

А.Д. Гафиуллина^{1,2}, З.А. Афанасьева^{1,2}, К.А. Гарипов^{1,2}, З.И. Абрамова³

Влияние некоторых белков аутофагии (LC3b и Beclin) и апоптоза (Casp8 и Bcl-2) на клиническое течение рака яичников

¹ ФГБУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Казанская государственная медицинская академия

² ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Татарстан», г. Казань

³ ФГАОУ ВО «Казанский (Приволжский) федеральный университет», Институт фундаментальной медицины и биологии, г. Казань

Лечение рака яичников остается важной проблемой практической онкологии в связи с ростом заболеваемости и смертности от данного заболевания.

Цель — обобщение имеющихся данных литературы о молекулярных механизмах участия различных белков аутофагии и апоптоза в развитии, прогрессировании, формировании химиорезистентности и в оценке прогноза эпителиального рака яичников.

Материалы и методы. Поиск информации осуществлялся в материалах баз данных Medline, Cochrane Library, Elibrary, NCBI, РИНЦ, инструкциях по медицинскому применению лекарственных средств, по ключевым словам, вынесенным в заголовок. Использовано 40 статей для написания данного систематического обзора.

Результаты. В обзоре рассмотрены молекулярные механизмы аутофагии и апоптоза, участвующие в прогрессии рака яичников и в формировании резистентности к противоопухолевой лекарственной терапии. Показано, что модуляция аутофагии и апоптоза может изменить эффективность проводимого лекарственного лечения данной опухоли.

Заключение. Учитывая данные литературы о неоднозначной роли аутофагии и апоптоза в течении рака яичников и формировании резистентности к противоопухолевому лечению, требуется дальнейшее их изучение и поиск новых молекулярных мишеней для их модуляции.

Ключевые слова: обзор, эпителиальный рак яичников, аутофагия, апоптоз, препараты платины, химиорезистентность

Введение

Лечение рака яичников остается важной проблемой практической онкологии в связи с ростом смертности от данного заболевания [1, 2, 3]. Несмотря на внедрение новых методов

лечения (фотодинамическая терапия, интраперитонеальная гипертермическая химиотерапия) и новых схем лекарственного лечения прорыва в терапии данной злокачественной опухоли не произошло. 5-летняя выживаемость, по данным различных авторов, составляет не более 30% при 3 стадии заболевания и 4,6% — при 4 стадии заболевания [2]. Первой линией в терапии эпителиального рака яичников (ЭРЯ), в настоящее время, остаются препараты платины и таксаны. Несмотря на некоторые успехи химиотерапии, эта карцинома остается резистентной к существующим препаратам [4, 5]. В связи с этим актуален поиск новых молекулярных мишеней для лекарственной терапии ЭРЯ и преодоления химиорезистентности [6, 7].

Цель — обобщение имеющихся данных литературы о молекулярных механизмах участия различных белков аутофагии и апоптоза в развитии, прогрессировании, формировании химиорезистентности и в оценке прогноза эпителиального рака яичников.

Материалы и методы

Поиск информации осуществлялся в материалах баз данных Medline, Cochrane Library, Elibrary, NCBI, РИНЦ, инструкциях по медицинскому применению лекарственных средств, по ключевым словам, вынесенным в заголовок. Из 390 найденных исследований 40 были использованы для написания данного систематического обзора.

Результаты

По сведениям IARC в 2018 г. рак яичников является третьим из наиболее распространенных гинекологических раков в мире, ежегодно регистрируется более 295 тыс. новых случаев или в интенсивных показателях 6,6 на 100 тыс. женщин [1]. За последние 10 лет эти показатели неуклонно росли. Смертность от рака яичников в доле всей онкогинекологической патологии находится на втором месте, при этом 5-летняя выживаемость составляет менее 50% [2]. Заболева-

емость в РФ, по данным А.Д. Каприна и соавт., в 2018 г. составила 11,14 на 100 тыс., что выше на треть среднемирового уровня [3]. На долю серозного рака приходится 75% эпителиальных опухолей данного органа.

Наиболее часто (66–88%) опухоль выявляется в поздние сроки — на III–IV стадиях, когда уже имеются метастатические поражения. Вероятность рака данной локализации увеличивается с возрастом. Средний возраст умерших от рака яичников в России в 2018 г. составил 65,1 лет (2008 г. — 63,4 года) [3, 4].

Доля женского населения, которая подвергается хирургическому лечению по поводу опухолей яичников, составляет 5–10%, причем у 13–21% оперированных обнаруживаются злокачественные опухоли. При лечении злокачественных новообразований яичника чаще использовался комбинированный метод лечения (64,5%). Несмотря на проводимую комбинированную терапию, в течение полутора лет в 80% случаев развивается рецидив заболевания как результат резистентности [5]. Существенное значение для успешного лечения ЭРЯ имеет не только ранняя диагностика заболевания, но и преодоление резистентности опухоли к лекарственному лечению. Последнее требует изучения молекулярных основ химиорезистентности опухоли и поиска новых молекулярных мишеней для терапии. Новые возможности в преодолении лекарственной устойчивости злокачественных опухолей, в том числе и рака яичников, многие авторы связывают с изучением молекулярных механизмов аутофагии и апоптоза [6–8].

Трудности в изучении молекулярных основ аутофагии и апоптоза при раке яичника связаны с тем, что в настоящее время принято считать, что рак данной локализации является общим термином для ряда молекулярно и этиологически различных заболеваний, которые имеют одно анатомическое расположение. Патоморфологические и геномные открытия доказывают, что многие виды рака яичников происходят из не яичниковых тканей, и при этом разные гистотипы имеют мало молекулярных сходств. Следовательно, рак яичников — это собирательный термин для обозначения инвазивных видов рака, происходящих из разных тканей [5–7].

Это явилось наиболее революционным моментом в изучении патогенеза карциномы яичника. Так, основным источником ЭРЯ низкой степени злокачественности в настоящее время считается эпителий фимбриальных отделов маточных труб, при муцинозных раках — тератомы яичников, при эндометриоидных и светлоклеточных раках — очаги эндометриоза. Таким образом, господствующий в прошлом взгляд на поверхностный эпителий яичника как на глав-

ный источник развития ЭРЯ кардинальным образом изменился. Теперь к истинно первичным опухолям яичника ученые склонны относить лишь стромальные и зародышево-клеточные опухоли [5–10].

Кроме того, ЭРЯ на основании морфологических критериев подразделяется на высокую, умеренную и низкую степень злокачественности, которые представляют собой разные опухоли, имеющие различный патогенез и характеризующиеся различным набором мутаций [5, 7, 8, 10–12]. Эти обстоятельства существенным образом могут повлиять на результаты изучения молекулярных особенностей аутофагии и апоптоза и на выбор лечебной тактики в отношении разных групп пациентов с ЭРЯ.

На сегодня известно 12 видов программированной клеточной гибели. Самыми распространенными видами запрограммированной гибели клетки являются апоптоз, аутофагия, некроз, кератинизация [13].

Первый тип клеточной гибели — апоптоз, характеризуется сморщиванием цитоплазмы, конденсацией хроматина с вовлечением ядра и дальнейшей его фрагментацией, «подобно вскипанию», с сохранением целостности плазматической мембраны. Частным случаем клеточной гибели путём апоптоза является аноиксис, который наступает в ответ на неправильную адгезию клеток или её утрату и характерен для эпителиальных тканей [13]. Второй тип гибели клеток — аутофагия. Аутофагия характеризуется обширной вакуолизацией цитоплазмы и образованием аутофагосом, последние сливаясь с лизосомой, образуют аутолизосомы, в которых утилизируются клеточные органеллы и макромолекулы [13]. Третий тип клеточной гибели — некроз, имеет признаки, отличные от апоптоза и аутофагии [14, 15]. Кератинизация — процесс постепенной дегенерации эпителиоцитов, который заканчивается их гибелью и превращением в роговые чешуйки [13].

С биохимической точки зрения апоптоз определяется как каспаза-зависимый вариант регулируемой гибели клеток. Апоптоз может быть инициирован внутриклеточными раздражителями. Это — внутренний апоптоз, который критически зависит от пермеабилитации (изменение прозрачности мембраны) митохондриальной наружной мембраны, при которой запускается каскад реакций, активирующий каспазы 9 и 3 (Casp 9, Casp 3) [22].

По мнению Нобелевского лауреата, японского исследователя Yoshinori Ohsumi, аутофагия — это процесс саморазрушения клеток, который важен для балансирования источников энергии в критические моменты развития и в ответ на стресс со стороны питательных веществ

[14–16]. Биологи выделили несколько критериев, которые позволяют утверждать, что аутофагия является видом клеточной смерти: должны отсутствовать признаки апоптоза, не должны быть активированы каспазы, не должен конденсироваться хроматин, в клетке должно увеличиваться число аутофагосом (аутолизосом). Кроме того, ингибирование белков аутофагии должно предотвращать смерть клетки [17–19].

Согласно руководству по использованию и интерпретации анализов для мониторинга аутофагии 2016 г. (3-е издание), среди наиболее широко используемых белков для мониторинга аутофагии и апоптоза являются LC3b, Beclin-1, BCL-2, Casp3 и GAPDH [19–22].

Первоначально аутофагия считалась процессом, который подавлял злокачественную трансформацию. Аутофагосома сливается с лизосомой, образуя аутолизосому, которая разлагает макромолекулы на аминокислоты, жирные кислоты и нуклеотиды. Инициация процесса происходит главным образом посредством киназы ULK1 [23, 24]. При увеличении количества опухолевых клеток сосудистая сеть не справляется с питанием и не может доставлять достаточное количество кислорода, нарушается баланс между потреблением и поставкой кислорода, развивается гипоксия. Проллиферирующие раковые клетки должны поддерживать внутриклеточную энергию и уровни питательных веществ, чтобы выжить, но необходимые ингредиенты в микроокружении на ранней стадии онкогенеза недостаточны для выживания раковых клеток. Таким образом, раковые клетки лишены питательных веществ, и чтобы выжить, они должны справиться с этим стрессом, используя доступные метаболические пути. Недостаток питательных веществ, включая аминокислоты и глюкозу, служит наиболее мощным физиологическим индуктором аутофагии [24–27]. Однако модуляция аутофагии оказывает большее влияние на процесс канцерогенеза, в зависимости от того, считается ли стадия предраковой или более поздней, повышение или понижение аутофагии может вызывать либо опухолевые, либо подавляющие опухоль, эффекты [27]. Это — двойственная роль аутофагии в онкогенезе. На ранних стадиях онкогенеза воздействие на аутофагию путем ее ингибирования может способствовать росту опухоли, тогда как на более поздних стадиях аутофагия индуцируется в раковых клетках во внутренней части опухоли из-за ограничения питательных веществ, позволяя этим клеткам жить в экстремальных ситуациях [28–30].

Среди многих белков, которые прямо или косвенно регулируют процесс аутофагии, Beclin-1, по-видимому, имеет особое значение

в канцерогенезе яичников. Чтобы вызвать аутофагию, Beclin-1 высвобождает BCL-2 и, образуя димеры, взаимодействует с PI3-киназой класса III (или Vps34), формируя, таким образом, олигомерный комплекс. Но прогностическая значимость экспрессии Beclin-1 в карциномах яичников представляется противоречивой [30–33]. Экспрессия Beclin-1 была значительно выше в доброкачественных и пограничных опухолях яичников, чем в злокачественных, что согласуется с суждением о том, что снижение способности к аутофагии может способствовать онкогенезу в яичнике. Низкая экспрессия Beclin-1 и высокий уровень экспрессии BCL-2 были связаны с поздней клинической стадией ЭРЯ при диагностике и неблагоприятным прогнозом. С одной стороны, повышенная регуляция базальной аутофагии, связанная с более высоким соотношением экспрессии белков Beclin-1 по сравнению с BCL-2, позволяет раковым клеткам преодолевать метаболические стрессы, вызванные нехваткой кислорода и питательных веществ. С другой стороны, это также делает клетки карциномы более восприимчивыми к химиотерапевтическим препаратам, которые чрезмерно стимулируют аутофагию [34]. Таким образом, чтобы повысить вероятность излечения карцином яичников, необходимо тщательно продумать, применять ли ингибиторы аутофагии или препараты, усиливающие аутофагию, в химиотерапевтическом коктейле в зависимости от соотношения экспрессии Beclin-1 и BCL-2 и фактического уровня аутофагии при ЭРЯ [34–36].

Одновременно BCL-2 является самым сильным индивидуальным предиктором чувствительности к лекарственным средствам. Уровни белка BCL-2 значительно коррелировали с чувствительностью к лекарственным средствам в клеточных линиях рака яичников (коэффициент корреляции Pearson $r=0,7$, $p=0,004$). Обнаружение BCL-2 может быть потенциальным биомаркером в клинических исследованиях рака яичников [37, 38]. BCL-2 регулирует аутофагию посредством своих взаимодействий с Beclin-1, через посредничество кофактора PI3-киназы III класса Vps34, которая генерирует фосфоинозитиды, необходимые для формирования аутофагосом.

Препараты платины и таксаны вызывают гибель клеток, главным образом, через внутренний путь апоптоза, активность которого сдерживается антиапоптотическими белками семейства BCL-2.

Наиболее важным биохимическим признаком апоптоза, как на ранних, так и на его поздних стадиях, является активация цистеиновых протеаз (каспаз). Обнаружение активной каспазы-3

в клетках и тканях является важным фактором для апоптоза, индуцированного широким разнообразием апоптотических сигналов [36]. Каспаза ответственна за большую часть протеолиза в процессе апоптоза, и поэтому обнаружение расщепленной каспазы-3 считается надежным маркером для клеток, которые умирают или умерли от апоптоза [37]. Каспазы, как и другие маркеры клеточной гибели, обнаруживаются с помощью вестерн-блоттинга.

В контексте лечения рака яичника методами химиотерапии (ХТ) можно сформулировать вывод, что при ХТ аутофагия усиливается и имеет тенденцию ограничивать функцию ХТ, которая заканчивается резистентностью к этому способу лечения. В дальнейшем, при ХТ наступает торможение аутофагии. Тем не менее, перспектива противоречива, налицо сложное поведение аутофагии при раке яичника [10, 27, 39].

Подробно был изучен механизм действия дазатиниба, препарата, одобренного Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) для лечения хронического миелоидного лейкоза, который также ингибировал рост клеток рака яичника, и частично это было вызвано аутофагией с подключением Beclin-1. Важно отметить, что аутофагия является одним из механизмов, ответственным за ингибирование роста, а не только клеточной защитой от вредных эффектов дазатиниба. Добавление субероиланилидгидроксамовой кислоты (SAHA) усиливало вызванную децитабином аутофагию, что подтверждает влияние механизма аутофагии на синергию препаратов [39, 40].

Микроокружение опухоли играет важную роль в управлении ее судьбой. Аутофагия, вызванная микроокружением опухоли, привлекает все больше внимание. Кроме того, в микроокружении опухоли аутофагия также активируется в ответ на множественные метаболические стрессоры, такие, как недостаток кислорода или питательных веществ. Аутофагия приносит пользу клеткам, страдающим в неблагоприятной микроокружающей среде, устраняя «мусор» и предотвращая накопление токсинов, и одновременно способствует поставке энергии для выживания и метаболизма клеток, т. е. аутофагия по своей природе служит цитопротективным механизмом самопоедания [27, 29, 40].

Заключение

Таким образом, данные литературы свидетельствуют о том, что аутофагия и апоптоз играют важную роль в течении эпителиального рака яичников, а также в формировании

химиорезистентности опухоли к применяемым препаратам платины и таксанов. Следовательно, молекулярные модуляторы аутофагии и апоптоза, нацеленные на определенные молекулярные мишени данных процессов, могут иметь большой терапевтический потенциал. Комплексное изучение молекулярных особенностей аутофагии и апоптоза при раке яичников является перспективным направлением для оценки развития химиорезистентности опухоли и поиска новых мишеней для лечения и прогноза заболевания. Учитывая сложность и многоступенчатость аутофагии и апоптоза, прекрывание сигнальных путей этих процессов, а также противоречивость получаемых исследователями данных, необходимо проведение новых исследований в данном направлении с учетом разных гистотипов и различной степени злокачественности ЭРЯ. На наш взгляд, будущее за трансляционной персонифицированной онкологией, когда указанные процессы будут изучаться у конкретного пациента, и химиотерапевтический коктейль будет подбираться индивидуально в зависимости от найденных, задействованных в этих процессах, молекулярных мишеней.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. International agency for research in cancer. World health organization // Source Globocan 2018. <https://doi.org/10.11.2020>. <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers> (дата обращения: 10.11.2020).
2. National cancer institute. Statistic in ovarian cancer, survival by stage. 2020. URL: <https://seer.cancer.gov/stat-facts/html/ovary.html> (дата обращения: 10.11.2020).
3. Каприн А.Д., Старинский В.В. Злокачественные новообразования в России в 2009, 2018 гг. (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д.Каприна, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. МНИОИ им. П.А.Герцена, филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2019.
4. Сенков Н.К., Чечушков А.В., Кожин П.М. и др. Аутофагия как механизм защиты при окислительном стрессе // Бюллетень сибирской медицины. 2019;18(2):195–214. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2019-2-195-214>
5. Graham L. ACOG Releases Guidelines on Management of Adnexal Masses // Am Fam Physician. 2008;77(9):1320–1323.
6. Бохман Я.В. Руководство по онкогинекологии. М.: Медицина, 1989;464 [Bohman Y.V. Rukovodstvo po onkoginekologii. M.: Meditsina, 1989;464 (In Russ.)].

7. Карелина О.Б., Артымук Н.В., Фетисова Т.И. Факторы риска рака яичника и возможные превентивные стратегии // *Фундаментальная и клиническая медицина*. 2018;3(3):91–96. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-3-91-96> [Karelina O.B., Artymuk N.V., Fetisova T.I. Risk factors of ovarian cancer and possible preventive strategies // *Fundamental'naya i klinicheskaya meditsina*. 2018;3(3):91–96. <https://doi.org/10.23946/2500-0764-2018-3-3-91-96>. (In Russ.)].
8. Elmasry K, Gayther S. Epidemiology of Ovarian Cancer. In: *Cancer of the Ovary*. Ed. by Reznak R. Cambridge: Cambridge University Press; 2006: 1–19. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511545887.003>
9. Вишневецкая Е.Е., Бохман Я.В. Ошибки в онкогинекологической практике. Минск: Выш. шк., 1994 [Vishnevskaya E.E., Bohman YaV. Oshibki v onkoginekologicheskoy praktike. Minsk: Vysh. shk.; 1994. (In Russ.)].
10. Харитоновна Т.В., Чекалова М.А., Поддубная Т.В. Опухоли яичника (усовершенствование возможностей раннего выявления). М.; 2005 [Haritonova T.V., Chekalova M.A., Poddubnaya T.V. Opuholi yaichnika (usovershenstvovanie vozmozhnostej rannego vyavleniya). M.; 2005. (In Russ.)].
11. Асатурова А.В. Современные представления о ранних этапах патогенеза рака яичников // *Современные проблемы науки и образования*. 2015;5. <https://doi.org/www.science-education.ru/ru/article/view?id=22667> [Asaturova A.V. Sovremennyye predstavleniya o rannih etapah patogeneza raka yaichnikov // *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015;5. <https://doi.org/www.science-education.ru/ru/article/view?id=22667> (In Russ.)].
12. Vaughan S, Coward JI, Bast Jr.RC et al. Rethinking Ovarian Cancer: Recommendations for Improving Outcomes // *Nat Rev Cancer*. 2011;11(10):719–725. <https://doi.org/10.1038/nrc3144>
13. Galluzzi L, Vitale I, Abrams J et al. Molecular definitions of cell death subroutines: recommendations of the Nomenclature Committee on Cell Death 2012 // *Cell Death Differ*. 2012;19:107–120. <https://doi.org/10.1038/cdd.2011.96>
14. Yang JS, Hsu JW, Park SY et al. GAPDH inhibits intracellular pathways during starvation for cellular energy homeostasis // *Nature*. 2018;561(7722):263–267. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0475-6>
15. Дворяшина И.А., Великородная Ю.И., Почепцов А.Я., Федорова О.В. Современный взгляд на механизмы и классификацию клеточной гибели // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. 2016;3(59):137–139 [Dvoryashina I.A., Velikorodnaya Yu.I., Pocheptsov A.Y., Fedorova O.V. A modern view on the mechanisms and classification of cell death // *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta*. 2016;3(59):137–139. (In Russ.)].
16. Wang H, Peng Y, Wang J et al. Effect of autophagy on the resveratrol-induced apoptosis of ovarian cancer SKOV3 cells // *J Cell Biochem*. 2018. <https://doi.org/pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30450764> (дата обращения: 10.11.2020). <https://doi.org/10.1002/jcb.28053>
17. Harris HR, Titus LJ, Cramer DW, Terry KL. Long and irregular menstrual cycles, polycystic ovary syndrome, and ovarian cancer risk in a population-based case-control study // *Int J Cancer*. 2017;140(2):285–291. <https://doi.org/10.1002/ijc.30441>
18. Stover EH, Baco MB, Cohen O. et al. Pooled genomic screens identify anti-apoptotic genes as targetable mediators of chemotherapy resistance in ovarian cancer // *Mol Cancer Res*. 2019;17(11):2281–2293. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-18-1243>
19. Klionsky DJ, Abdelmohsen K, Abe A et al. Guidelines for the use and interpretation of assays for monitoring autophagy (3rd edition) // *Autophagy*. 2016;12(1):1–222. <https://doi.org/10.1080/15548627.2015.1100356>
20. Orfanelli T, Jeong JM, Doulaveris G et al. Involvement of autophagy in cervical, endometrial and ovarian cancer // *J Cancer*. 2014;135(3):519–528. <https://doi.org/10.1002/ijc.28524>
21. Glick D, Barth S, Macleod KF. Autophagy: cellular and molecular mechanisms // *J Pathol*. 2010;221(1):3–12. <https://doi.org/10.1002/path.2697>
22. Titone R, Morani F, Follo C et al. Epigenetic Control of Autophagy by MicroRNAs in Ovarian Cancer // *Biomed Res Int*. 2014;343542. <https://doi.org/10.1155/2014/343542>
23. Hengartner MO. The biochemistry of apoptosis // *Nature*. 2000;407(6805):770–776.
24. Yoshii SR, Mizushima N. Monitoring and Measuring Autophagy // *Int J Mol Sci*. 2017;18(9):1865. <https://doi.org/10.3390/ijms18091865>
25. Wei Y, Pattingre S, Sinha S et al. JNK1-Mediated Phosphorylation of Bcl-2 Regulates Starvation-Induced Autophagy // *Mol Cell*. 2008;30(6):678–688. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2008.06.001>
26. Yang JS, Hsu JW, Park SY et al. GAPDH inhibits intracellular pathways during starvation for cellular energy homeostasis // *Nature*. 2018;561(7722):263–267. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0475-6>
27. Mizushima N, Yoshimori T, Levine B. Methods in Mammalian Autophagy // *Research. Cell*. 2010;140(3):313–326. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2010.01.028>
28. Yang X, Yu D-D, Yan F et al. The role of autophagy induced by tumor microenvironment in different cells and stages of cancer // *Cell Biosci*. 2015;5:14. <https://doi.org/10.1186/s13578-015-0005-2>
29. Valente G, Morani F, Nicotra G et al. Expression and clinical significance of the autophagy proteins BECLIN 1 and LC3 in ovarian cancer // *Biomed Res Int*. 2014;2014:462658. <https://doi.org/10.1155/2014/462658>
30. Zhao Z, Xue J, Zhao X. et al. Prognostic role of autophagy-related proteins in epithelial ovarian cancer: a meta-analysis of observational studies // *Minerva Med*. 2017;108(3):277–286. <https://doi.org/10.23736/S0026-4806.16.04767-4>
31. Correa RJ, Valdes YR, Shepherd TG, DiMattia GE. Beclin-1 expression is retained in high-grade serous ovarian cancer yet is not essential for autophagy induction in vitro // *J Ovarian Res*. 2015;8:52. <https://doi.org/10.1186/s13048-015-0182-y>
32. Peracchio C, Alabiso O, Valente G, Isidoro C. Involvement of autophagy in ovarian cancer: a working hypothesis // *Journal of Ovarian Research*. 2012;5(1):22. <https://doi.org/10.1186/1757-2215-5-22>
33. Wang Y, Yu H, Zhang J et al. Anti-tumor effect of emodin on gynecological cancer cells // *Cell Oncol (Dordr)*. 2015;38(5):353–363. <https://doi.org/10.1007/s13402-015-0234-8>

34. Zervantonakis IK, Iavarone C, Chen HY et al. Systems analysis of apoptotic priming in ovarian cancer identifies vulnerabilities and predictors of drug response // *Nat Commun.* 2017;8(1):365. <https://doi.org/10.1038/s41467-017-00263-7>
35. Хохлова С.В. Фальстарты в лечении рецидивов: оптимальное наблюдение за больными после первой линии ХТ / *Мат. 3-й Международной междисциплинарной конф. «Рак яичников».* Москва 25–26 марта 2016 г. М., 2016:22–28.
36. Vergote I, von Moos R, Manso L et al. Tumor Treating Fields in combination with paclitaxel in recurrent ovarian carcinoma: Results of the INNOVATE pilot study // *Gynecol Oncol.* 2018;150(3):471–477. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.07.018>
37. Qiu S, Sun L, Zhang Y, Han S. Downregulation of BAG3 attenuates cisplatin resistance by inhibiting autophagy in human epithelial ovarian cancer cells // *Oncol Lett.* 2019;18(2):1969–1978. <https://doi.org/10.3892/ol.2019.10494>
38. Zhan L, Zhang Y, Wang W et al. Autophagy as an emerging therapy target for ovarian carcinoma // *Oncotarget.* 2016;7(50):83476–83487. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.13080>
39. Choudhary GS, Al-Harbi S, Almasan A. Caspase-3 activation is a critical determinant of genotoxic stress-induced apoptosis // *Methods Mol Biol.* 2015;1219:1–9. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1661-0_1
40. An Y, Bi F, You Y, Liu X, Yang Q. Development of a Novel Autophagy-related Prognostic Signature for Serous Ovarian Cancer // *J Cancer.* 2018 Oct 18;9(21):4058–4071. <https://doi.org/10.7150/jca.25587>. PMID: 30410611;PMCID: PMC6218776

Поступила в редакцию 28.03.2021 г.

A.D. Gafullina^{1, 2}, Z.A. Afanasieva^{1, 2}, K.A. Garipov^{1, 2}, Z.I. Abramova³

The effect of certain autophagy proteins (LC3b and Beclin) and apoptosis (Casp8 and Bcl-2) on the clinical course of ovarian cancer

¹ Federal State Budgetary institution of Additional Professional Education “Russian Medical Academy of Continuing Professional Education” of the Ministry of Health of the Russian Federation, Kazan State Medical Academy

² Republican Clinical Oncological Dispensary of the Ministry of Health of the Republic of Tatarstan, Kazan, Russian Federation

³ Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “Kazan (Volga Region) Federal University”, Institute of Fundamental Medicine and Biology, Russian Federation

Treatment of ovarian cancer remains an important problem in practical oncology due to the increase in morbidity and mortality from this disease.

The aim is to summarize the available literature data on the molecular mechanisms of the participation of various proteins of autophagy and apoptosis in the development, progression, formation of chemoresistance and in the assessment of the prognosis of epithelial ovarian cancer.

Materials and methods. The search for information was carried out in the materials of the databases Medline, Cochrane Library, Elibrary, NCBI, RSCI, instructions for the medical use of drugs, using keywords in the title. Used 39 articles to write this systematic review.

Results. The review examines the molecular mechanisms of autophagy and apoptosis involved in the progression of ovarian cancer and in the formation of resistance to anticancer drug therapy. It has been shown that modulation of autophagy and apoptosis can change the effectiveness of drug treatment for this tumor.

Conclusion. Considering the literature data on the ambiguous role of autophagy and apoptosis in the course of ovarian cancer and the formation of resistance to antitumor treatment, further study is required and the search for new molecular targets for their modulation is required.

Key words: review, epithelial ovarian cancer, autophagy, apoptosis, platinum preparations, chemoresistance