



# МОЛЕКУЛЯРНЫЙ КОД МОРФОГЕНЕЗА: КАК ГЕНОМИКА ВОЗВРАЩАЕТ ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ МОРФОЛОГИИ РОЛЬ ИНТЕГРАТОРА В ОНКОГЕНЕЗЕ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЯИЧНИКОВ



Вотинцев А.А., Биктимиров Т.Р., Rogozina A.A., Сазонова Н.А.  
БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия» (г. Ханты-Мансийск)

## АКТУАЛЬНОСТЬ

**Эпителиальные новообразования яичников** – гетерогенная группа заболеваний, характеризующихся вариабельностью клинического течения, молекулярного профиля и ответа на терапию. Несмотря на совершенствование хирургической техники и внедрение таргетных препаратов и гормонотерапии, пятилетняя выживаемость при распространенных стадиях злокачественных неоплазий яичника остается низкой, не превышая 30-40%.  
**Критическая проблема онкогинекологии** – поздняя диагностика злокачественных овариальных новообразований (III-IV стадии), когда опухолевая прогрессия манифестирует канцероматозом брюшины и отдаленными метастазами, что обусловлено недостаточной изученностью ранних этапов морфогенеза данных опухолей.  
Представления о клеточных и тканевых предшественниках эпителиальных новообразований женской гонады неоднократно претерпевали кардинальные изменения. Исторически сложилось несколько подходов к пониманию происхождения этих опухолей:

**Дуалистическая модель**

**Kurman R.J.**  
**Критика теории:**

- не учитывает тканевые, паракринные и эндокринные механизмы регуляции тканевой и клеточной дифференцировки новообразований;
- не обозначает условий процесса опухолевой метастазии в неопластическом узле;
- не обозначает условий активации последующих этапов опухолевой прогрессии
- не учитывает взаимосвязь пролиферативных процессов в трубе и имплантантов на поверхности яичника с выработкой интимюллерова гормона

**ДИЗОНТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ**

«...необходимо считаться с возможностью того, что разница в тонкой структуре и в формах функции эпителиев трубчатно-кистозных образований яичника в какой-то части отражает не разный гистогенез отдельных их форм, а разное функциональное состояние одной и той же ткани или тканей, находящаяся в ближайшем эмбриогенетическом родстве»  
**Михаил Фёдорович Глазунов (31.10.1896 – 11.11.1967)**

«Качество морфологической диагностики – ключевой фактор успеха в борьбе с раком яичников, точная гистологическая верификация – это фундамент для всего дальнейшего лечения»  
**Дмитрий Иванович Головин 09.08.1918 – 21.12.1981**

«Развитие эпителиальный новообразований яичника представляет собой отражение дивергентного морфогенеза тканевых производных Мюллерова протока, но не в то время и не в том месте»  
**Вотинцев Алексей Александрович**

Происхождение всех эпителиальных опухолей яичников **единообразное** – из **герминативных (герминогенных) кист-включений**.  
**Александр Евдокимович Колосов род. 19.01.1939**

**Теория непрерывающейся овуляции (теория целомического эпителия)**

**Fathalla M.F., 1971**

**Критика теории:**

- мезотелий органов малого таза практически не имеет ничего общего с малигнизировавшимся эпителием при раке яичников, что подтверждается наличием таких молекулярно-генетических маркеров, как HOXA и PAX8, в опухолевой ткани при их полном отсутствии в эпителии здорового яичника;
- герминальный мезотелий поверхности яичника значительно отличается по многим, особенно по молекулярно-генетическим, параметрам от нормального Мюллерова эпителия

Долгое время доминировавшая линейная модель канцерогенеза предполагала последовательную малигнизацию в одних концепциях мезотелия поверхности яичника, в других теориях – мюллеровых кист-включений. Однако накопление молекулярно-генетических данных выявило несостоятельность этой парадигмы, продемонстрировав принципиальные различия мутационных профилей между гистологическими типами опухолей. В фундаментальной онкоморфологии назрела необходимость синтеза классической морфологии и геномных технологий. Но, понимание морфогенеза опухолей женских гонад больше не должно сводиться к каталогизации мутаций – новый подход требует интеграции данных о дисрегуляции эмбриональных сигнальных путей, динамической внутриопухолевой гетерогенности и сложном взаимодействии с микросредой.

## ЦЕЛЬ

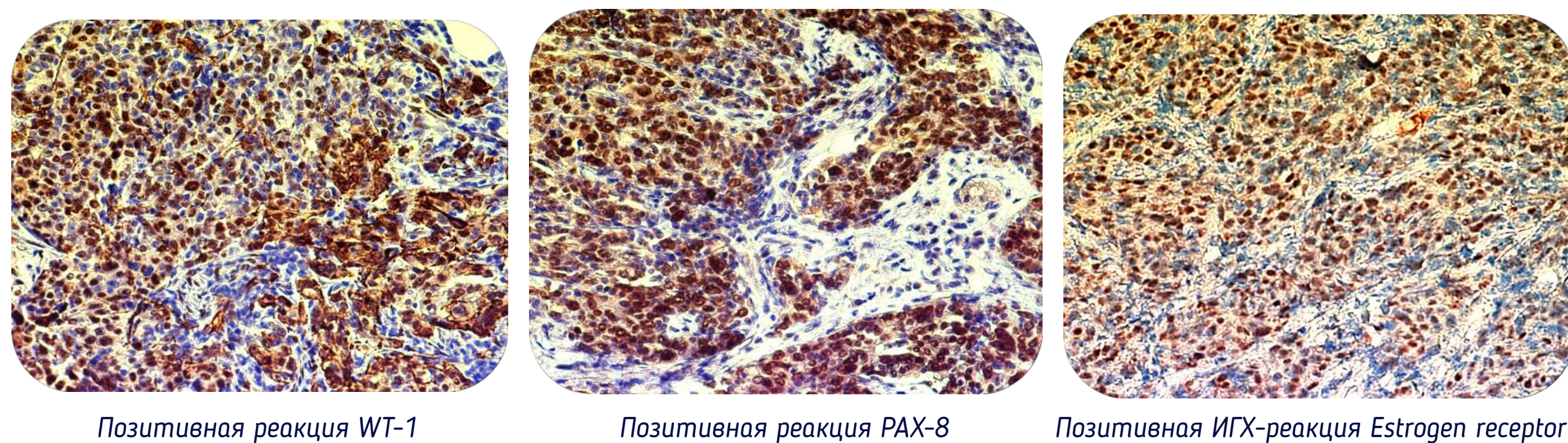
Провести комплексный анализ морфологических и молекулярно-генетических характеристик основных гистогенетических вариантов эпителиальных новообразований яичника **для построения интегративной модели их морфогенеза.**

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

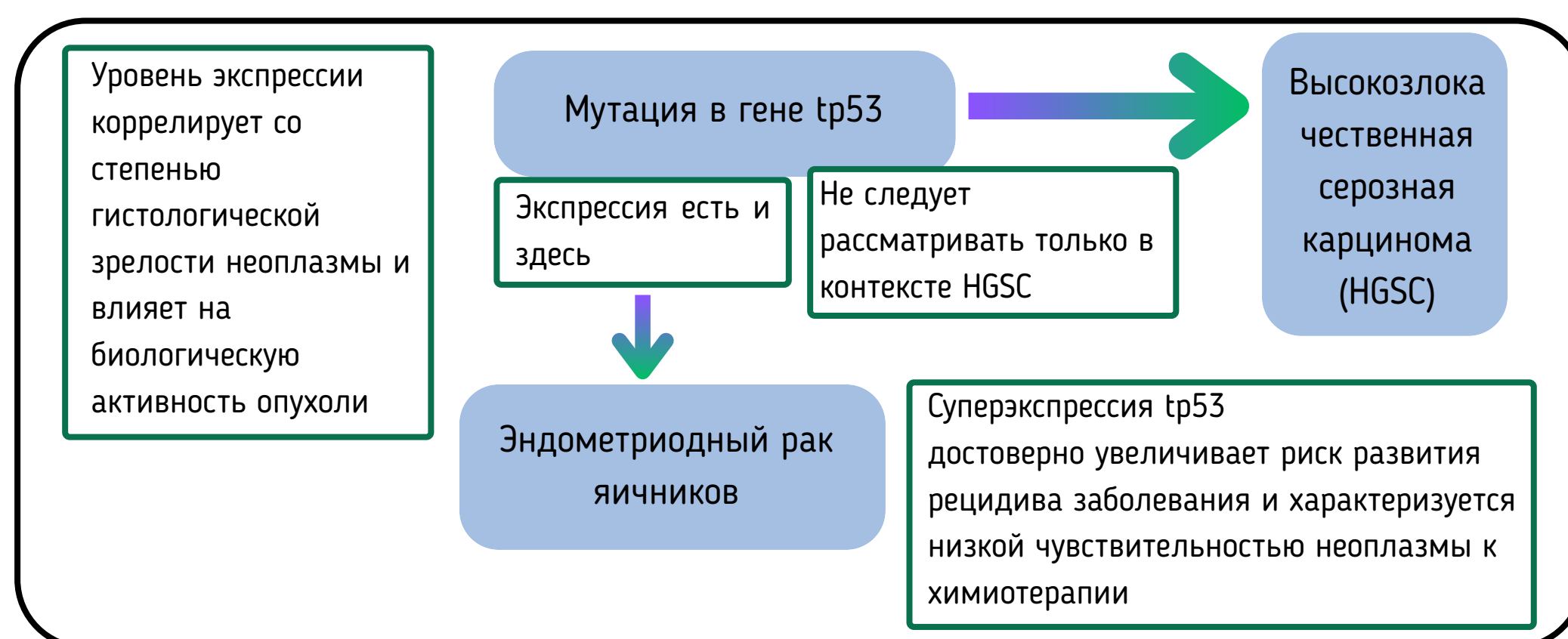
**Материалом** послужил операционный материал 300 наблюдений эпителиальных неоплазий яичника различных гистогенетических вариантов. Применены **методы** световой микроскопии, ИГХ исследование (включая оценку экспрессии p53, ARID1A, β-катенина), плоидометрии и цитоморфометрии. Проведен **систематический анализ литературы** баз данных PubMed, Scopus, Web of Science (2000-2025 гг.) с фокусом на данные секвенирования нового поколения (NGS) и концепцию дуалистической модели канцерогенеза.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Выявлена необходимость фундаментального пересмотра имеющихся теорий происхождения и морфогенеза эпителиальных опухолей яичника. Для серьезных новообразований высокой степени злокачественности подтверждена модель «скачкообразного» канцерогенеза из интраэпителиальной карциномы маточной трубы с драйверной мутацией TP53 и высокой генетической нестабильностью.



В то же время, результатами собственных исследований показано, что мутацию TP53 не следует рассматривать однозначно и только в контексте серозного рака, поскольку экспрессия tp53 обнаруживается как в клетках серозного, так и эндометриодного рака яичников, коррелируя с худшим прогнозом и риском рецидива.



Молекулярный путь онкогенеза для некоторых вариантов карцином яичника

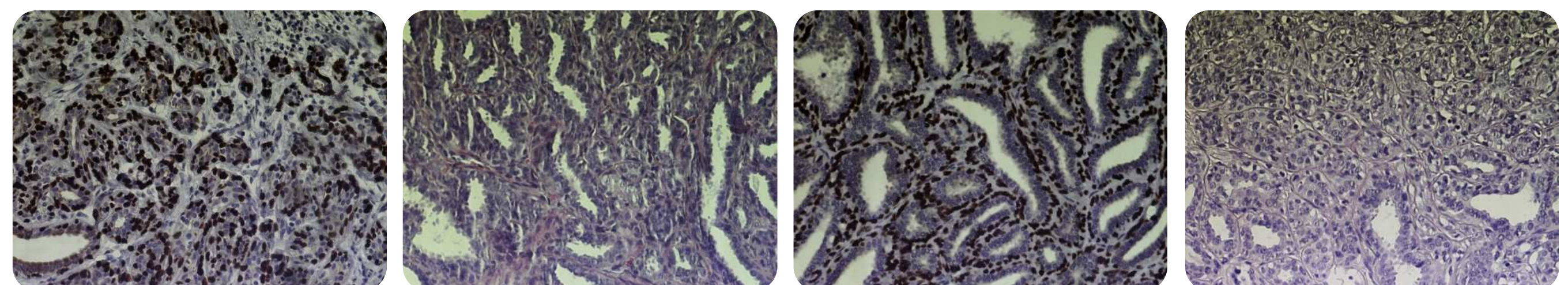
Одновременно с этим, серьезные карциномы низкой степени, а также эндометриодные и светлоклеточные карциномы зачастую демонстрируют признаки линейной прогрессии из пограничных опухолей или эндометриодных гетеротопий, характеризуюсь мутациями KRAS, BRAF, ARID1A, PTEN и относительной геномной стабильностью. Выявленная корреляция экспрессии p53 со степенью зрелости опухоли (а не только с гистологическим типом) указывает на универсальность этого маркера как индикатора биологической агрессивности.

Таблица 1. Ключевые морфологические и молекулярные особенности основных гистогенетических вариантов злокачественных эпителиальных овариальных неоплазий

| Гистогенетический вариант | Молекулярно-генетический вариант   | Наиболее часто выявляемые мутации  | Уровень генетической нестабильности | Модель онкогенеза | Предполагаемый тканевой предшественник  |
|---------------------------|--|--|-------------------------------------|-------------------|---|
| Серозный                  | Серозная карцинома высокой степени злокачественности (HGSC)              | TP53 (до 96%), BRCA1/2 (до 20%), CCNE1 (амплификация), RB1 (потеря)                            | высокий                             | Скачкообразная    | Эпителий фимбрий маточной трубы (STIC)  |
|                           | Серозная карцинома низкой степени злокачественности (LGSC)               | KRAS, BRAF, ERBB2; TP53 мутации редки  | низкий                              | Линейная          | Кортикальные кисты-включения (Mullerian inclusions), эпителий поверхности яичника?            |
| Эндометриодный            | Эндометриодная карцинома (высоко-, умеренно-, низко- дифференцированная) | TP53 (до 40%), CTNNB1 (β-катенин), ARID1A, PTEN, PIK3CA; микросателлитная нестабильность (MSI) | Умеренный/низкий                    | Линейная          | Эндометриодные гетеротопии (эндометриоз), Кортикальные кисты-включения (Mullerian inclusions) |
| Мужской                   | Эндометриодная карцинома (высоко-, умеренно-, низко- дифференцированная) | KRAS, HER2 амплификация; TP53 и BRCA мутации редки   | низкий                              | Линейная          | Эндометриодные гетеротопии (эндометриоз), Кортикальные кисты-включения (Mullerian inclusions) |
| Светлоклеточный           | Эндометриодная карцинома (высоко-, умеренно-, низко- дифференцированная) | ARID1A, PIK3CA, PPP2R1A; MSI в подмножестве  | низкий                              | Линейная          | Эндометриодные гетеротопии (эндометриоз), Кортикальные кисты-включения (Mullerian inclusions) |

## Выявленные закономерности

Паренхиму эпителиальных опухолей яичника следует рассматривать с тех же позиций, что и обычную ткань организма человека в период её эмбрионального или постнатального морфогенеза



## ВЫВОДЫ

- Молекулярно-генетические данные не отменяют, а верифицируют и углубляют фундаментальные морфологические классификации, доказывая существование принципиально разных путей онкогенеза для различных гистотипов овариальных неоплазм:
  - в основе морфогенеза эпителиальных опухолей яичника лежит патологическая реактивация эволюционно-консервативных молекулярных программ, участвующих в гисто- и органогенезе Мюллеровых протоков, постовуляторной репарации ткани яичника и коммитировании клеток-предшественниц («дивергентный гистогенез не в то время и не в том месте»);
  - морфогенез эпителиальных новообразований женской гонады – это не просто линейный процесс трансформации, а динамическая эволюция множества клонов в пространстве и времени под воздействием микроокружения и, возможно, проводимой терапии;
  - гистологические особенности и биологическая агрессивность эпителиальных овариальных новообразований являются результатом интеграции двух факторов: дисрегуляции эмбриональных программ и специфических генетических повреждений;
  - степень дифференцировки клеток при эпителиальных неоплазиях яичника определяется не столько спектром спонтанных мутаций онкогенов, сколько соотношением дифференцированных и недифференцированных (стволовых) элементов в опухолевой популяции (т.е. уровнем «эмбрионализации» ткани).
- Фундаментальная морфология обретает новый смысл в качестве интегратора геномной информации, позволяя интерпретировать молекулярные находки в контексте конкретного морфогенеза.
- Современный морфологический анализ эпителиальных новообразований яичников направлен на выявление морфологических проявлений молекулярных нарушений, что открывает перспективы для стратификации рисков и персонализированной терапии.

## ЛИТЕРАТУРА

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. (ред.). Злокачественные новообразования в России в 2023 году (заболеваемость и смертность). Москва: Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии Минздрава России, 2024. 276 с.
- Опухоли яичников (морфология, гистогенез, вопросы патогенеза) / М. Ф. Глазунов. – 2-е изд., перераб. и доп. – Л.: Медгиз, 1961. – 336 с.: ил.
- Auersperg N. The origin of ovarian cancers: hypotheses and controversies // Frontiers in Bioscience (Scholar Edition). 2013. Vol. 5. P. 709-719.
- Banet N., Kurman R.J. Two types of ovarian cortical inclusion cysts: proposed origin and possible role in ovarian serous carcinogenesis // International Journal of Gynecological Pathology. 2015. Vol. 34, No 1. P.3-8.
- Dubeau L. The cell of origin of ovarian epithelial tumours // Lancet Oncology. 2008. Vol. 9, No 12. P. 1191-1197.
- Fathalla M.F. Incessant ovulation—a factor in ovarian neoplasia? // The Lancet. 1971. Vol. 298, No 7716. P. 163.
- Kurman R.J., Shih I.M. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised, and Expanded // The American Journal of Pathology. 2016. Vol. 186, No 4. P. 733-747.

## КОНТАКТЫ

Вотинцев Алексей Александрович, e-mail [aa.votincev@hmgma.ru](mailto:aa.votincev@hmgma.ru)