

АКУШЕРСТВО ГИНЕКОЛОГИЯ РЕПРОДУКЦИЯ

Включен в перечень ведущих
рецензируемых журналов и изданий ВАК

2025 • том 19 • № 6



OBSTETRICS, GYNECOLOGY AND REPRODUCTION

2025 Vol. 19 № 6

<https://gynecology.su>



Внеклеточные везикулы в диагностике и прогнозировании злокачественных новообразований женской репродуктивной системы: современные данные и перспективы

А.О. Щербачева¹, Д.М. Сибирцев², Н.Н. Савин³, Я.В. Румянцева⁴,
А.Е. Бражкина⁴, В.М. Качалова⁵, А.В. Мамай⁶, Д.Д. Типтева⁷, Ю.В. Хитрина⁷,
Н.Г. Жуков⁸, Р.А. Изотов⁹, Э.Р. Юлдашева⁷, Я.А. Анохина⁴

¹ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, 305041 Курск, ул. Карла Маркса, д. 3;

²ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения
Российской Федерации; Россия, 400066 Волгоград, площадь Павших Борцов, д. 1;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, д. 1;

⁴ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, 344022 Ростов-на-Дону, Нахичеванский переулок, д. 29;

⁵ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет имени Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения
Российской Федерации; Россия, 394036 Воронеж, Студенческая ул., д. 10;

⁶ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского»;
Россия, 295007 Симферополь, проспект Академика Вернадского, д. 4;

⁷ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации;
Россия, 450008 Уфа, ул. Ленина, д. 3;

⁸ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения
Российской Федерации; Россия, 362019 Республика Северная Осетия-Алания, Владикавказ, Пушкинская ул., д. 40;

⁹ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации; Россия, 191015 Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41

Для контактов: Алина Олеговна Щербачева, e-mail: shherbacheva022@gmail.com

Резюме

Злокачественные новообразования женской репродуктивной системы остаются серьезной проблемой глобального здравоохранения, занимая одно из ведущих мест в структуре онкологической заболеваемости и смертности среди женщин. Несмотря на достижения в области онкогинекологии, ранняя диагностика и прогнозирование исходов заболевания по-прежнему представляют значительные трудности. В последние годы внеклеточные везикулы (ВВ), включая экзосомы, микровезикулы и апоптотические тельца, привлекли внимание исследователей как важные посредники межклеточной коммуникации и носители биологически активных молекул. ВВ транспортируют миРНК, длинные некодирующие РНК, белки и другие молекулы, влияющие на ключевые процессы онкогенеза, такие как пролиферация, ангиогенез, метастазирование и развитие химиорезистентности. В обзоре представлены актуальные данные о роли ВВ в патогенезе и прогрессировании рака шейки матки, эндометрия и яичников. Рассмотрены диагностические и прогностические возможности биомолекулярных компонентов ВВ, продемонстрированы результаты доклинических и клинических исследований, подчеркивающие потенциал этих биомаркеров.

Обсуждаются перспективы применения ВВ в клинической практике, включая вызовы стандартизации методик и необходимость мультицентровых исследований для подтверждения их клинической ценности. Также отмечена важность интеграции омиксных технологий и биоинформационных подходов для более точной стратификации пациенток и персонализации терапии.

Ключевые слова: внеклеточные везикулы, ВВ, экзосомы, гинекологические опухоли, рак шейки матки, рак эндометрия, рак яичников, биомаркеры, миРНК, длинные некодирующие РНК, диагностика, прогнозирование, онкогинекология

Для цитирования: Щербачева А.О., Сибирцев Д.М., Савин Н.Н., Румянцева Я.В., Бражкина А.Е., Качалова В.М., Мамай А.В., Типтева Д.Д., Хитрина Ю.В., Жуков Н.Г., Изотов Р.А., Юлдашева Э.Р., Анохина Я.А. Внеклеточные везикулы в диагностике и прогнозировании злокачественных новообразований женской репродуктивной системы: современные данные и перспективы. *Акушерство, Гинекология и Репродукция*. 2025;19(6):942–965. <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.641>.

Extracellular vesicles in diagnostics and prognosis of malignant neoplasms of the female reproductive system: current data and future perspectives

Alina O. Sherbacheva¹, Dmitriy M. Sibirtsev², Nikita N. Savin³, Yana V. Rumyantseva⁴, Anastasia E. Brazhkina⁴, Victoria M. Kachalova⁵, Alina V. Mamay⁶, Darya D. Tipteva⁷, Yulia V. Khitrina⁷, Nikita G. Zhukov⁸, Rodion A. Izotov⁹, Elvina R. Yuldasheva⁷, Yana A. Anokhina⁴

¹Kursk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Karl Marx Str., Kursk 305041, Russia;

²Volgograd State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;
1 Pavshikh Bortsov Square, Volgograd 400066, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;
1 Ostrovityanova Str., Moscow 117513, Russia;

⁴Rostov State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;
29 Nakhichevansky Lane, Rostov-on-Don 344022, Russia;

⁵Burdenko Voronezh State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;
10 Studentcheskaya Str., Voronezh 394036, Russia;

⁶Vernadsky Crimean Federal University; 4 Academician Vernadsky Avenue, Simferopol 295007, Russia;

⁷Bashkir State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation; 3 Lenin Str., Ufa 450008, Russia;

⁸North Ossetian State Medical Academy, Ministry of Health of the Russian Federation;
40 Pushkinskaya Str., Vladikavkaz, Republic of North Ossetia–Alania 362019, Russia;

⁹Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation;
41 Kirochnaya Str., Saint Petersburg 191015, Russia

Corresponding author: Alina O. Sherbacheva, e-mail: shherbacheva022@gmail.com

Abstract

Malignant neoplasms of the female reproductive system remain a significant global health concern, ranking among the leading causes of cancer incidence and mortality in women. Despite advances in the field of gynecologic oncology, early diagnosis and prognosis of such diseases continue to pose substantial challenges. In recent years, extracellular vesicles (EVs), including exosomes, microvesicles, and apoptotic bodies, have been increasingly attracted attention as key mediators of intercellular communication and carriers of biologically active molecules. EVs transport microRNAs, long non-coding RNAs, proteins, and other molecules that influence critical carcinogenic processes such as proliferation, angiogenesis, metastasis, and the development of chemoresistance. This review summarizes current data on the EVs role in the pathogenesis and progression of cervical, endometrial, and ovarian cancers. The diagnostic and prognostic potential of EV-associated biomolecular components is examined, with evidence from preclinical and clinical studies highlighting their promise as biomarkers. The review also discusses the prospects for clinical application of EVs, emphasizing the challenges of methodological standardization and the need for multicenter studies to validate their clinical utility. Additionally, the

importance of integrating omics technologies and bioinformatics approaches is underscored as essential for improving patient stratification and advancing personalized therapy.

Keywords: extracellular vesicles, EVs, exosomes, gynecological cancers, cervical cancer, endometrial cancer, ovarian cancer, biomarkers, microRNAs, long non-coding RNAs, diagnosis, prognosis, gynecologic oncology

For citation: Sherbacheva A.O., Sibirtsev D.M., Savin N.N., Rumyantseva Ya.V., Brazhkina A.E., Kachalova V.M., Mamay A.V., Tipteva D.D., Khitrina Yu.V., Zhukov N.G., Izotov R.A., Yuldasheva E.R., Anokhina Ya.A. Extracellular vesicles in diagnostics and prognosis of malignant neoplasms of the female reproductive system: current data and future perspectives. *Akusherstvo, Ginekologiya i Reprodukcia = Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2025;19(6):942–965. (In Russ.). <https://doi.org/10.17749/2313-7347/ob.gyn.rep.2025.641>.

Основные моменты

Что уже известно об этой теме?

- Внеклеточные везикулы (ВВ) играют ключевую роль в межклеточной коммуникации и участвуют в регуляции роста и метастазировании опухолей.
- ВВ переносят биологически активные молекулы, включая микроРНК, и белки, влияющие на ангиогенез, пролиферацию и химиорезистентность.
- Современные исследования подчеркивают потенциал ВВ как диагностических и прогностических биомаркеров при гинекологических раковых заболеваниях, включая рак шейки матки, эндометрия и яичников.

Что нового дает статья?

- Экзосомальные микроРНК-21 – miR-200b и miR-200c ассоциированы с низкой выживаемостью при злокачественных новообразованиях женской репродуктивной системы.
- Белок LGALS3BP в экзосомах связан с ангиогенезом и прогрессированием рака эндометрия; высокие уровни коррелируют с метастазами и худшими исходами.
- МикроРНК и длинные некодирующие РНК в экзосомах ассоциируются с прогрессированием, метастазированием и ответом на терапию гинекологических опухолей.

Как это может повлиять на клиническую практику в обозримом будущем?

- Внедрение экзосомальных биомаркеров позволит улучшить раннюю диагностику и мониторинг рецидивов гинекологических опухолей.
- Использование экзосомальных профилей обеспечит более точную стратификацию пациенток и индивидуализацию схем лечения.
- Неинвазивные методы на основе анализа экзосом повысят доступность скрининга и уменьшат необходимость инвазивных процедур.

Введение / Introduction

Злокачественные новообразования (ЗНО) органов женской репродуктивной системы, в частности, рак шейки матки (РШМ), рак эндометрия (РЭ) и рак яичников (РЯ) остаются ведущими причинами онкологической заболеваемости и смертности среди женщин в России и в мире [1, 2]. За последнее десятилетие в РФ наблюдается рост заболеваемости: РЭ – на 35 %, РЯ – на 24,7 %, РШМ – на 12,6 %. Особенно тревожна тенденция к «омоложению» патологии – увеличению частоты выявления опухолей у женщин в возрасте 21–36 лет [3–5].

Highlights

What is already known about this subject?

- Extracellular vesicles (EVs) play a key role in intercellular communication and are involved in the regulation of tumor growth and metastasis.
- EVs carry biologically active molecules, including microRNAs and proteins that influence angiogenesis, proliferation, and chemoresistance.
- Current research highlights EVs potential as diagnostic and prognostic biomarkers in gynecologic cancers, including cervical, endometrial and ovarian cancers.

What are the new findings?

- Exosomal microRNAs-21 – miR-200b, and miR-200c are associated with low survival in malignancies of the female reproductive system.
- The LGALS3BP protein in exosomes is associated with angiogenesis and progression of endometrial cancer; its high levels correlate with metastases and worse outcomes.
- MicroRNAs and long non-coding RNAs in exosomes are associated with the progression, metastasis, and response to gynecological tumor therapy.

How might it impact on clinical practice in the foreseeable future?

- The introduction of exosomal biomarkers will improve early diagnosis and monitoring of gynecological tumor recurrence.
- The use of exosomal profiles will ensure more accurate patient stratification and individualization of treatment regimens.
- Non-invasive methods based on exosome analysis will increase screening availability and reduce a need for invasive procedures.

На этом фоне особое внимание привлекают внеклеточные везикулы (ВВ) – микроструктуры, включающие экзосомы, микровезикулы и апоптотические тельца. Они играют ключевую роль в межклеточной коммуникации и переносят биологически активные молекулы – микроРНК (miR), длинные некодирующие РНК (англ. long non-coding RNAs, lncRNAs), белки, липиды и фрагменты ДНК [6–9]. Благодаря высокой стабильности в биологических жидкостях и специфичности к клеткам происхождения, ВВ рассматриваются как ценные носители диагностической и прогностической информации.

В гинекологической онкологии ВВ исследуются в качестве неинвазивных биомаркеров, средств мо-

ниторинга лечения и систем доставки противоопухолевых препаратов. Однако, несмотря на обнадеживающие результаты доклинических и первых клинических исследований, требуется стандартизация методов выделения ВВ, унификация аналитических подходов и проведение крупных мультицентровых исследований. В настоящем обзоре на основании данных литературы (доклинические и клинические исследования) анализируется роль ВВ в патофизиологии, диагностике и прогнозировании течения РШМ, РЭ и РЯ.

Внеклеточные везикулы при раке шейки матки / Extracellular vesicles in cervical cancer

Диагностика / Diagnostics

Одним из приоритетных направлений в поиске неинвазивных диагностических решений при РШМ является исследование ВВ, содержащих молекулы не кодирующей РНК, такие как микроРНК (miR) и IncRNA. В рамках одного из клинических исследований, включавшего секвенирование экзосомальных микроРНК (англ. exosomal microRNA, exomiR) в образцах плазмы у женщин с РШМ, цервикальной интраэпителиальной неоплазией (англ. cervical intraepithelial neoplasia, CIN) и у здоровых добровольцев, была выявлена диагностически значимая панель из 8 miR: let-7a-3p, let-7d-3p, miR-30d-5p, miR-144-5p, miR-182-5p, miR-183-5p, miR-215-5p и miR-4443. Эти молекулы позволяли с высокой точностью дифференцировать CIN II+ от CIN I и нормального эпителия, при этом значение площади под кривой (англ. area under curve, AUC) ROC-анализа составило 0,992 [10]. Пути, связанные с функцией указанных miR, включали ключевые сигнальные каскады, контролирующие онкогенез. Особенно информативной оказалась комбинация let-7d-3p и miR-30d-5p, обеспечившая диагностическую точность с AUC = 0,828 при разграничении CIN II+ и менее выраженных патологий.

Также установлено, что miR-125a-5p, обладающая способностью индуцировать апоптоз через активацию сигнального пути p53 [11] и ингибировать пролиферативную и метастатическую активность опухолевых клеток [12], обнаруживается в существенно меньших количествах в экзосомах, выделенных из плазмы пациенток с РШМ, по сравнению с контрольной группой [13]. Напротив, уровни miR-21 и miR-146a, известных активаторов клеточной пролиферации [14, 15], повышенны в цервикоагинальных ВВ пациенток с РШМ по сравнению как с ВПЧ-инфицированными, так и с ВПЧ-негативными здоровыми женщинами [16]. Эти данные свидетельствуют о возможной роли вирусной инфекции в инициации патологической экспрессии микроРНК.

Особый интерес также представляет экспрессия IncRNAs, включая HOTAIR (англ. HOX transcript antisense intergenic RNA; транскрипт антисенс-РНК

в межгенном регионе комплекса HOX), MALAT1 (англ. metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1; транскрипт, ассоциированный с метастазами при adenокарциноме легких) и MEG3 (англ. maternally expressed gene 3; ген, экспрессируемый по материнской линии 3), которая значимо варьировалась в экзосомах цервикоагинального лаважа женщин с РШМ в сравнении с контрольной группой без онкологической патологии [17]. Различия в экспрессии указанных IncRNAs также выявлены между ВПЧ-позитивными и ВПЧ-негативными контрольными субъектами, что подтверждает их связь с патогенезом РШМ [17]. Эти РНК ранее демонстрировали участие в пролиферации, инвазии и метастазировании опухолевых клеток шейки матки, а также коррелировали с клинико-прогностическими характеристиками заболевания [18–20].

Среди белковых компонентов ВВ наиболее изученным является Wnt2B (англ. wingless-type MMTV integration site family, member 2B) – элемент сигнального каскада Wnt (англ. wingless-type MMTV integration site family), играющий важную роль в ремоделировании опухолевой микросреды. В pilotном исследовании сравнение уровней экзосомального и растворимого Wnt2B в сыворотке 8 пациенток с РМЖ со стадиями опухолевого процесса по классификации Международной федерации акушеров и гинекологов (англ. International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) FIGO I–II и у 4 здоровых добровольцев показало выраженное повышение его содержания в экзосомах [21]. В аналогичных условиях у больных РШМ также отмечалось значительное увеличение концентрации как экзосомального, так и неэкзосомального Wnt2B, однако экзосомальная фракция демонстрировала более чем двукратное преимущество. Кроме того, воздействие экзосом от пациенток с РШМ на фибробласти индуцировало экспрессию маркеров, ассоциированных с опухолевыми фибробластами, что подтверждает их участие в модификации микроокружения опухоли [21].

Совокупные данные подчеркивают перспективность использования ВВ в качестве биомаркеров для раннего выявления РШМ, а также для стратификации предраковых состояний (табл. 1). Тем не менее требуется дальнейшая валидация полученных результатов в многоцентровых и популяционно репрезентативных исследованиях с целью их внедрения в клиническую практику.

Прогностическая значимость / Prognostic significance

Современные исследования подтверждают высокую прогностическую ценность экзосомальных miR у пациенток с РШМ, в том числе после конкомитантной химиолучевой терапии (КХТ). В одном исследовании выявлено 9 miR с AUC > 0,68 (включая miR-148a-5p, miR-1915-3p, miR-200c-3p и др.), позволяющих надежно стратифицировать пациенток по риску рецидива. Расчетный индекс риска на основе профиля miR ока-

Таблица 1. Клинические исследования биомаркеров на основе внеклеточных везикул при раке шейки матки (РШМ).

Table 1. Clinical studies of extracellular vesicle-based biomarkers in cervical cancer (CC).

| Биомаркер / молекула Biomarker / molecule | Материал исследования Sample material | Метод Method | Группы сравнения Comparison groups | Клиническая значимость Clinical significance | Источник Reference |
|--|---|---|---|---|-----------------------|
| miR (let-7a-3p, let-7d-3p, miR-30d-5p, etc.) | Плазма крови Blood plasma | Секвенирование exomiR exomiR sequencing | CIN II+, CIN I, здоровые доноры CIN II+, CIN I, healthy donors | AUC до 0,992 – высокая чувствительность и специфичность AUC up to 0.992 – high sensitivity and specificity | [10] |
| miR-125a-5p | Экзосомы плазмы крови Blood plasma exosomes | Количественный анализ (qPCR) Quantitative analysis (qPCR) | Пациентки с РМЖ и здоровые BC patients and healthy controls | Снижение уровня при РМЖ – возможный биомаркер апоптоза Decrease in BC – potential apoptosis biomarker | [11–13] |
| miR-21, miR-146a | Цервикоагинальный лаваж Cervicovaginal lavage | ПЦР, анализ уровня экспрессии PCR, expression level analysis | РШМ, ВПЧ+, ВПЧ – здоровые женщины CC, HPV+, HPV – healthy women | Повышение при РШМ – ассоциация с ВПЧ-инфекцией Increase in CC – associated with HPV infection | [14–16] |
| lncRNA (HOTAIR, MALAT1, MEG3) | Экзосомы цервикоагинального лаважа Exosomes from cervicovaginal lavage | Анализ экспрессии lncRNA lncRNA expression analysis | РШМ, ВПЧ+, ВПЧ – контроль CC, HPV+, HPV – controls | Дифференциальная экспрессия – возможная прогностическая роль Differential expression – potential prognostic role | [17–20] |
| Wnt2B | Сыворотка крови Blood serum | Сравнительный анализ уровня белка в экзосомах и сыворотке Comparative protein level analysis in exosomes and serum | РШМ, РМЖ (FIGO I–II), здоровые CC, BC (FIGO I–II), healthy controls | Повышение уровня Wnt2B – вовлеченность в микросреду опухоли Increased Wnt2B levels – involvement in tumor microenvironment | [21] |

Примечание: miR – микроРНК; exomiR – экзосомальные микроРНК; CIN – цервикальная интраэпителиальная неоплазия; AUC – площадь под кривой; ПЦР – полимеразная цепная реакция; lncRNA – длинные некодирующие РНК; РМЖ – рак молочной железы; ВПЧ – вирус папилломы человека; FIGO – Международная федерация акушеров и гинекологов; Wnt2B – семейство высококонсервативных секрециируемых сигнальных факторов сайта интеграции MMTV бескрылого типа, участник 2B.

Note: miR – microRNA; exomiR – exosomal microRNA; CIN – cervical intraepithelial neoplasia; AUC – area under curve; PCR – polymerase chain reaction; lncRNA – long non-coding RNA; BC – breast cancer; HPV – human papillomavirus; FIGO – International Federation of Obstetricians and Gynecologists; Wnt2B – wingless-type MMTV integration site family, member 2B.

зался независимым прогностическим фактором (англ. disease-specific survival, DSS) [22].

miR-221-3p, мишенью которой является VASH1 (англ. vasohibin 1; вазогибин), подавляет лимфангиогенез. Ее уровень повышен у пациенток с плоскоклеточным РШМ и лимфоузловыми метастазами, положительно коррелирует с опухолевой экспрессией и активностью лимфангиогенеза и обратно – с уровнем VASH1 [23].

miR-1468-5p и miR-142-5p участвуют в формировании иммуносупрессивной микросреды. miR-1468-5p ассоциирована с инфильтрацией PD-1+ (англ. programmed cell death protein 1; белок программируемой клеточной смерти-1) CD8+ T-клеток и PD-L1+ (англ. programmed death-ligand 1; лиганд рецептора программируемой клеточной смерти-1) лимфоузлов, а также со снижением общей (англ. overall survival, OS) и безрецидивной (англ. disease free survival, DFS) выживаемости [24]. miR-142-5p активирует путь индоламин 2,3-диоксигеназы (англ. indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO), снижает функцию CD8+ T-кле-

ток и повышает соотношение кинуренин/триптофан (K:T) в сыворотке, особенно при III–IV стадиях по классификации FIGO [25].

Среди lncRNAs клинически значимыми являются DLX6-AS1 (англ. distal-less homeobox 6 antisense RNA 1; антисмысловая длинная некодирующая РНК, ассоциированная с геном *DLX6*) и EXOC7 (англ. exocyst complex component 7; компонент 7 экзоцитного комплекса). DLX6-AS1 повышена у пациенток с метастазами, низкой дифференцировкой и поздними стадиями FIGO и ассоциирована с низкой выживаемостью [26]. EXOC7 коррелирует со стадией заболевания и уровнем опухолевых маркеров – CYFRA21-1 (англ. cytokeratin fragment 21-1; цитокератиновый фрагмент 21-1), SCC (англ. squamous cell carcinoma antigen; антиген плоскоклеточной карциномы) и TPS (англ. tumor proportion score; индекс опухолевой экспрессии), а ее уровень меняется при рецидиве и лечении [27].

Белковый компонент BB Wnt7B (англ. wingless-type MMTV integration site family, member 7B; белок семей-

ства Wnt7B) также ассоциирован с инвазией в строму, лимфоваскулярной инвазией и лимфогенными метастазами. Его повышение связано с ухудшением OS и DFS. Построенная номограмма на основе уровня Wnt7B демонстрирует высокую прогностическую точность [28].

Таким образом, молекулярный профиль экзосом открывает новые возможности для стратификации риска, прогноза и динамического наблюдения за пациентками с РШМ в рамках персонализированной онкогинекологии (табл. 2).

Функциональная валидация *in vivo* и *in vitro* / *In vivo* and *in vitro* functional validation

Исследования *in vivo* и *in vitro* играют ключевую роль в валидации молекул, ассоциированных с ВВ, в пато-

генезе РШМ. Эти модели позволяют изучить молекулярные механизмы опухолевой прогрессии, инвазии и метастазирования.

В ксенотрансплантиционной мышной модели установлено повышение транскриптов ATF1 (англ. activating transcription factor 1; активирующий транскрипционный фактор 1), DNM3 (англ. dynamin 3; динамин 3), ATF3 (англ. activating transcription factor 3; активирующий транскрипционный фактор 3), PTEN (англ. phosphatase and tensin homolog; фосфатаза и тензин-гомолог) и RAS (англ. rat sarcoma viral oncogene; онкоген вируса саркомы крыс) более чем в 5 раз по сравнению с контролем. В модели рецидива также выявлены CTSE (англ. cathepsin E; катепсин E), ZEB1 (англ. zinc finger E-box binding homeobox 1; гомеобокс 1, связывающий E-box

Таблица 2. Прогностические биомаркеры внеклеточных везикул (ВВ) при раке шейки матки (РШМ).

Table 2. Extracellular vesicle (EVs)-related prognostic biomarkers in cervical cancer (CC).

| Биомаркер Biomarker | Тип молекулы Molecule type | Материал / источник Sample / source | Клиническое значение Clinical significance | Выборка Sample characteristics | Источник Reference |
|--|-------------------------------------|---|---|--|-----------------------|
| miR-148a-5p, miR-1915-3p, miR-3960, etc. | miR | Экзосомы плазмы крови Plasma-derived exosomes | Прогноз выживаемости после КХТ, AUC > 0,68 Survival prediction post-CCT, AUC > 0.68 | Пациентки с РШМ после КХТ Patients with CC post-CCT | [22] |
| miR-221-3p | miR | Экзосомы периферической крови Peripheral blood exosomes | Ассоциация с лимфогенным метастазированием, подавление VASH1 Association with lymphatic metastasis, VASH1 suppression | Пациентки с CSCC Patients with CSCC | [23] |
| miR-1468-5p | miR | Сыворотка крови Blood serum | Иммуносупрессия, инфильтрация PD-1+ CD8+ Т-клетками, снижение OS и DFS Immunosuppression, infiltration of PD-1+ CD8+ T cells, decreased OS and DFS | Пациентки с РШМ Patients with CC | [24] |
| miR-142-5p | miR | Сыворотка крови Blood serum | Корреляция с активностью IDO, стадией болезни, соотношением К:Т Correlation with IDO activity, disease stage, K:T ratio | Пациентки с CSCC (I–IV стадии) Patients with CSCC (stages I–IV) | [25] |
| DLX6-AS1 | lncRNA | Экзосомы сыворотки крови Serum-derived exosomes | Ассоциирован с метастатическим поражением лимфатических узлов, продвинутой стадией заболевания по FIGO и сниженной OS Associated with lymph node metastasis, advanced FIGO stage, and reduced OS | РШМ, CIN, контроль CC, CIN, control | [26] |
| EXOC7 | lncRNA | Экзосомы сыворотки крови Serum-derived exosomes | Связь со стадией FIGO, маркерами CYFRA21-1, TPS, SCC Linked to FIGO stage, markers CYFRA21-1, TPS, SCC | Пациентки с РШМ, контроль Patients with CC, control | [27] |
| Wnt7B | Белок Protein | Сыворотка крови (ВВ) Blood serum (EVs) | Инвазия, метастазирование, снижение OS и RFS Invasion, metastasis, decreased OS and RFS | Пациентки с РШМ 00Patients with CC | [28] |

Примечание: miR – микроРНК; КХТ – конкомитантная химиолучевая терапия; VASH1 – вазогибин-1; CSCC – плоскоклеточный рак шейки матки; CIN – цервикальная интраэпителиальная неоплазия; PD-1 – программируемые белки апоптоза 1; IDO – индоламин-2,3-диоксигеназа; К:Т – соотношение кинуренина и триптофана; FIGO – Международная федерация акушеров и гинекологов; OS – общая выживаемость; DFS – выживаемость без признаков заболевания; RFS – безрецидивная выживаемость; CYFRA21-1 – фрагмент цитокератина 21-1; TPS – индекс опухолевой экспрессии; SCC – антиген плоскоклеточной карциномы.

Note: miR – microRNA; CCT – concomitant chemoradiotherapy; VASH1 – Vasohibin-1; CSCC – cervical squamous cell carcinoma; CIN – cervical intraepithelial neoplasia; PD-1 – programmed apoptosis proteins 1; IDO – indoleamine-2,3-dioxygenase; K:T – kynurenine:tryptophan ratio; FIGO – International Federation of Obstetricians and Gynecologists; OS – overall survival; DFS – disease-free survival; RFS – relapse-free survival; CYFRA21-1 – cytokeratin fragment 21-1; TPS – tumor proportion score; SCC – squamous cell carcinoma antigen.

цинковый палец), RNF85 (англ. ring finger protein 85; белок с кольцевым доменом 85) и вновь PTEN и RAS. ATF1 и RAS предложены как биомаркеры опухолевой активности в тканях и циркулирующих ВВ [29].

Экзосомы клеток C33A (англ. human cervical carcinoma cell line, HPV-negative; клеточная линия аденокарциномы шейки матки человека, ВПЧ-негативная) и SiHa (англ. human cervical squamous cell carcinoma cell line, HPV16-positive; клеточная линия плоскоклеточной карциномы шейки матки человека, ВПЧ-16-положительная) обогащены miR-221-3р, способствующей тубулированию лимфатических эндотелиальных клеток и лимфогенным метастазам *in vivo* [23]. Та же miR активируетangiогенез, подавляя митоген-активирующую протеинкиназу 10 (англ. mitogen-activated protein kinase 10, MAPK10) [30].

МикроРНК miR-146a-5р, экспрессируемая в HeLa (англ. human cervical adenocarcinoma cell line, HPV18-positive, клеточная линия аденокарциномы шейки матки человека, ВПЧ-18-положительная), CaSki (англ. human cervical squamous cell carcinoma cell line, HPV16-positive, клеточная линия плоскоклеточной карциномы шейки матки человека, ВПЧ-16-положительная), SiHa и C33A, повышает инвазивность малометастатических клеток за счет инактивации пути Hippo-YAP (англ. Hippo signaling pathway/Yes-associated protein pathway; сигнальный путь Хиппо/путь белка, ассоциированного с Yes) и подавления WWC2 (англ. WW and C2 domain containing 2; белок, содержащий домены WW и C2, тип 2) [31].

Снижение miR-423-3р в HeLa, CaSki и SiHa усиливает поляризацию макрофагов по М2-фенотипу и прогрессирование опухоли. Его восстановление подавляет рост плоскоклеточного РШМ (англ. cervical squamous cell carcinoma, CSCC) [32].

МикроРНК miR-1468-5р усиливает экспрессию PD-L1 в лимфатических эндотелиальных клетках и активирует сигнальный путь Янус-киназы 2 и активатора транскрипции 3 (англ. Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3 pathway, JAK2/STAT3), способствуя иммуносупрессии. Экспрессия этой miR выше в экзосомах, чем внутри клеток, особенно у опухолевых клеток [24].

Длинная некодирующая РНК (lncRNA) LINC01305, обогащенная в экзосомах C33A, усиливает злокачественную трансформацию через активацию транскрипционных факторов p65 (субъединица транскрипционного фактора NF-кБ) и STAT3 (англ. signal transducer and activator of transcription 3; трансдукционный и транскрипционный активатор 3) [33, 34]. TUG1 (англ. taurine upregulated gene 1), другая lncRNA, также повышенная в HeLa и CaSki по сравнению с нормальной клеточной линией CerEpiC, может участвовать в межклеточной передаче сигналов, влияющих на пролиферацию, миграцию и angiогенез [35, 36].

Еще одна lncRNA – MCM3AP-AS1 (англ. MCM3AP

antisense RNA 1; антисмысловая длинная некодирующая РНК гена MCM3AP), экспрессируемая в C33A, HeLa, SiHa и особенно CaSki, влияет на опухолевый рост через регуляцию miR-93 и ингибитор циклин-зависимых киназ p21 [37].

Различия в транскриптоме ВВ между ВПЧ-положительными (SiHa, HeLa) и ВПЧ-отрицательными (C33A) клетками включают гены *EVC2* (англ. Ellis van Creveld syndrome 2 gene; ген, ассоциированный с синдромом Эллиса-ван Кревельда 2), *LUZP1* (англ. leucine zipper protein 1; лейцин-зипперный белок 1) и *ANKS1B* (англ. ankyrin repeat and sterile alpha motif domain containing protein 1B; белок с анкириновыми повторами и SH3-доменом B), вовлеченные в сигнальный путь Hedgehog и клеточную инвазию [38]. Также отмечено повышение мРНК Wnt7B в ВВ ВПЧ-позитивных клеток [28].

Протеомный анализ экзосом клеток HeLa выявил доминирование белков PRSS56 (англ. serine protease 56; сериновая протеаза 56), ALPL (англ. alkaline phosphatase; щелочная фосфатаза), STOM (англ. stomatin; стоматин), NPTX1 (англ. neuronal pentraxin 1; нейрональная пентраксин-1) и ALPI (англ. alkaline phosphatase intestinal; щелочная фосфатаза кишечника) при снижении уровня ITGB4 (англ. integrin subunit beta 4; интегрин бета-4), CTSH (англ. cathepsin H; катепсин H), TACSTD2 (англ. tumor-associated calcium signal transducer 2; передатчик кальциевого сигнала, ассоциированный с опухолью 2), LAMB3 (англ. laminin subunit beta 3; ламинин бета-3) и S100A6 (англ. S100 calcium binding protein A6; кальций-связывающий белок S100A6) по сравнению с контрольной линией HaCaT, что связано с нарушением клеточной адгезии и ремоделированием внеклеточного матрикса [39].

Белок Wnt2B, обогащенный в экзосомах ME180, C33A, CaSki, HeLa и SiHa, индуцирует трансформацию фибробластов в ассоциированные с опухолью фибробlastы (англ. cancer-associated fibroblasts, CAF) через путь Wnt/β-катенин, усиливая опухолевую прогрессию [21].

Таким образом, данные, полученные в ходе *in vivo* и *in vitro* исследований, подтверждают функциональную значимость ВВ и их компонентов в патогенезе РШМ, подчеркивая потенциал этих молекул как биомаркеров и терапевтических мишенией (табл. 3).

Внеклеточные везикулы при раке эндометрия / Extracellular vesicles in endometrial cancer

Диагностика / Diagnostics

Экзосомальные микроРНК (exomiR) рассматриваются как перспективные неинвазивные биомаркеры при РЭ. В одном из масштабных исследований выявлено 6 miR (miR-106b-5р, miR-107, miR-15a-5р, miR-3615 ↑; miR-139-3р, miR-574-3р ↓) с AUC = 0,983 для ранней

Таблица 3. Ключевые молекулы, выявленные в *in vivo* и *in vitro* исследованиях рака шейки матки.**Table 3.** Key molecules identified in *in vivo* and *in vitro* studies of cervical cancer.

| Молекула Molecule | Полное название Full name | Функция Function | Значение в онкологии Oncological significance | Источник Reference |
|----------------------|---|--|---|-----------------------|
| ATF1 | Активирующий транскрипционный фактор 1 Activating transcription factor 1 | Регуляция экспрессии генов стресса, апоптоз Regulation of stress gene expression, apoptosis | Потенциальный биомаркер и онкоген Potential biomarker and oncogene | [29] |
| DNM3 | Динамин 3 Dynamin 3 | Эндоцитоз, клеточная миграция Endocytosis, cell migration | Регуляция цитоскелета, возможная роль в инвазии Cytoskeleton regulation, possible role in invasion | [29] |
| ATF3 | Активирующий транскрипционный фактор 3 Activating transcription factor 3 | Ответ на стресс, пролиферация Stress response, proliferation | Онкоген или супрессор в зависимости от контекста Oncogene or tumor suppressor depending on context | [29] |
| PTEN | Гомолог фосфатазы и тензина Phosphatase and tensin homolog | Супрессия PI3K/AKT, контроль роста PI3K/AKT suppression, growth control | Ключевой опухолевый супрессор Key tumor suppressor | [29] |
| RAS | Онкоген вируса саркомы крыс Rat sarcoma viral oncogene | Сигнальные пути пролиферации Proliferation signaling pathways | Часто активен при злокачественных опухолях Frequently activated in malignancies | [29] |
| CTSE | Катепсин Е Cathepsin E | Протеолиз, иммунные функции Proteolysis, immune functions | Ремоделирование опухолевого микроокружения Remodeling of the tumor microenvironment | [29] |
| ZEB1 | Гомеобокс 1, связывающий E-box цинковый палец Zinc finger E-box binding homeobox 1 | Регуляция EMT EMT regulation | Инвазия и метастазирование Invasion and metastasis | [29] |
| RNF85 | Белок с кольцевым доменом 85 Ring finger protein 85 | Убиквитинирование белков Protein ubiquitination | Контроль пролиферации, потенциальная мишень Proliferation control, potential therapeutic target | [29] |
| MAPK10 | Митоген-активируемая протеинкиназа 10 Mitogen-activated protein kinase 10 | Сигналы стресса, апоптоз Stress signaling, apoptosis | Ангиогенез и рост опухоли Angiogenesis and tumor growth | [30] |
| WWC2 | Белок с доменами WW и C2 WW and C2 domain containing 2 | Активация Hippo-пути Hippo pathway activation | Супрессия роста опухоли через YAP Tumor growth suppression via YAP | [31] |
| PD-L1 | Лиганд запрограммированной смерти-1 Programmed death-ligand 1 | Иммунная регуляция Immune regulation | Иммуносупрессия, предиктор ответа на терапию Immunosuppression, predictor of therapy response | [24] |
| JAK2/STAT3 | Киназа Януса 2 / Активатор транскрипции 3 Janus kinase 2 / STAT3 | Передача сигнала от цитокинов Cytokine signaling | Рост, выживаемость, иммуносупрессия Growth, survival, immunosuppression | [24] |

Примечание: EMT – эпителиально-мезенхимальный переход; PI3K/AKT – сигнальный путь фосфатидилинозитол-3-киназы/протеинкиназы B; Hippo – сигнальный путь, регулирующий рост тканей; YAP – Yes-ассоциированный белок, транскрипционный коактиватор; ATF1 – активирующий транскрипционный фактор 1; DNM3 – динамин 3; ATF3 – активирующий транскрипционный фактор 3; PTEN – гомолог фосфатазы и тензина; RAS – онкоген вируса саркомы крыс; CTSE – катепсин Е; ZEB1 – гомеобокс 1, связывающий E-box цинковый палец; RNF85 – белок с кольцевым доменом 85; MAPK10 – митоген-активируемая протеинкиназа 10; WWC2 – белок с доменами WW и C2; PD-L1 – лиганд рецептора программируемой клеточной смерти-1; JAK2/STAT3 – киназа Януса 2/активатор транскрипции 3.

Note: EMT – epithelial-mesenchymal transition; PI3K/AKT – phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B signaling pathway; Hippo – tissue growth regulatory signaling pathway; YAP – Yes-associated protein, transcriptional coactivator; ATF1 – activating transcription factor 1; DNM3 – dynamin 3; ATF3 – activating transcription factor 3; PTEN – phosphatase and tensin homolog; RAS – rat sarcoma viral oncogene; CTSE – cathepsin E; ZEB1 – zinc finger E-box binding homeobox 1; RNF85 – ring finger protein 85; MAPK10 – mitogen-activated protein kinase 10; WWC2 – WW and C2 domain containing 2; PD-L1 – programmed death-ligand 1; JAK2/STAT3 – Janus kinase 2/Signal transducer and activator of transcription 3.

диагностики. miR-15a-5p показала AUC > 0,813 на всех стадиях. Диагностическая точность панели превысила показатели классических маркеров – СЕА (англ. carcinoembryonic antigen; раково-эмбриональный антиген) и СА-125 (англ. cancer antigen 125; раковый антиген 125) [40].

МикроРНК miR-151a-5p, несмотря на отсутствие тканевой экспрессии, демонстрировала стабильное повышение в экзосомах плазмы (AUC = 0,680) [41]. Эта miR, вовлеченнная в эпителиально-мезенхимальный переход (англ. epithelial-mesenchymal transition, EMT), ранее описана при немелкоклеточном раке легкого [42, 43].

МикроРНК miR-20b-5p также повышена в сыворотке и экзосомах, регулируя ангиогенез и выживаемость через путь STAT3, фактор роста сосудистого эндотелия-А (vascular endothelial growth factor A, VEGF-A), PTEN и гипоксия-индукцируемый фактор 1 альфа (англ. hypoxia-inducible factor 1 alpha, HIF-1α), но не обнаруживается в опухолевой ткани [44]. Напротив, miR-499 снижена в опухоли по сравнению с нормальными тканями [45].

Ассоциированные с опухолью фибробlastы (CAF) производят регуляторные РНК: miR-320a снижена в экзосомах CAF, в то время как lncRNA NEAT1 (англ. nuclear enriched abundant transcript 1; ядроодержащий обильный транскрипт 1) повышена [46, 47].

В экзосомах перитонеального лаважа выявлены 96 miR со сниженной и 18 с повышенной экспрессией у пациенток с РЭ. Наиболее значимыми оказались miR-383-5p, miR-10b-5p, miR-34c-3p, miR-449b-5p, miR-200b-3p и др. с AUC > 0,90 [48, 49].

Исследования кольцевых РНК (англ. circular RNAs, circRNAs) показали повышение 209 и снижение 66 транскриптов в сыворотке. Наиболее значимыми были hsa_circ_0109046 и hsa_circ_0002577, вовлеченные в фокальную адгезию и ремоделирование цитоскелета. Анализ Киотской энциклопедии генов и геномов (англ. Kyoto Encyclopedia of genes and genomes, KEGG) указывает на их участие в регуляции взаимодействия с внеклеточным матриксом, в фокальной адгезии и ремоделировании цитоскелета) [50].

При выборе биоматериала для анализа учитываются устойчивость РНК и инвазивность метода. Исследование плазмы является наименее инвазивным методом, однако его результаты могутискажаться под влиянием тромбоцитов [51]. Моча требует сбора большого объема для получения достаточного количества биоматериала [52], в то время как перитонеальный лаваж, несмотря на инвазивность процедуры, может отражать наиболее объективную картину ввиду близости к опухоли [53]. Комбинация нескольких miR повышает точность диагностики и снижает затраты [41, 44].

Среди белковых биомаркеров галектин-3-связывающий белок (англ. galectin-3-binding protein, LGALS3BP) и аннексин A2 (англ. annexin A2,

ANXA2), обнаруженные в экзосомах клеток линии HEC-1A, показали значительное повышение у пациенток с РЭ: 5,78- и 1,41-кратное соответственно. Использование системы ExoGAG (англ. exosome glycosaminoglycan-base dislocation; метод экзосомной преципитации) позволило эффективно выделять ВВ. Высокий уровень ANXA2 ассоциирован с продвинутыми стадиями по классификации FIGO (III-IV), высоким риском рецидива и неэндометриоидным типом опухоли [54, 55].

В совокупности эти данные подтверждают ценность ВВ как носителей диагностически и прогностически значимой информации при РЭ (табл. 4). Однако требуется дальнейшая валидация биомаркеров в мультицентровых исследованиях.

Прогностическая значимость / Prognostic significance

Среди экзосомальных молекул при РЭ особую клинико-прогностическую значимость демонстрирует miR-15a-5p, уровень которой ассоциирован с мутацией TP53 (англ. tumor protein p53; опухолевый супрессор p53), глубокой инвазией в миометрий и увеличенным размером опухоли, что делает ее маркером агрессивности опухолевого процесса [40]. Снижение уровней miR-15a-5p и miR-106b-5p после хирургического вмешательства отражает уменьшение опухолевой массы и может служить индикатором эффективности лечения.

Пониженная экспрессия miR-148b в экзосомах CAF ассоциирована с неблагоприятным прогнозом, тогда как ее повышение – с улучшением выживаемости [56]. miR-200c, обнаруженная в повышенных концентрациях в мочевых экзосомах пациенток с РЭ, ингибирует онкоген BMI1 (англ. B-lymphoma Mo-MLV insertion region 1 homolog; гомолог 1-й области введения Mo-MLV при В-лимфоме) и ключевые регуляторы EMT – ZEB1 и ZEB2 [57, 58]. Хотя ее повышение в моче может отражать ответ на терапию, а не активность опухоли [57], это делает miR-200c потенциальным маркером мониторинга лечения, что также подтверждено в исследованиях на модели аденокарциномы легкого [59].

Среди белковых компонентов внеклеточных везикул ключевым прогностическим маркером является белок LGALS3BP: его высокие уровни в плазме коррелируют с продвинутыми стадиями заболевания, метастазированием и ангиогенезом [60]. Иммуногистохимические данные и анализ Атласа генома рака (англ. The Cancer Genome Atlas, TCGA) Университетского портала для анализа данных TCGA (англ. University of Alabama at Birmingham Cancer data analysis portal, UALCAN) подтверждают его высокую экспрессию при серозных и смешанных гистотипах РЭ, а также связь со сниженной общей выживаемостью.

Протеомные исследования с использованием масс-спектрометрии без меток (англ. label-free

Таблица 4. Экзосомальные биомаркеры при раке эндометрия (РЭ): диагностические исследования.

Table 4. Exosomal biomarkers in endometrial cancer (EC): diagnostic studies.

| Биомаркер Biomarker | Тип молекулы Molecule type | Источник образца Sample source | Диагностическое значение / AUC Diagnostic value / AUC | Источник Reference |
|---|--|--|---|-----------------------|
| miR-106b-5p, miR-107, miR-15a-5p, miR-3615 | miR | Плазма, экзосомы Plasma, exosomes | Диагностика ранней стадии РЭ; AUC = 0,983 Early-stage EC diagnosis; AUC = 0.983 | [40] |
| miR-151a-5p | miR | Плазма, экзосомы Plasma, exosomes | Диагностика РЭ при отсутствии тканевой экспрессии; AUC = 0,680 EC diagnosis without tissue expression; AUC = 0.680 | [41] |
| miR-20b-5p | miR | Сыворотка, экзосомы Serum, exosomes | Участвует в путях STAT3/VEGF-A/PTEN; экспрессия вне ткани Involved in STAT3/VEGF-A/PTEN pathways; expression outside tumor tissue | [44] |
| miR-499 | miR | Опухолевая ткань Tumor tissue | Снижена при РЭ по сравнению с нормой Reduced in EC compared to normal | [45] |
| miR-320a | miR | CAF, экзосомы CAF, exosomes | Снижена в опухолеассоциированных фибробластах Decreased in cancer-associated fibroblasts | [46] |
| lncRNA NEAT1 | Длинная некодирующая РНК Long non-coding RNA | CAF, экзосомы CAF, exosomes | Повышена у пациенток с РЭ Elevated in patients with EC | [47] |
| miR-383-5p, miR-34c-5p. ets. | miR | Перitoneальный лаваж Peritoneal lavage | AUC > 0,90 в логистической модели AUC > 0.90 in logistic model | [49] |
| hsa_circ_0109046, hsa_circ_0002577 | Кольцевые РНК Circular RNAs (circRNAs) | Сыворотка, экзосомы Serum, exosomes | Подтверждено количественной RT-ПЦР; участие в адгезии и цитоскелете Validated by quantitative RT-PCR; involvement in adhesion and cytoskeleton | [50] |
| LGALS3BP | Белок Protein | Плазма, экзосомы Plasma, exosomes | 5,78-кратное повышение у пациенток с РЭ 5.78-fold increase in EC patients | [54] |
| ANXA2 | Белок Protein | Плазма, экзосомы (ExoGAG) Plasma, exosomes (ExoGAG) | Ассоциирован с рецидивом, стадией III/IV, типом опухоли Associated with recurrence, stage III/IV, tumor type | [55] |

Примечание: miR – микроРНК; AUC – площадь под ROC-кривой; CAF – ассоциированные с опухолью фибробlastы; RT-ПЦР – полимеразная цепная реакция с обратной транскрипцией; ExoGAG – метод экзосомной пречиппации; VEGF-A – сосудистый эндотелиальный фактор роста A; STAT3 – сигнал трансдуктор и активатор транскрипции 3; PTEN – гомолог фосфатазы и тензина; NEAT1 – ядроодержащий обильный транскрипт 1; lncRNA – длинная некодирующая РНК; hsa_circ_0109046 – человеческая кольцевая РНК 0109046; hsa_circ_0002577 – человеческая кольцевая РНК 0002577; LGALS3BP – белок, связывающий галектин-3; ANXA2 – аннексин A2.

Note: EC – endometrial cancer; AUC – area under the ROC curve; CAF – tumor-associated fibroblasts; RT-PCR – reverse transcription polymerase chain reaction; ExoGAG – exosome precipitation assay; VEGF-A – vascular endothelial growth factor A; STAT3 – signal transducer and activator of transcription 3; PTEN – phosphatase and tensin homolog; NEAT1 – nuclear enriched abundant transcript 1; lncRNA – long non-coding RNA; hsa_circ_0109046 – human circular RNA 0109046; hsa_circ_0002577 – human circular RNA 0002577; LGALS3BP – galectin-3 binding protein; ANXA2 – annexin A2.

quantification – mass spectrometry, LFQ-MS) позволили выявить отличия в экспрессии 33 белков в экзосомах пациенток с РЭ по сравнению со здоровыми женщинами [61]. Наиболее значимые изменения касались белков АРОА (англ. apolipoprotein A; аполипопротеин A), НВВ (англ. hemoglobin beta, гемоглобин бета), СА1 (англ. carbonic anhydrase 1; карбоангидраза 1), НВД (англ. гемоглобин дельта; hemoglobin delta), LPA (англ. lipoprotein(a); липопротеин(a)), SAA4 (англ. serum amyloid A4; сывороточный амилоид A4) и PF4V1 (англ. platelet factor 4 variant 1; фактор 4 тромбоцитов вариабельный 1), причем логистическая модель на основе PF4V1, СА1 и НВД позволила отличать стадии I РЭ от контроля с AUC = 0,98. Особенno интересен PF4V1, участвующий в по-

давлении ангиогенеза, и СА1, вовлеченный в опухолевый метаболизм.

Прогностическая значимость также показана для miR-26a-5p, уровень которой был снижен у пациенток с метастазами в лимфоузлы, с AUC = 0,834 [62]. Ее экспрессия отрицательно коррелировала с уровнем маркера лимфатического эндотелия LYVE-1 (англ. lymphatic vessel endothelial hyaluronan receptor 1; receptor гиалуроновой кислоты 1 эндотелия лимфатических сосудов), что подчеркивает ее роль в подавлении лимфогенной инвазии. Повышение уровня miR-26a-5p после операции может служить индикатором успешности хирургического лечения.

Таким образом, экзосомальные miR и белки обладают высоким прогностическим потенциалом при РЭ,

способствуя индивидуализированной оценке риска, прогнозированию течения заболевания и мониторингу эффективности терапии (табл. 5).

Функциональная валидация *in vitro* и *in vivo* / *In vivo* and *in vitro* functional validation

Функциональные исследования на клеточных моделях дополняют клинические наблюдения, позволяя уточнить молекулярные механизмы участия ВВ и их компонентов в патогенезе РЭ. В модели ксенотрансплантата с клетками ISK (англ. human endometrial adenocarcinoma cell line; клеточная линия серозной аденокарциномы эндометрия) введение экзосом, обогащенных LGALS3BP, индуцировало рост опухоли, пролиферацию (Ki-67), ангиогенез (VEGF-A, CD31) [60].

Так, экзосомы CAF с пониженной экспрессией miR-148b усиливали инвазию клеток РЭ, тогда как восстановление уровня этой миРНК ингибировало EMT и экспрессию метастаз-ассоциированных маркеров. Показано, что miR-148b регулирует экспрессию DNMT1 (англ. DNA (cytosine-5)-methyltransferase 1; ДНК-метилтрансфераза 1), снижая метилирование генов-супрессоров опухолей [56].

Аналогичным образом, miR-499, экспрессия которой снижена в опухолевой ткани при РЭ, тормозила ангиогенез и метастазирование в моделях *in vitro* за счет подавления онкогена VAV3 (англ. vav guanine nucleotide exchange factor 3; фактор обмена гуанин-нуклеотидов Vav 3) – фактора гуанин-нуклеотидного обмена, участвующего в цитоскелетной реорганизации и клеточной миграции [45].

Особый интерес представляет миРНК miR-26a-5p, экспрессия которой снижена при лимфогенных метастазах. В клетках лимфатического эндотелия человека (англ. human lymphatic endothelial cells, HLEC) она ингибировала миграцию и лимфангиигенез, регулируя экспрессию TFEB (англ. transcription factor EB; фактор транскрипции EB) и LEF1 (англ. lymphoid enhancer-binding factor 1; фактора 1, связывающий лимфоидный энхансер), вовлеченных в ангио- и лимфоваскулярное ремоделирование [62].

Внеклеточные везикулы, выделенные из плазмы пациентов с метастатическим РЭ, стимулировали пролиферацию опухолевых клеток ISK, SPEC2 (англ. serous endometrial carcinoma; клеточная линия, происходящая из эндометриодного рака эндометрия, относящая-

Таблица 5. Прогностические биомаркеры внеклеточных везикул при раке эндометрия.

Table 5. Extracellular vesicles-related prognostic biomarkers in endometrial cancer.

| Биомаркер Biomarker | Тип молекулы Molecule type | Источник образца Sample source | Прогностическое значение Prognostic significance | Источник Reference |
|------------------------|-------------------------------|--|---|-----------------------|
| miR-15a-5p | miR | Плазма, экзосомы Plasma, exosomes | Ассоциирована с мутацией TP53, глубокой инвазией и размером опухоли; послеоперационное снижение Associated with TP53 mutation, deep invasion, and tumor size; postoperative decrease | [40] |
| miR-106b-5p | miR | Плазма, экзосомы Plasma, exosomes | Послеоперационное снижение; индикатор опухолевой активности Postoperative decrease; indicator of tumor activity | [40] |
| miR-148b | miR | CAF, экзосомы CAF, exosomes | Снижение связано с худшей выживаемостью Decrease associated with poorer survival | [56] |
| miR-200c | miR | Моча, экзосомы Urine, exosomes | Регуляция EMT через BMI1/ZEB1/ZEB2; повышение возможно связано с терапией Regulation of EMT via BMI1/ZEB1/ZEB2; elevation possibly linked to therapy | [57–59] |
| LGALS3BP | Белок Protein | Плазма, экзосомы Plasma, exosomes | Повышен при метастазах, стадиях III–IV; связан с ангиогенезом и худшей выживаемостью Elevated in metastasis, stages III–IV; associated with angiogenesis and poorer survival | [60] |
| PF4V1, CA1, HBD | Белок Protein | Сыворотка, экзосомы Serum, exosomes | Прогностическая модель для стадия I vs. контроль; AUC = 98 % Prognostic model for stage I vs. control; AUC = 98 % | [61] |
| miR-26a-5p | miR | Плазма, экзосомы Plasma, exosomes | Снижение связано с LNM; послеоперационное повышение Decrease associated with LNM; postoperative increase | [62] |

Примечание: miR – миРНК; EMT – эпителиально-мезенхимальный переход; CAF – ассоциированные с опухолью фибробlastы; LNM – лимфогенные метастазы; AUC – площадь под ROC-кривой; BMI1 – гомолог вставочной области вируса Mo-MLV, связанной с В-лимфомой 1; ZEB1 – цинковый пальцевой транскрипционный фактор E-box-binding homeobox 1; ZEB2 – цинковый пальцевой транскрипционный фактор E-box-binding homeobox 2; LYVE-1 – receptor 1 гиалуроновой кислоты эндотелия лимфатических сосудов; LGALS3BP – белок, связывающий галектин-3; PF4V1 – вариант 1 фактора 4 тромбоцитов; CA1 – карбоангидраза 1; HBD – гемоглобин дельта; TP53 – опухолевый супрессор p53.

Note: miR – microRNA; EMT – epithelial-mesenchymal transition; CAF – cancer-associated fibroblasts; LNM – lymph node metastasis; AUC – area under the ROC curve; BMI1 – B lymphoma Mo-MLV insertion region 1 homolog; ZEB1 – zinc finger E-box-binding homeobox 1 transcription factor; ZEB2 – zinc finger E-box-binding homeobox 2 transcription factor; LYVE-1 – lymphatic vessel endothelial hyaluronic acid receptor 1; LGALS3BP – galectin-3 binding protein; PF4V1 – platelet factor 4 variant 1; CA1 – carbonic anhydrase 1; HBD – hemoglobin delta; TP53 – tumor protein p53.

ся к типу серозной карциномы эндометрия) и HUVEC (англ. *human umbilical vein endothelial cells*; эндотелиальные клетки пупочной вены человека), активируя путь PI3K/AKT/VEGF-A и усиливая ангиогенез [60]. Протеомный анализ экзосом клеток HEC-1A выявил обогащение белками, способствующими адгезии и миграции, в том числе молекулами клеточной поверхности и внеклеточного матрикса [54].

lncRNA NEAT1, обогащенная в экзосомах CAF, активировала сигнальный каскад STAT3/YKL-40 (англ. *chitotriosidase-like protein 1*; хитотриозидаза-подобный белок 1), усиливая пролиферацию и инвазию клеток HEC-1A и RL95-2 (англ. *human endometrial adenocarcinoma cell line derived from a moderately differentiated, type I endometrial cancer*; клеточная линия, полученная из умеренно дифференцированной аденокарциномы эндометрия человека). Более того, NEAT1 модулировала экспрессию miR-26a/b-5p, что указывает на ее регуляторную роль в формировании агрессивного фенотипа РЭ [47].

МикроРНК miR-141-3р и miR-200b-3р, синтезируемые клетками линии Ишикавы, передавались фибробластам посредством экзосом, изменяя их фенотип и стимулируя экспрессию провоспалительных и матриксных белков [63]. miR-200c, обнаруженная в мочевых экзосомах пациенток, ингибировала экспрессию BMI1, ZEB1 и ZEB2, ключевых факторов EMT, тем самым снижая инвазивность опухолевых клеток [57–59].

Отдельный интерес вызывает кольцевая РНК hsa_circ_0001610, выделенная из экзосом M2-поляризованных макрофагов. Эта circRNA снижала чувствительность клеток РЭ к радиотерапии, ингибируя miR-139-5р и активируя экспрессию циклина B1 [64].

Наконец, экзосомы при синдроме поликистозных яичников (СПКЯ) передавали miR-27a-5р, ингибируя SMAD4 (англ. *mothers against decapentaplegic homolog 4*; сигнальный белок пути TGF-β, гомолог *Drosophila MAD*) и стимулируя инвазию клеток эндометриодного рака эндометрия. Эти данные подчеркивают влияние системных метаболических нарушений на онкогенез в матке [65–67].

Таким образом, *in vitro* модели продемонстрировали роль ВВ и их молекулярных компонентов в модуляции пролиферации, инвазии, EMT, ангио- и лимфангиигенеза при РЭ, подтверждая их потенциальную ценность в качестве терапевтических мишеней и биомаркеров мониторинга (табл. 6).

Исследования *in vivo* подтвердили ключевую роль ВВ в прогрессии РЭ. Экзосомы с miR-26a-5р, введенны мышам NOD-SCID (англ. *non-obese diabetic-severe combined immunodeficiency*; нелимфоидный диабетический/тяжелый комбинированный иммунодефицит), уменьшали массу опухоли и экспрессию Ki-67, указывая на ее противоопухолевый эффект [62].

Отдельное внимание заслуживает кольцевая РНК hsa_circ_0001610, обнаруженная в экзосомах M2-по-

ляризованных макрофагов: в модели на мышах она снижала радиочувствительность опухоли, активируя циклин B1 через подавление miR-139-5р [64].

Таким образом, *in vivo* данные подтверждают ключевое участие внеклеточных везикул в регуляции пролиферации, ангиогенеза, радиочувствительности и инвазии при РЭ, подчеркивая их роль как потенциальных терапевтических мишеней.

Внеклеточные везикулы при раке яичников / Extracellular vesicles in ovarian cancer

Диагностика / Diagnostics

Рак яичников в большинстве случаев диагностируется на поздних стадиях, что обуславливает низкие показатели выживаемости и подчеркивает необходимость разработки высокочувствительных неинвазивных биомаркеров для раннего выявления заболевания [69, 70]. Среди наиболее перспективных молекулярных маркеров в настоящее время активно исследуются микроРНК, ассоциированные с ВВ, благодаря их стабильности в биологических жидкостях и ключевой регуляторной роли в опухолевом процессе [70].

Клинические исследования демонстрируют высокую диагностическую ценность панелей экзосомальных miR. Так, в одном из них установлено, что малые ВВ, выделенные из сыворотки крови пациенток с РЯ, содержат специфический профиль miR, отличающийся от контрольной группы. Комплекс из 7 miR (miR-1246, miR-141-3р, miR-200a-3р, miR-200b-3р, miR-200c-3р, miR-203a-3р и miR-429) показал более высокую чувствительность и специфичность в выявлении серозного эпителиального РЯ на стадии I, чем классический маркер CA-125 (AUC = 0,903; специфичность 100 %; чувствительность 80 %) [71]. Другая диагностическая панель, включающая miR-1246, miR-1290, miR-483-5р, miR-429, miR-34b-3р, miR-34c-5р, miR-449a и miR-145-5р, также демонстрировала стабильные значения AUC выше 0,9 при дифференциации злокачественных и доброкачественных процессов [72]. Часто повторяющиеся маркеры, в частности miR-1246 и miR-429, рассматриваются как потенциальные универсальные биомаркеры.

Высокая диагностическая значимость семейства miR-200 и miR-373 также подтверждена: их панель (miR-200a/b/c) позволила различать РЯ и доброкачественные опухоли с чувствительностью 88 % и специфичностью 90 % [73]. В ряде работ выявлены miR с наибольшим диагностическим потенциалом, среди которых особого внимания заслуживает miR-145 (AUC = 0,910) [74]. Повышение уровней miR-1307 и miR-375 в сывороточных ВВ усиливало точность диагностики при совместной оценке с CA-125 и HE4 (англ. *human epididymis protein 4*; человеческий эпидидимальный белок 4) [75]. Также сообщалось о значимых изменениях

Таблица 6. Ключевые результаты исследований *in vitro* внеклеточных везикул (ВВ) при раке эндометрия (РЭ).Table 6. Key findings of *in vitro* extracellular vesicle (EVs) studies in endometrial cancer (EC).

| Биомаркер / Содержимое ВВ Biomarker / EV content | Тип молекулы Molecule type | Модель / Метод Model / Method | Основной эффект Main effect | Источник Reference |
|---|-------------------------------|--|--|-----------------------|
| LGALS3BP | Белок Protein | Ксенотрансплантат ISK + экзосомы HEK293/ISK Xenograft + HEK293 exosomes | Усиление роста опухоли, ангиогенез (VEGF-A, CD31) Enhanced tumor growth, angiogenesis (VEGF-A, CD31) | [60] |
| miR-148b | miR | BALB/c + CAF с/без сверхэкспрессии BALB/c + CAF with/without overexpression | Снижение метастазов в легкие при высокой экспрессии Reduced lung metastasis with high expression | [56] |
| miR-499 | miR | Ксенотрансплантат + экзосомы miR-499 Xenograft + miR-499 exosomes | Уменьшение роста и ангиогенеза опухоли Decreased tumor growth and angiogenesis | [45] |
| miR-26a-5p | miR | NOD-SCID + экзосомы miR-26a-5p NOD-SCID + miR-26a-5p exosomes | Ингибирование роста, снижение метастазов и Ki-67 Inhibition of growth, reduced metastasis and Ki-67 | [62] |
| NEAT1 | lncRNA | BALB/c nude + CAF | Активирует ось miR-26a/b-5p/STAT3/YKL-40, усиливает пролиферацию Activates the miR-26a/b-5p/STAT3/YKL-40 axis, promotes proliferation | [47] |
| LGALS3BP | Белок Protein | In vitro SPEC2/ISK + экзосомы In vitro SPEC2/ISK + exosomes | Стимуляция ангиогенеза и пролиферации через PI3K/AKT Stimulation of angiogenesis and proliferation via PI3K/AKT | [60] |
| miR-320a | miR | CAF экзосомы + клетки РЭ CAF exosomes + EC cells | Дисрегуляция оси HIF1a/VEGF-A, стимулирует рост Dysregulation of the HIF1a/VEGF-A axis, stimulates growth | [46] |
| miR-141-3p, miR-200b-3p | miR | Ишикава экзосомы + фибробlastы Ishikawa exosomes + fibroblasts | Трансфер miR, подавление мишени miR transfer, target suppression | [63] |
| miR-27a-5p | miR | СПКЯ экзосомы + НЕС-1А/Ишикава PCOS exosomes + HEC-1A/Ishikawa | Снижение SMAD4, усиление миграции и инвазии Decreased SMAD4, enhanced migration and invasion | [66] |
| miR-21 | miR | KEL экзосомы + TH-1 моноциты KEL exosomes + TH-1 monocytes | Поляризация M2, повышение IL-10/CD206 M2 polarization, increased IL-10/CD206 | [68] |

Примечание: miR – микроРНК; CAF – ассоциированные с опухолью фибробlastы; СПКЯ – синдром поликистозных яичников; lncRNA – длинная некодирующая РНК; circRNA – кольцевая РНК; HLEC – лимфатические эндотелиальные клетки; VEGF-A – сосудистый эндотелиальный фактор роста A; PI3K/AKT – сигнальный путь роста и выживания клеток; M2 – макрофаги типа 2; KEL – клеточная линия острого миелоидного лейкоза человека; IL – интерлейкин; TH-1 – Т-хелперы 1 типа; НЕС-1А – клеточная линия аденокарциномы эндометрия человека (типа A); SMAD4 – гомолог гена “mothers against decapentaplegic” 4-го типа; НЕС-1В (TFEB) – клеточная линия аденокарциномы эндометрия человека, тип B; TFEB – транскрипционный фактор EB; HIF1α – гипоксия-индукцируемый фактор 1 альфа; SPEC2 – клеточная линия серозной аденокарциномы эндометрия; ISK – клеточная линия серозной аденокарциномы эндометрия; BALB/c nude – иммунодефицитные голые мыши BALB/c; STAT3 – сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции 3; YKL-40 – хитотиозидаза-подобный белок 1 NOD-SCID – нелимфоидный диабетический/тяжелый комбинированный иммунодефицит; Ki-67 – ядерный антиген пролиферации Ki-67; HEK293 – эмбриональные клетки почки человека.

Note: miR – microRNA; CAF – cancer-associated fibroblasts; PCOS – polycystic ovary syndrome; lncRNA – long non-coding RNA; circRNA – circular RNA; HLEC – human lymphatic endothelial cells; VEGF-A – vascular endothelial growth factor A; PI3K/AKT – phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B signaling pathway; M2 – type 2 macrophages; KEL – human acute myeloid leukemia cell line; IL – interleukin; TH-1 – T-helper type 1 cells; HEC-1A – human endometrial adenocarcinoma cell line type A; SMAD4 – mothers against decapentaplegic homolog 4; HEC-1B (TFEB) – human endometrial adenocarcinoma cell line type B; TFEB – transcription factor EB; HIF1α – hypoxia-inducible factor 1-alpha; SPEC2 – serous endometrial adenocarcinoma cell line; ISK – endometrial adenocarcinoma cell line; BALB/c nude – BALB/c immunodeficient nude mice; STAT3 – signal transducer and activator of transcription 3; YKL-40 – chitinase-3-like protein 1 (CHI3L1); NOD-SCID – non-obese diabetic/severe combined immunodeficient mice; Ki-67 – nuclear proliferation marker Ki-67; HEK293 – human embryonic kidney 293 cells.

экспрессии miR-21, miR-100, miR-200b, miR-320 (повышены) и miR-16, miR-93, miR-126, miR-223 (снижены) [76, 77]. miR-21, в частности, ингибирует опухолевый супрессор PDCD4 (англ. programmed cell death protein 4; белок запрограммированной гибели клеток 4), уровень которого, в свою очередь, снижен при РЯ [78, 79].

Анализ других биологических жидкостей также подтверждает диагностический потенциал ВВ. В перито-

неальной жидкости пациенток с РЯ зафиксирована сверхэкспрессия miR-200c-3p, miR-18a-5p, miR-1246 и miR-1290, а также снижение уровней miR-100-5p и miR-125b-3p [80]. При серозной аденокарциноме яичников в моче наблюдалось повышение miR-30a-5p [81], что демонстрирует возможности неинвазивной диагностики. Наряду с этим, в плазме пациенток с РЯ были обнаружены повышенные уровни miR-222-3p,

miR-24-3р и miR-101, хотя данные по последней остаются противоречивыми [82–84].

Помимо микроРНК, значительный интерес представляют и другие классы регуляторных РНК. Экзосомальные lncRNAs, включая SOX2-OT (англ. *SOX2* overlapping transcript; транскрипт, перекрывающий ген *SOX2*) и circRNA, например circRNA051239, демонстрируют повышенную экспрессию у пациенток с РЯ и рассматриваются как новые диагностические мишени [85, 86]. Также выявлены профили транскриптов мРНК – SPINT2 (англ. serine peptidase inhibitor, Kunitz Type 2; ингибитор сериновых пептидаз, куниц-типа 2) и NANOG (англ. nanog homeobox; гомеобокс-содержащий транскрипционный фактор) и miR (let-7b, miR-23b, miR-29a и др.) в перitoneальных ВВ, обеспечившие точность диагностики до 87,5 % [87]. Кроме того, в сыворотке пациенток с серозным РЯ поздних стадий наблюдается повышение уровня экзосомальной митохондриальной ДНК (мтДНК), что может отражать интенсивный метаболизм опухоли [88].

Протеомный анализ ВВ позволил идентифицировать ряд белков с высокой диагностической значимостью. В частности, панели, включающие MAGE3/6 (англ. melanoma-associated antigens 3 and 6; антигены меланомы человека 3 и 6), FGG (англ. fibrinogen gamma chain; гамма-цепь фибриногена), MUC16 (англ. mucin 16; муцин 16) и APOA4 (англ. apolipoprotein A-IV; аполипопротеин A-IV), обеспечили AUC до 0,945 [89–91]. Среди мембранных белков ВВ перспективными маркерами диагностики РЯ являются ACSL4 (англ. acyl-CoA synthetase long-chain family member 4; длинноцепочечная ацил-КоА-синтетаза 4), IGSF8 (англ. immunoglobulin super family member 8; член надсемейства иммуноглобулинов 8), ITGA2 (англ. integrin alpha-2; интегрин альфа-2), FRa (англ. folate receptor alpha; рецептор фолиевой кислоты альфа-типа), Claudin-3 (клуадин-3) и TACSTD2 (англ. tumor-associated calcium signal transducer 2; антиген опухолевой ассоциированной кальций-сигнальной трансдукции 2), что подтверждено с использованием нанотехнологических платформ [92–95].

Комплекс CD151/Tspan8 (англ. tetraspanin 8 and cluster of differentiation 151; тетраспанин 8 и кластер дифференцировки 151) и *TSG101* (англ. tumor susceptibility gene 101; ген-супрессор опухолей 101) показал корреляцию с метастазированием и агрессивностью опухоли [83, 90, 96]. Дополнительно отмечено повышение уровней таких молекул, как CRABP2 (англ. cellular retinoic acid-binding protein 2; клеточный белок-связывающий ретиноевую кислоту 2), SPP1 (англ. secreted phosphoprotein 1; остеопонтин) и TNFAIP6 (англ. tumor necrosis factor alpha-induced protein 6; белок 6, индуцируемый фактором некроза опухоли альфа), а также сигнальных белков pSTAT3 (англ. phosphorylated signal transducer and activator of transcription 3; фосфорилированный сигнальный

трансдуктор и активатор транскрипции 3), HGF (англ. hepatocyte growth factor; фактор роста гепатоцитов) и IL-6 (англ. interleukin-6; интерлейкин-6), что подчеркивает необходимость интегративного подхода при анализе ВВ [97, 98].

Таким образом, ВВ при РЯ представляют собой многообещающую платформу для ранней диагностики, мониторинга и потенциальной стратификации пациенток, что делает их ключевым элементом в развитии персонализированной медицины (табл. 7).

Прогностическая значимость / Prognostic significance

Экзосомальные микроРНК (miR) демонстрируют высокий прогностический потенциал при раке яичников (РЯ). В исследовании, основанном на анализе перitoneального и плеврального выпота, повышение уровня miR-21 достоверно коррелировало с неблагоприятной OS, тогда как miR-21, miR-23b и miR-29a также ассоциировались со сниженной DFS [99]. Аналогичные результаты получены при оценке сыворотки: высокие уровни miR-373, miR-200b и miR-200c связаны с ухудшением OS и рассматриваются как независимые прогностические факторы [73, 75].

Экзосомальные lncRNAs, выделенные из экзосом, также обладают прогностическим значением. Высокая экспрессия lncRNA *ESRG* (англ. embryonic stem cell related gene; экспрессируемый в плорипотентных стволовых клетках ген, ассоциированный с эмбриональными стволовыми клетками), обнаруженная преимущественно в перitoneальных ВВ до начала химиотерапии, ассоциировалась с более продолжительной OS [100]. Напротив, lncRNA *MALAT1* демонстрировала повышение в сыворотке у пациенток с эпителиальным РЯ и коррелировала с продвинутыми стадиями по классификации FIGO, высокой степенью злокачественности, лимфогенными метастазами и сниженной OS [101].

Инновационные подходы к оценке малых внеклеточных везикул (мВВ) также подтвердили их прогностический потенциал. Так, соотношение мВВ/CA-125, предложенное M. Asare-Werehene с соавт. (2023), оказалось информативным для раннего выявления РЯ и предсказания риска рецидива и химиорезистентности: более высокие значения ассоциировались с лучшими показателями OS и DFS [102].

Кроме того, sEV-pGSN (англ. plasma gelsolin associated with small extracellular vesicles; плазматический гельсолин, ассоциированный с мВВ), оказался маркером химиорезистентности: его уровень был выше у пациенток с интервалом без прогрессирования (англ. progression-free interval, PFI) ≤ 12 месяцев. Соотношение общего гельсолина в плазме крови (англ. plasma gelsolin, pGSN) к sEV-pGSN позволяло различать чувствительные и резистентные формы заболевания с чувствительностью 73,91 % и специфичностью 72,46 % [103].

Таким образом, ВВ и содержащиеся в них биомолекулы обладают высокой прогностической ценностью,

Таблица 7. Объединенная таблица биомаркеров внеклеточных везикул (ВВ) при раке яичников (РЯ).**Table 7.** Integrative table on extracellular vesicle (EVs) biomarkers in ovarian cancer (OC).

| Биомаркер Biomarker | Тип молекулы Molecule type | Источник образца Sample source | Диагностическое значение Diagnostic significance | Источник Reference |
|---|-------------------------------|---|--|-----------------------|
| miR-1246, miR-141-3p, miR-200a-3p и др. | miR | Сыворотка крови (мВВ) Blood serum (sEVs) | Выявление РЯ I стадии, AUC = 0,903 Detection of stage I OC, AUC = 0.903 | [71] |
| miR-1246, miR-1290, miR-483-5p и др. | miR | Перitoneальная жидкость и плазма Peritoneal fluid and plasma | AUC > 0,9, диагностика РЯ AUC > 0.9, OC diagnosis | [72] |
| miR-200a/b/c | miR | Сыворотка крови, экзосомы Blood serum, exosomes | Чувствительность 88 %, специфичность 90 % Sensitivity 88 %, specificity 90 % | [73] |
| miR-145 | miR | Сыворотка крови, экзосомы Blood serum, exosomes | AUC = 0,910, различие OC от ДОЯ AUC = 0.910, distinguishing OC from BOT | [74] |
| miR-1307, miR-375 | miR | Сыворотка крови, экзосомы Blood serum, exosomes | Усиление диагностической ценности CA-125 и НЕ4 Enhances diagnostic value for CA-125 and HE4 | [75] |
| miR-30a-5p | miR | Моча, экзосомы Urine, exosomes | Неинвазивный биомаркер OSAD Non-invasive biomarker for OSAD | [81] |
| lncRNA SOX2-OT | lncRNA | Плазма крови, экзосомы Blood plasma, exosomes | Повышена у пациентов с РЯ Elevated in OC patients | [85] |
| circRNA051239 | circRNA | Плазма крови, экзосомы Blood plasma, exosomes | Связь с высокой метастатической способностью Associated with high metastatic potential | [86] |
| MAGE3/6 | Белок Protein | Плазма крови, экзосомы Blood plasma, exosomes | Повышен при РЯ Increased in OC | [89] |
| FGG, MUC16, APOA4 | Белок Protein | Сыворотка (мВВ) Serum (sEVs) | Диагностическая панель, AUC = 0,936 Diagnostic panel, AUC = 0.936 | [91] |
| FRa, Claudin-3, TACSTD2 | Белок Protein | Перitoneальная жидкость и плазма, экзосомы Peritoneal fluid and plasma, exosomes | Специфичны для HGSOC Specific to HGSOC | [93] |
| CD151, Tspan8 | Белок Protein | Плазма и перitoneальная жидкость, экзосомы Plasma and peritoneal fluid, exosomes | Связаны с метастазами Associated with metastasis | [83] |

Примечание: miR – микроРНК; мВВ – малые внеклеточные везикулы; ЕОС – эпителиальный рак яичников; ДОЯ – доброкачественные опухоли яичников; OSAD – серозная аденокарцинома яичников; HGSOC – серозный рак яичников высокой степени злокачественности; lncRNA – длинная некодирующая РНК; circRNA – кольцевая РНК; SOX2-OT – транскрипт, перекрывающий ген SOX2 (длинная некодирующая РНК); circRNA051239 – кольцевая РНК с идентификатором 051239; MAGE3/6 – антигены меланомы человека 3 и 6; FGG – гамма-цепь фибриногена; MUC16 – мукин 16 (включает CA-125); APOA4 – аполипопротеин А-IV; FRa – рецептор фолиевой кислоты альфа-типа; Claudin-3 – клаудин-3, белок плотных контактов; TACSTD2 – антиген опухолевой кальциевой трансдукции 2 (Троп-2); CD151 – кластер дифференцировки 151 (тетраспанин); Tspan8 – тетраспанин 8; CA-125 – раково-ассоциированный антиген 125 (опухолевый маркер); НЕ4 – человеческий эпидидимальный белок 4 (биомаркер рака яичников); AUC – площадь под ROC-кривой, диагностическая точность.

Note: miR – microRNA; sEVs – small extracellular vesicles; EOC – epithelial ovarian cancer; BOT – benign ovarian tumors; OSAD – ovarian serous adenocarcinoma; HGSOC – high-grade serous ovarian cancer; lncRNA – long non-coding RNA; circRNA – circular RNA; SOX2-OT – SOX2 overlapping transcript (lncRNA); circRNA051239 – circular RNA with ID 051239; MAGE3/6 – melanoma-associated antigens 3 and 6; FGG – fibrinogen gamma chain; MUC16 – mucin 16 (includes CA-125); APOA4 – apolipoprotein A-IV; FRa – folate receptor alpha; Claudin-3 – tight junction protein claudin-3; TACSTD2 – tumor-associated calcium signal transducer 2 (Trop-2); CD151 – cluster of differentiation 151 (tetraspanin); Tspan8 – tetraspanin 8; CA-125 – cancer antigen 125 (tumor marker); HE4 – human epididymis protein 4 (ovarian cancer biomarker); AUC – area under the ROC curve, diagnostic accuracy metric.

дополняют традиционные маркеры и расширяя возможности персонализированного подхода к лечению РЯ (табл. 8).

Функциональная валидация *in vitro* и *in vivo* / *In vivo* and *in vitro* functional validation

Доклинические исследования, направленные на функциональное подтверждение клинических и *in vitro* данных, значительно расширили понимание роли ВВ в патогенезе РЯ. В ксенотрансплантатной модели с клетками SKOV-3 показано, что уровень экзосомаль-

ного TrkB (англ. tropomyosin receptor kinase B; рецептор нейротрофина тирозинкиназы типа B) в сыворотке мышей достоверно выше по сравнению с контролем, что коррелирует с прогрессией опухоли [104]. В ортоптических моделях с использованием клеток A2780 и ES-2 выявлены специфические miR в плазме (например, miR-766-3p), отсутствующие у здоровых животных, что демонстрирует потенциал экзосомальных miR как маркеров опухолевого процесса [105].

Особо значимым стало исследование с использованием онкогенных клеток маточных труб (англ.

malignant fallopian tube epithelial cells, mFT), которые имплантировались мышам с целью динамического мониторинга ВВ. Уже на 9-й день выявлено повышение содержания mFT-маркеров – PODXL (англ. podocalyxin-likeprotein 1; подокаликсинподобный белок 1), JUP (англ. junction plakoglobin; плакоглобин), TNC (англ. tenascin-C; тенасцин-C), CD24 (англ. cluster of differentiation 24; кластер дифференцировки 24), EpCAM (англ. epithelial cell adhesion molecule; молекула адгезии эпителиальных клеток) и др., достигающее пика к 30-му дню. Также зафиксировано значительное увеличение PAX8 (англ. paired box Gene 8)-положительных ВВ, что подчеркивает высокую чувствительность этой платформы для раннего выявления высокодифференцированного серозного РЯ (англ. high-grade serous ovarian cancer, HGSO) [106].

Экспрессия экзосомальных РНК в клетках РЯ также демонстрировала значимые отличия от нормальных эпителиальных клеток. Так, miR-99a-5p, miR-1290, miR-139-5p и miR-3131 были значительно повышены в экзосомах клеток HeyA8, TYK-pu, A2780 и SKOV-3

по сравнению с иммортализованными клетками поверхностного эпителия яичников (англ. immortalized ovarian surface epithelial cells, IOSE) [107, 108]. miR-215p, ранее идентифицированная как циркулирующий биомаркер, также обнаружена в экзосомах опухолевых клеток [79], а miR-21, miR-30a-5p и miR-129b-1-3p демонстрировали значительное повышение в клетках SKOV-3 [81, 109]. Длинная некодирующая РНК SPOCD1-AS (англ. SPOCD1 antisense RNA; антисмысловая РНК к гену SPOCD1) и мРНК транскрипты SPINT2 и NANOOG также были обогащены в экзосомах клеток SKOV-3 и OVCA-3 по сравнению с нормальными клетками [87, 110].

Протеомный и липидомный анализ выявил, что экзосомы клеток SKOV-3 содержат больше холиновых эфиров, а также имеют высокий уровень белков COL5A2 (англ. collagen type V alpha 2 chain; коллаген типа V, альфа 2 цепь) и LPL (англ. lipoprotein lipase; липопротеинлипаза) [111]. Линия OAW28, устойчивая к цисплатину, выделяла более гетерогенные ВВ с преобладанием частиц > 200 нм и выраженной экспресси-

Таблица 8. Прогностические биомаркеры внеклеточных везикул при раке яичников.

Table 8. Extracellular vesicles-related prognostic biomarkers in ovarian cancer.

| Биомаркер Biomarker | Тип молекулы Molecule type | Источник образца Sample source | Прогностическое значение Prognostic significance | Источник Reference |
|-----------------------------|---------------------------------------|---|--|-----------------------|
| miR-21, miR-23b, miR-29a | miR | Перitoneальный и плевральный выпот Peritoneal and pleural effusion | Ассоциированы с низкой PFS Associated with low PFS | [99] |
| miR-373, miR-200b, miR-200c | miR | Сыворотка крови, экзосомы Blood serum, exosomes | Связь с низкой OS, независимые прогностические факторы Linked to poor OS; independent prognostic factors | [73] |
| miR-200b | miR | Плазма крови, экзосомы Blood plasma, exosomes | Связь с неблагоприятной OS Associated with unfavorable OS | [75] |
| lncRNA ESRG | lncRNA | Экзосомы из перitoneального выпота Exosomes from peritoneal effusion | Связана с более длительной OS Associated with longer OS | [100] |
| lncRNA MALAT1 | lncRNA | Сыворотка крови, экзосомы Blood serum, exosomes | Ассоциирована с продвинутыми стадиями, метастазами и низкой OS Associated with advanced stages, metastases, and poor OS | [101] |
| sEV/CA125 | Комплексный индекс Composite index | Сыворотка крови Blood serum | Прогноз рецидива и химиорезистентности; высокий индекс – лучше OS и DFS Predicts recurrence and chemoresistance; high index indicates better OS and DFS | [102] |
| pGSN/sEV-pGSN | Белок/индекс Protein/index | Сыворотка крови Blood serum | Маркер химиорезистентности (чувствительность 73,9%; специфичность 72,5%) Chemoresistance marker (sensitivity 73.9%; specificity 72.5%) | [103] |

Примечание: miR – микроРНК; PFS – выживаемость без прогрессирования заболевания; OS – общая выживаемость; DFS – безрецидивная выживаемость; sEV – малые внеклеточные везикулы (например, экзосомы); lncRNA – длинная некодирующая РНК; pGSN – плазматический гельсолин, белок, участвующий в ремоделировании актина; sEV-pGSN – плазматический гельсолин, ассоциированный с малыми внеклеточными везикулами; CA-125 – раковый антиген 125, биомаркер рака яичников; sEV/CA-125 – композитный индекс на основе уровня CA-125 и экзосомальных маркеров, предсказывающий рецидив и химиорезистентность.

Note: miR – microRNA; PFS – progression-free survival; OS – overall survival; DFS – disease-free survival; sEV – small extracellular vesicles (e. g., exosomes); lncRNA – long non-coding RNA; pGSN – plasma gelsolin, an actin-binding protein involved in cellular remodeling; sEV-pGSN – plasma gelsolin associated with small extracellular vesicles; CA-125 – cancer antigen 125, a biomarker for ovarian cancer; sEV/CA-125 – composite index combining CA-125 levels and exosomal markers to predict recurrence and chemoresistance.

ей EpCAM (англ. epithelial cell adhesion molecule; эпителиальный клеточный адгезивный молекулярный антиген) по сравнению с чувствительными линиями [112].

Выраженное повышение circRNA051239 и lncRNA MALAT1 установлено в высоко метастатических линиях SKOV3.ip и HO8910.PM, что предполагает участие этих РНК в метастазировании [86, 101]. Ряд этих биомолекул способствует антипоптозу, онкогенезу, химиорезистентности и иммуносупрессии [79, 81, 85, 87, 88, 99, 109, 112]. Клетки опухолевого микроокружения – CAF, адипоциты, макрофаги, мезотелиальные и эндотелиальные клетки, а также дендритные клетки также вовлечены в секрецию патогенетически значимых ВВ [77, 82, 90, 99, 101, 107, 109, 110].

Совокупность этих данных подтверждает, что ВВ являются не только ценными биомаркерами, но и перспективными терапевтическими мишенями при РЯ (табл. 9).

Таблица 9. Исследования *in vitro* и *in vivo* внеклеточных везикул (ВВ) при раке яичников.

Table 9. *In vitro* and *in vivo* studies on extracellular vesicles (EVs) in ovarian cancer.

| Биомаркер / Мишень Biomarker / Target | Тип молекулы Molecule type | Модель / Клеточная линия Model / Cell line | Основной результат Main outcome | Источник Reference |
|--|-------------------------------|---|---|-----------------------|
| TrkB | Белок Protein | Ксенотрансплантаты SKOV-3 (мыши) SKOV-3 xenografts (mice) | Повышение уровня TrkB в экзосомах сыворотки крови Elevated TrkB levels in serum-derived exosomes | [104] |
| miR-766-3p | miR | Ортотопическая модель A2780 и ES-2 Orthotopic model A2780 and ES-2 | Обнаружена только в опухолевой группе Detected only in the tumor group | [105] |
| PODXL, JUP и др. | Белки Proteins | Имплантация онкогенных mFT (мыши) Implantation of oncogenic mFT (mice) | Динамическое повышение уровней ВВ с ранних сроков Dynamic increase in EV levels from early stages | [106] |
| miR-99a-5p | miR | HeyA8, TYK-nu | Повышенная экспрессия по сравнению с IOSE Increased expression compared to IOSE | [107] |
| miR-129b-1-3p и др. | miR | HeyA8, TYK-nu | Сильная экспрессия (более чем в 4 раза выше) по сравнению с OSE Strong expression (more than 4 times higher) compared to OSE | [108] |
| miR-21-5p | miR | A2780, SKOV-3 | Повышена по сравнению с IOSE-80 Elevated compared to IOSE-80 | [79] |
| SPOCD1-AS | lncRNA | SKOV-3, A2780 | Значительное повышение в экзосомах Significant increase in exosomes | [110] |
| SPINT2, NANOG | MPRK mRNA | SKOV-3, OVCA-3 | Сильная активация по сравнению с OSE Strong activation compared to OSE | [87] |
| circRNA051239 | circRNA | SKOV3.ip | Повышена по сравнению с другими линиями Increased compared to other cell lines | [86] |
| MALAT1 | lncRNA | SKOV3.ip1, HO8910.PM | Повышена во внутриклеточном и экзосомальном компартиментах Elevated in both intracellular and exosomal compartments | [101] |

Примечание: miR – микроРНК; микроРНК – малые некодирующие РНК; lncRNA – длинная некодирующая РНК; circRNA – кольцевая РНК; MPRK – матричная РНК; IOSE – иммортализованные клетки поверхности эпителия яичников; OSE – нормальные клетки поверхности эпителия яичников; TrkB – тронылый рецептор тирозинкиназы B; PODXL – подокаликсин; JUP – джулерин; mFT – онкогенные клетки маточных труб.

Note: miR – microRNA; microRNA – small non-coding RNA; lncRNA – long non-coding RNA; circRNA – circular RNA; mRNA – messenger RNA; IOSE – immortalized ovarian surface epithelial cells; OSE – ovarian surface epithelial cells; TrkB – tropomyosin receptor kinase B; PODXL – podocalyxin; JUP – junction plakoglobin; mFT – oncogenic fallopian tube cells.

Биомаркеры внеклеточных везикул при раке влагалища и вульвы / Extracellular vesicle biomarkers in vulvar and vaginal cancer

В настоящее время исследования экзосомальных биомаркеров при раке влагалища и вульвы остаются крайне ограниченными и требуют дальнейшего развития. Имеются лишь единичные публикации, в которых рассматривается участие экзосомальных компонентов в патогенезе этих редких ЗНО. Так, в одном из исследований было изучено влияние уротелиального ассоциированного с раком белка 1 (англ. urothelial cancer associated 1, UCA1), локализованного в экзосомах фибробластов, ассоциированных с опухолью, на повышение химиорезистентности клеток плоскоклеточного рака вульвы [113]. Однако систематических данных по дифференциальной экспрессии экзо-

сомальных молекул у пациенток с раком влагалища и/или вульвы в сравнении со здоровыми контролем пока нет. В связи с этим необходимо проведение углубленных исследований, направленных на идентификацию ключевых экзосомальных биомаркеров, их функциональную характеристику и определение диагностической и терапевтической значимости в данных нозологических формах.

Заключение / Conclusion

Гинекологические ЗНО остаются серьезной медико-социальной проблемой, требующей разработки эффективных стратегий диагностики и терапии. В обзоре представлены актуальные данные о роли ВВ в патогенезе этих опухолей. Установлено, что ВВ,

продуцируемые как опухолевыми, так и окружающими доброкачественными клетками, способствуют прогрессированию заболевания, модулируя клеточные взаимодействия и микроокружение.

Некодирующие РНК (miR, lncRNAs) и белки, ассоциированные с ВВ, демонстрируют потенциал в качестве биомаркеров диагностики, прогноза и оценки лекарственной чувствительности. Однако их клиническое применение требует дальнейшей валидации в масштабных исследованиях.

Будущие исследования должны опираться на интеграцию омиксных технологий с учетом стадии, гистотипа и молекулярного профиля опухоли по классификации FIGO. Такой подход обеспечит разработку персонализированных решений и повысит воспроизводимость результатов.

| ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ | ARTICLE INFORMATION |
|--|---|
| Поступила: 05.05.2025. В доработанном виде: 09.07.2025. Принята к печати: 23.07.2025. Опубликована онлайн: 28.07.2025. | Received: 05.05.2025. Revision received: 09.07.2025. Accepted: 23.07.2025. Published online: 28.07.2025. |
| Вклад авторов | Author's contribution |
| Все авторы принимали равное участие в сборе, анализе и интерпретации данных. | All authors participated equally in the collection, analysis and interpretation of the data. |
| Все авторы прочитали и утвердили окончательный вариант рукописи. | All authors have read and approved the final version of the manuscript. |
| Конфликт интересов | Conflict of interests |
| Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. | The authors declare no conflict of interests. |
| Финансирование | Funding |
| Авторы заявляют об отсутствии финансовой поддержки. | The authors declare no funding. |
| Комментарий издателя | Publisher's note |
| Содержащиеся в этой публикации утверждения, мнения и данные были созданы ее авторами, а не издательством ИРБИС (ООО «ИРБИС»). Издательство ИРБИС снимает с себя ответственность за любой ущерб, нанесенный людям или имуществу в результате использования любых идей, методов, инструкций или препаратов, упомянутых в публикации. | The statements, opinions, and data contained in this publication were generated by the authors and not by IRBIS Publishing (IRBIS LLC). IRBIS Publishing disclaims any responsibility for any injury to peoples or property resulting from any ideas, methods, instructions, or products referred in the content. |
| Права и полномочия | Rights and permissions |
| ООО «ИРБИС» обладает исключительными правами на эту статью по Договору с автором (авторами) или другим правообладателем (правообладателями). Использование этой статьи регулируется исключительно условиями этого Договора и действующим законодательством. | IRBIS LLC holds exclusive rights to this paper under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s). Usage of this paper is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law. |

Литература:

- Жилина Н.И., Шрамко С.В. Злокачественные новообразования женских репродуктивных органов в динамике 2011–2020 на примере Новокузнецка. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2022;68(3):11. <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2022-68-3-11>.
- Zhu B., Gu H., Mao Z. et al. Global burden of gynaecological cancers in 2022 and projections to 2050. *J Glob Health*. 2024;14:04155. <https://doi.org/10.7189/jogh.14.04155>.
- Кононова Г.А., Жукова Л.Д., Ананина О.А. и др. Рак репродуктивной системы у женщин Республики Тыва. Эпидемиологические особенности. *Сибирский онкологический журнал*. 2024;23(3):5–14. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2024-23-3-5-14>.
- Чернобровкина А.Е. Заболеваемость злокачественными новообразованиями женской половой сферы населения Санкт-Петербурга. *Здоровье населения и среда обитания – ЗНиСО*. 2022;1(1):29–35. <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-1-29-35>.
- Александрова Л.М., Гречова О.П., Петрова Г.В. и др. Выявление злокачественных новообразований молочной железы и органов женской репродуктивной системы при диспансеризации определенных групп взрослого населения. *Профилактическая медицина*. 2016;19(3):4–11. <https://doi.org/10.17116/profmed20161934-11>.
- Краевая Е.Е., Силачев Д.Н., Безнощенко О.С. и др. Влияние внеклеточных везикул фолликулярной жидкости на коагуляционный гемостаз яичника. *Проблемы репродукции*. 2020;26(2):18–26. <https://doi.org/10.17116/repro20202602118>.
- Rafieezadeh D., Rafieezadeh A. Extracellular vesicles and their therapeutic applications: a review article (part1). *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol*. 2024;16(1):1–9. <https://doi.org/10.62347/QPAG5693>.
- Zeng Y., Qiu Y., Jiang W. et al. Biological features of extracellular vesicles and challenges. *Front Cell Dev Biol*. 2022;10:816698. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.816698>.
- Fusco C., De Rosa G., Spatocco I. et al. Extracellular vesicles as human therapeutics: a scoping review of the literature. *J Extracell Vesicles*. 2024;13(5):e12433. <https://doi.org/10.1002/jev.212433>.
- Zheng M., Hou L., Ma Y. et al. Exosomal let-7d-3p and miR-30d-5p as

- diagnostic biomarkers for non-invasive screening of cervical cancer and its precursors. *Mol Cancer*. 2019;18(1):76. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-0999-x>.
- Jiang L., Huang Q., Chang J. et al. MicroRNA HSA-miR-125a-5p induces apoptosis by activating p53 in lung cancer cells. *Exp Lung Res*. 2011;37(7):387–98. <https://doi.org/10.3109/01902148.2010.492068>.
 - Bi Q., Tang S., Xia L. et al. Ectopic expression of MiR-125a inhibits the proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma by targeting MMP11 and VEGF. *PLoS One*. 2012;7(6):e40169. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040169>.
 - Lv A., Tu Z., Huang Y. et al. Circulating exosomal miR-125a-5p as a novel biomarker for cervical cancer. *Oncol Lett*. 2021;21(1):54. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.12316>.
 - Wang X., Tang S., Le S.Y. et al. Aberrant expression of oncogenic and tumor-suppressive microRNAs in cervical cancer is required for cancer cell growth. *PLoS One*. 2008;3(7):e2557. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002557>.
 - Yao Q., Xu H., Zhang Q.Q. et al. MicroRNA-21 promotes cell proliferation and down-regulates the expression of programmed cell death 4 (PD-CD4) in HeLa cervical carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;388(3):539–42. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.08.044>.
 - Liu J., Sun H., Wang X. et al. Increased exosomal microRNA-21 and microRNA-146a levels in the cervicovaginal lavage specimens of patients with cervical cancer. *Int J Mol Sci*. 2014;15(1):758–73. <https://doi.org/10.3390/ijms15010758>.
 - Zhang J., Liu S.C., Luo X.H. et al. Exosomal long noncoding RNAs are differentially expressed in the cervicovaginal lavage samples of cervical cancer patients. *J Clin Lab Anal*. 2016;30(6):1116–21. <https://doi.org/10.1002/jcla.21990>.
 - Yang L., Bai H.-S., Deng Y., Fan L. High MALAT1 expression predicts a poor prognosis of cervical cancer and promotes cancer cell growth and invasion. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015;19(17):3187–93.
 - Kim H.J., Lee D.W., Yim G.W. et al. Long non-coding RNA HOTAIR is associated with human cervical cancer progression. *Int J Oncol*. 2015;46(2):521–30. <https://doi.org/10.3892/ijo.2014.2758>.
 - Zhang J., Yao T., Wang Y. et al. Long noncoding RNA MEG3 is downregulated in cervical cancer and affects cell proliferation and apoptosis by regulating miR-21. *Cancer Biol Ther*. 2016;17(1):104–13. <https://doi.org/10.1080/15384047.2015.1108496>.
 - Liang L.J., Yang Y., Wei W.F. et al. Tumor-secreted exosomal Wnt2B activates fibroblasts to promote cervical cancer progression. *Oncogenesis*. 2021;10(3):30. <https://doi.org/10.1038/s41389-021-00319-w>.
 - Someya M., Hasegawa T., Tsuchiya T. et al. Predictive value of an exosomal microRNA-based signature for tumor immunity in cervical cancer patients treated with chemoradiotherapy. *Med Mol Morphol*. 2023;56(1):38–45. <https://doi.org/10.1007/s00795-022-00338-5>.
 - Zhou C.F., Ma J., Huang L. et al. Correction to: cervical squamous cell carcinoma-secreted exosomal miR-221-3p promotes lymphangiogenesis and lymphatic metastasis by targeting VASH1. *Oncogene*. 2022;41(8):1231–33. <https://doi.org/10.1038/s41388-021-02165-x>.
 - Zhou C., Wei W., Ma J. et al. Cancer-secreted exosomal miR-1468-5p promotes tumor immune escape via the immunosuppressive reprogramming of lymphatic vessels. *Mol Ther*. 2021;29(4):1512–28. <https://doi.org/10.1016/j.mt.2020.12.034>.
 - Zhou C., Zhang Y., Yan R. et al. Exosome-derived miR-142-5p remodels lymphatic vessels and induces IDO to promote immune privilege in the tumour microenvironment. *Cell Death Differ*. 2021;28(2):715–29. <https://doi.org/10.1038/s41418-020-00618-6>.
 - Ding X.Z., Zhang S.Q., Deng X.L., Qiang J.H. Serum exosomal lncRNA DLX6-AS1 is a promising biomarker for prognosis prediction of cervical cancer. *Technol Cancer Res Treat*. 2021;20:1533033821990060. <https://doi.org/10.1177/1533033821990060>.
 - Guo Y., Wang X., Wang K., He Y. Appraising the value of serum and serum-derived exosomal lncRNA-EXOC7 as a promising biomarker in cervical cancer. *Clin Lab*. 2020;66(7). <https://doi.org/10.7754/Clin.Lab.2019.191203>.
 - Qiu J.J., Sun S.G., Tang X.Y. et al. Extracellular vesicular Wnt7b mediates HPV E6-induced cervical cancer angiogenesis by activating the β -catenin signaling pathway. *J Exp Clin Cancer Res*. 2020;39(1):260. <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01745-1>.
 - Shi Y., Wang W., Yang B., Tian H. ATF1 and RAS in exosomes are potential clinical diagnostic markers for cervical cancer. *Cell Biochem Funct*. 2017;35(7):477–83. <https://doi.org/10.1002/cbf.3307>.
 - Zhang L., Li H., Yuan M. et al. Cervical cancer cells-secreted exosomal microRNA-221-3p promotes invasion, migration and angiogenesis of microvascular endothelial cells in cervical cancer by down-regulating MAPK10 expression. *Cancer Manag Res*. 2019;11:10307–19. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S221527>.
 - Wang W., Wu L., Tian J. et al. Cervical cancer cells-derived extracellular vesicles containing microRNA-146a-5p affect actin dynamics to promote cervical cancer metastasis by activating the Hippo-YAP signaling pathway via WWC2. *J Oncol*. 2022;2022:4499876. <https://doi.org/10.1155/2022/4499876>.
 - Yan X., Zhang S., Jia J. et al. Exosomal MiR-423-3p inhibits macrophage M2 polarization to suppress the malignant progression of cervical cancer. *Pathol Res Pract*. 2022;235:153882. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2022.153882>.
 - Jiang L., Hong L., Yang W. et al. Co-expression network analysis of the lncRNAs and mRNAs associated with cervical cancer progression. *Arch Med Sci*. 2019;15(3):754–64. <https://doi.org/10.5114/aoms.2019.84740>.
 - Huang X., Liu X., Du B. et al. LncRNA LINCO01305 promotes cervical cancer progression through KHSRP and exosome-mediated transfer. *Aging (Albany NY)*. 2021;13(15):19230–42. <https://doi.org/10.18632/aging.202565>.
 - Hu Y., Sun X., Mao C. et al. Upregulation of long noncoding RNA TUG1 promotes cervical cancer cell proliferation and migration. *Cancer Med*. 2017;6(2):471–82. <https://doi.org/10.1002/cam4.994>.
 - Lei L., Mou Q. Exosomal taurine up-regulated 1 promotes angiogenesis and endothelial cell proliferation in cervical cancer. *Cancer Biol Ther*. 2020;21(8):717–25. <https://doi.org/10.1080/15384047.2020.1764318>.
 - Mo Y., Liang Z., Lan L. et al. Extracellular vesicles derived from cervical cancer cells carrying MCM3AP-AS1 promote angiogenesis and tumor growth in cervical cancer via the miR-93/p21 axis. *Exp Cell Res*. 2023;428(2):113621. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2023.113621>.
 - Bhat A., Yadav J., Thakur K. et al. Transcriptome analysis of cervical cancer exosomes and detection of HPV E6*1 transcripts in exosomal RNA. *BMC Cancer*. 2022;22(1):164. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09262-4>.
 - Acevedo-Sánchez V., Martínez-Ruiz R.S., Aguilar-Ruiz S.R. et al. Quantitative proteomics for the identification of differentially expressed proteins in the extracellular vesicles of cervical cancer cells. *Viruses*. 2023;15(3):702. <https://doi.org/10.3390/v15030702>.
 - Zhou L., Wang W., Wang F. et al. Plasma-derived exosomal miR-15a-5p as a promising diagnostic biomarker for early detection of endometrial carcinoma. *Mol Cancer*. 2021;20(1):57. <https://doi.org/10.1186/s12943-021-01352-4>.
 - Fan X., Cao M., Liu C. et al. Three plasma-based microRNAs as potent diagnostic biomarkers for endometrial cancer. *Cancer Biomark*. 2021;31(2):127–38. <https://doi.org/10.3233/CBM-200972>.
 - Daugaard I., Sanders K.J., Idica A. et al. miR-151a induces partial EMT by regulating E-cadherin in NSCLC cells. *Oncogenesis*. 2017;6(7):e366. <https://doi.org/10.1038/oncsis.2017.66>.
 - Hu H., Jiang L., Kang X. et al. Extracellular vesicles derived from lung cancer cells promote the progression of lung cancer by delivering miR-151a-5p. *Exp Cell Res*. 2023;425(1):113526. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2023.113526>.
 - Fan X., Zou X., Liu C. et al. MicroRNA expression profile in serum reveals novel diagnostic biomarkers for endometrial cancer. *Biosci Rep*. 2021;41(6):BSR20210111. <https://doi.org/10.1042/BSR20210111>.
 - Jing L., Hua X., Yuanna D. et al. Exosomal miR-499a-5p inhibits endometrial cancer growth and metastasis via targeting VAV3. *Cancer Manag Res*. 2020;12:13541–52. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S283747>.
 - Zhang N., Wang Y., Liu H., Shen W. Extracellular vesicle encapsulated microRNA-320a inhibits endometrial cancer by suppression of the HIF1 α /VEGFA axis. *Exp Cell Res*. 2020;394(2):112113. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2020.112113>.
 - Fan J.T., Zhou Z.Y., Luo Y.L. et al. Exosomal lncRNA NEAT1 from cancer-associated fibroblasts facilitates endometrial cancer progression via miR-26a/b-5p-mediated STAT3/YKL-40 signaling pathway. *Neoplasia*. 2021;23(7):692–703. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2021.05.004>.
 - Seagle B.L., Alexander A.L., Lantsman T., Shahabi S. Prognosis and treatment of positive peritoneal cytology in early endometrial cancer:

- matched cohort analyses from the National Cancer Database. *Am J Obstet Gynecol.* 2018;218(3):329.e1–329.e15. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.601>.
49. Roman-Canal B., Moiola C.P., Gatius S. et al. EV-associated miRNAs from peritoneal lavage are a source of biomarkers in endometrial cancer. *Cancers (Basel).* 2019;11(6):839. <https://doi.org/10.3390/cancers11060839>.
50. Xu H., Gong Z., Shen Y. et al. Circular RNA expression in extracellular vesicles isolated from serum of patients with endometrial cancer. *Epigenomics.* 2018;10(2):187–97. <https://doi.org/10.2217/epi-2017-0109>.
51. Wakabayashi I., Marumo M., Ekawa K., Daimon T. Differences in serum and plasma levels of microRNAs and their time-course changes after blood collection. *Pract Lab Med.* 2024;39:e00376. <https://doi.org/10.1016/j.plabm.2024.e00376>.
52. Cheng L., Sun X., Scicluna B.J. et al. Characterization and deep sequencing analysis of exosomal and non-exosomal miRNA in human urine. *Kidney Int.* 2014;86(2):433–44. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.502>.
53. Whitehouse J.S., Weigelt J.A. Diagnostic peritoneal lavage: a review of indications, technique, and interpretation. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2009;17:13. <https://doi.org/10.1186/1757-7241-17-13>.
54. Mariscal J., Fernandez-Puente P., Calamia V. et al. Proteomic characterization of epithelial-like extracellular vesicles in advanced endometrial cancer. *J Proteome Res.* 2019;18(3):1043–53. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.8b00750>.
55. Herrero C., de la Fuente A., Casas-Arozamena C. et al. Extracellular vesicles-based biomarkers represent a promising liquid biopsy in endometrial cancer. *Cancers (Basel).* 2019;11(12):2000. <https://doi.org/10.3390/cancers11122000>.
56. Li B.L., Lu W., Qu J.J. et al. Loss of exosomal miR-148b from cancer-associated fibroblasts promotes endometrial cancer cell invasion and cancer metastasis. *J Cell Physiol.* 2019;234(3):2943–53. <https://doi.org/10.1002/jcp.27111>.
57. Srivastava A., Moxley K., Ruskin R. et al. A non-invasive liquid biopsy screening of urine-derived exosomes for miRNAs as biomarkers in endometrial cancer patients. *AAPS J.* 2018;20(5):82. <https://doi.org/10.1208/s12248-018-0220-y>.
58. Li F., Liang A., Lv Y. et al. MicroRNA-200c inhibits epithelial-mesenchymal transition by targeting the BMI-1 gene through the phospho-AKT pathway in endometrial carcinoma cells in vitro. *Med Sci Monit.* 2017;23:5139–49. <https://doi.org/10.12659/msm.907207>.
59. Liu Y., Sánchez-Tilló E., Lu X. et al. The ZEB1 transcription factor acts in a negative feedback loop with miR200 downstream of Ras and Rb1 to regulate Bmi1 expression. *J Biol Chem.* 2014;289(7):4116–25. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.533505>.
60. Song Y., Wang M., Tong H. et al. Plasma exosomes from endometrial cancer patients contain LGALS3BP to promote endometrial cancer progression. *Oncogene.* 2021;40(3):633–46. <https://doi.org/10.1038/s41388-020-01555-x>.
61. Sommella E., Capaci V., Aloisio M. et al. A label-free proteomic approach for the identification of biomarkers in the exosome of endometrial cancer serum. *Cancers (Basel).* 2022;14(24):6262. <https://doi.org/10.3390/cancers14246262>.
62. Wang J., Gong X., Yang L. et al. Loss of exosomal miR-26a-5p contributes to endometrial cancer lymphangiogenesis and lymphatic metastasis. *Clin Transl Med.* 2022;12(5):e846. <https://doi.org/10.1002/ctm2.846>.
63. Maida Y., Takakura M., Nishiuchi T. et al. Exosomal transfer of functional small RNAs mediates cancer-stroma communication in human endometrium. *Cancer Med.* 2016;5(2):304–14. <https://doi.org/10.1002/cam4.545>.
64. Gu X., Shi Y., Dong M. et al. Exosomal transfer of tumor-associated macrophage-derived hsa_circ_0001610 reduces radiosensitivity in endometrial cancer. *Cell Death Dis.* 2021;12(9):818. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-04087-8>.
65. Ding D.C., Chen W., Wang J.H., Lin S.Z. Association between polycystic ovarian syndrome and endometrial, ovarian, and breast cancer: a population-based cohort study in Taiwan. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(39):e12608. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012608>.
66. Che X., Jian F., Chen C. et al. PCOS serum-derived exosomal miR-27a-5p stimulates endometrial cancer cells migration and invasion. *J Mol Endocrinol.* 2020;64(1):1–12. <https://doi.org/10.1530/JME-19-0159>.
67. Zhao M., Mishra L., Deng C.X. The role of TGF-β/SMAD4 signaling in cancer. *Int J Biol Sci.* 2018;14(2):111–23. <https://doi.org/10.7150/ijbs.23230>.
68. Xiao L., He Y., Peng F. et al. Endometrial cancer cells promote M2-like macrophage polarization by delivering exosomal miRNA-21 under hypoxia condition. *J Immunol Res.* 2020;2020:9731049. <https://doi.org/10.1155/2020/9731049>.
69. Peres L.C., Cushing-Haugen K.L., Köbel M. et al. Invasive epithelial ovarian cancer survival by histotype and disease stage. *J Natl Cancer Inst.* 2019;111(1):60–8. <https://doi.org/10.1093/jnci/djy071>.
70. McAlarnen L.A., Gupta P., Singh R. et al. Extracellular vesicle contents as non-invasive biomarkers in ovarian malignancies. *Mol Ther Oncolytics.* 2022;26:347–59. <https://doi.org/10.1016/j.omto.2022.08.005>.
71. Li L., Zhang F., Zhang J. et al. Identifying serum small extracellular vesicle microRNA as a noninvasive diagnostic and prognostic biomarker for ovarian cancer. *ACS Nano.* 2023;17(19):19197–210. <https://doi.org/10.1021/acsnano.3c05694>.
72. Wang W., Jo H., Park S. et al. Integrated analysis of ascites and plasma extracellular vesicles identifies a miRNA-based diagnostic signature in ovarian cancer. *Cancer Lett.* 2022;542:215735. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2022.215735>.
73. Meng X., Müller V., Milde-Langosch K. et al. Diagnostic and prognostic relevance of circulating exosomal miR-373, miR-200a, miR-200b and miR-200c in patients with epithelial ovarian cancer. *Oncotarget.* 2016;7(13):16923–35. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7850>.
74. Kim S., Choi M.C., Jeong J.Y. et al. Serum exosomal miRNA-145 and miRNA-200c as promising biomarkers for preoperative diagnosis of ovarian carcinomas. *J Cancer.* 2019;10(9):1958–67. <https://doi.org/10.7150/jca.30231>.
75. Su Y.Y., Sun L., Guo Z.R. et al. Upregulated expression of serum exosomal miR-375 and miR-1307 enhance the diagnostic power of CA125 for ovarian cancer. *J Ovarian Res.* 2019;12(1):6. <https://doi.org/10.1186/s13048-018-0477-x>.
76. Pan C., Stevic I., Müller V. et al. Exosomal microRNAs as tumor markers in epithelial ovarian cancer. *Mol Oncol.* 2018;12(11):1935–48. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12371>.
77. Xiong J., He X., Xu Y. et al. MiR-200b is upregulated in plasma-derived exosomes and functions as an oncogene by promoting macrophage M2 polarization in ovarian cancer. *J Ovarian Res.* 2021;14(1):74. <https://doi.org/10.1186/s13048-021-00826-9>.
78. Cappellessi R., Tinazzi A., Giurici T. et al. Programmed cell death 4 and microRNA 21 inverse expression is maintained in cells and exosomes from ovarian serous carcinoma effusions. *Cancer Cytopathol.* 2014;122(9):685–93. <https://doi.org/10.1002/cncy.21442>.
79. Cao J., Zhang Y., Mu J. et al. Exosomal miR-21-5p contributes to ovarian cancer progression by regulating CDK6. *Hum Cell.* 2021;34(4):1185–96. <https://doi.org/10.1007/s13577-021-00522-2>.
80. Mitra A., Yoshida-Court K., Solley T.N. et al. Extracellular vesicles derived from ascitic fluid enhance growth and migration of ovarian cancer cells. *Sci Rep.* 2021;11(1):9149. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88163-1>.
81. Zhou J., Gong G., Tan H. et al. Urinary microRNA-30a-5p is a potential biomarker for ovarian serous adenocarcinoma. *Oncol Rep.* 2015;33(6):2915–23. <https://doi.org/10.3892/or.2015.3937>.
82. Ying X., Wu Q., Wu X. et al. Epithelial ovarian cancer-secreted exosomal miR-222-3p induces polarization of tumor-associated macrophages. *Oncotarget.* 2016;7(28):43076–87. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9246>.
83. Yunusova N., Dzhugashvili E., Yalovaya A. et al. Comparative analysis of tumor-associated microRNAs and tetraspanines from exosomes of plasma and ascitic fluids of ovarian cancer patients. *Int J Mol Sci.* 2022;24(1):464. <https://doi.org/10.3390/ijms24010464>.
84. Xu Y., Xu L., Zheng J. et al. MiR-101 inhibits ovarian carcinogenesis by repressing the expression of brain-derived neurotrophic factor. *FEBS Open Bio.* 2017;7(9):1258–66. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.12257>.
85. Lai Y., Dong L., Jin H. et al. Exosome long non-coding RNA SOX2-OT contributes to ovarian cancer malignant progression by miR-181b-5p/SCD1 signaling. *Aging (Albany NY).* 2021;13(20):23726–38. <https://doi.org/10.18632/aging.203645>.
86. Ma R., Ye X., Cheng H. et al. Tumor-derived exosomal circRNA051239 promotes proliferation and migration of epithelial ovarian cancer. *Am J Transl Res.* 2021;13(3):1125–39.
87. Yamamoto C.M., Oakes M.L., Murakami T. et al. Comparison of benign peritoneal fluid- and ovarian cancer ascites-derived extracellular vesicle

- RNA biomarkers. *J Ovarian Res.* 2018;11(1):20. <https://doi.org/10.1186/s13048-018-0391-2>.
88. Keserű J.S., Soltész B., Lukács J. et al. Detection of cell-free, exosomal and whole blood mitochondrial DNA copy number in plasma or whole blood of patients with serous epithelial ovarian cancer. *J Biotechnol.* 2019;298:76–81. <https://doi.org/10.1016/j.biote.2019.04.015>.
89. Szajnaj M., Derbisi M., Lach M. et al. Exosomes in plasma of patients with ovarian carcinoma: potential biomarkers of tumor progression and response to therapy. *Gynecol Obstet (Sunnyvale).* 2013;Suppl 4:3. <https://doi.org/10.4172/2161-0932.S4-003>.
90. Czystowska-Kuzmicz M., Sosnowska A., Nowis D. et al. Small extracellular vesicles containing arginase-1 suppress T-cell responses and promote tumor growth in ovarian carcinoma. *Nat Commun.* 2019;10(1):3000. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10979-3>.
91. Lai H., Guo Y., Tian L. et al. Protein panel of serum-derived small extracellular vesicles for the screening and diagnosis of epithelial ovarian cancer. *Cancers (Basel).* 2022;14(15):3719. <https://doi.org/10.3390/cancers14153719>.
92. Trinidad C.V., Pathak H.B., Cheng S. et al. Lineage specific extracellular vesicle-associated protein biomarkers for the early detection of high grade serous ovarian cancer. *Sci Rep.* 2023;13(1):18341. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-44050-5>.
93. Yokoi A., Ukai M., Yasui T. et al. Identifying high-grade serous ovarian carcinoma-specific extracellular vesicles by polyketone-coated nanowires. *Sci Adv.* 2023;9(27):eade6958. <https://doi.org/10.1126/sciadv.ade6958>.
94. Zhang P., Zhou X., He M. et al. Ultrasensitive detection of circulating exosomes with a 3D-nanopatterned microfluidic chip. *Nat Biomed Eng.* 2019;3(6):438–51. <https://doi.org/10.1038/s41551-019-0356-9>.
95. Kong L., Xu F., Yao Y. et al. Ascites-derived CDCP1+ extracellular vesicles subcluster as a novel biomarker and therapeutic target for ovarian cancer. *Front Oncol.* 2023;13:1142755. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1142755>.
96. Gupta P., Kadamberi I.P., Mittal S. et al. Tumor derived extracellular vesicles drive T cell exhaustion in tumor microenvironment through sphingosine mediated signaling and impacting immunotherapy outcomes in ovarian cancer. *Adv Sci (Weinh).* 2022;9(14):e2104452. <https://doi.org/10.1002/advs.202104452>.
97. Li N., Lin G., Zhang Y. et al. Exosome-related protein CRABP2 is upregulated in ovarian carcinoma and enhances cell proliferation. *Discover Oncol.* 2022;13(1):33. <https://doi.org/10.1007/s12672-022-00492-3>.
98. Dorayappan K.D.P., Gardner M.L., Hisey C.L. et al. A microfluidic chip enables isolation of exosomes and establishment of their protein profiles and associated signaling pathways in ovarian cancer. *Cancer Res.* 2019;79(13):3503–13. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-3538>.
99. Vaksman O., Tropé C., Davidson B., Reich R. Exosome-derived miRNAs and ovarian carcinoma progression. *Carcinogenesis.* 2014;35(9):2113–20. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgu130>.
100. Filippov-Levy N., Cohen-Schusheim H., Tropé C.G. et al. Expression and clinical role of long non-coding RNA in high-grade serous carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2018;148(3):559–66. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.01.004>.
101. Qiu J.J., Lin X.J., Tang X.Y. et al. Exosomal metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 promotes angiogenesis and predicts poor prognosis in epithelial ovarian cancer. *Int J Biol Sci.* 2018;14(14):1960–73. <https://doi.org/10.7150/ijbs.28048>.
102. Asare-Werehene M., Hunter R.A., Gerber E. et al. The application of an extracellular vesicle-based biosensor in early diagnosis and prediction of chemoresponsiveness in ovarian cancer. *Cancers (Basel).* 2023;15(9):2566. <https://doi.org/10.3390/cancers15092566>.
103. Gerber E., Asare-Werehene M., Reunov A. et al. Predicting chemoresponsiveness in epithelial ovarian cancer patients using circulating small extracellular vesicle-derived plasma gelsolin. *J Ovarian Res.* 2023;16(1):14. <https://doi.org/10.1186/s13048-022-01086-x>.
104. Li W., Lu Y., Yu X. et al. Detection of exosomal tyrosine receptor kinase B as a potential biomarker in ovarian cancer. *J Cell Biochem.* 2019;120(4):6361–9. <https://doi.org/10.1002/jcb.27923>.
105. Yokoi A., Yoshioka Y., Hirakawa A. et al. A combination of circulating miRNAs for the early detection of ovarian cancer. *Oncotarget.* 2017;8(52):89811–23. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20688>.
106. Jo A., Green A., Medina J.E. et al. High-throughput profiling of extracellular vesicles for earlier ovarian cancer detection. *Adv Sci (Weinh).* 2023;10(27):e2301930. <https://doi.org/10.1002/advs.202301930>.
107. Yoshimura A., Sawada K., Nakamura K. et al. Exosomal miR-99a-5p is elevated in sera of ovarian cancer patients and promotes cancer cell invasion by increasing fibronectin and vitronectin expression in neighboring peritoneal mesothelial cells. *BMC Cancer.* 2018;18(1):1065. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4974-5>.
108. Kobayashi M., Sawada K., Nakamura K. et al. Exosomal miR-1290 is a potential biomarker of high-grade serous ovarian carcinoma and can discriminate patients from those with malignancies of other histological types. *J Ovarian Res.* 2018;11(1):81. <https://doi.org/10.1186/s13048-018-0458-0>.
109. Au Yeung C.L., Co N.N., Tsuruga T. et al. Exosomal transfer of stroma-derived miR21 confers paclitaxel resistance in ovarian cancer cells through targeting APAF1. *Nat Commun.* 2016;7:11150. <https://doi.org/10.1038/ncomms11150>.
110. Wang C., Wang J., Shen X. et al. LncRNA SPOCD1-AS from ovarian cancer extracellular vesicles remodels mesothelial cells to promote peritoneal metastasis via interacting with G3BP1. *J Exp Clin Cancer Res.* 2021;40(1):101. <https://doi.org/10.1186/s13046-021-01899-6>.
111. Cheng L., Zhang K., Qing Y. et al. Proteomic and lipidomic analysis of exosomes derived from ovarian cancer cells and ovarian surface epithelial cells. *J Ovarian Res.* 2020;13(1):9. <https://doi.org/10.1186/s13048-020-0609-y>.
112. Černe K., Kelhar N., Resnik N. et al. Characteristics of extracellular vesicles from a high-grade serous ovarian cancer cell line derived from a platinum-resistant patient as a potential tool for aiding the prediction of responses to chemotherapy. *Pharmaceuticals (Basel).* 2023;16(6):907. <https://doi.org/10.3390/ph16060907>.
113. Gao Q., Fang X., Chen Y. et al. Exosomal lncRNA UCA1 from cancer-associated fibroblasts enhances chemoresistance in vulvar squamous cell carcinoma cells. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021;47(1):73–87. <https://doi.org/10.1111/jog.14418>.

References:

1. Zhilina N.M., Shramko S.V. Malignant neoplasms of the female reproductive organs in the dynamics of 2011–2020 on the example of Novokuznetsk. [Zlokachestvennye novoobrazovaniya zhenskikh reproduktivnykh organov v dinamike 2011–2020 na primere Novokuzneck]. *Sotsialnye aspekty zdorovya naseleniya.* 2022;68(3):11. (In Russ.). <https://doi.org/10.21045/2071-5021-2022-68-3-11>.
2. Zhu B., Gu H., Mao Z. et al. Global burden of gynaecological cancers in 2022 and projections to 2050. *J Glob Health.* 2024;14:04155. <https://doi.org/10.7189/jogh.14.04155>.
3. Kononova G.A., Zhiukova L.D., Ananina O.A. et al. Reproductive system cancer in females of the Tyva Republic. Epidemiological characteristics. [Rak reproduktivnoy sistemy u zhenshchin Respubliki Tyva. Epidemiologicheskie osobennosti]. *Sibirskij onkologicheskij zhurnal.* 2024;23(3):5–14. (In Russ.). <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2024-23-3-5-14>.
4. Chernobrovkina A.E. The Incidence of malignant tumors of the female reproductive system in Saint Petersburg. [Zabolevaemost' zlokachestvennymi novoobrazovaniyami zhenskoy polovoy sfery naseleniya Sankt-Peterburga]. *Zdorov'e naseleniya i sreda obitaniya – ZN/ISO.* 2022;1(1):29–35. (In Russ.). <https://doi.org/10.35627/2219-5238/2022-30-1-29-35>.
5. Aleksandrova L.M., Gretsova O.P., Petrova G.V. et al. Detection of malignant tumors of the breast and female reproductive organs during medical prophylactic examination of certain adult population groups. [Vyyavlenie zlokachestvennyh novoobrazovanij molochnoj zhelez i organov zhenskoy reproduktivnoy sistemy pri dispernsirazii opredelennyh grupp vzroslogo naseleniya]. *Profilakticheskaya medicina.* 2016;19(3):4–11. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/profmed20161934-11>.
6. Kraevaya E.E., Silachev D.N., Beznoshchenko O.S. et al. Effect of extracellular vesicles of follicular fluid on ovarian coagulation hemostasis. [Vliyanie vnekletochnyh vezikul follikulyarnoj zhidkosti na koagulyacionnyj hemostaz yaichnika]. *Problemy reprodukcii.* 2020;26(2):18–26. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/repro20202602118>.
7. Rafieezadeh D., Rafieezadeh A. Extracellular vesicles and their therapeutic applications: a review article (part1). *Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol.* 2024;16(1):1–9. <https://doi.org/10.62347/QPAG5693>.

8. Zeng Y., Qiu Y., Jiang W. et al. Biological features of extracellular vesicles and challenges. *Front Cell Dev Biol.* 2022;10:816698. <https://doi.org/10.3389/fcell.2022.816698>.
9. Fusco C., De Rosa G., Spatocco I. et al. Extracellular vesicles as human therapeutics: a scoping review of the literature. *J Extracell Vesicles.* 2024;13(5):e12433. <https://doi.org/10.1002/jev2.12433>.
10. Zheng M., Hou L., Ma Y. et al. Exosomal let-7d-3p and miR-30d-5p as diagnostic biomarkers for non-invasive screening of cervical cancer and its precursors. *Mol Cancer.* 2019;18(1):76. <https://doi.org/10.1186/s12943-019-0999-x>.
11. Jiang L., Huang Q., Chang J. et al. MicroRNA HSA-miR-125a-5p induces apoptosis by activating p53 in lung cancer cells. *Exp Lung Res.* 2011;37(7):387–98. <https://doi.org/10.3109/01902148.2010.492068>.
12. Bi Q., Tang S., Xia L. et al. Ectopic expression of MiR-125a inhibits the proliferation and metastasis of hepatocellular carcinoma by targeting MMP11 and VEGF. *PLoS One.* 2012;7(6):e40169. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040169>.
13. Lv A., Tu Z., Huang Y. et al. Circulating exosomal miR-125a-5p as a novel biomarker for cervical cancer. *Oncol Lett.* 2021;21(1):54. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.12316>.
14. Wang X., Tang S., Le S.Y. et al. Aberrant expression of oncogenic and tumor-suppressive microRNAs in cervical cancer is required for cancer cell growth. *PLoS One.* 2008;3(7):e2557. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0002557>.
15. Yao Q., Xu H., Zhang Q.Q. et al. MicroRNA-21 promotes cell proliferation and down-regulates the expression of programmed cell death 4 (PDCD4) in HeLa cervical carcinoma cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009;388(3):539–42. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.08.044>.
16. Liu J., Sun H., Wang X. et al. Increased exosomal microRNA-21 and microRNA-146a levels in the cervicovaginal lavage specimens of patients with cervical cancer. *Int J Mol Sci.* 2014;15(1):758–73. <https://doi.org/10.3390/ijms15010758>.
17. Zhang J., Liu S.C., Luo X.H. et al. Exosomal long noncoding RNAs are differentially expressed in the cervicovaginal lavage samples of cervical cancer patients. *J Clin Lab Anal.* 2016;30(6):1116–21. <https://doi.org/10.1002/jcla.21990>.
18. Yang L., Bai H.-S., Deng Y., Fan L. High MALAT1 expression predicts a poor prognosis of cervical cancer and promotes cancer cell growth and invasion. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(17):3187–93.
19. Kim H.J., Lee D.W., Yim G.W. et al. Long non-coding RNA HOTAIR is associated with human cervical cancer progression. *Int J Oncol.* 2015;46(2):521–30. <https://doi.org/10.3892/ijo.2014.2758>.
20. Zhang J., Yao T., Wang Y. et al. Long noncoding RNA MEG3 is downregulated in cervical cancer and affects cell proliferation and apoptosis by regulating miR-21. *Cancer Biol Ther.* 2016;17(1):104–13. <https://doi.org/10.1080/15384047.2015.1108496>.
21. Liang L.J., Yang Y., Wei W.F. et al. Tumor-secreted exosomal Wnt2B activates fibroblasts to promote cervical cancer progression. *Oncogenesis.* 2021;10(3):30. <https://doi.org/10.1038/s41389-021-00319-w>.
22. Someya M., Hasegawa T., Tsuchiya T. et al. Predictive value of an exosomal microRNA-based signature for tumor immunity in cervical cancer patients treated with chemoradiotherapy. *Med Mol Morphol.* 2023;56(1):38–45. <https://doi.org/10.1007/s00795-022-00338-5>.
23. Zhou C.F., Ma J., Huang L. et al. Correction to: cervical squamous cell carcinoma-secreted exosomal miR-221-3p promotes lymphangiogenesis and lymphatic metastasis by targeting VASH1. *Oncogene.* 2022;41(8):1231–33. <https://doi.org/10.1038/s41388-021-02165-x>.
24. Zhou C., Wei W., Ma J. et al. Cancer-secreted exosomal miR-1468-5p promotes tumor immune escape via the immunosuppressive reprogramming of lymphatic vessels. *Mol Ther.* 2021;29(4):1512–28. <https://doi.org/10.1016/j.ymthe.2020.12.034>.
25. Zhou C., Zhang Y., Yan R. et al. Exosome-derived miR-142-5p remodels lymphatic vessels and induces IDO to promote immune privilege in the tumour microenvironment. *Cell Death Differ.* 2021;28(2):715–29. <https://doi.org/10.1038/s41418-020-00618-6>.
26. Ding X.Z., Zhang S.Q., Deng X.L., Qiang J.H. Serum exosomal lncRNA DLX6-AS1 is a promising biomarker for prognosis prediction of cervical cancer. *Technol Cancer Res Treat.* 2021;20:1533033821990060. <https://doi.org/10.1177/1533033821990060>.
27. Guo Y., Wang X., Wang K., He Y. Appraising the value of serum and serum-derived exosomal lncRNA-EXOC7 as a promising biomarker in cervical cancer. *Clin Lab.* 2020;66(7). <https://doi.org/10.7754/ClinLab.2019.191203>.
28. Qiu J.J., Sun S.G., Tang X.Y. et al. Extracellular vesicular Wnt7b mediates HPV E6-induced cervical cancer angiogenesis by activating the β -catenin signaling pathway. *J Exp Clin Cancer Res.* 2020;39(1):260. <https://doi.org/10.1186/s13046-020-01745-1>.
29. Shi Y., Wang W., Yang B., Tian H. ATF1 and RAS in exosomes are potential clinical diagnostic markers for cervical cancer. *Cell Biochem Funct.* 2017;35(7):477–83. <https://doi.org/10.1002/cbf.3307>.
30. Zhang L., Li H., Yuan M. et al. Cervical cancer cells-secreted exosomal microRNA-221-3p promotes invasion, migration and angiogenesis of microvascular endothelial cells in cervical cancer by down-regulating MAPK10 expression. *Cancer Manag Res.* 2019;11:10307–19. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S221527>.
31. Wang W., Wu L., Tian J. et al. Cervical cancer cells-derived extracellular vesicles containing microRNA-146a-5p affect actin dynamics to promote cervical cancer metastasis by activating the Hippo-YAP signaling pathway via WWC2. *J Oncol.* 2022;2022:4499876. <https://doi.org/10.1155/2022/4499876>.
32. Yan X., Zhang S., Jia J. et al. Exosomal MiR-423-3p inhibits macrophage M2 polarization to suppress the malignant progression of cervical cancer. *Pathol Res Pract.* 2022;235:153882. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2022.153882>.
33. Jiang L., Hong L., Yang W. et al. Co-expression network analysis of the lncRNAs and mRNAs associated with cervical cancer progression. *Arch Med Sci.* 2019;15(3):754–64. <https://doi.org/10.5114/aoms.2019.84740>.
34. Huang X., Liu X., Du B. et al. LncRNA LINC01305 promotes cervical cancer progression through KHSRP and exosome-mediated transfer. *Aging (Albany NY).* 2021;13(15):19230–42. <https://doi.org/10.18632/aging.202565>.
35. Hu Y., Sun X., Mao C. et al. Upregulation of long noncoding RNA TUG1 promotes cervical cancer cell proliferation and migration. *Cancer Med.* 2017;6(2):471–82. <https://doi.org/10.1002/cam4.994>.
36. Lei L., Mou Q. Exosomal taurine up-regulated 1 promotes angiogenesis and endothelial cell proliferation in cervical cancer. *Cancer Biol Ther.* 2020;21(8):717–25. <https://doi.org/10.1080/15384047.2020.1764318>.
37. Mo Y., Liang Z., Lan L. et al. Extracellular vesicles derived from cervical cancer cells carrying MCM3AP-AS1 promote angiogenesis and tumor growth in cervical cancer via the miR-93/p21 axis. *Exp Cell Res.* 2023;428(2):113621. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2023.113621>.
38. Bhat A., Yadav J., Thakur K. et al. Transcriptome analysis of cervical cancer exosomes and detection of HPVE6*I transcripts in exosomal RNA. *BMC Cancer.* 2022;22(1):164. <https://doi.org/10.1186/s12885-022-09262-4>.
39. Acevedo-Sánchez V., Martínez-Ruiz R.S., Aguilar-Ruiz S.R. et al. Quantitative proteomics for the identification of differentially expressed proteins in the extracellular vesicles of cervical cancer cells. *Viruses.* 2023;15(3):702. <https://doi.org/10.3390/v15030702>.
40. Zhou L., Wang W., Wang F. et al. Plasma-derived exosomal miR-15a-5p as a promising diagnostic biomarker for early detection of endometrial carcinoma. *Mol Cancer.* 2021;20(1):57. <https://doi.org/10.1186/s12943-021-01352-4>.
41. Fan X., Cao M., Liu C. et al. Three plasma-based microRNAs as potent diagnostic biomarkers for endometrial cancer. *Cancer Biomark.* 2021;31(2):127–38. <https://doi.org/10.3233/CBM-200972>.
42. Daugaard I., Sanders K.J., Idica A. et al. miR-151a induces partial EMT by regulating E-cadherin in NSCLC cells. *Oncogenesis.* 2017;6(7):e366. <https://doi.org/10.1038/oncsis.2017.66>.
43. Hu H., Jiang L., Kang X. et al. Extracellular vesicles derived from lung cancer cells promote the progression of lung cancer by delivering miR-151a-5p. *Exp Cell Res.* 2023;425(1):113526. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2023.113526>.
44. Fan X., Zou X., Liu C. et al. MicroRNA expression profile in serum reveals novel diagnostic biomarkers for endometrial cancer. *Biosci Rep.* 2021;41(6):BSR20210111. <https://doi.org/10.1042/BSR20210111>.
45. Jing L., Hua X., Yuanna D. et al. Exosomal miR-499a-5p inhibits endometrial cancer growth and metastasis via targeting VAV3. *Cancer Manag Res.* 2020;12:13541–52. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S283747>.
46. Zhang N., Wang Y., Liu H., Shen W. Extracellular vesicle encapsulated microRNA-320a inhibits endometrial cancer by suppression of the HIF1 α /VEGFA axis. *Exp Cell Res.* 2020;394(2):112113. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2020.112113>.

47. Fan J.T., Zhou Z.Y., Luo Y.L. et al. Exosomal lncRNA NEAT1 from cancer-associated fibroblasts facilitates endometrial cancer progression via miR-26a/b-5p-mediated STAT3/YKL-40 signaling pathway. *Neoplasia*. 2021;23(7):692–703. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2021.05.004>.
48. Seagle B.L., Alexander A.L., Lantsman T., Shahabi S. Prognosis and treatment of positive peritoneal cytology in early endometrial cancer: matched cohort analyses from the National Cancer Database. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(3):329.e1–329.e15. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2017.11.601>.
49. Roman-Canal B., Moiola C.P., Gatius S. et al. EV-associated miRNAs from peritoneal lavage are a source of biomarkers in endometrial cancer. *Cancers (Basel)*. 2019;11(6):839. <https://doi.org/10.3390/cancers11060839>.
50. Xu H., Gong Z., Shen Y. et al. Circular RNA expression in extracellular vesicles isolated from serum of patients with endometrial cancer. *Epigenomics*. 2018;10(2):187–97. <https://doi.org/10.2217/epi-2017-0109>.
51. Wakabayashi I., Marumo M., Ekawa K., Daimon T. Differences in serum and plasma levels of microRNAs and their time-course changes after blood collection. *Pract Lab Med*. 2024;39:e00376. <https://doi.org/10.1016/j.plabm.2024.e00376>.
52. Cheng L., Sun X., Scicluna B.J. et al. Characterization and deep sequencing analysis of exosomal and non-exosomal miRNA in human urine. *Kidney Int*. 2014;86(2):433–44. <https://doi.org/10.1038/ki.2013.502>.
53. Whitehouse J.S., Weigelt J.A. Diagnostic peritoneal lavage: a review of indications, technique, and interpretation. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*. 2009;17:13. <https://doi.org/10.1186/1757-7241-17-13>.
54. Mariscal J., Fernandez-Puente P., Calamia V. et al. Proteomic characterization of epithelial-like extracellular vesicles in advanced endometrial cancer. *J Proteome Res*. 2019;18(3):1043–53. <https://doi.org/10.1021/acs.jproteome.8b00750>.
55. Herrero C., de la Fuente A., Casas-Arozamena C. et al. Extracellular vesicles-based biomarkers represent a promising liquid biopsy in endometrial cancer. *Cancers (Basel)*. 2019;11(12):2000. <https://doi.org/10.3390/cancers11122000>.
56. Li B.L., Lu W., Qu J.J. et al. Loss of exosomal miR-148b from cancer-associated fibroblasts promotes endometrial cancer cell invasion and cancer metastasis. *J Cell Physiol*. 2019;234(3):2943–53. <https://doi.org/10.1002/jcp.27111>.
57. Srivastava A., Moxley K., Ruskin R. et al. A non-invasive liquid biopsy screening of urine-derived exosomes for miRNAs as biomarkers in endometrial cancer patients. *AAPS J*. 2018;20(5):82. <https://doi.org/10.1208/s12248-018-0220-y>.
58. Li F., Liang A., Lv Y. et al. MicroRNA-200c inhibits epithelial-mesenchymal transition by targeting the BMI-1 gene through the phospho-AKT pathway in endometrial carcinoma cells in vitro. *Med Sci Monit*. 2017;23:5139–49. <https://doi.org/10.12659/msm.907207>.
59. Liu Y., Sánchez-Tilló E., Lu X. et al. The ZEB1 transcription factor acts in a negative feedback loop with miR200 downstream of Ras and Rb1 to regulate Bmi1 expression. *J Biol Chem*. 2014;289(7):4116–25. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.533505>.
60. Song Y., Wang M., Tong H. et al. Plasma exosomes from endometrial cancer patients contain LGALS3BP to promote endometrial cancer progression. *Oncogene*. 2021;40(3):633–46. <https://doi.org/10.1038/s41388-020-01555-x>.
61. Sommella E., Capaci V., Aloisio M. et al. A label-free proteomic approach for the identification of biomarkers in the exosome of endometrial cancer serum. *Cancers (Basel)*. 2022;14(24):6262. <https://doi.org/10.3390/cancers14246262>.
62. Wang J., Gong X., Yang L. et al. Loss of exosomal miR-26a-5p contributes to endometrial cancer lymphangiogenesis and lymphatic metastasis. *Clin Transl Med*. 2022;12(5):e846. <https://doi.org/10.1002/ctm2.846>.
63. Maida Y., Takakura M., Nishiuchi T. et al. Exosomal transfer of functional small RNAs mediates cancer-stroma communication in human endometrium. *Cancer Med*. 2016;5(2):304–14. <https://doi.org/10.1002/cam4.545>.
64. Gu X., Shi Y., Dong M. et al. Exosomal transfer of tumor-associated macrophage-derived hsa_circ_0001610 reduces radiosensitivity in endometrial cancer. *Cell Death Dis*. 2021;12(9):818. <https://doi.org/10.1038/s41419-021-04087-8>.
65. Ding D.C., Chen W., Wang J.H., Lin S.Z. Association between polycystic ovarian syndrome and endometrial, ovarian, and breast cancer: a population-based cohort study in Taiwan. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(39):e12608. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012608>.
66. Che X., Jian F., Chen C. et al. PCOS serum-derived exosomal miR-27a-5p stimulates endometrial cancer cells migration and invasion. *J Mol Endocrinol*. 2020;64(1):1–12. <https://doi.org/10.1530/JME-19-0159>.
67. Zhao M., Mishra L., Deng C.X. The role of TGF-β/SMAD4 signaling in cancer. *Int J Biol Sci*. 2018;14(2):111–23. <https://doi.org/10.7150/ijbs.23230>.
68. Xiao L., He Y., Peng F. et al. Endometrial cancer cells promote M2-like macrophage polarization by delivering exosomal miRNA-21 under hypoxia condition. *J Immunol Res*. 2020;2020:9731049. <https://doi.org/10.1155/2020/9731049>.
69. Peres L.C., Cushing-Haagen K.L., Köbel M. et al. Invasive epithelial ovarian cancer survival by histotype and disease stage. *J Natl Cancer Inst*. 2019;111(1):60–8. <https://doi.org/10.1093/jnci/djy071>.
70. McAlarnen L.A., Gupta P., Singh R. et al. Extracellular vesicle contents as non-invasive biomarkers in ovarian malignancies. *Mol Ther Oncolytics*. 2022;26:347–59. <https://doi.org/10.1016/j.mto.2022.08.005>.
71. Li L., Zhang F., Zhang J. et al. Identifying serum small extracellular vesicle microRNA as a noninvasive diagnostic and prognostic biomarker for ovarian cancer. *ACS Nano*. 2023;17(19):19197–210. <https://doi.org/10.1021/acsnano.3c05694>.
72. Wang W., Jo H., Park S. et al. Integrated analysis of ascites and plasma extracellular vesicles identifies a miRNA-based diagnostic signature in ovarian cancer. *Cancer Lett*. 2022;542:215735. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2022.215735>.
73. Meng X., Müller V., Milde-Langosch K. et al. Diagnostic and prognostic relevance of circulating exosomal miR-373, miR-200a, miR-200b and miR-200c in patients with epithelial ovarian cancer. *Oncotarget*. 2016;7(13):16923–35. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.7850>.
74. Kim S., Choi M.C., Jeong J.Y. et al. Serum exosomal miRNA-145 and miRNA-200c as promising biomarkers for preoperative diagnosis of ovarian carcinomas. *J Cancer*. 2019;10(9):1958–67. <https://doi.org/10.7150/jca.30231>.
75. Su Y.Y., Sun L., Guo Z.R. et al. Upregulated expression of serum exosomal miR-375 and miR-1307 enhance the diagnostic power of CA125 for ovarian cancer. *J Ovarian Res*. 2019;12(1):6. <https://doi.org/10.1186/s13048-018-0477-x>.
76. Pan C., Stevic I., Müller V. et al. Exosomal microRNAs as tumor markers in epithelial ovarian cancer. *Mol Oncol*. 2018;12(11):1935–48. <https://doi.org/10.1002/1878-0261.12371>.
77. Xiong J., He X., Xu Y. et al. MiR-200b is upregulated in plasma-derived exosomes and functions as an oncogene by promoting macrophage M2 polarization in ovarian cancer. *J Ovarian Res*. 2021;14(1):74. <https://doi.org/10.1186/s13048-021-00826-9>.
78. Cappellessimo R., Tinazzi A., Giurici T. et al. Programmed cell death 4 and microRNA 21 inverse expression is maintained in cells and exosomes from ovarian serous carcinoma effusions. *Cancer Cytopathol*. 2014;122(9):685–93. <https://doi.org/10.1002/cncy.21442>.
79. Cao J., Zhang Y., Mu J. et al. Exosomal miR-21-5p contributes to ovarian cancer progression by regulating CDK6. *Hum Cell*. 2021;34(4):1185–96. <https://doi.org/10.1007/s13577-021-00522-2>.
80. Mitra A., Yoshida-Court K., Solley T.N. et al. Extracellular vesicles derived from ascitic fluid enhance growth and migration of ovarian cancer cells. *Sci Rep*. 2021;11(1):9149. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-88163-1>.
81. Zhou J., Gong G., Tan H. et al. Urinary microRNA-30a-5p is a potential biomarker for ovarian serous adenocarcinoma. *Oncol Rep*. 2015;33(6):2915–23. <https://doi.org/10.3892/or.2015.3937>.
82. Ying X., Wu Q., Wu X. et al. Epithelial ovarian cancer-secreted exosomal miR-222-3p induces polarization of tumor-associated macrophages. *Oncotarget*. 2016;7(28):43076–87. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.9246>.
83. Yunusova N., Dzhugashvili E., Yalovaya A. et al. Comparative analysis of tumor-associated microRNAs and tetraspanines from exosomes of plasma and ascitic fluids of ovarian cancer patients. *Int J Mol Sci*. 2022;24(1):464. <https://doi.org/10.3390/ijms24010464>.
84. Xu Y., Xu L., Zheng J. et al. MiR-101 inhibits ovarian carcinogenesis by repressing the expression of brain-derived neurotrophic factor. *FEBS Open Bio*. 2017;7(9):1258–66. <https://doi.org/10.1002/2211-5463.12257>.
85. Lai Y., Dong L., Jin H. et al. Exosome long non-coding RNA SOX2-OT

- contributes to ovarian cancer malignant progression by miR-181b-5p/SCD1 signaling. *Aging (Albany NY)*. 2021;13(20):23726–38. <https://doi.org/10.18632/aging.203645>.
86. Ma R., Ye X., Cheng H. et al. Tumor-derived exosomal circRNA051239 promotes proliferation and migration of epithelial ovarian cancer. *Am J Transl Res*. 2021;13(3):1125–39.
87. Yamamoto C.M., Oakes M.L., Murakami T. et al. Comparison of benign peritoneal fluid- and ovarian cancer ascites-derived extracellular vesicle RNA biomarkers. *J Ovarian Res*. 2018;11(1):20. <https://doi.org/10.1186/s13048-018-0391-2>.
88. Keserű J.S., Soltész B., Lukács J. et al. Detection of cell-free, exosomal and whole blood mitochondrial DNA copy number in plasma or whole blood of patients with serous epithelial ovarian cancer. *J Biotechnol*. 2019;298:76–81. <https://doi.org/10.1016/j.jbiotec.2019.04.015>.
89. Szajnik M., Derbis M., Lach M. et al. Exosomes in plasma of patients with ovarian carcinoma: potential biomarkers of tumor progression and response to therapy. *Gynecol Obstet (Sunnyvale)*. 2013;Suppl 4:3. <https://doi.org/10.4172/2161-0932.S4-003>.
90. Czostowska-Kuzmicz M., Sosnowska A., Nowis D. et al. Small extracellular vesicles containing arginase-1 suppress T-cell responses and promote tumor growth in ovarian carcinoma. *Nat Commun*. 2019;10(1):3000. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-10979-3>.
91. Lai H., Guo Y., Tian L. et al. Protein panel of serum-derived small extracellular vesicles for the screening and diagnosis of epithelial ovarian cancer. *Cancers (Basel)*. 2022;14(15):3719. <https://doi.org/10.3390/cancers14153719>.
92. Trinidad C.V., Pathak H.B., Cheng S. et al. Lineage specific extracellular vesicle-associated protein biomarkers for the early detection of high grade serous ovarian cancer. *Sci Rep*. 2023;13(1):18341. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-44050-5>.
93. Yokoi A., Ukai M., Yasui T. et al. Identifying high-grade serous ovarian carcinoma-specific extracellular vesicles by polyketone-coated nanowires. *Sci Adv*. 2023;9(27):eade6958. <https://doi.org/10.1126/sciadv.ade6958>.
94. Zhang P., Zhou X., He M. et al. Ultrasensitive detection of circulating exosomes with a 3D-nanopatterned microfluidic chip. *Nat Biomed Eng*. 2019;3(6):438–51. <https://doi.org/10.1038/s41551-019-0356-9>.
95. Kong L., Xu F., Yao Y. et al. Ascites-derived CDCP1+ extracellular vesicles subcluster as a novel biomarker and therapeutic target for ovarian cancer. *Front Oncol*. 2023;13:1142755. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1142755>.
96. Gupta P., Kadamberi I.P., Mittal S. et al. Tumor derived extracellular vesicles drive T cell exhaustion in tumor microenvironment through sphingosine mediated signaling and impacting immunotherapy outcomes in ovarian cancer. *Adv Sci (Weinh)*. 2022;9(14):e2104452. <https://doi.org/10.1002/advs.202104452>.
97. Li N., Lin G., Zhang Y. et al. Exosome-related protein CRABP2 is upregulated in ovarian carcinoma and enhances cell proliferation. *Discover Oncol*. 2022;13(1):33. <https://doi.org/10.1007/s12672-022-00492-3>.
98. Dorayappan K.D.P., Gardner M.L., Hisey C.L. et al. A microfluidic chip enables isolation of exosomes and establishment of their protein profiles and associated signaling pathways in ovarian cancer. *Cancer Res*. 2019;79(13):3503–13. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-3538>.
99. Vaksman O., Tropé C., Davidson B., Reich R. Exosome-derived miRNAs and ovarian carcinoma progression. *Carcinogenesis*. 2014;35(9):2113–20. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgu130>.
100. Filippov-Levy N., Cohen-Schussheim H., Tropé C.G. et al. Expression and clinical role of long non-coding RNA in high-grade serous carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2018;148(3):559–66. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2018.01.004>.
101. Qiu J.J., Lin X.J., Tang X.Y. et al. Exosomal metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1 promotes angiogenesis and predicts poor prognosis in epithelial ovarian cancer. *Int J Biol Sci*. 2018;14(14):1960–73. <https://doi.org/10.7150/ijbs.28048>.
102. Asare-Werehene M., Hunter R.A., Gerber E. et al. The application of an extracellular vesicle-based biosensor in early diagnosis and prediction of chemoresponsiveness in ovarian cancer. *Cancers (Basel)*. 2023;15(9):2566. <https://doi.org/10.3390/cancers15092566>.
103. Gerber E., Asare-Werehene M., Reunov A. et al. Predicting chemoresponsiveness in epithelial ovarian cancer patients using circulating small extracellular vesicle-derived plasma gelsolin. *J Ovarian Res*. 2023;16(1):14. <https://doi.org/10.1186/s13048-022-01086-x>.
104. Li W., Lu Y., Yu X. et al. Detection of exosomal tyrosine receptor kinase B as a potential biomarker in ovarian cancer. *J Cell Biochem*. 2019;120(4):6361–9. <https://doi.org/10.1002/jcb.27923>.
105. Yokoi A., Yoshioka Y., Hirakawa A. et al. A combination of circulating miRNAs for the early detection of ovarian cancer. *Oncotarget*. 2017;8(52):89811–23. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20688>.
106. Jo A., Green A., Medina J.E. et al. High-throughput profiling of extracellular vesicles for earlier ovarian cancer detection. *Adv Sci (Weinh)*. 2023;10(27):e2301930. <https://doi.org/10.1002/advs.202301930>.
107. Yoshimura A., Sawada K., Nakamura K. et al. Exosomal miR-99a-5p is elevated in sera of ovarian cancer patients and promotes cancer cell invasion by increasing fibronectin and vitronectin expression in neighboring peritoneal mesothelial cells. *BMC Cancer*. 2018;18(1):1065. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4974-5>.
108. Kobayashi M., Sawada K., Nakamura K. et al. Exosomal miR-1290 is a potential biomarker of high-grade serous ovarian carcinoma and can discriminate patients from those with malignancies of other histological types. *J Ovarian Res*. 2018;11(1):81. <https://doi.org/10.1186/s13048-018-0458-0>.
109. Au Yeung C.L., Co N.N., Tsuruga T. et al. Exosomal transfer of stroma-derived miR21 confers paclitaxel resistance in ovarian cancer cells through targeting APAF1. *Nat Commun*. 2016;7:11150. <https://doi.org/10.1038/ncomms11150>.
110. Wang C., Wang J., Shen X. et al. LncRNA SPOCD1-AS from ovarian cancer extracellular vesicles remodels mesothelial cells to promote peritoneal metastasis via interacting with G3BP1. *J Exp Clin Cancer Res*. 2021;40(1):101. <https://doi.org/10.1186/s13046-021-01899-6>.
111. Cheng L., Zhang K., Qing Y. et al. Proteomic and lipidomic analysis of exosomes derived from ovarian cancer cells and ovarian surface epithelial cells. *J Ovarian Res*. 2020;13(1):9. <https://doi.org/10.1186/s13048-020-0609-y>.
112. Černe K., Kelhar N., Resnik N. et al. Characteristics of extracellular vesicles from a high-grade serous ovarian cancer cell line derived from a platinum-resistant patient as a potential tool for aiding the prediction of responses to chemotherapy. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2023;16(6):907. <https://doi.org/10.3390/ph16060907>.
113. Gao Q., Fang X., Chen Y. et al. Exosomal lncRNA UCA1 from cancer-associated fibroblasts enhances chemoresistance in vulvar squamous cell carcinoma cells. *J Obstet Gynaecol Res*. 2021;47(1):73–87. <https://doi.org/10.1111/jog.14418>.

Сведения об авторах / About the authors:Щербачева Алина Олеговна / Alina O. Sherbacheva. E-mail: shherbacheva022@gmail.com. ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7519-2969>.Сибирцев Дмитрий Максимович / Dmitry M. Sibirtsev. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8534-3350>.Савин Никита Николаевич / Nikita N. Savin. ORCID: <https://orcid.org/0009-0007-8961-9721>.Румянцева Яна Вячеславовна / Yana V. Rumyantseva. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-1785-4123>.Бражкина Анастасия Евгеньевна / Anastasia E. Brazhkina. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-7455-0755>.Качалова Виктория Максимовна / Victoria M. Kachalova. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-0172-9869>.Мамай Алина Владимировна / Alina V. Mamay. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-4296-548X>.Типтева Дарья Денисовна / Darya D. Tipteva. ORCID: <https://orcid.org/0009-0001-7468-6135>.Хитрина Юлия Викторовна / Yulia V. Khitrina. ORCID: <https://orcid.org/0009-0005-3028-0546>.Жуков Никита Геннадьевич / Nikita G. Zhukov. ORCID: <https://orcid.org/0009-0003-0915-0064>.Изотов Родион Андреевич / Rodion A. Izotov. ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2404-4697>.Юлдашева Эльвина Рафитовна / Elvina R. Yuldasheva. ORCID: <https://orcid.org/0009-0002-5063-4004>.Анохина Яна Андреевна / Yana A. Anokhina. ORCID: <https://orcid.org/0009-0009-4152-1340>.