки зрения мезенхимальный подтип ассоциирован с наименьшей выживаемостью (это касается как общей, так и безрецидивной выживаемости). Частота первичной платинорезистентности у пациенток с этим профилем достигает 63% [10, 21].

При анализе морфологических признаков с точки зрения их связи с химиорезистентностью можно выделить массивную десмоплазию и высокую плотность фибробластов, которая коррелирует с неблагоприятным клиническим исходом и затрудняет достижение полной циторедукции (R0), приводя к высокой частоте субоптимальных операций [22]. В то же время микроокружение опухолей мезенхимального подтипа характеризуется состоянием хронической гипоксии, которая через сигнальный путь TGF-β дополнительно стимулирует синтез коллагена и механизмы выживания опухолевых стволовых клеток [6]. Дополнительный вклад в формирование химиорезистентности вносят плотный внеклеточный матрикс и аномальная сосудистая сеть, которые создают физический барьер, препятствующий равномерному распределению препаратов платины в ткани и снижающий их эффективную концентрацию внутри опухоли [13, 14]. Следует также отметить, что, несмотря на общую резистентность к платине, ряд исследований указывает на то, что мезенхимальный подтип может проявлять повышенную чувствительность к таксанам и схеме dose-dense TC (еженедельное введение паклитаксела) [23].

Пролиферативный подтип (proliferative subtype)

Пролиферативный подтип (часто обозначаемый как SP – solid and proliferative) гистологически характеризуется преобладанием солидных пластов опухолевых клеток и комплексных железистых структур [1, 12]. Этот подтип имеет общие морфологическое черты с SET-вариантом, который демонстрирует отсутствие классических сосочковых структур и напоминает эндометриоидную или переходноклеточную карциному [9]. Для этого подтипа характерна высокая степень ядерной атипии с наличием крупных, гиперхромных ядер неправильной формы, ядрышки обычно очень крупные и хорошо заметные (эозинофильные) [13, 15]. Определяющими морфологическими чертами подтипа являются крайне высокий уровень митозов (более 30 митозов в 10 полях зрения при большом увеличении) и распространенные некрозы [10]. В зонах солидного роста часто наблюдаются обширные участки географических некрозов, что отражает быстрый рост опухоли, опережающий возможности ее эффективного кровоснабжения [15].

Биологические особенности пролиферативного подтипа заключаются в первую очередь в выраженной геномной нестабильности опухоли. Так, пролиферативный подтип характеризуется наиболее выраженной хромосомной нестабильностью среди всех вариантов HGSOC. На молекулярном уровне это проявляется высокой частотой изменений числа копий генов, высокой плоидностью и наличием множества субклональных мутаций [15]. Ключевой генетической особенностью этого подтипа можно назвать и частую амплификацию генов *CCNE1* (циклин E1) и *MYC*, а также инактивацию генов опухолевых супрессоров *RB1* и *NF1*. Амплификация *CCNE1* часто является взаимоисключающей по отношению к мутациям *BRCA1/2* [2]. Кроме того, биологический профиль пролиферативного подтипа определяется активацией путей, связанных с репликацией ДНК и клеточным ростом, а также усилением сигнализации WNT/β-катенин и Hedgehog [10]. При этом отмечается снижение синтеза классических маркеров дифференцировки эпителия яичника, таких как MUC1 и MUC16 (CA125) [17, 24].

Среди морфологических признаков, которые можно было бы выделить как ассоциированные с химиорезистентностью, следует отметить высокий индекс Ki-67 (данный подтип демонстрирует максимальную экспрессию маркера пролиферации Ki-67 (в 100% случаев) по сравнению с другими молекулярными подтипами) [10]. Хотя высокая пролиферативная активность может коррелировать с первичным ответом на платину, она также связана с быстрым развитием рецидивов и плохим общим прогнозом [9, 25]. К тому же пролифе-

ративный подтип отличает наличие большого количества атипичных фигур митозов, что является маркером глубоких нарушений контрольных точек клеточного цикла и способствует клональной эволюции и выживанию резистентных клонов [9]. Кроме того, присутствие гигантских уродливых ядер и многоядерных клеток в опухолях, относящихся к данному подтипу, часто ассоциировано с недифференцированной гистологической картиной и выраженной геномной нестабильностью, что является морфологическим предиктором агрессивного течения и устойчивости к терапии [13].

Пролиферативный подтип часто диагностируется на поздних стадиях (FIGO III–IV) и наряду с мезенхимальным типом ассоциирован с наихудшими показателями общей выживаемости [9, 10].

Таким образом, различные молекулярные подтипы HGSOC характеризуются не только специфическими транскриптомными и биологическими особенностями, но и отчетливыми морфологическими паттернами, которые могут иметь важное прогностическое и предиктивное значение. Дифференцированный и иммунореактивный подтипы, как правило, ассоциированы с более благоприятным течением заболевания, высокой чувствительностью к платиносодержащей терапии и лучшими показателями выживаемости.

Напротив, мезенхимальный и пролиферативный подтипы демонстрируют признаки выраженной агрессивности, геномной нестабильности, ремоделирования микроокружения и активации механизмов опухолевой пластичности, что тесно связано с формированием химиорезистентности. При этом многие из указанных особенностей могут быть выявлены уже при стандартном гистопатологическом исследовании, включая характер стромальной реакции, выраженность лимфоидной инфильтрации, степень клеточного полиморфизма, особенности архитектуры опухоли и митотическую активность. Это подчеркивает важность интеграции морфологических и молекулярных данных для более точной стратификации пациенток и разработки персонализированных терапевтических подходов при HGSOC.

Морфологические и молекулярные механизмы химиорезистентности при HGSOC

Формирование химиорезистентности при HGSOC представляет собой многофакторный динамический процесс, включающий нарушения репарации ДНК, активацию альтернативных сигнальных путей выживания, эпигенетические изменения, опухолевую пластичность и ремоделирование микроокружения. Существенный вклад в развитие устойчивости к платиносодержащей терапии вносят как собственно опухолевые клетки, так и компоненты стромы, иммунного инфильтрата и внеклеточного матрикса. Морфологические изменения, сопровождающие эти процессы, отражают сложное взаимодействие между молекулярными механизмами резистентности и биологической эволюцией опухоли.

Нарушения репарации ДНК и платинорезистентность

Действие препаратов платины (цисплатин и карбоплатин) основано на образовании внутринитевых и межнитевых сшивок ДНК, которые блокируют процессы репликации и транскрипции, запуская сигнальный каскад апоптоза. Основным механизмом восстановления таких повреждений является гомологичная рекомбинация (homologous recombination, HR) – безошибочный путь репарации двунитевых разрывов ДНК [8]. Около 50% случаев HGSOC характеризуется дефицитом гомологичной рекомбинации, что обусловливает их высокую первичную чувствительность к платине и PARP-ингибиторам (принцип синтетической летальности) [6]. Ключевыми причинами дефицита гомологичной рекомбинации (homologous recombination deficiency, HRD) являются герминальные или соматические мутации в генах *BRCA1* (11–12,5%) и *BRCA2* (8–11,5%), а также эпигенетическое замалчивание (гиперметилирование промотора) *BRCA1* [8].

Другие нарушения включают мутации в генах *RAD51C, CDK12, PTEN, ATM* и *ATR* [6]. Восстановление функции HR происходит за счет реверсивных мутаций в генах *BRCA1/2* или *RAD51C/D*, восстанавливающих рамку считывания белка [8]. Наряду с этим описаны механизмы потери метилирования промотора *BRCA1*, стабилизация мутантного белка BRCA1 шапероном HSP90 и избыточная экспрессия *DDX39B*, стабилизирующая мРНК *BRCA1* [6]. Гены *BRCA1* и *BRCA2* выполняют критическую функцию по защите репликационных вилок от нуклеолитического расщепления ферментом MRE11, что не зависит от их роли в HR [26]. Утрата этой защиты ведет к геномной нестабильности и чувствительности к терапии [27]. Однако восстановление стабильности репликационных вилок (например, через потерю белков PTIP, PARP1 или CHD4) может привести к развитию платинорезистентности даже при сохраняющемся дефиците HR [8].

Опухоли с мутациями *BRCA1* и статусом HRD статистически значимо чаще демонстрируют SET-морфологию, для которой характерны наличие солидных пластов клеток, географических некрозов, высокий митотический индекс и выраженная инфильтрация опухоль-инфильтрирующими лимфоцитами [9]. Клинически SET-вариант ассоциирован с лучшим ответом на платину и более благоприятным прогнозом [2, 13].

Выраженная хромосомная нестабильность и вариации числа копий генов в HGSOC коррелируют с тяжелой ядерной атипией [2]. Морфологически это проявляется выраженным клеточным полиморфизмом, наличием гигантских уродливых ядер и многоядерных клеток. Опухоли с максимальной геномной деградацией (подтип LD – lowly differentiated) характеризуются наиболее плотным расположением ядер и наихудшей выживаемостью [1].

Проведение неоадъювантной химиотерапии (НАХТ) вызывает регрессию опухоли, но также может изменять ее биологические свойства. Исследования показывают снижение синтеза маркеров стволовости (CD44, ALDH) в паренхиме после курсов химиотерапии [28]. В опухолях с SET-паттерном после НАХТ часто наблюдается усиление плотности CD8+ Т-лимфоцитов, что связывают с презентацией антигенов деградировавших опухолевых клеток [10]. Кроме того, в резистентных после терапии очагах может наблюдаться повышение экспрессии HER3, что указывает на активацию альтернативных путей выживания [13].

Микроокружение опухоли и иммунозависимая резистентность

Опухолевое микроокружение в HGSOC представляет собой сложную экосистему, состоящую из злокачественных клеток, стромальных элементов (фибробласты, мезенхимальные стволовые клетки), сосудов и разнообразных популяций иммунных клеток. Взаимодействие между этими компонентами определяет не только темпы прогрессии заболевания, но и чувствительность к системной терапии [28].

Основную роль в подавлении противоопухолевого ответа играют иммуносупрессивные клетки: регуляторные Т-лимфоциты и миелоидные супрессорные клетки [29]. Они блокируют активацию Т- и В-лимфоцитов, нарушают презентацию антигенов дендритными клетками и ингибируют цитотоксичность NK-клеток. Генетические изменения, такие как дефицит *PTEN*, способствуют формированию супрессивной среды через активацию сигнального пути PI3K/AKT, что ведет к снижению инфильтрации иммунными клетками и укорочению их выживаемости [30].

Опухоль-ассоциированные макрофаги разделяются на противоопухолевый фенотип М1 и проопухолевый (супрессивный) М2 [28]. В платинорезистентных опухолях, особенно при потере PTEN, наблюдается преобладание макрофагов М2, которые секретируют цитокины IL-6, IL-10 и TGF-β, способствуя ангиогенезу и выживанию опухолевых стволовых клеток. Напротив, в иммунореактивном подтипе доминируют М1-макрофаги, связанные с лучшим прогнозом [31]. Длительное воздействие опухолевых антигенов приводит к состоянию иммунного истощения (exhaustion) Т-лимфоцитов [32]. Морфологически это проявляется иммуногистохимической реакцией с ингибиторными рецепторами PD-1, LAG-3, TIM-3 и LAIR-1. Это препятствует реализации цитотоксического потенциала CD8+ Т-клеток даже при их наличии в ткани, что является одной из причин неэффективности иммунотерапии при HGSOC [33].

Морфологические проявления реализации особенностей микроокружения в формировании механизма химиорезистентности заключаются прежде всего в десмопластической реакции и активации стромы. Это особенно характерно для мезенхимального подтипа и проявляется избыточным отложением коллагена и активацией опухоль-ассоциированных фибробластов [28]. Плотная десмопластическая строма создает физический барьер, ограничивающий доступ цитостатиков и иммунных клеток к паренхиме опухоли. Активированные фибробласты через секрецию POSTN и версикана дополнительно стимулируют ЭМП и химиорезистентность [34]. Кроме того, важную роль играет высокая плотность внутриэпителиальных CD8+ Т-лимфоцитов, что связано с HRD статусом новообразования (особенно мутациями *BRCA1*) и максимальной чувствительностью таких опухолей к платинасодержащим препаратам [32, 35].

Кроме того, следует отметить случаи, в которых реализуется сценарий, при котором иммунные клетки присутствуют в строме, но не могут проникнуть в опухолевые гнезда из-за плотного внеклеточного матрикса или действия миелоидных супрессорных клеток. Данные опухоли характеризуются минимальной инфильтрацией лимфоцитами, что часто коррелирует с пролиферативным подтипом и амплификацией *CCNE1* [33].

Выявляется пространственная гетерогенность инфильтрата: плотность инфильтрации существенно варьирует не только у разных пациенток, но и между различными очагами у одной женщины. Метастатические очаги, локализующиеся в большом сальнике, часто имеют более выраженную супрессивную среду по сравнению с первичной опухолью в яичнике. Более того, внутри одной опухоли могут сосуществовать зоны с признаками активного иммунного ответа и зоны «иммунной пустыни», что способствует клональной эволюции и выживанию резистентных субклонов [28, 32].

Доказано, что наличие третичных лимфоидных структур, где взаимодействуют Т- и В-клетки, является сильным морфологическим предиктором длительной выживаемости [33, 36].

Эпигенетические и транскриптомные механизмы

Эпигенетическая регуляция критична в этиологии HGSOC и формировании химиорезистентности [2]. Дефицит гомологичной рекомбинации примерно в половине случаев обусловлен не мутациями, а метилированием промоторов генов репарации, таких как *BRCA1* (10–15%) и *RAD51C* (2%) [6, 26]. Гиперметилирование промотора гена *hMLH1* является известным драйвером приобретенной резистентности к платине. В рецидивирующих опухолях наблюдаются динамические изменения профиля метилирования генов *PDCD1, NKAPL* и *APOBEC3A*, что коррелирует с агрессивным поведением. Применение деметилирующих агентов (гуадецитабин, децитабин) рассматривается как стратегия для ресенсибилизации платинорезистентных опухолей [2, 6].

Различные классы некодирующих РНК (micro RNA, lncRNA, circRNA) участвуют в регуляции ЭМП и выживаемости стволовых клеток. Например, сверхэкспрессия miR-23a-3p ассоциирована с гипоксией и платинорезистентностью. Длинная некодирующая

РНК (lnRNA) HOTAIR рекрутирует комплекс PRC2 для метилирования гистона H3K27, поддерживая фенотип опухолевых стволовых клеток. lncRNA CTBP1-DT кодирует микропротеин DDUP, который напрямую способствует устойчивости к цисплатину [6, 14].

Каждый молекулярный подтип характеризуется активацией специфических каскадов: мезенхимального – активацией путей TGF-β, WNT, ангиогенеза и ремоделирования матрикса (гены *POSTN, FGF2, LTBP4*); иммунореактивного – усилением сигналов интерферона-гамма, сигнализацией Т-клеточных рецепторов и презентации антигенов; пролиферативного – активацией путей клеточного цикла (CCNE1, MYC), репликацией ДНК и сигнализации Hedgehog; дифференцированного – сохранением эстрогензависимых путей и увеличением синтеза эпителиальных маркеров (MUC16, SLPI) [2, 10, 17].

Внутриопухолевая морфологическая гетерогенность

HGSOC проявляется выраженным разнообразием паттернов в пределах одного узла: на срезе могут одновременно присутствовать классические папиллярные и SET-структуры. Использование индекса Шеннона для оценки разнообразия паттернов роста позволяет прогнозировать ответ на химиотерапию. Опухоль представляет собой мозаику из «хабитатов» – зон микроокружения, где экологический баланс между ресурсами и иммунным давлением определяет селекцию резистентных клонов [2].

Эволюция HGSOC в 67% случаев следует модели линейной прогрессии, где метастазы сохраняют основные мутации первичного очага. Однако метастазы в сальнике и опухолевые диссеминаты по брюшине в 90% случаев демонстрируют мезенхимальный фенотип, даже если первичная опухоль яичника относилась к другому подтипу. Это указывает на то, что мезенхимальная сигнатура может быть свойством метастатического микроокружения, а не самих эпителиальных клеток [22, 37].

Неоадъювантная химиотерапия вызывает существенные цитологические изменения – появление гигантских уродливых ядер, вакуолизацию цитоплазмы и снижение митотической активности. На биологическом уровне после НАХТ часто наблюдается снижение синтеза маркеров стволовости (CD44, ALDH) в паренхиме. В процессе прогрессирования и приобретения резистентности опухоль может эволюционировать от «дифференцированного» состояния с относительно сохранным геномом к «пролиферативному» с тотальной геномной нестабильностью и метаболическим переключением [2, 28].

Морфология как суррогатный маркер молекулярного подтипа

Как уже было отмечено, молекулярные подтипы имеют специфические гистопатологические эквиваленты, различимые при окрашивании гематоксилином и эозином: мезенхимальный, иммунореактивный, дифференцированный (папиллогландулярный) и пролиферативный (солидный) [12, 16].

Существует пошаговый алгоритм морфологической классификации, где в первую очередь оценивается наличие мезенхимальных признаков, затем степень иммунной инфильтрации и в последнюю очередь преобладающий архитектурный паттерн (папиллярный или солидный).

Иммуногистохимическое исследование дополняет морфологическую оценку, позволяя объективизировать разделение на подтипы. Для этой цели используют определение экспрессии CD8+ Т-лимфоцитов: высокая плотность CD8+ клеток в строме и паренхиме является ключевым признаком иммунореактивного подтипа, что коррелирует с лучшим прогнозом. Наряду с этим в алгоритм часто включают определение пролиферативного индекса (Ki-67): высокий индекс пролиферации (часто в 100% клеток) характерен для пролиферативного подтипа, тогда как дифференцированный подтип демонстрирует наиболее низкие значения. Экспрессия рецепторов к стероидным гормонам может быть эффективна для выделения пролиферативного подтипа, для которого характерна более высокая экспрессия эстрогенового рецептора [10, 12].

Отдельно следует выделить SET-морфологию HGSOC: наличие признаков солидного, псевдоэндометриоидного или переходноклеточного роста часто коррелирует с мутациями *BRCA1* и статусом HRD, что указывает на высокую чувствительность к препаратам платины и PARP-ингибиторам [9].

Несмотря на перспективность, использование морфологии как суррогатного метода для молекулярного типирования имеет существенные недостатки. Так, согласованность между патоморфологами (коэффициент каппа) часто оценивается как умеренная или даже слабая (к от 0,08 до 0,65). Наиболее сложно диагностируемым является иммунореактивный подтип [23, 38, 39]. Нельзя не учитывать и внутриопухолевую гетерогенность: HGSOC часто представляет собой мозаику, где в одной опухоли могут одновременно присутствовать паттерны разных подтипов [33, 40]. Мезенхимальный «портрет» опухоли при полнотранскриптомном анализе может быть обусловлен не свойствами самих раковых клеток, а большим количеством фибробластов в образце, что искажает классификацию [1, 41].

Для преодоления этих ограничений предлагается использование цифровой патологии и алгоритмов искусственного интеллекта, которые способны более точно и воспроизводимо квантифицировать гистологические признаки и предсказывать молекулярный профиль опухоли [42, 43].

Морфологическая оценка ответа на неоадъювантную химиотерапию

Неоадъювантная химиотерапия с последующей интервальной циторедуктивной хирургией является стан-

дартом лечения для пациенток с распространенными стадиями HGSOC, у которых первичная оптимальная операция невозможна [44]. Оценка патоморфологического регресса позволяет объективно измерить эффективность проведенного лечения [3, 9].

В клинической практике для определения ответа на HAXT используется трехбалльная система оценки ответа опухоли на неоадъювантную химиотерапию (Chemotherapy Response Score, CRS), разработанная преимущественно для исследования образцов сальника. CRS 1 (минимальный ответ): обнаруживается значительный объем жизнеспособной опухоли с минимальными признаками регресса или их отсутствием. CRS 2 (частичный ответ): жизнеспособная опухоль сохраняется, но в сочетании с выраженными признаками терапевтического патоморфоза (фиброз, воспаление). CRS 3 (полный или почти полный ответ): жизнеспособная опухоль отсутствует или представлена лишь в виде микроскопических фокусов (отдельные клетки или группы до 2 мм) на фоне массивного регресса [27, 28, 45].

В исследуемых когортах пациенток, получавших HAXT (схема паклитаксел + карбоплатин), наиболее часто встречаются ответы уровня CRS 1 и CRS 2 (до 43–50%), в то время как полный ответ (CRS 3) наблюдается значительно реже (около 7%) [28].

Химиотерапия вызывает глубокую перестройку как самой опухолевой ткани, так и ее микроокружения: цитологические изменения – характерны появление гигантских уродливых ядер, выраженный ядерный полиморфизм, вакуолизация цитоплазмы опухолевых клеток и общее снижение плотности опухолевой популяции; снижение пролиферации: после воздействия платиновых дериватов и таксанов отмечается резкое падение митотической активности – в остаточных очагах часто определяется менее 1–5 митозов на 1 мм² ткани; изменения в популяции стволовых клеток: HAXT приводит к снижению процента клеток, экспрессирующих маркеры стволовости (CD44 и ALDH) в паренхиме остаточной опухоли [45, 46]. Однако в платиночувствительных опухолях после лечения парадоксально может сохраняться более высокий процент CD44+ клеток; реакция микроокружения: терапия индуцирует локальные изменения, включая активацию CD4+ и CD8+ Т-лимфоцитов [28, 47, 48]. Это связывают с презентацией антигенов деградировавших под действием химии опухолевых клеток, что наиболее выражено в опухолях с SET-паттерном [10, 48, 49].

Остаточная опухоль после HAXT часто меняет свою архитектуру. Паренхима может быть представлена солидными разрастаниями или солидно-папиллярными структурами, состоящими из светлых клеток округлой либо вытянутой формы. Нередко наблюдаются крупные светлые пузырьковидные ядра с отчетливыми эозинофильными ядрышками [50, 51]. В зонах регресса опухоль замещается плотной фиброзной тканью с признаками хронического воспаления, при этом в некоторых подтипах (например, мезенхимальном) сохраняется выраженная десмопластическая реакция, затрудняющая полную элиминацию раковых клеток [28, 38].

Таким образом, морфологическая оценка после HAXT позволяет не только стадировать ответ по системе CRS, но и выявлять биологическую эволюцию опухоли, включая селекцию химиорезистентных клонов и изменения в иммунном статусе микроокружения [52].

Перспективы персонализированной терапии

Разработка стратегий лечения HGSOC все чаще опирается на глубокое понимание биологических различий между молекулярными подтипами, что позволяет перейти от стандартных схем к персонализированной онкологии [53].

Дефицит гомологичной рекомбинации – ключевая уязвимость примерно для 50% случаев HGSOC [4, 8]. Основная терапевтическая стратегия здесь – использование PARP-ингибиторов (олапариб, рукапариб, нирапариб), действие которых основано на принципе синтетической летальности [54].

Перспективным направлением является переход от статических геномных тестов («геномных шрамов») к функциональным анализам на органоидах пациента, которые позволяют оценить реальную способность опухолевых клеток восстанавливать ДНК в текущий момент времени, учитывая возможность реверсивных мутаций и приобретенную резистентность [33].

Для преодоления устойчивости разрабатываются комбинации PARP-ингибиторов с ингибиторами ATR, CHK1/2 и WEE1. Эти препараты усиливают репликативный стресс, лишая опухолевые клетки альтернативных путей выживания [4, 8].

При иммунореактивном подтипе, который характеризуется «горячим» микроокружением с высокой плотностью внутриэпителиальных CD8+ Т-лимфоцитов и активацией интерфероновых путей, возможно рассмотрение иммунотерапии в качестве лечебной стратегии [18]. В этом подтипе часто наблюдается выраженная иммуногистохимическая реакция с PD-L1, что обосновывает применение анти-PD-1/PD-L1 антител [20, 55].

Поскольку PARP-ингибиторы способны активировать сигнальный путь STING, перспективным считается их сочетание с ICI для усиления противоопухолевого иммунного ответа [8, 40, 56]. Также исследуется роль экзогенных агонистов STING для реполяризации макрофагов из проопухолевого M2 в цитотоксический M1 фенотип [44, 57].

Наличие третичных лимфоидных структур в строме иммунореактивных опухолей служит важным предиктором эффективности иммунотерапии и долгосрочной выживаемости [7].

Мезенхимальный подтип ассоциирован с наиболее агрессивным течением и физическим барьером в виде массивной десмоплазии, что требует особых подходов. Исследования (в частности, JGOG3016) показали, что пациентки с данным подтипом опухоли получают

значительное преимущество от еженедельного введения паклитаксела (режим dose-dense): такой подход эффективнее преодолевает стромальную резистентность и воздействует на ангиогенез [58]. Поскольку TGF-сигнальный путь является драйвером эпителиально-мезенхимального перехода и фиброза в мезенхимальном подтипе, применение анти-TGF-антител (например, фрезолимумаба) рассматривается как способ «смягчения» стромы и восстановления чувствительности к платине [16, 59]. Мезенхимальные опухоли наиболее чувствительны к ингибиторам VEGF (бевацизумаб), так как их биология тесно сплетена с интенсивным неоангиогенезом [60]. Связь мезенхимального фенотипа с опухолевой стволовостью делает этот подтип мишенью для CSC-ориентированных препаратов (метформин, ингибиторы сигнальных путей Wnt и Hedgehog) [4].

Заключение

Серозная карцинома яичника высокой степени злокачественности представляет собой биологически и морфологически гетерогенную группу опухолей, что во многом определяет различия в клиническом течении, ответе на платиносодержащую химиотерапию и риске формирования химиорезистентности. Современные молекулярные классификации позволяют выделить четыре основных подтипа серозной карциномы яичника высокой степени злокачественности: дифференцированный, иммунореактивный, мезенхимальный и пролиферативный. Эти подтипы различаются не только транскриптомными профилями, но и морфологическими признаками, которые могут быть оценены при рутинном гистологическом исследовании.

Ключевые механизмы устойчивости к химиотерапии включают восстановление гомологичной рекомбинации, реверсивные мутации *BRCA1/2*, эпигенетические изменения и влияние опухолевого микроокружения с формированием зон иммунного исключения и селекцией резистентных клонов.

Морфологическая гетерогенность служит суррогатным маркером биологического поведения опухоли, а интеграция гистологической оценки с иммуногистохимией, молекулярным профилированием и методами искусственного интеллекта открывает перспективы для точной стратификации пациенток, прогнозирования ответа на терапию и разработки персонализированных стратегий преодоления химиорезистентности.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

Литература/References

1. *Ahn B, Park E.* Categorizing high-grade serous ovarian carcinoma into clinically relevant subgroups using deep learning–based histomic clusters. J Pathol Transl Med. 2025;59(20):91–104. DOI: 10.4132/jptm.2024.10.23.
2. *Azzalini E, Stanta G, Canzonieri V, Bonin S.* Overview of tumor heterogeneity in high-grade serous ovarian cancers. Int J Mol Sci. 2023;24(20):15077. DOI: 10.3390/ijms242015077.
3. *Martín-Vallejo J, Berenguer-Marí JR, Bosch-Romeu R, Sierra-Roca J, Tadeo-Cervera I, Pardo J et al.* Prognostic relevance of clinical and tumor mutational profile in high-grade serous ovarian cancer. Int J Mol Sci. 2025;26(15):7416. DOI: 10.3390/ijms26157416.
4. *Miras I, Estévez-García P, Muñoz-Galván S.* Clinical and molecular features of platinum resistance in ovarian cancer. Crit Rev Oncol Hematol. 2024;201:104434. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2024.104434.
5. *Долгова Д.Р., Генинг Т.П., Абакумова Т.В., Генинг С.О., Антонеева И.И., Песков А.Б. и др.* Маркеры первичной химиорезистентности эпителиальных клеток асцита у больных раком яичников. Антибиотики и химиотерапия. 2019;64(5-6):18–21. DOI: 10.24411/0235-2990-2019-100026.
Dolgova DR, Gening TP, Abakumova TV, Gening SO, Antoneeva II, Pescov AB et al. Markers of primary chemoresistance of epithelial ascites cells in patients with ovarian cancer. Antibiotiki i Khimioterapiya = Antibiotics and Chemotherapy. 2019;64(5-6):18–21 (In Russ.). DOI: 10.24411/0235-2990-2019-100026.
6. *Li H, Sheng JJ, Zheng SA, Liu PW, Wu N, Zeng WJ et al.* Platinum-resistant ovarian cancer: from mechanisms to treatment strategies. Genes Dis. 2025;13(2):101801. DOI: 10.1016/j.gendis.2025.101801.
7. *Boudreau JE.* Immune-molecular interactions in high-grade serous ovarian cancer distinguish long-term survivors. J Clin Invest. 2024;134(24):e184790. DOI: 10.1172/JCI184790.
8. *Stefanou DT, Souliotis VL, Zakopoulou R, Liontos M, Bamias A.* DNA Damage repair: predictor of platinum efficacy in ovarian cancer? Biomedicines. 2021;10(1):82. DOI: 10.3390/biomedicines10010082.
9. *Lisio MA, Fu L, Goyeneche A, Gao ZH, Telleria C.* High-grade serous ovarian cancer: basic sciences, clinical and therapeutic standpoints. Int J Mol Sci. 2019;20(4):952. DOI: 10.3390/ijms20040952.
10. *Khashaba M, Fawzy M, Abdel-Aziz A, Eladawei G, Nagib R.* Subtyping of high grade serous ovarian carcinoma: histopathological and immunohistochemical approach. J Egypt Natl Cancer Inst. 2022;34(1):6. DOI: 10.1186/s43046-022-00104-9.
11. *Атаи А., Соловьева В.В., Ризванов А.А., Араб С.Ш.* Микроокружение опухоли: ключевой фактор развития рака, инвазии и лекарственной устойчивости. Ученые записки Казанского университета. Серия «Естественные науки». 2020;162(4):507–528. DOI: 10.26907/2542-064X.2020.4.507-528.
Ataei A, Solovyeva VV, Rizvanov AA, Arab SSh. Tumor microenvironment: a key contributor to cancer progression, invasion, and drug resistance. Uchenye Zapiski Kazanskogo Universiteta. Seriya Estestvennye Nauki = Proceedings of Kazan University. Natural Sciences Series. 2020;162(4):507–528 (In Russ.). DOI: 10.26907/2542-064X.2020.4.507-528.
12. *Murakami R, Matsumura N, Mandai M, Yoshihara K, Tanabe H, Nakai H et al.* Establishment of a novel histopathological classification of high-grade serous ovarian carcinoma correlated with

prognostically distinct gene expression subtypes. Am J Pathol. 2016;186(5):1103–13. DOI: 10.1016/j.ajpath.2015.12.029.
13. *Giannini R, Bartoli F, Ieso K, Camacci T, Bertolucci A, Piccini L et al.* Transcriptomic profiling of the tumor microenvironment in high-grade serous carcinoma: a pilot study of morphologic and molecular distinctions between classic and SET patterns. Int J Mol Sci. 2025;26(20):10229. DOI: 10.3390/ijms262010229.
14. *Fu R, Hu R, Li W, Lv X, Zhao H, Li F.* Unveiling drug resistance pathways in high-grade serous ovarian cancer(HGSOC): recent advances and future perspectives. Front Immunol. 2025;16:1556377. DOI: 10.3389/fimmu.2025.1556377.
15. *Olbrecht S, Busschaert P, Qian J, Vanderstichele A, Loverix L, Van Gorp T et al.* High-grade serous tubo-ovarian cancer refined with single-cell RNA sequencing: specific cell subtypes influence survival and determine molecular subtype classification. Genome Med. 2021;13(1):111. DOI: 10.1186/s13073-021-00922-x.
16. *Ohsuga T, Yamaguchi K, Kido A, Murakami R, Abiko K, Hamanishi J et al.* Distinct preoperative clinical features predict four histopathological subtypes of high-grade serous carcinoma of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. BMC Cancer. 2017;17(1):580. DOI: 10.1186/s12885-017-3573-1.
17. *Tothill RW, Tinker AV, George J, Brown R, Fox SB, Lade S et al.* Novel molecular subtypes of serous and endometrioid ovarian cancer linked to clinical outcome. Clin Cancer Res. 2008;14(16):5198–208. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0196.
18. *Miyagawa C, Nakai H, Otani T, Murakami R, Takamura S, Takaya H et al.* Histopathological subtyping of high-grade serous ovarian cancer using whole slide imaging. J Gynecol Oncol. 2023;34(4):e47. DOI: 10.3802/jgo.2023.34.e47.
19. *Kobelyatskaya AA, Tregubova AV, Palicelli A, Badlaeva AS, Asaturova AV.* OVsignGenes: a gene expression-based neural network model estimated molecular subtype of high-grade serous ovarian carcinoma. Cancers (Basel). 2024;16(23):3951. DOI: 10.3390/cancers16233951.
20. *Konecny GE, Wang C, Hamidi H, Winterhoff B, Kalli KR, Dering J et al.* Prognostic and therapeutic relevance of molecular subtypes in high-grade serous ovarian cancer. J Natl Cancer Inst. 2014;106(10):dju249. DOI: 10.1093/jnci/dju249.
21. *Verhaak RG, Tamayo P, Yang JY, Hubbard D, Zhang H, Creighton CJ et al.* Prognostically relevant gene signatures of high-grade serous ovarian carcinoma. J Clin Invest. 2013;123(1):517–25. DOI: 10.1172/JCI65833.
22. *Hu Y, Taylor-Harding B, Raz Y, Haro M, Recouvreux MS, Taylan E et al.* Are epithelial ovarian cancers of the mesenchymal subtype actually intraperitoneal metastases to the ovary? Front Cell Dev Biol. 2020;8:647. DOI: 10.3389/fcell.2020.00647.
23. *Murakami R, Matsumura N, Michimae H, Tanabe H, Yunokawa M, Iwase H et al.* The mesenchymal transition subtype more responsive to dose dense taxane chemotherapy combined with carboplatin than to conventional taxane and carboplatin chemotherapy in high grade serous ovarian carcinoma: a survey of Japanese Gynecologic Oncology Group study (JGOG3016A1). Gynecol Oncol. 2019;153(2):312–9. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.02.010.
24. *Davidson NR, Barnard ME, Hippen AA, Campbell A, Johnson CE, Way GP et al.* Molecular subtypes of high-grade serous ovarian cancer across racial groups and gene expression platforms. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2024;33(8):1114–25. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-24-0113.25.
25. *Murakami R, Matsumura N, Brown JB, Wang Z, Yamaguchi K, Abiko K et al.* Prediction of taxane and platinum sensitivity in ovarian cancer based on gene expression profiles. Gynecol Oncol. 2016;141(1):49–56. DOI: 10.1016/j.ygyno.2016.02.027.
26. *Damia G, Broggini M.* Platinum resistance in ovarian cancer: role of DNA repair. Cancers (Basel). 2019;11(1):119. DOI: 10.3390/cancers11010119.
27. *Hill SJ, Decker B, Roberts EA, Horowitz NS, Muto MG, Worley MJ et al.* Prediction of DNA repair inhibitor response in short term patient-derived ovarian cancer organoids. Cancer Discov. 2018;8(11):1404–21. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-18-0474.
28. *Генинг С.О., Антонеева И.И., Абакумова Т.В., Генинг Т.П., Слесарева Е.В.* Экспрессия маркеров стволовых опухолевых клеток CD44, CD133 и ALDH в первичной опухоли на фоне платиносодержащей химиотерапии при раке яичников. Клиническая и экспериментальная морфология. 2021;10(4)63–71. DOI: 10.31088/CEM2021.10.4.63-71.
Gening SO, Antoneeva II, Abakumova TV, Gening TP, Slesareva EV. Expression of cancer stem cell markers CD44, CD133, and ALDH in a primary tumor before and after platinum-containing chemotherapy in ovarian cancer. Clinical and experimental morphology. 2021;10(4):63–71 (In Russ.). DOI: 10.31088/CEM2021.10.4.63-71.
29. *Okła K, Czerwonka A, Wawruszak A, Bobiński M, Bilska M, Tarkowski R et al.* Clinical relevance and immunosuppressive pattern of circulating and infiltrating subsets of myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) in epithelial ovarian cancer. Front Immunol. 2019;10:691. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00691.
30. *Okła K.* Myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) in ovarian cancer-looking back and forward. Cells. 2023;12(14):1912. DOI: 10.3390/cells12141912.
31. *Macciò A, Gramignano G, Cherchi MC, Tanca L, Melis L, Madeddu C.* Role of M1-polarized tumor-associated macrophages in the prognosis of advanced ovarian cancer patients. Sci Rep. 2020;10(1):6096. DOI: 10.1038/s41598-020-63276-1.
32. *Salvioni A, Michelas M, Del M, Vuattoux P, Segier B, Scarlata CM et al.* Terminal T-cell exhaustion predicts tumor control independent of immunotherapy in ovarian cancer. NPJ Precis Oncol. 2026;10(1):212. DOI: 10.1038/s41698-026-01412-2.
33. *Schwede M, Waldron L, Mok SC, Wei W, Basunia A, Merritt MA et al.* The impact of stroma admixture on molecular subtypes and prognostic gene signatures in serous ovarian cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2020;29(2):509–19. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-18-1359.
34. *Zhang F, Cui JY, Gao HF, Yu H, Gao FF, Chen JL et al.* Cancer-associated fibroblasts induce epithelial-mesenchymal transition and cisplatin resistance in ovarian cancer via CXCL12/CXCR4 axis. Future Oncol. 2020;16(32):2619–33. DOI: 10.2217/fon-2020-0095.
35. *Xie T, Dickson KA, Yee C, Ma Y, Ford CE, Bowden NA et al.* Targeting homologous recombination deficiency in ovarian cancer with PARP inhibitors: synthetic lethal strategies that impact overall survival. Cancers (Basel). 2022;14(19):4621. DOI: 10.3390/cancers14194621.

36. *MacFawn IP, Magnon G, Gorecki G, Kunning S, Rashid R, Kaiza ME et al.* The activity of tertiary lymphoid structures in high grade serous ovarian cancer is governed by site, stroma, and cellular interactions. Cancer Cell. 2024;42(11):1864–81.e5. DOI: 10.1016/j.ccell.2024.09.007.
37. *Masoodi T, Siraj S, Siraj AK, Azam S, Qadri Z, Parvathareddy SK et al.* Genetic heterogeneity and evolutionary history of high-grade ovarian carcinoma and matched distant metastases. Br J Cancer. 2020;122(8):1219–30. DOI: 10.1038/s41416-020-0763-4.
38. *Zelisse HS, Hwan RA, van de Vijver MJ, Dijk F, Mom CH, Hooijer GKJ et al.* Evaluation of the prognostic potential of histopathological subtyping in high-grade serous ovarian carcinoma. Virchows Arch. 2025;486(2):381–91. DOI: 10.1007/s00428-024-03807-7.
39. *Асатурова А.В., Бадлаева А.С., Трегубова А.В., Шамаракова М.В., Занозин А.С., Рогожин Д.В. и др.* Воспроизводимость определения молекулярных подтипов серозной карциномы высокой степени злокачественности с помощью морфологических критериев. Новости клинической цитологии России. 2023;27(2):5–10. DOI: 10.24412/1562-4943-2023-2-0001.
Asaturova AV, Badlaeva AS, Tregubova AV, Shamarakova MV, Zanozin AS, Rogozhin DV et al. Reproducibility of high-grade serous carcinoma molecular subtyping with morphological criteria. Russian News of Clinical Cytology. 2023;27(2):5–10. DOI: 10.24412/1562-4943-2023-2-0001.
40. *Li S, Wang Z, Huang HD.* Deciphering ovarian cancer heterogeneity through spatial transcriptomics, single-cell profiling, and copy number variations. PLoS One. 2025;20(3):e0317115. DOI: 10.1371/journal.pone.0317115.
41. *Xing F, Saidou J, Watabe K*. Cancer associated fibroblasts (CAFs) in tumor microenvironment. Front Biosci (Landmark Ed). 2010;15(1):166–79. DOI: 10.2741/3613.
42. *Asaturova A, Pinto J, Polonia A, Karpulevich E, Mattias-Guiu X, Eloy C.* Artificial intelligence tools for supporting histopathologic and molecular characterization of gynecological cancers: a review. J Clin Med. 2025;14(21):7465. DOI: 10.3390/jcm14217465.
43. *Ueda A, Nakai H, Miyagawa C, Otani T, Yoshida M, Murakami R et al.* Artificial intelligence-based histopathological subtyping of high-grade serous ovarian cancer. Am J Pathol. 2024;194(10):1913–23. DOI: 10.1016/j.ajpath.2024.06.010.
44. *Marchetti C, Ferron G, Colomban O, Giannarelli D, Blanc-Durand F, Scambia G et al.* Predictors of successful neoadjuvant chemotherapy and interval cytoreductive surgery in management of ovarian cancer. JCO Oncol Pract. 2025;OP2500469. DOI: 10.1200/OP-25-00469.
45. *Zannoni GF, Angelico G, Spadola S, Bragantini E, Troncone G, Fraggetta F et al.* Chemotherapy Response Score (CRS): a comprehensive review of its prognostic and predictive value in high-grade serous carcinoma (HGSC). Gynecol Oncol. 2025;194:1–10. DOI: 10.1016/j.ygyno.2025.01.012.
46. *Arend RC, Londoño AI, Montgomery AM, Smith HJ, Dobbin ZC, Katre AA et al.* Molecular response to neoadjuvant chemotherapy in high-grade serous ovarian carcinoma. Mol Cancer Res. 2018;16(5):813–24. DOI: 10.1158/1541-7786.MCR-17-0594.
47. *Zhang BL, Gao W, He L, Liu XT, Wang ZM, Tan L.* Functional heterogeneity and clinical implications of CD4+ T cell subtypes in high-grade serous ovarian carcinoma. World J Clin Oncol. 2025;16(5):104138. DOI: 10.5306/wjco.v16.i5.104138.
48. *Blum JS, Wearsch PA, Cresswell P.* Pathways of antigen processing. Annu Rev Immunol. 2013;31:443–73. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032712-095910.
49. *Böhm S, Montfort A, Pearce OM, Topping J, Chakravarty P, Everitt GL et al.* Neoadjuvant chemotherapy modulates the immune microenvironment in metastases of tubo-ovarian high-grade serous carcinoma. Clin Cancer Res. 2016;22(12):3025–36. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-2657.
50. *Lepe M, Mejia E, Bu Y, Hecht JL.* Morphologic characteristics seen in high-grade serous ovarian carcinoma metastases in postneoadjuvant chemotherapy resections. Int J Gynecol Pathol. 2025;44(5):407–11. DOI: 10.1097/PGP.0000000000001084.
51. *Ivantsov AO.* Pathological response of ovarian cancer to neoadjuvant chemotherapy. Chin Clin Oncol. 2018;7(6):59. DOI: 10.21037/cco.2018.09.07.
52. *Huo C, Wu B, Ye D, Xu M, Ma S, Cheng A et al.* New prognostic index for neoadjuvant chemotherapy outcome in patients with advanced high-grade serous ovarian cancer. BMC Cancer. 2024;24(1):1536. DOI: 10.1186/s12885-024-13324-0.
53. *Kordowitzki P, Lange B, Elias KM, Haigis MC, Mechsner S, Braicu IE et al.* Transforming treatment paradigms: focus on personalized medicine for high-grade serous ovarian cancer. CA Cancer J Clin. 2025;75(5):436–60. DOI: 10.3322/caac.70008.
54. *Bound NT, Vandenberg CJ, Kartikasari AER, Plebanski M, Scott CL.* Improving PARP inhibitor efficacy in high-grade serous ovarian carcinoma: a focus on the immune system. Front Genet. 2022;13:886170. DOI: 10.3389/fgene.2022.886170.
55. *Kandalaft LE, Dangaj Laniti D, Coukos G.* Immunobiology of high-grade serous ovarian cancer: lessons for clinical translation. Nat Rev Cancer. 2022;22(11):640–56. DOI: 10.1038/s41568-022-00503-z.
56. *Shakfa N, Li D, Conseil G, Lightbody ED, Wilson-Sanchez J, Hamade A et al.* Cancer cell genotype associated tumor immune microenvironment exhibits differential response to therapeutic STING pathway activation in high-grade serous ovarian cancer. J Immunother Cancer. 2023;11(4):e006170. DOI: 10.1136/jitc-2022-006170.
57. *Amouzegar A, Chelvanambi M, Filderman JN, Storkus WJ, Luke JJ.* STING agonists as cancer therapeutics. Cancers (Basel). 2021;13(11):2695. DOI: 10.3390/cancers13112695.
58. *Chen J, Shi X, Xiao L, Li Z, Li Z, Sun L.* Better or worse? The prognostic role of the mesenchymal subtype in patients with high-grade serous ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Cancer Med. 2022;11(20):3761–70. DOI: 10.1002/cam4.4752.
59. *Roane BM, Meza-Perez S, Katre AA, Goldsberry WN, Randall TD, Norian LA et al.* Neutralization of TGFβ improves tumor immunity and reduces tumor progression in ovarian carcinoma. Mol Cancer Ther. 2021;20(3):602–11. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-20-0412.
60. *Lu KV, Chang JP, Parachoniak CA, Pandika MM, Aghi MK, Meyronet D et al.* VEGF inhibits tumor cell invasion and mesenchymal transition through a MET/VEGFR2 complex. Cancer Cell. 2012;22(1):21–35. DOI: 10.1016/j.ccr.2012.05.037.

Информация об авторах

Александра Вячеславовна Асатурова – доктор медицинских наук, заведующая 1-м патологоанатомическим отделением НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова, доцент кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии Института биологии и патологии человека РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Анна Васильевна Трегубова – научный сотрудник, врач-патологоанатом 1-го патологоанатомического отделения НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова.

Анжелика Владимировна Тимофеева – кандидат биологических наук, заведующая лабораторией прикладной транскриптомики отдела системной биологии в репродукции Института трансляционной медицины НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова.

Иван Сергеевич Федоров – младший научный сотрудник лаборатории прикладной транскриптомики отдела системной биологии в репродукции Института трансляционной медицины НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова.

Александра Сергеевна Рогожина – младший научный сотрудник, врач-патологоанатом 1-го патологоанатомического отделения НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова.

Алина Станиславовна Бадлаева – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, врач-патологоанатом 1-го патологоанатомического отделения НМИЦ АГП им. В.И. Кулакова, доцент кафедры патологической анатомии и клинической патологической анатомии Института биологии и патологии человека РНИМУ им. Н.И. Пирогова.

Максим Денисович Барков – врач-стажер централизованного патологоанатомического отделения ТГКБСМП им. Д.Я. Ваныкина.

Author information

Aleksandra V. Asaturova – Dr. Sci. (Med.), Head of the Pathology Department No. 1, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Associate Professor, Department of Anatomic Pathology and Clinical Anatomic Pathology, Institute of Human Biology and Pathology, Pirogov Russian National Research Medical University.
https://orcid.org/0000-0001-8739-5209

Anna V. Tregubova – Researcher, Pathologist, Pathology Department No. 1, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology.
https://orcid.org/0000-0003-4601-1330

Angelika V. Timofeeva – Cand. Sci. (Biol.), Head of the Laboratory of Applied Transcriptomics, Department of Systems Biology in Reproduction, Institute of Translational Medicine, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology.
https://orcid.org/0000-0003-2324-9653

Ivan S. Fedorov – Junior Researcher, Laboratory of Applied Transcriptomics, Department of Systems Biology in Reproduction, Institute of Translational Medicine, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology.
https://orcid.org/0000-0002-2104-5887

Aleksandra S. Rogozhina – Junior Researcher, Pathologist, Pathology Department No. 1, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology.
https://orcid.org/0009-0009-6244-1219

Alina S. Badlaeva – Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher, Pathologist, Pathology Department No. 1, V.I. Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology; Associate Professor, Department of Anatomic Pathology and Clinical Anatomic Pathology, Institute of Human Biology and Pathology, Pirogov Russian National Research Medical University.
https://orcid.org/0000-0001-5223-9767

Maksim D. Barkov – Resident Physician, Centralized Anatomic Pathology Department, D.Ya. Vanykin Tula City Clinical Emergency Hospital.
https://orcid.org/0009-0006-8933-4585