

## КЛЕТОЧНАЯ БИОЛОГИЯ И ГЕНЕТИКА

Научная статья

УДК 577.29

doi: 10.17223/19988591/57/6

### Фенотипическое разнообразие макрофагов при раке яичников

Анна Дмитриевна Казакова<sup>1</sup>, Милица Александровна Ракина<sup>2</sup>,  
Ирина Валерьевна Ларионова<sup>3,4</sup>

<sup>1, 2, 3</sup> *Национальный исследовательский Томский государственный университет,  
Томск, Россия*

<sup>4</sup> *Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследова-  
тельский медицинский центр РАН, Томск, Россия*

<sup>1</sup> *a.kazakova99@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0194-6677>*

<sup>2</sup> *militsarakina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8334-7445>*

<sup>3</sup> *larionova0903irina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5758-7330>*

**Аннотация.** Рак яичников (РЯ) – одно из наиболее распространенных гинекологических онкологических заболеваний, которое имеет самый худший прогноз и самый высокий уровень смертности среди онкогинекологических патологий. Опухолевое микроокружение, компонентами которого являются клетки иммунной системы, определяет опухолевую прогрессию и влияет на эффективность химиотерапии. Опухолеассоциированные макрофаги (ОАМ) – ключевые клетки врожденного иммунитета в опухолевом микроокружении. ОАМ играют важную роль в развитии и прогрессировании опухоли. В опухолевой ткани яичника прогностическую значимость для предсказания метастазирования и рецидивирования имеет баланс М1/М2 макрофагов, что показано на нескольких когортах пациентов. Но до сих пор открыт вопрос, посредством каких механизмов ОАМ определяют как прогрессию опухоли, так и ее чувствительность к химиотерапии. В асцитической жидкости макрофаги способны образовывать конгломераты с опухолевыми клетками (сфероиды), способствуя метастазированию. Такие метастатические единицы отличаются высокой инвазивностью и устойчивостью к химиотерапии. Кроме того, макрофаги подготавливают метастатическую нишу для перитонеальной диссеминации опухоли за счет активации местных мезотелиальных клеток и фибробластов. Понимание таких сложных межклеточных взаимодействий лежит в основе повышения эффективности противоопухолевой терапии. В данном обзоре описаны основные субпопуляции ОАМ в опухоли и асцитической жидкости и их роль в прогрессировании рака яичников.

**Ключевые слова:** рак яичников, опухолеассоциированные макрофаги, асцит, химиотерапия, прогрессия, сфероид

**Источник финансирования:** работа выполнена при поддержке гранта РНФ № 21-75-10021.

**Сокращения [Abbreviations]:** БВП – выживаемость без прогрессии [Progression-free survival, PFS]; ИГХ – иммуногистохимическое исследование [Immunohistochemistry, IHC]; ОАМ – опухолеассоциированные макрофаги [Tumor-associated macrophages, TAMs]; ОВ – общая выживаемость [Overall survival, OS]; РЯ –

рак яичников [Ovarian cancer, OC]; ЭМП – эпителиально-мезенхимальный переход [Epithelial-mesenchymal transition, EMT]; CNA – aberrации числа копий ДНК [Copy number alterations]; HGSOС – серозная карцинома яичника высокой степени злокачественности [High-grade serous ovarian carcinoma]; SNV – однонуклеотидный вариант [Single nucleotide variant].

**Для цитирования:** Казакова А.Д., Ракина М.А., Ларионова И.В. Фенотипическое разнообразие макрофагов при раке яичников // Вестник Томского государственного университета. Биология. 2022. № 57. С. 109–130. doi: 10.17223/19988591/57/6

Original article

doi: 10.17223/19988591/57/6

### **Phenotypic diversity of macrophages in ovarian cancer**

**Anna D. Kazakova<sup>1</sup>, Militsa A. Rakina<sup>2</sup>, Irina V. Larionova<sup>3,4</sup>**

<sup>1, 2, 3</sup> *Tomsk State University, Tomsk, Russian Federation*

<sup>4</sup> *Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation*

<sup>1</sup> *a.kazakova99@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0003-0194-6677>*

<sup>2</sup> *militsarakina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8334-7445>*

<sup>3</sup> *larionova0903irina@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0001-5758-7330>*

**Summary.** Ovarian cancer (OC) is one of the most common gynecological malignancies. OC has the worst prognosis and the highest mortality rate, not only amid gynecological cancers, but also compared to the most spread breast cancer. High mortality rate is associated to asymptomatic course of the disease, tumor evolution and high tumor aggressiveness. OC differs from other tumors in its ability to implantation metastasis through the peritoneal fluid. The frequency of metastasis is increased by the accumulation of ascitic fluid. Both tumor cells and stromal cells facilitate the accumulation of ascitic fluid. They secrete factors that elevate the permeability of the capillaries in the abdominal cavity for diverse proteins and fluid. The main factors involved in these processes are vascular endothelial growth factor (VEGF) and cytokines IL-6 and IL-8. An increased concentration of common protein leads to a violation of the normal oncotic pressure between the peritoneal fluid and plasma, followed by the flow of fluid into the abdominal cavity. In addition, tumor cells in peritoneal cavity disrupt lymph flow through blockage of lymphatic vessels that also contributes to the accumulation of excess fluid due to impaired reabsorption. Ascitic fluid consists of cellular components and products of their metabolism: cytokines, chemokines and growth factors. The cellular component of ascitic fluid includes tumor cells, stromal component and immune cells. Tumor cells detach from the primary tumor and enter the peritoneal cavity, where they move along with the flow. In ascitic fluid, tumor cells can be represented by free-floating single cells, but more often, they interact with each other or the surrounding stromal and immune components to form multicellular conglomerates – spheroids. The tendency to form spheroids is related to inability of single floating cells to survive due to anoikis – a specific type of apoptosis that occurs due to the interruption of cell adhesion. The tumor microenvironment (TME), where immune cells are one of the most important components, determines tumor progression and affects the effectiveness of chemotherapy. The key cells of innate immunity in the TME are tumor-associated macrophages (TAMs).

In several OC patient cohorts, the balance of M1/M2 macrophages in tumor tissue has been shown to have a prognostic value for predicting metastasis and recurrence. A number of studies have demonstrated a positive correlation of the total number of

CD68-positive TAMs in tumor tissue with a poor prognosis. A meta-analysis of nine studies including 794 patients found that a higher M1(iNOS+ or HLA-DR+)/M2(CD163+) ratio was associated with a favorable outcome in OC. In addition, an increased M1/M2 ratio predicted better progression-free survival (PFS) and 5-year survival for patients with OC. In contrast, lower PFS correlated with a high density of CD163+ TAMs and a higher CD163/CD68 ratio. The density CD206+ macrophage was not predictive, but a higher CD206+/CD68+ cell ratio was strongly associated with worse PFS and overall survival (OS). An association of specific subpopulations of macrophages, expressing various markers, with clinical and pathological parameters in OC has also been found. In the peripheral blood of OC patients, the proportion of PD-L1+ CD68+ cells among all CD68+ cells and the intensity of PD-L1 staining for CD68+ cells were significantly higher compared to the healthy group. Immunohistochemical and immunofluorescence analysis of ovarian tumor samples showed that a reduced M1(HLA-DR+ or iNOS+)/M2(CD163+ or VEGF+) ratio and an increased density of COX-2+ macrophages were predictors of poor survival. Microarray analysis showed that human TAMs express significantly higher levels of insulin-like growth factor 1 (IGF1) than undifferentiated myeloid cells. Under in vitro conditions, TAMs can enhance the proliferation and migration of ovarian tumor cells by increasing IGF1. The infiltration of CD163+TAMs correlates with higher expression of ZEB1, which controls the epithelial-mesenchymal transition (EMT) in OC cells. CD68+ TAM infiltration and HMGB1 expression strongly correlated with lymph node metastasis and poor survival.

Macrophages in ascitic fluid reside both in a free unicellular state and as part of tumor spheroids, forming the core of the latter. The M2 subpopulation of macrophages is predominant in the composition of spheroids. Soluble factors produced by macrophages protect tumor cells from anoikis, prepare the premetastatic niche, and support tumor cell proliferation. The results of flow cytometry performed eight weeks after the injection of tumor cells into the peritoneal cavity of mice showed an increased accumulation of F4/80+, CD11b+ and CD68+ macrophages, expressing M2 macrophage markers (CD163, CD206, CX3CR1), in the peritoneal fluid. Analysis of patients' ascitic fluid revealed the presence of large spheroids composed of EGFR+ tumor cells surrounding EGF+ macrophages located in the center, thus explaining a possible model of spheroid formation. In ascitic fluid, EGF secreted by macrophages induces the migration of EGFR+ tumor cells. EGF promotes adhesion of EGFR+ tumor cells to macrophages through the interaction of ICAM1 molecules and  $\alpha$ M $\beta$ 2 integrin. Another mechanism of spheroid formation can be related to macrophage-produced CCL18 that activates the EMT in tumor cells. In vivo, tumor spheroids overexpressing ZEB1 (an EMT marker) and containing TAMs in their structure, demonstrated a rapid ability to disseminate.

Transcriptomic analysis of tumor cells and TAMs isolated from the ascitic fluid of patients with high-grade serous ovarian cancer (HGSOC) showed several signaling molecules that ensure the interaction between tumor cells and macrophages. They include cytokines, that induce STAT3 signaling (IL-10, IL-6, LIF), and TGF $\beta$ 1, which are mainly expressed by TAMs, and WNT7A, expressed by tumor cells, as well as various genes belonging to the S100 family, chemokines, ephrins, and their receptors. TGF $\beta$ 1, tenascin C (TNC) and fibronectin (FN1) produced by TAMs in ascites activate tumor cell migration. The main factors produced by macrophages are shown in the Table.

Thus, in ovarian cancer, TAMs have clinical significance both due to infiltration into the tumor mass and due to close interaction with tumor cells in ascitic fluid. Therefore, the search for new markers associated with TAMs is required to predict an effect of anti-cancer therapy and a prognosis of OC for individual patients. Understanding the mechanisms of macrophage-induced tumor progression will allow finding new potential targets for blocking metastasis to improve OC outcome.

*The paper contains 1 Table, and 59 References.*

**Keywords:** ovarian cancer, tumor-associated macrophages, ascites, progression, spheroid

**Funding:** This work was supported by the Russian Science Foundation Project No 21-75-10021.

**For citation:** Kazakova AD, Rakina MA, Larionova IV. Phenotypic diversity of macrophages in ovarian cancer. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta. Biologiya = Tomsk State University Journal of Biology*. 2022;57:109-130. doi: 10.17223/19988591/57/6

## Введение

Рак яичников (РЯ) – распространенное онкологическое заболевание, имеющее самый худший прогноз и высокий уровень смертности по сравнению с остальными онкогинекологическими патологиями (рак шейки матки и рак эндометрия) и злокачественными новообразованиями молочной железы. В 2018 г. в мире зарегистрировано порядка 300 тыс. новых случаев РЯ, включая 14 318 случаев в Российской Федерации, и около 184 тыс. смертей [1]. В 2020 г. доля РЯ в структуре онкологической заболеваемости населения России составляла 2,4% среди обоих полов и 4,4% среди женского населения [2].

Высокая заболеваемость РЯ сопровождается низкими показателями (35–45%) пятилетней выживаемости. К тому же отмечается низкий уровень (30%) выявления пациенток с РЯ на ранних стадиях [3]. Высокий уровень смертности от РЯ вызван бессимптомным течением опухолевого процесса и несвоевременным выявлением неопластического процесса, что особенно важно для женщин молодого возраста, а также пациенток с исходно агрессивным поведением опухоли. Клинической проблемой также является отсутствие надлежащего скрининга, что приводит к диагностике РЯ на поздних стадиях [4, 5]. Пятилетняя выживаемость пациентов с диссеминированными опухолями составляет около 25% на III стадии и не более 5% на IV стадии [6, 7].

Более 90% злокачественных опухолей яичников имеют эпителиальное происхождение. Эпителиальный РЯ – это гетерогенное заболевание, подразделяющееся на пять гистологических подтипов в соответствии с происхождением клеток, патогенезом и прогнозом: серозная карцинома высокой степени злокачественности (HGSOC; частота до 62%), эндометриоидная карцинома (ENOC; частота до 20%), светлоклеточная карцинома (CCOC; частота до 8%), муцинозная карцинома (MOC; частота до 5%) и серозная карцинома низкой степени злокачественности (LGSOC; 5%) [6, 8]. Серозная карцинома высокой степени злокачественности часто диагностируется на поздних стадиях и является агрессивным гистотипом с самым высоким уровнем смертности [9].

В настоящее время, несмотря на хороший ответ при лечении первой линией стандартной химиотерапии на основе платины/таксанов (циспла-

тин/карбоплатин и паклитаксел/доцетаксел), рецидивы, связанные с множественной лекарственной устойчивостью, выявляются в течение короткого периода времени у 70% пациентов [10]. Важную роль в опухолевой прогрессии и резистентности опухоли к химиотерапии играют опухолеассоциированные макрофаги (ОАМ) как самая многочисленная популяция иммунных клеток в опухолевой ткани и асцитической жидкости [11].

ОАМ – ключевые клетки врожденного иммунитета в микроокружении опухоли и регулируют опухолевый рост, противоопухолевый адаптивный иммунный ответ, ангиогенез, ремоделирование внеклеточного матрикса, интраваскюляцию и экстравазацию. ОАМ создают благоприятные условия для метастатических клеток во вторичных органах и модулируют эффективность различных видов терапии [12]. Принято считать, что М1-подобные макрофаги проявляют противоопухолевую активность, способствуя активации адаптивного иммунного ответа и воспаления, тогда как М2-подобные макрофаги, напротив, подавляют иммунную функцию в микроокружении опухоли, индуцируют ангиогенез, поддерживают рост опухоли и метастазирование [13]. Однако эта классификация основана на наблюдаемом феномене *in vitro* и лишь схематично отражает векторы поляризации макрофагов *in vivo*, в том числе их поляризацию в опухолевом микроокружении. В каждом типе рака ОАМ могут иметь специфические фенотипы и могут быть представлены гетерогенными популяциями. При анализе роли макрофагов в прогрессировании РЯ следует учитывать как ОАМ, инфильтрирующие опухоль, так и ОАМ, тесно взаимодействующие с опухолевыми клетками в асцитической жидкости.

Цель данного обзора – систематизация и представление современных данных о роли ОАМ в прогрессировании рака яичников и их фенотипическом и функциональном разнообразии, а также анализ возможных терапевтических подходов в лечении рака яичников посредством воздействия на ОАМ.

### Внутриопухолевые макрофаги

Ряд исследований продемонстрировал положительную корреляцию общего количества CD68-позитивных ОАМ в опухолевой ткани с неблагоприятным прогнозом РЯ [14, 15]. Связь поляризации макрофагов (М1 и М2) с выживаемостью больных раком яичников продемонстрирована в многочисленных исследованиях. Метаанализ девяти исследований, включающих 794 пациента, выявил, что более высокое соотношение М1(iNOS+ или HLA-DR+)/М2(CD163+) связано с благоприятным исходом РЯ [16]. Кроме того, повышенное соотношение М1/М2 ассоциировано с лучшей выживаемостью без прогрессирования (ВБП) и общей 5-летней выживаемости при РЯ [15, 16]. Напротив, снижение ВБП коррелирует с высокой плотностью CD163+ ОАМ и более высоким соотношением CD163/CD68 [16]. Иммуногистохимический (ИГХ) анализ образцов эпителиального рака яичников III–IV стадий выявил, что более высокие показатели ВБП и общей выживаемости (ОВ) отмечались у пациентов с низким уровнем экс-

прессии CD163 по сравнению со случаями с высокой экспрессией CD163 [17]. Снижение соотношения M1/M2 наблюдалось при РЯ на поздних стадиях (III–IV), при этом количество CD163+ ОАМ положительно коррелировало со стадией заболевания и размером остаточной опухоли [15]. Ассоциация M1(CD14+CD80+)/M2(CD14+CD163+) с ОБ и ВБП наблюдалась у пациентов с разными гистотипами РЯ, включая метастатические формы заболевания [18]. Плотность CD206+ макрофагов не имела прогностического значения, но более высокое соотношение CD206/CD68 оказалось связанным с худшими показателями ВБП и ОБ [19].

Как упоминалось выше, ОАМ могут иметь уникальные для каждого рака фенотипы и могут быть представлены гетерогенными субпопуляциями, экспрессирующими специфические маркеры. В ряде исследований обнаружена ассоциация субпопуляций макрофагов с клиническими и патологическими параметрами РЯ.

Так, в периферической крови пациенток с РЯ доля PD-L1+ CD68+ клеток среди всех CD68+ клеток и интенсивность окрашивания PD-L1 на CD68+ клетках значительно выше по сравнению со онкологически здоровыми лицами [20]. Кроме того, эти параметры повышены при поздних стадиях рака [20]. ИГХ и иммунофлуоресцентный анализ образцов опухолей яичника показали, что сниженное соотношение M1(HLA-DR+ или iNOS+)/M2(CD163+ или VEGF+) и повышенная плотность COX-2+ макрофагов являются предикторами плохой выживаемости [21]. Кроме того, ОАМ при РЯ экспрессируют ингибитор активации Т-клеток B7-H4 [22]. Важно, что подавление активности B7-H4 восстанавливало способность макрофагов стимулировать Т-клетки и способствовало регрессии опухоли *in vivo* [22].

Инфильтрация CD163+ ОАМ коррелирует с более высокой экспрессией белка ZEB1, который является индуктором эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) [23]. Экспрессия ZEB1 обнаружена в ОАМ, а количество ZEB1+ макрофагов коррелирует с более низкой выживаемостью и более высокой экспрессией хемокинового рецептора CCR2 и матриксной металлопротеиназы MMP9 у пациентов с РЯ [23]. ИГХ-исследование образцов пациентов с РЯ показало, что инфильтрация CD68+ ОАМ и экспрессия ядерного негистонового белка амфотерина (HMGB1) тесно коррелируют с метастазированием в лимфатические узлы и плохой выживаемостью. ОАМ, выделенные из асцита пациентов с РЯ, усиливали лимфангиогенез на модели *in vitro*, индуцируя пролиферацию и миграцию эндотелиальных клеток лимфатических сосудов [24]. Микроматричный анализ показал высокий уровень гена инсулиноподобного фактора роста 1 (IGF1) в ОАМ пациентов с РЯ по сравнению с недифференцированными миелоидными клетками. *In vitro* установлено, что IGF1-позитивные ОАМ усиливают пролиферацию и миграцию опухолевых клеток яичника [25].

Таким образом, основным параметром, связанным с прогнозом РЯ, служит не общее количество макрофагов, а соотношение M1/M2 макрофагов. Преобладание макрофагов M1 связано с благоприятным исходом

заболевания, в то время как большая доля М2 макрофагов, а также других субпопуляций (СОХ-2+, В7-Н4+, IGF1+ и т.д.) коррелирует с низкими показателями ОВ и ВБП.

### **Асцитические макрофаги**

Большинство злокачественных опухолей метастазирует, используя лимфатический и/или гематогенный пути, в то время как при РЯ опухолевые клетки преимущественно распространяются через перитонеальную жидкость [26]. Такой вариант метастазирования называется имплантационным. Начиная со второй стадии развития опухоли, у пациентов с РЯ наблюдается патологическое скопление асцитической жидкости [27].

Асцитическая жидкость накапливается в результате увеличения площади поперечного сечения микрососудов, выстилающих брюшную полость. Опухолевые клетки активно секретируют фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и цитокины IL-6 и IL-8, что приводит к повышенной проницаемости капилляров для различных белков, факторов роста и жидкости. Высокая концентрация общего белка в асцитической жидкости уменьшает разницу между перитонеальным, онкотическим и плазматическим давлениями, что направляет поток жидкости в брюшную полость [28, 29]. Кроме того, опухолевые клетки, воздействуя на лимфатические сосуды, приводят к их обструкции, что влечет за собой нарушение процесса реабсорбции избыточной жидкости, увеличение вязкости и изменение направления тока лимфы [26, 30, 31].

В состав асцитической жидкости входят клеточные элементы и продукты их метаболизма: цитокины, хемокины, ростовые факторы. Клеточный компонент асцитической жидкости представлен опухолевыми, стромальными и иммунными клетками [29]. Опухолевые клетки отделяются от первичной опухоли и переходят в асцитическую жидкость.

В асцитической жидкости опухолевые клетки могут быть представлены свободно плавающими одиночными клетками, но зачастую опухолевые клетки, взаимодействуя друг с другом и с окружающей стромой, формируют многоклеточные конгломераты – сфероиды. Тенденция к образованию сфероидов обусловлена тем, что одиночные плавающие клетки подвержены аноикису, частному случаю апоптоза, происходящему в результате нарушения адгезии клеток [32]. В составе сфероидов опухолевые клетки формируют межклеточные связи друг с другом и/или с иммунными/стромальными элементами: макрофагами и фибробластами [33]; тем самым повышается выживаемость опухолевых клеток [34]. Макрофаги и фибробласты зачастую формируют центральную часть сфероида и удерживают опухолевые клетки [13, 35]. Сфероиды являются метастатической единицей рака яичников благодаря высокой инвазивности и устойчивости к химиотерапии [35, 36]. Опухолевые клетки в составе сфероидов претерпевают частичный (ЭМП), необходимый для поддержания структуры сфероида, что важно для выживания, пролиферации и метастазирования при РЯ [36, 37].

Полногеномное секвенирование образцов первичной опухоли и сфероидов, выделенных из асцитической жидкости, выявило наличие трех кластеров, характеризующихся специфическими профилями CNA (абберрации числа копий ДНК) [38]. Первый кластер был представлен клетками первичной опухоли, а второй и третий – опухолевыми сфероидом. Сфероиды второго кластера отличались от третьего тем, что демонстрировали профиль CNA, аналогичный клеткам первичной опухоли. 36,8% однонуклеотидных вариантов (SNV) оказалось одинаковым для клеток первичных опухолей и сфероидов, 35,7% SNV встречалось только в первичных опухолях и 25,7% SNV были свойственны только сфероидом. По мнению авторов исследования, наличие уникальных мутаций в сфероидом объясняется тем, что в ходе клонального развития опухоли первичные клоны клеток могут переходить в асцитическую жидкость и формировать сфероиды или погибать. Таким образом, анализ опухолевых клеток в составе асцитической жидкости может предоставлять информацию о мутационном ландшафте первичной опухоли. Интересно, что опухолевые клетки в асцитической жидкости имеют мутацию p.G12D в протоонкогене *KRAS*, которая связана с приобретением устойчивости к апоптозу и дальнейшей способности к росту и пролиферации [38].

Опухолевые клетки, фибробласты и макрофаги активно секретируют различные цитокины, факторы роста и другие вещества, формируя благоприятную среду как для опухоли, так и для будущих метастазов посредством подготовки преметастатических и метастатических ниш. В этом плане асцитическая жидкость служит средой для переноса данных молекул в другие ткани и органы. Так, преметастатическая ниша формируется в результате активации перитонеальных фибробластов и мезотелиальных клеток фактором роста опухоли  $\beta 1$  (TGF- $\beta 1$ ), фактором роста гепатоцитов (HGF), рост-зависимым онкогеном 1 (GRO-1) и инсулиноподобным фактором роста (IGF-1) [39, 40].

ОАМ – самая многочисленная популяция иммунных клеток в асцитической жидкости. В асцитической жидкости ОАМ чаще всего представлены М2 субпопуляцией, которая характеризуется высокой экспрессией «скавенджер рецепторов» CD163 и CD204, а также иммуносупрессивных факторов (цитокинов IL-10 и IL-18 и хемокинов CCL18 и CCL22). Макрофаги М1 фенотипа экспрессируют цитокины интерферон гамма (IFN- $\gamma$ ) и IL-12. Кроме того, встречаются макрофаги смешанного фенотипа, экспрессирующие CD163 и IL-10, характерные для М2 субпопуляции, а также CD86 и фактор некроза опухоли  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), характерные для М1 субпопуляции. ОАМ М2 фенотипа поддерживают рост, метастазирование рака яичников и индуцируют устойчивость к химиотерапии [41, 42].

ОАМ, выделенные из асцитической жидкости пациентов с РЯ, демонстрируют проопухолевые свойства. Так, в составе асцитической жидкости выявлены две субпопуляции макрофагов: М1 (CD14+/CD80+/Glut1+) и М2 (CD14+/CD163+). Преобладание М1 макрофагов связано с хорошим ответом на платиносодержащие препараты и более длительной общей и безре-

цидивной выживаемостью больных РЯ [43]. Транскриптомный анализ ОАМ, выделенных из асцитической жидкости пациентов с РЯ (серозная и светлоклеточная карцинома), выявил две сигнатуры генов: сигнатуру А, характеризующуюся гиперэкспрессией проопухолевых маркеров (CD163, PCOLCE2, IL-6), относящихся к ремоделированию внеклеточного матрикса, и сигнатуру В с низкой экспрессией проонкогенных и иммуносупрессивных маркеров и повышенной регуляцией генов, связанных с сигналингом интерферона [42]. Для пациентов, демонстрирующих сигнатуру А, характерна короткая общая выживаемость, а для больных с сигнатурой В – благоприятный клинический исход [42].

Секвенирование РНК показало, что CD163+ или CD206+ ОАМ, выделенные из асцитической жидкости пациентов с HGSOC, имеют повышенную экспрессию проопухолевых факторов роста и цитокинов, например, лиганда хемокина 18 (CCL18), фактора стволовых клеток (KITLG или SCF), семафорина 6В (SEMA6B), белка S100B, фактора роста эндотелия сосудов В (VEGFB), и медиаторов, подавляющих опухолевый рост, в частности, хемокинов CXCL10 и CXCL11, интерлейкина 15 (IL-15), цитокинов 10 и 14 семейства фактора некроза опухоли (TNFSF10 и TNFSF14) [44]. Повышенная экспрессия белков, участвующих в ремоделировании внеклеточного матрикса (ADAMTS2, CTSB, FBLN5) и факторов комплемента (C1QC и CR1L), также была обнаружена в ОАМ, экспрессирующих CD163 или CD206. ОАМ из асцитической жидкости также продуцируют хемокины CCL5, CXCL8, CCL18, CXCL2, CXCL3 и антагонист рецептора интерлейкина 1 (IL1RN), действуя как аттрактанты для рекрутирования новых моноцитов/макрофагов [44].

С помощью секвенирования РНК единичных клеток показано, что в асцитической жидкости пациентов с HGSOC транскриптомный профиль макрофагов представлен соотношением M1 макрофагов, высоко экспрессирующих гены рецептора интерферона  $\gamma$  (*IFNGR1*), *CD36*, РНК-геликазы *DDX5* и антигена ядерной дифференцировки миелоидных клеток (*MNDA*), и M2 макрофагов, экспрессирующих гены воспалительного фактора аллотрансплантата-1 (*AIF1*) и домена иммуноглобулина (*VISG4*). Также авторы исследования обнаружили, что неадьювантная химиотерапия способствует смещению макрофагального фенотипа с M1 в сторону M2, что, возможно, индуцирует химиорезистентность при РЯ. Однако транскриптомный профиль ОАМ под воздействием неoadьювантной химиотерапии не изучался [45].

Макрофаги в асцитической жидкости находятся как в виде единичных клеток [37], так и в составе опухолевых сфероидов, формируя центр сфероида. В составе сфероидов макрофаги в основном представлены M2 субпопуляцией [46]. Белки, продуцируемые макрофагами, защищают опухолевые клетки от аноикиса, участвуют в подготовке метастатических и метастатических ниш, а также поддерживают пролиферацию опухолевых клеток [46–48]. Результаты проточной цитометрии, проведенной спустя восемь недель после введения опухолевых клеток в перитонеальную по-

лость мышей, показали повышенное содержание F4/80+, CD11b+ и CD68+ макрофагов в перитонеальной жидкости, экспрессирующих маркеры M2 макрофагов (CD163, CD206 и CX3CR1) [13].

Доказана ключевая роль макрофагов в формировании опухолевых сфероидов и, следовательно, в развитии устойчивости к химиотерапии и метастазированию. Анализ асцитической жидкости пациентов с РЯ выявил наличие крупных сфероидов, состоящих из EGFR+ опухолевых клеток и EGF+ макрофагов, расположенных в центре, что объясняет возможный способ формирования сфероидов [13]. Рецептор эпидермального фактора роста EGFR усиливает рост, инвазию и метастазирование опухолей [49]. В асцитической жидкости эпидермальный фактор роста (EGF), секретируемый макрофагами, индуцирует миграцию EGFR+ опухолевых клеток. EGF способствует адгезии EGFR+ опухолевых клеток к макрофагам посредством взаимодействия молекул клеточной адгезии ICAM1 и интегрина  $\alpha\text{M}\beta 2$ . Применение эрлотиниба, противоопухолевого препарата, блокирующего активность тирозинкиназы рецептора EGF, снижает количество ОАМ и ингибирует формирование сфероидов *in vivo* [13]. Также известен другой механизм образования сфероидов [50].

Хемокин CCL18, продуцируемый макрофагами, индуцирует экспрессию белка ZEB1 в опухолевых клетках, приводящему к запуску ЭМП, и стимулирует секрецию макрофагального колониестимулирующего фактора (M-CSF). В эксперименте *in vivo* опухолевые сфероиды с гиперэкспрессией ZEB1 и наличием ОАМ демонстрировали высокую способность к диссеминации, а их наличие существенно снижало выживаемость модельных животных. Подавление ZEB1 нарушало образование сфероидов и снижало метастатический потенциал клеток РЯ [50].

Макрофаги, находящиеся в опухолевом микроокружении, служат основным источником проангиогенных факторов и принимают участие в регуляции ангиогенеза посредством влияния на функциональное состояние эндотелиальных клеток [51].

Так, способность влиять на функционал клеток эндотелия показана для CD33+CD68+MHCII-CD206+ M2 макрофагов, выделенных из асцитической жидкости пациентов, и MHCII-M2 макрофагов, полученных из асцитической жидкости мышей с раком яичников. При этом механизм действия независим от главного проангиогенного фактора VEGF, а опосредован рецептором колониестимулирующего фактора 1 (CSF1R) [52]. Исследования на мышиных моделях показали, что проницаемость и межклеточные связи эндотелиальных клеток брюшной полости опосредованы киназой 1, являющейся регулятором апоптоза (ASK1).

В результате изменений через межклеточные соединения эндотелиальных клеток осуществляется активная трансмиграция макрофагов в перитонеальную полость. Как оказалось, ASK1 принимает участие и в формировании сфероидов в асцитической жидкости [53]. В модели *in vivo* дефицит ASK1 приводил к уменьшению количества CD68+ макрофагов в составе сфероидов, но при этом общее количество ОАМ оставалось неизмен-

ным. Это наблюдение свидетельствует о том, что ASK1 играет важную роль в формировании сфероидов, содержащих ОАМ, и в перитонеальном метастазировании РЯ [53].

Как уже упоминалось ранее, асцитическая жидкость содержит различные растворимые факторы, источниками которых служат ОАМ, опухолевые клетки и стромальные элементы.

Эти факторы принимают активное участие в прогрессировании РЯ [13, 50, 54]. В результате транскриптомного анализа выявлено несколько сигнальных молекул, обеспечивающих взаимодействие опухолевых клеток и ОАМ в асцитической жидкости пациентов с HGSOС: цитокины, индуцирующие STAT3 сигналинг (IL-10, IL-6, LIF), трансформирующий фактор роста TGF $\beta$ 1, экспрессирующийся ОАМ, ген *WNT7A*, продуцируемый опухолевыми клетками, гены, кодирующие белки семейства S100, хемокины, эфрины и их рецепторы.

По сравнению с опухолевыми клетками в ОАМ асцитической жидкости обнаружена высокая экспрессия IL-10, TGF $\beta$ 1, S100A8, S100A9 и IL10RA [55]. Помимо TGF $\beta$ 1, ОАМ асцитической жидкости продуцируют тенасцин С (TNC) и фибронектин (FN1), которые стимулируют миграцию опухолевых клеток [33].

На миграцию опухолевых клеток также влияет высокая экспрессия макрофагами фактора иммуносупрессии CCL18 [56, 57]. Уровень экспрессии CCL18 в асцитической жидкости при РЯ значительно превышает таковой в перитонеальной жидкости при доброкачественных гинекологических новообразованиях. Исследование *in vitro* показало, что культивирование клеточных линий CaOV3 и OVCAR3 в присутствии асцитической жидкости, содержащей CCL18, повышает миграцию опухолевых клеток. Активность миграции положительно зависела от концентрации CCL18 в растворе [58].

Наличие сфероидов с высоким содержанием CD68<sup>+</sup> макрофагов (>14,5%) коррелирует с низкой пятилетней выживаемостью больных РЯ [13]. Интересно, что макрофаги асцитической жидкости и макрофаги, находящиеся в опухолевой ткани, имеют некоторые различия [40, 59]. В асцитической жидкости макрофаги экспрессируют эктонуклеотидазы CD39 и CD73, тогда как тканевые макрофаги демонстрируют низкий уровень экспрессии CD39 и вовсе не экспрессируют CD73. Эктонуклеотидазы CD39 и CD73 превращают свободный внеклеточный АТФ в аденозин, который выполняет функцию хемокина для моноцитов [59].

Таким образом, макрофаги являются одним из ключевых компонентов в асцитическом микроокружении опухоли яичника. ОАМ активно секретируют в окружающее пространство множество молекул (таблица), которые стимулируют прогрессирование опухоли и индуцируют резистентность к терапии.

**Ключевые факторы, продуцируемые ОАМ в асцитической жидкости,  
и их роль в прогрессировании рака яичников**  
**[Key factors produced by TAMs in ascitic fluid and their role in the progression of ovarian cancer]**

| Фактор [Factor]         | Функция [Function]                                                                                                                  | Ссылка [Reference] |
|-------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| CCL18                   | Увеличивает миграцию опухолевых клеток, участвует в образовании сфероидов<br>[Induces migration of tumor cells, spheroid formation] | [56–58]            |
| EGF, ASK1               | Активируют образование сфероидов<br>[Spheroid formation]                                                                            | [49, 53]           |
| IGF1                    | Усиливает пролиферацию и миграцию опухолевых клеток<br>[Induces proliferation of tumor cells]                                       | [25]               |
| HMGB1                   | Усиливает лимфогенное метастазирование<br>[Induces lymphatic metastasis]                                                            | [24]               |
| IL-10, IL-18            | Факторы иммуносупрессии<br>[Immunosuppressive factor]                                                                               | [41,42]            |
| CXCL10, CXCL11          | Подавляют опухолевый рост<br>[Suppressors of tumor growth]                                                                          | [44]               |
| CXCL2, CXCL3            | Привлекают моноциты/макрофаги<br>[Monocyte/macrophage recruiting]                                                                   | [44]               |
| ADAMTS2, CTSB, FBLN5    | Ремоделируют внеклеточный матрикс<br>[Extracellular matrix remodeling]                                                              | [44]               |
| TGFβ1, IL-10, IL-6, LIF | Активируют STAT3 сигналинг<br>[Activate STAT3 signaling]                                                                            | [55]               |
| TNC, FN1                | Увеличивают миграцию опухолевых клеток<br>[Induces migration of tumor cells]                                                        | [33]               |

*Примечание.* CCL18 – хемокиновый лиганд 18 с мотивом C-C; EGF – эпидермальный фактор роста; ASK1 – киназа 1, регулирующая сигнал апоптоза; IGF1 – инсулиноподобный фактор роста 1; HMGB1 – белок группы высокой подвижности B1; IL-10 – интерлейкин 10; IL-18 – интерлейкин 18; CXCL10 - хемокиновый лиганд 10 с мотивом C-X-C; CXCL11 – хемокиновый лиганд 11 с мотивом C-X-C; CXCL2 – хемокиновый лиганд 2 с мотивом C-X-C; CXCL3 – хемокиновый лиганд 3 с мотивом C-X-C; ADAMTS2 – дезинтегрин и металлопротеаза с мотивом 2 тромбоспондина типа 1; CTSB – катепсин B; FBLN5 – фибулин 5; TGFβ1 – трансформирующий фактор роста β1; IL-6 – интерлейкин 6; LIF – фактор ингибирования лейкемии; TNC – тенасцин C; FN1 – фибронектин 1.

*[Note.* CCL18 - C-C Motif Chemokine Ligand 18; EGF - Epidermal Growth Factor; ASK1 - Apoptosis Signal-regulating Kinase 1; IGF1 - Insulin-like Growth Factor 1; HMGB1 - High-Mobility Group protein B1; IL-10 - interleukin 10; IL-18 - interleukin 18; CXCL10 - C-X-C motif chemokine ligand 10; CXCL11 - C-X-C motif chemokine ligand 11; CXCL2 - C-X-C motif chemokine ligand 2; CXCL3 - C-X-C motif chemokine ligand 3; ADAMTS2 - A Disintegrin And Metalloprotease with Thrombospondin Type 1 Motif 2; CTSB - Cathepsin B; FBLN5 - Fibulin 5; TGFβ1 - Transforming Growth Factor β1; IL-6 - interleukin 6; LIF - Leukemia Inhibitory Factor; TNC - Tenascin C; FN1 - Fibronectin 1].

### **Заключение**

Таким образом, ОАМ являются одними из ключевых игроков в развитии и прогрессировании рака яичников посредством взаимодействия с опухолевыми клетками как в первичной опухоли, так и в асцитической

жидкости, и стимулирования миграции, инвазии, образования преметастатических/метастатических ниш, химиорезистентности и иммуносупрессии. В связи с чем важно обратить пристальное внимание на изучение фенотипического разнообразия макрофагов, которое также отражает их функциональную активность. Понимание взаимодействий ОАМ с опухолевыми клетками позволит разработать стратегии таргетинга макрофагов. В прогрессировании РЯ межклеточные взаимодействия занимают центральное место, так как именно они обеспечивают активное имплантационное метастазирование. Поиск новых мишеней на основе ОАМ позволит разработать принципиально новые терапевтические подходы. Кроме того, разработка эффективных маркеров прогноза течения заболевания и предсказания эффективности химиотерапии позволит рационализировать терапию на основе учета риска метастазирования и рецидивирования РЯ.

#### **Список источников**

1. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. 2018. Vol. 68, № 6. PP. 394–424. doi: [10.3322/caac.21492](https://doi.org/10.3322/caac.21492)
2. Злокачественные новообразования в России в 2020 году (Заболеваемость и смертность) / под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М. : МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2021. 252 с.
3. Ефимова О.А., Сафонова М.А. Эпидемиология рака яичников на ранних стадиях // *Acta Medica Eurasica*. 2018. № 4.
4. Спиридонова Н.В., Демура А.А., Щукин В.Ю. Оценка сопутствующей гинекологической патологии в группе пациенток репродуктивного возраста с опухолями и опухолевидными образованиями яичников // *Медицинский алфавит*. 2020. № 16. С. 10–14. doi: [10.33667/2078-5631-2020-16-10-14](https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-16-10-14)
5. Momenimovahed Z., Tiznobaik A., Taheri S., Salehiniya H. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors // *International Journal of Women's Health*. 2019. Vol. 11. PP. 287–299. doi: [10.2147/IJWH.S197604](https://doi.org/10.2147/IJWH.S197604)
6. Narod S. Can advanced-stage ovarian cancer be cured? // *Nature Reviews Clinical Oncology*. 2016. Vol. 13, № 4. PP. 255–261. doi: [10.1038/nrclinonc.2015.224](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.224)
7. Matulonis U.A., Sood A.K., Fallowfield L., Howitt B.E., Sehouli J., Karlan B.Y. Ovarian cancer // *Nature Reviews Disease Primers*. 2016. № 2. A. 16061. doi: [10.1038/nrdp.2016.61](https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.61)
8. Reid B.M., Permuth J.B., Sellers T.A. Epidemiology of ovarian cancer: a review // *Cancer Biology & Medicine*. 2017. Vol. 14, № 1. PP. 9–32. doi: [10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0084](https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0084)
9. Baci D., Bosi A., Gallazzi M., Rizzi M., Noonan D.M., Poggi A., Bruno A., Mortara L. The ovarian cancer tumor immune microenvironment (TIME) as target for therapy: a focus on innate immunity cells as therapeutic effectors // *International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21, № 9. A. 3125. doi: [10.3390/ijms21093125](https://doi.org/10.3390/ijms21093125)
10. Henderson J.T., Webber E.M., Sawaya G.F. Screening for ovarian cancer updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force // *Journal of the American Medical Association*. 2018. Vol. 319, № 6. PP. 595–606. doi: [10.1001/jama.2017.21421](https://doi.org/10.1001/jama.2017.21421)
11. Osborn G., Stavaka C., Adams R., Sayasneh A., Ghosh S., Montes A., Lacy K.E., Kristeleit R., Spicer J., Josephs D.H., Arnold J.N., Karagiannis S.N. Macrophages in ovarian

- cancer and their interactions with monoclonal antibody therapies // *Clinical and Experimental Immunology*. 2021. uxab020. doi: [10.1093/cei/uxab020](https://doi.org/10.1093/cei/uxab020)
12. Larionova I., Tuguzbaeva G., Ponomaryova A., Stakheyeva M., Cherdyntseva N., Pavlov V., Choinzonov E., Kzhyshkowska J. Tumor-associated macrophages in human breast, colorectal, lung, ovarian and prostate cancers // *Frontiers in Oncology*. 2020. № 10. A. 566511. doi: [10.3389/fonc.2020.566511](https://doi.org/10.3389/fonc.2020.566511)
  13. Yin M., Li X., Tan S., Zhou H.J., Ji W., Bellone S., Xu X., Zhang H., Santin A.D., Lou G., Min W. Tumor-associated macrophages drive spheroid formation during early transcoelomic metastasis of ovarian cancer // *The Journal of Clinical Investigation*. 2016. Vol. 126, № 11. PP. 4157–4173. doi: [10.1172/JCI87252](https://doi.org/10.1172/JCI87252)
  14. Monfort A., Owen S., Piskorz A.M., Supernat A., Moore L., Al-Khalidi S., Bohm S., Pharoah P., McDermott J., Balkwill F.R., Brenton J.D. Combining measures of immune infiltration shows additive effect on survival prediction in high-grade serous ovarian carcinoma // *British Journal of Cancer*. 2020. № 122. PP. 1803–1810. doi: [10.1038/s41416-020-0822-x](https://doi.org/10.1038/s41416-020-0822-x)
  15. Zhang M., He Y., Sun X., Li Q., Wang W., Zhao A., Di W. A high M1/M2 ratio of tumor-associated macrophages is associated with extended survival in ovarian cancer patients // *Journal of Ovarian Research*. 2014. № 7. A. 19. doi: [10.1186/1757-2215-7-19](https://doi.org/10.1186/1757-2215-7-19)
  16. Yuan X., Zhang J., Li D., Mao Y., Mo Y., Du W., Ma X. Prognostic significance of tumor-associated macrophages in ovarian cancer: a meta-analysis // *Gynecologic Oncology*. 2017. Vol. 147. № 1. PP. 181–187. doi: [10.1016/j.ygyno.2017.07.007](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.07.007)
  17. Lan C., Huang X., Suxia L., Huang H., Cai Q., Wan T., Lu J., Liu J. Expression of M2-polarized macrophages is associated with poor prognosis for advanced epithelial ovarian cancer // *Technology in Cancer Research & Treatment*. 2013. Vol. 12, № 3. PP. 259–267. doi: [10.7785/tert.2012.500312](https://doi.org/10.7785/tert.2012.500312)
  18. Maccio A., Gramignano G., Cherchi M.C., Tanca L., Melis L., Madeddu C. Role of M1-polarized tumor-associated macrophages in the prognosis of advanced ovarian cancer patients // *Scientific Reports*. 2020. № 10. A. 6096. doi: [10.1038/s41598-020-63276-1](https://doi.org/10.1038/s41598-020-63276-1)
  19. Page C., Marineau A., Bonza P.K., Rahimi K., Cyr L., Labouba I., Madore J., Delvoye N., Mes-Masson A.-M., Provencher D.M., Cailhier J.-F. BTN3A2 expression in epithelial ovarian cancer is associated with higher tumor infiltrating T cells and a better prognosis // *PLoS One*. 2012. Vol. 7, № 6. e38541. doi: [10.1371/journal.pone.0038541](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038541)
  20. Qu Q.-X., Quin H., Shen Y., Zhu Y.-B., Zhang X.-G. The increase of circulating PD-L1-expressing CD68(+) macrophage in ovarian cancer // *Tumor Biology*. 2016. № 37. PP. 5031–5037. doi: [10.1007/s13277-015-4066-y](https://doi.org/10.1007/s13277-015-4066-y)
  21. He Y.-F., Zhang M.-Y., Wu X., Sun X.-J., Xu T., He Q.-Z., Di W. High MUC2 expression in ovarian cancer is inversely associated with the M1/M2 ratio of tumor-associated macrophages and patient survival time // *PLoS One*. 2018. Vol. 8, № 12. e79769. doi: [10.1371/journal.pone.0079769](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079769)
  22. Kryczek I., Zou L., Rodriguez P., Zhu G., Wei S., Mottram P., Brumlik M., Cheng P., Curiel T., Myers L., Lackner A., Alvarez X., Ochoa A., Chen L., Zou W. B7-H4 expression identifies a novel suppressive macrophage population in human ovarian carcinoma // *Journal of Experimental Medicine*. 2006. Vol. 203, № 4. PP. 871–881. doi: [10.1084/jem.20050930](https://doi.org/10.1084/jem.20050930)
  23. Cortes M., Sanchez-Moral L., Barrios O., Fernandez-Acenero M., Martinez-Campanario M.C., Esteve-Codia A., Darling D.S., Gyorffy B., Lawrence T., Dean D.C., Postigo A. Tumor-associated macrophages (TAMs) depend on ZEB1 for their cancer-promoting roles // *European Molecular Biology Organization Journal*. 2017. № 36. PP. 3336–3355. doi: [10.15252/embj.201797345](https://doi.org/10.15252/embj.201797345)
  24. Zhang W., Tian J., Hao Q. HMGB1 combining with tumor-associated macrophages enhanced lymphangiogenesis in human epithelial ovarian cancer // *Tumour Biology*. 2014. № 35. PP. 2175–2186. doi: [10.1007/s13277-013-1288-8](https://doi.org/10.1007/s13277-013-1288-8)
  25. Liu L., Wang X., Li X., Wu X., Tang M., Wang X. Upregulation of IGF1 by tumor-associated macrophages promotes the proliferation and migration of epithelial ovarian

- cancer cells // *Oncology Reports*. 2018. Vol. 39, № 2. PP. 818–826. doi: [10.3892/or.2017.6148](https://doi.org/10.3892/or.2017.6148)
26. Yeung T.-L., Leung C.S., Yip K.-P., Au Yeung C.L., Wong S.T.C., Mok S.C. Cellular and molecular processes in ovarian cancer metastasis. A review in the theme: cell and molecular processes in cancer metastasis // *The American Journal of Physiology*. 2015. Vol. 309, № 7. PP. 444–C456. doi: [10.1152/ajpcell.00188.2015](https://doi.org/10.1152/ajpcell.00188.2015)
27. Huang L.-L., Xia H.H.-X., Zhu S.-L. Ascitic fluid analysis in the differential diagnosis of ascites: focus on cirrhotic ascites // *Journal of Clinical and Translational Hepatology*. 2014. Vol. 2, № 1. PP. 58–64. doi: [10.14218/JCTH.2013.00010](https://doi.org/10.14218/JCTH.2013.00010)
28. Виллерт А.Б., Коломиец Л.А., Юнусова Н.В., Иванова А.А. Асцит как предмет исследований при раке яичников // *Сибирский онкологический журнал*. 2019. № 18 (1). С. 116–123. doi: [10.21294/1814-4861-2019-18-1-116-123](https://doi.org/10.21294/1814-4861-2019-18-1-116-123)
29. Rickard B.P., Conrad C., Sorrin A.J., Ruhi M.K., Reader J.C., Huang S.A., Franco W., Scarcelli G., Polacheck W.J., Roque D.M., Carmen M.G., Huang H.-C., Demirci U., Rizvi I. Malignant ascites in ovarian cancer: cellular, acellular, and biophysical determinants of molecular characteristics and therapy response // *Cancers (Basel)*. 2021. Vol. 13, № 17. A. 4318. doi: [10.3390/cancers13174318](https://doi.org/10.3390/cancers13174318)
30. Feki A., Berardi P., Bellingan G., Major A., Krause K.-H., Petignat P., Zehra R., Perwaiz S., Irminger-Finger I. Dissemination of intraperitoneal ovarian cancer: discussion of mechanisms and demonstration of lymphatic spreading in ovarian cancer model // *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2009. Vol. 72, № 1. PP. 1–9. doi: [10.1016/j.critrevonc.2008.12.003](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2008.12.003)
31. Kipps E., Tan D.S.P., Kaye S.B. Meeting the challenge of ascites in ovarian cancer: new avenues for therapy and research // *Nature Reviews Cancer*. 2013. № 13. PP. 273–282. doi: [10.1038/nrc3432](https://doi.org/10.1038/nrc3432)
32. Gilmore A.P. Anoikis // *Cell Death and Differentiation*. 2005. № 12. PP. 1473–1477. doi: [10.1038/sj.cdd.4401723](https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401723)
33. Steitz A.M., Steffes A., Finkernagel F., Unger A., Sommerfeld L., Jansen J.M., Wagner U., Graumann J., Müller R., Reinartz S. Tumor-associated macrophages promote ovarian cancer cell migration by secreting transforming growth factor beta induced (TGFB1) and tenascin C // *Cell Death & Disease*. 2020. № 11. A. 249. doi: [10.1038/s41419-020-2438-8](https://doi.org/10.1038/s41419-020-2438-8)
34. Motohara T., Masuda K., Morotti M., Zheng Y., El-Sahhar S., Chong K.Y., Wietek N., Alsaadi A., Karaminejadranjbar M., Hu Z., Artibani M., Gonzalez L.S., Katabuchi H., Saya H., Ahmd A.A. An evolving story of the metastatic voyage of ovarian cancer cells: cellular and molecular orchestration of the adipose-rich metastatic microenvironment // *Oncogene*. 2019. № 38. PP. 2885–2898. doi: [10.1038/s41388-018-0637-x](https://doi.org/10.1038/s41388-018-0637-x)
35. Gao Q., Yang Z., Xu S., Li X., Yang X., Jin P., Liu Y., Zhou X., Zhang T., Gong C., Wei X., Liu D., Sun C., Chen G., Hu J., Meng L., Zhou J., Sawada K., Fruscio R., Grunt T.W., Wischhusen J., Varga-Hernandez V.M., Pothuri B., Coleman R. Heterotypic CAF-tumor spheroids promote early peritoneal metastasis of ovarian cancer // *Journal of Experimental Medicine*. 2019. Vol. 216, № 3. PP. 688–703. doi: [10.1084/jem.20180765](https://doi.org/10.1084/jem.20180765)
36. Winter S.J., Miller H.A., Steinbach-Rankins J.M. Multicellular ovarian cancer model for evaluation of nanovector delivery in ascites and metastatic environments // *Pharmaceutics*. 2021. Vol. 13, № 11. A. 1891. doi: [10.3390/pharmaceutics13111891](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13111891)
37. Capellero S., Enriquez J., Battistini C., Porporato R., Scotto G., Borella F., Di Renzo M.F., Valabrega G., Olivero M. Ovarian cancer cells in ascites form aggregates that display a hybrid epithelial-mesenchymal phenotype and allows survival and proliferation of metastasizing cells // *The International Journal of Molecular Sciences*. 2022. Vol. 23, № 2. A. 833. doi: [10.3390/ijms23020833](https://doi.org/10.3390/ijms23020833)
38. Kim S., Kim S., Kim J., Kim B., Kim S.I., Kim M., Kwon S., Song Y.S. Evaluating tumor evolution via genomic profiling of individual tumor spheroids in a malignant ascites // *Scientific Reports*. 2018. Vol. 8. A. 12724. doi: [10.1038/s41598-018-31097-y](https://doi.org/10.1038/s41598-018-31097-y)

39. Uruski P., Mikula-Pietrasik J., Pakula M., Budkiewicz S., Drzewiecki M., Gaiday A.N., Wierzowiecka M., Naumowicz E., Moszyński R., Tykarski A., Ksiazek K. Malignant ascites promote adhesion of ovarian cancer cells to peritoneal mesothelium and fibroblasts // *The International Journal of Molecular Sciences*. 2021. Vol. 22, № 8. A. 4222. doi: [0.3390/ijms22084222](https://doi.org/10.3390/ijms22084222)
40. Wang J., Liu C., Chang X., Qi Y., Zhu Z., Yang X. Fibrosis of mesothelial cell-induced peritoneal implantation of ovarian cancer cells // *Cancer Management and Research*. 2018. Vol. 10. PP. 6641–6647. doi: [10.2147/CMAR.S183043](https://doi.org/10.2147/CMAR.S183043)
41. Worzfeld T., Pogge von Strandmann E., Huber M., Adhikary T., Wagner U., Reinartz S., Müller R. The unique molecular and cellular microenvironment of ovarian cancer // *Frontiers in Oncology*. 2017. № 7. P. 24. doi: [10.3389/fonc.2017.00024](https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00024)
42. Adhikary T., Wortmann A., Finkernagel F., Lieber S., Nist A., Stiewe T., Wagner U., Müller-Brüsselbach S., Reinartz S., Müller R. Interferon signaling in ascites-associated macrophages is linked to a favorable clinical outcome in a subgroup of ovarian carcinoma patients // *BMC Genomics*. 2017. № 18. A. 243. doi: [10.1186/s12864-017-3630-9](https://doi.org/10.1186/s12864-017-3630-9)
43. Macciò A., Gramignano G., Cherchi M.C., Tanca L., Melis L., Madeddu C. Role of M1-polarized tumor-associated macrophages in the prognosis of advanced ovarian cancer patients // *Scientific Reports*. 2020. № 10. A. 6096. doi: [10.1038/s41598-020-63276-1](https://doi.org/10.1038/s41598-020-63276-1)
44. Worzfeld T., Finkernagel F., Reinartz S., Konzer A., Adhikary T., Nist A., Stiewe T., Wagner U., Looso M., Graumann J., Muller R. Proteotranscriptomics reveal signaling networks in the ovarian cancer microenvironment // *Molecular & Cellular Proteomics*. 2018. Vol. 17, № 2. PP. 270–289. doi: [10.1074/mcp.RA117.000400](https://doi.org/10.1074/mcp.RA117.000400)
45. Izar B., Tirosh I., Stover E.H., Wakiro I., Cuoco M.S., Alter I., Rodman C., Leeson R., Su M.J., Shah P., Iwanicki M., Walker S.R., Kanodia A., Melms J.C., Mei S., Lin J.-R., Porter C.B.M., Slyper M., Waldman J., Jerby-Arnon L., Ashenberg O., Brinker T.J., Mills C., Rogava M., Vigneau S., Sorger P.K., Garraway L.A., Constantinopoulos P.A., Liu J.B., Matulonis U., Johnson B.E., Rozenblatt-Rosen O., Rotem A., Regev A. A single-cell landscape of high-grade serous ovarian cancer // *Journal of Natural Medicines*. 2020. № 26. PP. 1271–1279. doi: [10.1038/s41591-020-0926-0](https://doi.org/10.1038/s41591-020-0926-0)
46. Takaishi K., Komohara Y., Tashiro H., Ohtake H., Nakagawa T., Katabuchi H., Takeya M. Involvement of M2-polarized macrophages in the ascites from advanced epithelial ovarian carcinoma in tumor progression via STAT3 activation // *Cancer Science*. 2010. Vol. 101, № 10. PP. 2128–2136. doi: [10.1111/j.1349-7006.2010.01652.x](https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2010.01652.x)
47. Cavazzoni E., Bugiantella W., Graziosi L., Franceschini M.S., Donini A. Malignant ascites: pathophysiology and treatment // *The International Journal of Clinical Oncology*. 2013. № 18. PP. 1–9. doi: [10.1007/s10147-012-0396-6](https://doi.org/10.1007/s10147-012-0396-6)
48. Yin M., Shen J., Yu S., Fei J., Zhu X., Zhao J., Zhai L., Sadhukhan A., Zhou J. Tumor-associated macrophages (TAMs): a critical activator in ovarian cancer metastasis // *OncoTargets and Therapy*. 2019. Vol. 12. PP. 8687–8699. doi: [10.2147/OTT.S216355](https://doi.org/10.2147/OTT.S216355)
49. Sigismund S., Avanzato D., Lanzetti L. Emerging functions of the EGFR in cancer // *Molecular Oncology*. 2018. Vol. 12, № 1. PP. 3–20. doi: [10.1002/1878-0261.12155](https://doi.org/10.1002/1878-0261.12155)
50. Long L., Hu Y., Long T., Lu X., Tuo Y., Li Y., Ke Z. Tumor-associated macrophages induced spheroid formation by CCL18-ZEB1-M-CSF feedback loop to promote transcoelomic metastasis of ovarian cancer // *The Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2021. Vol. 9, № 12. e003973. doi: [10.1136/jitc-2021-003973](https://doi.org/10.1136/jitc-2021-003973)
51. Larionova I., Kazakova E., Gerashchenko T., Kzhyshkowska J. New angiogenic regulators produced by TAMs: perspective for targeting tumor angiogenesis // *Cancers (Basel)*. 2021. Vol. 13, № 13. A. 3253. doi: [10.3390/cancers13133253](https://doi.org/10.3390/cancers13133253)
52. Moughon D.L., He H., Schokrpur S., Jiang Z.K., Yaqoob M., David J., Lin C., Iruela-Arispe M.L., Dorigo O., Wu L. Macrophage blockade using CSF1R inhibitors reverses the vascular leakage underlying malignant ascites in late-stage epithelial ovarian cancer // *Cancer Research*. 2015. Vol. 75, № 22. PP. 4742–4752. doi: [10.1158/0008-5472.CAN-14-3373](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-3373)
53. Yin M., Zhou H.J., Zhang J., Lin C., Li H., Li X., Li Y., Zhang H., Breckenridge D.G., Ji W., Min W. ASK1-dependent endothelial cell activation is critical in ovarian cancer

- growth and metastasis // *Journal of Clinical Investigation insight*. 2017. Vol. 2, № 18. e91828. doi: [10.1172/jci.insight.91828](https://doi.org/10.1172/jci.insight.91828)
54. Duluc D., Delneste Y., Tan F., Moles M.-P., Grimaud L., Lenoir J., Preisser L., Anegon I., Catala L., Ifrah N., Descamps P., Gamelin E., Gascan H., Hebbbar M., Jeannin P. Tumor-associated leukemia inhibitory factor and IL-6 skew monocyte differentiation into tumor-associated macrophage-like cells // *Blood*. 2007. Vol. 110, № 13. PP. 4319–4330. doi: [10.1182/blood-2007-02-072587](https://doi.org/10.1182/blood-2007-02-072587)
  55. Reinartz S., Finkernagel F., Adhikary T., Rohnalter V., Schumann T., Schober Y., Nockher W.A., Nist A., Stiewe T., Jansen J.M., Wagner U., Muller-Brusselbach S., Muller R. A transcriptome-based global map of signaling pathways in the ovarian cancer microenvironment associated with clinical outcome // *Genome Biology and Evolution*. 2016. № 17. A. 108. doi: [10.1186/s13059-016-0956-6](https://doi.org/10.1186/s13059-016-0956-6)
  56. Schutyser E., Struyf S., Proost P., Opdenakker G., Laureys G., Verhasselt B., Peperstraete L., Van de Putte I., Sacconi A., Allavena P., Mantovani A., Damme J.V. Identification of biologically active chemokine isoforms from ascitic fluid and elevated levels of CCL18/pulmonary and activation-regulated chemokine in ovarian carcinoma // *The Journal of Biological Chemistry*. 2002. Vol. 277, № 27. PP. 24584–24593. doi: [10.1074/jbc.M112275200](https://doi.org/10.1074/jbc.M112275200)
  57. Korbecki J., Olbromski M., Dzięgiel P. CCL18 in the Progression of Cancer // *The International Journal of Molecular Sciences*. 2020. Vol. 21, № 21. A. 7955. doi: [10.3390/ijms21217955](https://doi.org/10.3390/ijms21217955)
  58. Lane D., Matte I., Laplante C., Garde-Granger P., Carignan A., Bessette P., Rancourt C., Piché A. CCL18 from ascites promotes ovarian cancer cell migration through proline-rich tyrosine kinase 2 signaling // *Molecular Cancer*. 2016. № 15. A. 58. doi: [10.1186/s12943-016-0542-2](https://doi.org/10.1186/s12943-016-0542-2)
  59. Montalbán del Barrio I., Penski C., Schlahs L., Stein R.G., Diessner J., Wöckel A., Dietl J., Lutz M.B., Mittelbronn M., Wischhusen J., Hausler S.F.M. Adenosine-generating ovarian cancer cells attract myeloid cells which differentiate into adenosine-generating tumor associated macrophages – a self-amplifying, CD39- and CD73-dependent mechanism for tumor immune escape // *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2016. Vol. 4, № 1. A. 49. doi: [10.1186/s40425-016-0154-9](https://doi.org/10.1186/s40425-016-0154-9)

## References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. doi: [10.3322/caac.21492](https://doi.org/10.3322/caac.21492)
2. *Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2020 godu (Zabolevaemost' i smertnost')* [Malignant neoplasms in Russia in 2020 (morbidity and mortality)]. Kaprin AD, Starinskiy VV and Shakhzadova AO, editors. Moscow: MNIOI im. P.A.Gertsena – filial FGBU «NMTs radiologii» Minzdruva Rossii; 2021. 252 p. In Russian
3. Efimova O, Safonova M. Epidemiology of ovarian cancer in early stages. *Acta Medica Eurasica*. 2018;4:9-18. In Russian, English Summary
4. Spiridonova NV, Demura AA, Shchukin VYu. Otsenka sopotstvuyushchey ginekologicheskoy patologii v gruppe patsientok reproduktivnogo vozrasta s opukholyami i opukholevidnymi obrazovaniyami yaichnikov [Evaluation of concomitant gynecological pathology in the group of patients of reproductive age with tumors and tumor-like formations of the ovaries]. *Meditinskiy Alfavit*. 2020;16:10-14. In Russian
5. Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, Salehiniya H. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *Int J Womens Health*. 2019;30(11):287-299. doi: [10.2147/IJWH.S197604](https://doi.org/10.2147/IJWH.S197604)
6. Narod S. Can advanced-stage ovarian cancer be cured? *Nat Rev Clin Oncol*. 2016;13(4):255-61. doi: [10.1038/nrclinonc.2015.224](https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2015.224)
7. Matulonis UA, Sood AK, Fallowfield L, Howitt BE, Sehouli J, Karlan BY. Ovarian cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2016; 2:16061 doi: [10.1038/nrdp.2016.61](https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.61)

8. Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med.* 2017;14(1):9-32. doi: [10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0084](https://doi.org/10.20892/j.issn.2095-3941.2016.0084)
9. Baci D, Bosi A, Gallazzi M, et al. The ovarian cancer tumor immune microenvironment (TIME) as target for therapy: a focus on innate immunity cells as therapeutic effectors. *Int J Mol Sci.* 2020;21(9):3125. doi: [10.3390/ijms21093125](https://doi.org/10.3390/ijms21093125)
10. Henderson JT, Webber EM, Sawaya GF. Screening for ovarian cancer: updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA.* 2018;319(6):595-606. doi: [10.1001/jama.2017.21421](https://doi.org/10.1001/jama.2017.21421)
11. Osborn G, Stavraka C, Adams R, et al. Macrophages in ovarian cancer and their interactions with monoclonal antibody therapies. *Clin Exp Immunol.* 2021;uxab020. doi: [10.1093/cei/uxab020](https://doi.org/10.1093/cei/uxab020)
12. Larionova I, Tuguzbaeva G, Ponomaryova A, Stakheyeva M, Cherdyntseva N, Pavlov V, Choinzonov E, Kzhyshkowska J. Tumor-associated macrophages in human breast, colorectal, lung, ovarian and prostate cancers. *Front Oncol.* 2020;10:566511. doi: [10.3389/fonc.2020.566511](https://doi.org/10.3389/fonc.2020.566511)
13. Yin M, Li X, Tan S, Zhou HJ, Ji W, Bellone S, Xu X, Zhang H, Santin AD, Lou G, Min W. Tumor-associated macrophages drive spheroid formation during early transcoelomic metastasis of ovarian cancer. *J Clin Invest.* 2016;126(11):4157-4173. doi: [10.1172/JCI87252](https://doi.org/10.1172/JCI87252)
14. Montfort A, Owen S, Piskorz AM, Supernat A, Moore L, Al-Khalidi S, Böhm S, Pharoah P, McDermott J, Balkwill FR, Brenton JD. Combining measures of immune infiltration shows additive effect on survival prediction in high-grade serous ovarian carcinoma. *Br J Cancer.* 2020;122(12):1803-1810. doi: [10.1038/s41416-020-0822-x](https://doi.org/10.1038/s41416-020-0822-x)
15. Zhang M, He Y, Sun X, Li Q, Wang W, Zhao A, Di W. A high M1/M2 ratio of tumor-associated macrophages is associated with extended survival in ovarian cancer patients. *J Ovarian Res.* 2014;7:19. doi: [10.1186/1757-2215-7-19](https://doi.org/10.1186/1757-2215-7-19)
16. Yuan X, Zhang J, Li D, Mao Y, Mo F, Du W, Ma X. Prognostic significance of tumor-associated macrophages in ovarian cancer: A meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2017;147(1):181-187. doi: [10.1016/j.ygyno.2017.07.007](https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.07.007)
17. Lan C, Huang X, Lin S, Huang H, Cai Q, Wan T, Lu J, Liu J. Expression of M2-polarized macrophages is associated with poor prognosis for advanced epithelial ovarian cancer. *Technol Cancer Res Treat.* 2012;12(3):259-67. doi: [10.7785/tcrt.2012.500312](https://doi.org/10.7785/tcrt.2012.500312)
18. 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](https://doi.org/10.1038/s41598-020-63276-1)
19. Le Page C, Marineau A, Bonza PK, Rahimi K, Cyr L, Labouba I, Madore J, Delvoe N, Mes-Masson AM, Provencher DM, Cailhier JF. BTN3A2 expression in epithelial ovarian cancer is associated with higher tumor infiltrating T cells and a better prognosis. *PLoS One.* 2012;7(6):e38541. doi: [10.1371/journal.pone.0038541](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038541)
20. Qu QX, Huang Q, Shen Y, Zhu YB, Zhang XG. The increase of circulating PD-L1-expressing CD68(+) macrophage in ovarian cancer. *Tumour Biol.* 2016;37(4):5031-7. doi: [10.1007/s13277-015-4066-y](https://doi.org/10.1007/s13277-015-4066-y)
21. He YF, Zhang MY, Wu X, Sun XJ, Xu T, He QZ, Di W. High MUC2 expression in ovarian cancer is inversely associated with the M1/M2 ratio of tumor-associated macrophages and patient survival time. *PLoS One.* 2013;8(12):e79769. doi: [10.1371/journal.pone.0079769](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079769)
22. Kryczek I, Zou L, Rodriguez P, Zhu G, Wei S, Mottram P, Brumlik M, Cheng P, Curiel T, Myers L, Lackner A, Alvarez X, Ochoa A, Chen L, Zou W. B7-H4 expression identifies a novel suppressive macrophage population in human ovarian carcinoma. *J Exp Med.* 2006;203(4):871-81. doi: [10.1084/jem.20050930](https://doi.org/10.1084/jem.20050930)
23. Cortes M, Sanchez-Moral L, Barrios O, Fernandez-Acenero M, Martinez-Campanario MC, Esteve-Codia A, Darling DS, Gyorffy B, Lawrence T, Dean DC, Postigo A. Tumor-associated macrophages (TAMs) depend on ZEB1 for their cancer-promoting roles. *The EMBO Journal.* 2017;36:3336-3355. doi: [10.15252/embj.201797345](https://doi.org/10.15252/embj.201797345)

24. Zhang W, Tian J, Hao Q. HMGB1 combining with tumor-associated macrophages enhanced lymphangiogenesis in human epithelial ovarian cancer. *Tumour Biol.* 2014 Mar;35(3):2175-86. doi: [10.1007/s13277-013-1288-8](https://doi.org/10.1007/s13277-013-1288-8)
25. Liu L, Wang X, Li X, Wu X, Tang M, Wang X. Upregulation of IGF1 by tumor-associated macrophages promotes the proliferation and migration of epithelial ovarian cancer cells. *Oncol Rep.* 2018;39(2):818-826. doi: [10.3892/or.2017.6148](https://doi.org/10.3892/or.2017.6148)
26. Yeung TL, Leung CS, Yip KP, Au Yeung CL, Wong ST, Mok SC. Cellular and molecular processes in ovarian cancer metastasis. A review in the theme: cell and molecular processes in cancer metastasis. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2015;309(7):444-56. doi: [10.1152/ajpcell.00188.2015](https://doi.org/10.1152/ajpcell.00188.2015)
27. Huang LL, Xia HH, Zhu SL. Ascitic Fluid Analysis in the Differential Diagnosis of Ascites: Focus on Cirrhotic Ascites. *J Clin Transl Hepatol.* 2014;2(1):58-64. doi: [10.14218/JCTH.2013.00010](https://doi.org/10.14218/JCTH.2013.00010)
28. Villert AB, Kolomiets LA, Yunusova NV, Ivanova AA. Ascites as a subject of studies in ovarian cancer. *Siberian journal of oncology.* 2019;18(1):116-123. doi: [10.21294/1814-4861-2019-18-1-116-123](https://doi.org/10.21294/1814-4861-2019-18-1-116-123) In Russian
29. Feki A, Berardi P, Bellingan G, Major A, Krause KH, Petignat P, Zehra R, Pervaiz S, Irminger-Finger I. Dissemination of intraperitoneal ovarian cancer: Discussion of mechanisms and demonstration of lymphatic spreading in ovarian cancer model. *Critical Reviews in Oncology/Hematology.* 2009;72(1):1-9. doi: [10.1016/j.critrevonc.2008.12.003](https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2008.12.003)
30. Kipps E, Tan DS, Kaye SB. Meeting the challenge of ascites in ovarian cancer: new avenues for therapy and research. *Nature Reviews. Cancer.* 2013;13(4):273-82. doi: [10.1038/nrc3432](https://doi.org/10.1038/nrc3432)
31. Gilmore AP, Anoikis. *Cell Death and Differentiation.* 2005;12 Suppl 2:1473-7. doi: [10.1038/sj.cdd.4401723](https://doi.org/10.1038/sj.cdd.4401723)
32. Steitz AM, Steffes A, Finkernagel F, Unger A, Sommerfeld L, Jansen JM, Wagner U, Graumann J, Müller R, Reinartz S. Tumor-associated macrophages promote ovarian cancer cell migration by secreting transforming growth factor beta induced (TGFB1) and tenascin C. *Cell Death and Disease.* 2020;11(4):249. doi: [10.1038/s41419-020-2438-8](https://doi.org/10.1038/s41419-020-2438-8)
33. Motohara T, Masuda K, Morotti M, Zheng Y, El-Sahhar S, Chong KY, Wietek N, Alsaadi A, Karaminejadranjbar M, Hu Z, Artibani M, Gonzalez LS, Katabuchi H, Saya H, Ahmed AA. An evolving story of the metastatic voyage of ovarian cancer cells: cellular and molecular orchestration of the adipose-rich metastatic microenvironment. *Oncogene.* 2019;38(16):2885-2898. doi: [10.1038/s41388-018-0637-x](https://doi.org/10.1038/s41388-018-0637-x)
34. Gao Q, Yang Z, Xu S, Li X, Yang X, Jin P, Liu Y, Zhou X, Zhang T, Gong C, Wei X, Liu D, Sun C, Chen G, Hu J, Meng L, Zhou J, Sawada K, Fruscio R, Grunt TW, Wischhusen J, Vargas-Hernández VM, Pothuri B, Coleman RL. Heterotypic CAF-tumor spheroids promote early peritoneal metastasis of ovarian cancer. *The Journal of Experimental Medicine.* 2019;216(3):688-703. doi: [10.1084/jem.20180765](https://doi.org/10.1084/jem.20180765)
35. Winter SJ, Miller HA, Steinbach-Rankins JM. Multicellular Ovarian Cancer Model for Evaluation of Nanovector Delivery in Ascites and Metastatic Environments. *Pharmaceutics.* 2021;13(11):1891. doi: [10.3390/pharmaceutics13111891](https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13111891)
36. Capellero S, Erriquez J, Battistini C, Porporato R, Scotto G, Borella F, Di Renzo MF, Valabrega G, Olivero M. Ovarian Cancer Cells in Ascites Form Aggregates That Display a Hybrid Epithelial-Mesenchymal Phenotype and Allows Survival and Proliferation of Metastasizing Cells. *International Journal of Molecular Sciences.* 2022;23(2):833. doi: [10.3390/ijms23020833](https://doi.org/10.3390/ijms23020833)
37. Wang J, Liu C, Chang X, Qi Y, Zhu Z, Yang X. Fibrosis of mesothelial cell-induced peritoneal implantation of ovarian cancer cells. *Cancer Management and Research.* 2018;10:6641-6647. doi: [10.2147/CMAR.S183043](https://doi.org/10.2147/CMAR.S183043)
38. Kim S, Kim S, Kim J, Kim B, Kim SI, Kim M, Kwon S, Song YS. Evaluating tumor evolution via genomic profiling of individual tumor spheroids in a malignant ascites. *Scientific Reports.* 2018;8:12724. doi: [10.1038/s41598-018-31097-y](https://doi.org/10.1038/s41598-018-31097-y)

39. Uruski P, Mikula-Pietrasik J, Pakula M, Budkiewicz S, Drzewiecki M, Gaiday AN, Wierzowiecka M, Naumowicz E, Moszyński R, Tykarski A, Książek K. Malignant Ascites Promote Adhesion of Ovarian Cancer Cells to Peritoneal Mesothelium and Fibroblasts. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(8):4222. doi: [10.3390/ijms22084222](https://doi.org/10.3390/ijms22084222)
40. Worzfeld T, Pogge von Strandmann E, Huber M, Adhikary T, Wagner U, Reinartz S, Müller R. The Unique Molecular and Cellular Microenvironment of Ovarian Cancer. *Frontiers in Oncology*. 2017;7:24. doi: [10.3389/fonc.2017.00024](https://doi.org/10.3389/fonc.2017.00024)
41. Adhikary T, Wortmann A, Finkernagel F, Lieber S, Nist A, Stiewe T, Wagner U, Müller-Brüsselbach S, Reinartz S, Müller R. Interferon signaling in ascites-associated macrophages is linked to a favorable clinical outcome in a subgroup of ovarian carcinoma patients. *BMC Genomics*. 2017;18(1):243. doi: [10.1186/s12864-017-3630-9](https://doi.org/10.1186/s12864-017-3630-9)
42. 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. *Scientific Reports*. 2020;10(1):6096. doi: [10.1038/s41598-020-63276-1](https://doi.org/10.1038/s41598-020-63276-1)
43. Worzfeld T, Finkernagel F, Reinartz S, Konzer A, Adhikary T, Nist A, Stiewe T, Wagner U, Looso M, Graumann J, Müller R. Proteotranscriptomics Reveal Signaling Networks in the Ovarian Cancer Microenvironment. *Molecular & Cellular Proteomics*. 2018;17(2):270-289. doi: [10.1074/mcp.RA117.000400](https://doi.org/10.1074/mcp.RA117.000400)
44. Izar B, Tirosh I, Stover EH, Wakiro I, Cuoco MS, Alter I, Rodman C, Leeson R, Su MJ, Shah P, Iwanicki M, Walker SR, Kanodia A, Melms JC, Mei S, Lin JR, Porter CBM, Slyper M, Waldman J, Jerby-Aron L, Ashenberg O, Brinker TJ, Mills C, Rogava M, Vigneau S, Sorger PK, Garraway LA, Konstantinopoulos PA, Liu JF, Matulonis U, Johnson BE, Rozenblatt-Rosen O, Rotem A, Regev A. A single-cell landscape of high-grade serous ovarian cancer. *Nature Medicine*. 2020;26(8):1271-1279. doi: [10.1038/s41591-020-0926-0](https://doi.org/10.1038/s41591-020-0926-0)
45. Takaishi K, Komohara Y, Tashiro H, Ohtake H, Nakagawa T, Katabuchi H, Takeya M. Involvement of M2-polarized macrophages in the ascites from advanced epithelial ovarian carcinoma in tumor progression via Stat3 activation. *Cancer Science*. 2010;101(10):2128-36. doi: [10.1111/j.1349-7006.2010.01652.x](https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2010.01652.x)
46. Cavazzoni E, Bugiantella W, Graziosi L, Franceschini MS, Donini A. Malignant ascites: pathophysiology and treatment. *The International Journal of Clinical Oncology*. 2013;18(1):1-9. doi: [10.1007/s10147-012-0396-6](https://doi.org/10.1007/s10147-012-0396-6)
47. Yin M, Shen J, Yu S, Fei J, Zhu X, Zhao J, Zhai L, Sadhukhan A, Zhou J. Tumor-Associated Macrophages (TAMs): A Critical Activator In Ovarian Cancer Metastasis. *OncoTargets and Therapy*. 2019;12:8687-8699. doi: [10.2147/OTT.S216355](https://doi.org/10.2147/OTT.S216355)
48. Sigismund S, Avanzato D, Lanzetti L. Emerging functions of the EGFR in cancer. *Molecular Oncology*. 2018;12(1):3-20. doi: [10.1002/1878-0261.12155](https://doi.org/10.1002/1878-0261.12155)
49. Long L, Hu Y, Long T, Lu X, Tuo Y, Li Y, Ke Z. Tumor-associated macrophages induced spheroid formation by CCL18-ZEB1-M-CSF feedback loop to promote transcoelomic metastasis of ovarian cancer. *The Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2021;9(12):e003973. doi: [10.1136/jitc-2021-003973](https://doi.org/10.1136/jitc-2021-003973)
50. Larionova I, Kazakova E, Gerashchenko T, Kzhyshkowska J. New Angiogenic Regulators Produced by TAMs: Perspective for Targeting Tumor Angiogenesis. *Cancers (Basel)*. 2021;13(13):3253. doi: [10.3390/cancers13133253](https://doi.org/10.3390/cancers13133253)
51. Moughon DL, He H, Schokrpur S, Jiang ZK, Yaqoob M, David J, Lin C, Iruela-Arispe ML, Dorigo O, Wu L. Macrophage Blockade Using CSF1R Inhibitors Reverses the Vascular Leakage Underlying Malignant Ascites in Late-Stage Epithelial Ovarian Cancer. *Cancer Research*. 2015;75(22):4742-52. doi: [10.1158/0008-5472.CAN-14-3373](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-14-3373)
52. Yin M, Zhou HJ, Zhang J, Lin C, Li H, Li X, Li Y, Zhang H, Breckenridge DG, Ji W, Min W. ASK1-dependent endothelial cell activation is critical in ovarian cancer growth and metastasis. *Journal of Clinical Investigation insight*. 2017;2(18):e91828. doi: [10.1172/jci.insight.91828](https://doi.org/10.1172/jci.insight.91828)
53. Duluc D, Delneste Y, Tan F, Moles MP, Grimaud L, Lenoir J, Preisser L, Anegon I, Catala L, Ifrah N, Descamps P, Gamelin E, Gascan H, Hebbar M, Jeannin P. Tumor-

- associated leukemia inhibitory factor and IL-6 skew monocyte differentiation into tumor-associated macrophage-like cells. *Blood*. 2007;110(13):4319-30. doi: [10.1182/blood-2007-02-072587](https://doi.org/10.1182/blood-2007-02-072587)
54. Reinartz S, Finkernagel F, Adhikary T, Rohnalter V, Schumann T, Schober Y, Nockher WA, Nist A, Stiewe T, Jansen JM, Wagner U, Müller-Brüsselbach S, Müller R. A transcriptome-based global map of signaling pathways in the ovarian cancer microenvironment associated with clinical outcome. *Genome Biology and Evolution*. 2016;17(1):108. doi: [10.1186/s13059-016-0956-6](https://doi.org/10.1186/s13059-016-0956-6)
55. Schutyser E, Struyf S, Proost P, Opdenakker G, Laureys G, Verhasselt B, Peperstraete L, Van de Putte I, Saccani A, Allavena P, Mantovani A, Van Damme J. Identification of biologically active chemokine isoforms from ascitic fluid and elevated levels of CCL18/pulmonary and activation-regulated chemokine in ovarian carcinoma. *The Journal of Biological Chemistry*. 2002;277(27):24584-93. doi: [10.1074/jbc.M112275200](https://doi.org/10.1074/jbc.M112275200)
56. Korbecki J, Olbromski M, Dzięciel P. CCL18 in the Progression of Cancer. *The International Journal of Molecular Sciences*. 2020;21(21):7955. doi: [10.3390/ijms21217955](https://doi.org/10.3390/ijms21217955)
57. Lane D, Matte I, Laplante C, Garde-Granger P, Carignan A, Bessette P, Rancourt C, Piché A. CCL18 from ascites promotes ovarian cancer cell migration through proline-rich tyrosine kinase 2 signaling. *Molecular Cancer*. 2016;15(1):58. doi: [10.1186/s12943-016-0542-2](https://doi.org/10.1186/s12943-016-0542-2)
58. Montalbán Del Barrio I, Penski C, Schlahs L, Stein RG, Diessner J, Wöckel A, Dietl J, Lutz MB, Mittelbronn M, Wischhusen J, Häusler SFM. Adenosine-generating ovarian cancer cells attract myeloid cells which differentiate into adenosine-generating tumor associated macrophages - a self-amplifying, CD39- and CD73-dependent mechanism for tumor immune escape. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2016;4:49. doi: [10.1186/s40425-016-0154-9](https://doi.org/10.1186/s40425-016-0154-9)
59. Rickard BP, Conrad AJ, Sorrin AJ, Ruhi MK, Reader JC, Huang SA, Franco W, Scarcelli G, Polacheck WJ, Roque DM, Del Carmen MG, Huang HC, Demirci U, Rizvi I. Malignant ascites in ovarian cancer: cellular, acellular, and biophysical determinants of molecular characteristics and therapy response. *Cancers (Basel)*. 2021;13(17):4318. doi: [10.3390/cancers13174318](https://doi.org/10.3390/cancers13174318)

**Информация об авторах:**

**Казакова Анна Дмитриевна** – магистр автономной магистерской программы «Трансляционные химические и биомедицинские технологии»; лаборант лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, Научно-исследовательский институт биологии и биофизики, Национальный исследовательский Томский государственный университет (Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36).

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0194-6677>

E-mail: [a.kazakova99@mail.ru](mailto:a.kazakova99@mail.ru)

**Ракина Милица Александровна** – магистр автономной магистерской программы «Трансляционные химические и биомедицинские технологии»; лаборант лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, Научно-исследовательский институт биологии и биофизики, Национальный исследовательский Томский государственный университет (Россия, 634050, г. Томск, пр. Ленина, 36).

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8334-7445>

E-mail: [militsarakina@mail.ru](mailto:militsarakina@mail.ru)

**Ларионова Ирина Валерьевна** – канд. мед. наук, с.н.с. лаборатории трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, Научно-исследовательский институт биологии и биофизики, Томский государственный университет (Россия, 660050, г. Томск, пр. Ленина, 36); с.н.с. лаборатории биологии опухолевой прогрессии, Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН (Россия, 634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5).

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-5758-7330>

E-mail: [larionova0903irina@mail.ru](mailto:larionova0903irina@mail.ru)

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.*

***Information about the authors:***

**Kazakova Anna D**, Masters Student of “Translational chemical and biomedical technologies” program; Laboratory Assistant, Laboratory of Translational Cellular and Molecular Biomedicine, Tomsk State University, 36 Lenina Ave., Tomsk 634050, Russian Federation.

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0003-0194-6677>

E-mail: [a.kazakova99@mail.ru](mailto:a.kazakova99@mail.ru)

**Rakina Militsa A**, Masters Student of “Translational chemical and biomedical technologies” program; Laboratory Assistant, Laboratory of Translational Cellular and Molecular Biomedicine, Tomsk State University, 36 Lenina Ave., Tomsk 634050, Tomsk, Russian Federation.

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-8334-7445>

E-mail: [militsarakina@mail.ru](mailto:militsarakina@mail.ru)

**Larionova Irina V**, Cand. Sci. (Medicine), Senior Researcher, Laboratory of Translational Cellular and Molecular Biomedicine, Tomsk State University, 36 Lenina Ave., Tomsk 634050, Russian Federation; Senior Researcher, Laboratory of Cancer Progression Biology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, 5 Kooperativny Str., Tomsk 634009, Russian Federation.

ORCID iD: <https://orcid.org/0000-0001-5758-7330>

E-mail: [larionova0903irina@mail.ru](mailto:larionova0903irina@mail.ru)

***The Authors declare no conflict of interest.***

*Поступила в редакцию 15.02.2022 г.; повторно 25.04.2022 г.;  
принята 27.04.2022 г.; опубликована 20.05.2022 г.*

*Received 15 February 2022; Revised 25 April 2022;  
Accepted 27 April 2022; Published 20 May 2022.*