

Особенности экспрессии молекулярных шаперонов Hsp27 и Hsp90 при серозном раке яичников

Е.В. Кайгородова^{1, 2}, О.И. Ковалёв², М.Ю. Грищенко^{2, 3}, С.В. Вторушин^{1, 2}

¹Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», Томск, Россия

²ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия

³ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», Томск, Россия

АННОТАЦИЯ

В в е д е н и е . Рак яичников (РЯ) представляет вторую по частоте причину смерти от гинекологического рака, при этом серозный рак является наиболее распространенным и агрессивным типом из всех гистологических вариантов. Поиск новых биомаркеров и мишеней для таргетной терапии РЯ является актуальной задачей онкогинекологии. В последние годы внимание исследователей приковано к изучению белков теплового шока (Heat shock proteins – Hsp), которые представляют собой молекулярные шапероны, синтезирующиеся в ответ на стрессовые факторы, способствующие рефолдингу поврежденных белков и восстановлению их клеточных функций. Молекулярные шапероны участвуют в поддержании гомеостаза клетки, регуляции активности онкогенов и опухолевых супрессоров.

Ц е л ь . Изучить особенности экспрессии Hsp27 и Hsp90 при серозном РЯ в сравнении с пограничными опухолями, с учетом внутриклеточной локализации и потенциального диагностического значения этих маркеров.

М а т е р и а л ы и м е т о д ы . В исследование были включены 23 пациентки с впервые установленным серозным РЯ и 6 женщин с пограничными опухолями яичников I–IIIc стадии по FIGO (средний возраст $53,4 \pm 8,1$ года), проходившие лечение в Томском НИИ онкологии и/или Томском областном онкологическом диспансере. Материалом для исследования служили парафиновые блоки биопсийного и операционного материала опухолевой ткани, полученные на этапе лапароскопического хирургического стадирования до начала лечения. Методом иммуногистохимического (ИГХ) окрашивания определяли внутриклеточную локализацию Hsp27 и Hsp90 в опухолевых и стромальных клетках.

Р е з у л ь т а т ы . В ходе ИГХ исследования выявлено, что презентация Hsp27 в опухолевых клетках при подсчете по цитоплазме и ядру выше, чем в строме, в 10,48 и 7,41 раза соответственно; презентация Hsp90 в опухолевых клетках выше в цитоплазме и ядрах, чем в клетках стромы, в 40,42 и 86,67 раза соответственно. Количество Hsp27-положительных опухолевых клеток выше в 3,2 раза количества Hsp90-положительных опухолевых клеток в ткани серозной аденокарциномы яичников ($p = 0,0006$, критерий Вилкоксона). При пограничных опухолях яичников количество Hsp27- и Hsp90-положительных опухолевых клеток значительно меньше, чем при РЯ (критерий Манна – Уитни $p < 0,0001$ и $p = 0,0018$ соответственно).

З а к л ю ч е н и е . Значительная разница в презентации молекулярных шаперонов Hsp27 и Hsp90 в клеточных компартментах опухолевых и стромальных клеток, а также более чем четырехкратное увеличение данного маркера при серозной карциноме яичников, по сравнению с пограничными опухолями, указывают на диагностическую и прогностическую роль Hsp27 и Hsp90 при иммуногистохимической диагностике РЯ, а также перспективы таргетной терапии, направленной на модуляцию активности Hsp27 и Hsp90.

Ключевые слова: молекулярные шапероны, Hsp27, Hsp90, серозный рак яичников, иммуногистохимия.

Образец цитирования: Кайгородова Е.В., Ковалёв О.И., Грищенко М.Ю., Вторушин С.В. Особенности экспрессии молекулярных шаперонов Hsp27 и Hsp90 при серозном раке яичников // Journal of Siberian Medical Sciences. 2025;9(2):7-18. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-2-7-18

Поступила в редакцию 26.03.2025
Прошла рецензирование 22.05.2025
Принята к публикации 28.05.2025

Автор, ответственный за переписку
Кайгородова Евгения Викторовна: ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России. 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.
E-mail: zlobinae@mail.ru

Received 26.03.2025
Revised 22.05.2025
Accepted 28.05.2025

Corresponding author
Evgeniya V. Kaigorodova: Siberian State Medical University, 2, Moskovskiy trakt, Tomsk, 634050, Russia.
E-mail: zlobinae@mail.ru

Features of the expression of the molecular chaperones Hsp27 and Hsp90 in serous ovarian cancer

E.V. Kaigorodova^{1, 2}, O.I. Kovalev², M.Yu. Grishchenko^{2, 3}, S.V. Vtorushin^{1, 2}

¹Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

²Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

³Tomsk Regional Oncology Center, Tomsk, Russia

ABSTRACT

I n t r o d u c t i o n . Ovarian cancer (OC) represents the second most common cause of death from gynecologic cancer, with serous cancer being the most common and aggressive of all histologic variants. The search for new biomarkers and therapeutic targets for the OC treatment is an urgent task of gynecologic oncology. In recent years, researchers have focused their attention on the study of heat shock proteins (Hsps), which are molecular chaperones synthesized in response to stress factors exposure and contributing to the refolding of damaged proteins and restoring their cellular functions. Molecular chaperones are involved in maintaining cell homeostasis, regulating the activity of oncogenes and tumor suppressors.

A i m . To study the features of the Hsp27 and Hsp90 expression in serous OC compared with borderline ovarian tumors, taking into account the intracellular localization and the potential diagnostic value of these markers.

M a t e r i a l s a n d m e t h o d s . The study included 23 patients with newly diagnosed serous OC and 6 women with FIGO stage I–IIIC borderline ovarian tumors (mean age $53,4 \pm 8,1$ years) who were treated at the Tomsk Research Institute of Oncology and/or Tomsk Regional Oncological Center. The study objects were paraffin blocks from tumor tissue obtained during biopsy and surgery intervention during laparoscopic surgical staging before the treatment. The intracellular localization of Hsp27 and Hsp90 in tumor and stromal cells was determined by immunohistochemical (IHC) staining.

R e s u l t s . The IHC study revealed that the expression of Hsp27 in tumor cells, when calculated by cytoplasm and nucleus, is 10,48 and 7,41 times higher than in the stroma, respectively; the expression of Hsp90 in tumor cells is 40,42 and 86,67 times higher in cytoplasm and nuclei than in stromal cells, respectively. The count of Hsp27-positive tumor cells is 3,2 times higher than the count of Hsp90-positive tumor cells in tissue of ovarian serous adenocarcinoma ($p = 0,0006$, Wilcoxon test). In borderline ovarian tumors, the count of Hsp27- and Hsp90-positive tumor cells is significantly lower than in OC ($p < 0,0001$ and $p = 0,0018$, respectively, Mann-Whitney test).

C o n c l u s i o n . The significant difference in the expression of the molecular chaperones Hsp27 and Hsp90 in the cellular compartments of tumor and stromal cells, as well as a more than fourfold increase in this marker in serous ovarian carcinoma compared with borderline tumors show the diagnostic and prognostic role of Hsp27 and Hsp90 in the immunohistochemical diagnosis of OC, as well as the prospects of Hsp27 and Hsp90 activity modulation targeted therapy.

Keywords: molecular chaperones, Hsp27, Hsp90, serous ovarian cancer, immunohistochemistry.

Citation example: Kaigorodova E.V., Kovalev O.I., Grishchenko M.Yu., Vtorushin S.V. Features of the expression of the molecular chaperones Hsp27 and Hsp90 in serous ovarian cancer. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2025;9(2):7-18. DOI: 10.31549/2542-1174-2025-9-2-7-18

ВВЕДЕНИЕ

Одной из очень серьезных и важных проблем всемирного здравоохранения является рак яичников (РЯ), который представляет вторую по частоте причину смерти от гинекологического рака [1]. При этом серозный рак – наиболее распространенный и агрессивный тип из всех гистологических вариантов РЯ [2]. Одной из причин неблагоприятного прогноза у больных РЯ является поздняя диагностика заболевания [3, 4]. Долгое время течение опухолевого процесса остается бессимптомным вплоть до развития диффузного канцероматоза брюшины, который проявляется вздутием живота и желудочно-

INTRODUCTION

One of the most serious and important problems of global health care is ovarian cancer (OC), which is the second most common cause of death from gynecological cancer [1]. At the same time, serous OC is the commonest and aggressive type of all the histological variants of cancer [2]. One of the reasons for unfavorable prognosis in patients with OC is the late diagnosis of the disease [3, 4]. For a long time, the tumor process remains asymptomatic until developing diffuse peritoneal carcinomatosis which is manifested by abdominal bloating and gastrointestinal symptoms [5]. Currently, only 20% of OC cases are diagnosed at stages I–II. Most cases are diagnosed at

кишечными симптомами [5]. В настоящее время только 20 % случаев РЯ диагностируется на стадиях I–II. Большинство случаев диагностируется на стадиях III (51 %) и IV (29 %), когда 5-летняя выживаемость составляет менее 30 % [3, 4]. В связи с этим поиск новых биомаркеров и мишеней для таргетной терапии РЯ является актуальной задачей онкогинекологии.

В последние годы внимание исследователей приковано к изучению белков теплового шока (Heat shock proteins – Hsp), которые представляют собой молекулярные шапероны, синтезирующиеся в ответ на стрессовые факторы, способствующие рефолдингу поврежденных белков и восстановлению их клеточных функций [6–8]. Особый интерес представляют шапероны Hsp90 и Hsp27, экспрессия которых, по данным ряда исследований, повышена в опухолях яичников и коррелирует с неблагоприятным прогнозом [9, 10]. Hsp90 участвует в стабилизации и активации онкогенов, а также обеспечивает выживание опухолевых клеток при химиотерапии [7, 11]. Hsp27 стимулирует пролиферацию и миграцию клеток, подавляет апоптоз, способствует эпителиально-мезенхимальному переходу [7, 12].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить особенности экспрессии Hsp27 и Hsp90 при серозном РЯ в сравнении с пограничными опухолями, с учетом внутриклеточной локализации и потенциального диагностического значения этих маркеров.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 23 пациентки с впервые установленным серозным РЯ и 6 пациенток с пограничными опухолями яичников (ПОЯ) стадии I–IIIC по FIGO (средний возраст $53,4 \pm 8,1$ года), проходившие лечение в Томском НИИ онкологии и/или Томском областном онкологическом диспансере. Все пациентки предоставили подписанное информированное согласие на участие в исследовании. Проведение исследования было одобрено локальным этическим комитетом НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра (протокол № 9 от 07.03.2023).

Материалом для исследования служили парафиновые блоки биопсийного и операционного материала опухолевой ткани, полученные на этапе лапароскопического диагностического стадирования до начала лечения. Гистологический тип опухоли устанавливался на основании анализа гистологических препаратов и классифици-

стадиях III (51%) и IV (29%), when a 5-year survival rate is less than 30% [3, 4]. In this regard, the search for new biomarkers and targets for anticancer therapy is an urgent task of gynecologic oncology.

In recent years, researchers have focused their attention on the study of heat shock proteins (Hsps), which are molecular chaperones synthesized in response to stress factors that promote the refolding of damaged proteins and the restoration of their cellular functions [6–8]. Of particular interest are the chaperones Hsp90 and Hsp27, the expression of which, according to several studies, is increased in ovarian tumors and correlates with an unfavorable prognosis [9, 10]. Hsp90 takes part in the stabilization and activation of oncogenes, as well as ensures the survival of tumor cells during chemotherapy [7, 11]. Hsp27 stimulates cell proliferation and migration, suppresses apoptosis, and promotes epithelial-mesenchymal transition [7, 12].

AIM OF THE RESEARCH

To study the features of the Hsp27 and Hsp90 expression in serous OC compared with borderline ovarian tumors, taking into account the intracellular localization and the potential diagnostic value of these markers.

MATERIALS AND METHODS

The study included 23 patients with newly diagnosed serous OC and 6 patients with FIGO stage I–IIIC borderline ovarian tumors (BOTs) (mean age $53,4 \pm 8,1$ years) treated at the Tomsk Research Institute of Oncology and/or Tomsk Regional Oncological Center. All patients provided signed informed consent to participate in the study. The study was approved by the local Ethics Committee of the Research Institute of Oncology, Tomsk National Research Medical Center (Protocol No. 9 dated 03.07.2023).

The study objects were paraffin blocks from tumor tissue obtained during biopsy and surgical intervention in laparoscopic diagnostic staging before the treatment. The histological type was determined based on histological examination of specimens, and classified in accordance with the WHO International Classification of Tumors of Female Reproductive Organs (5th edition, 2020).

Immunohistochemical staining was performed using a Ventana BenchMark Ultra system and mouse monoclonal antibodies to human Hsp27 (Anti-Hsp27 antibody (clone G3.1, 1:500 dilution) (Abcam, UK) and to human Hsp90 (Anti-Hsp90 antibody (clone AC88, 1:500 dilution) (Abcam, UK)). The presentation of the molecular chaperones was evaluated by the percentage of positively stained cells per 1000 cells at a high mag-

ровался в соответствии с Международной классификацией опухолей женской половой системы ВОЗ (5-е издание, 2020 г.).

Иммуногистохимическое окрашивание проводилось с использованием иммунопейнера Ventana BenchMark Ultra и мышиных моноклональных антител к Hsp27 (Anti-Hsp27 antibody (клон G3.1, рабочее разведение 1:500) (Abcam, UK) и к Hsp90 человека (Anti-Hsp90 antibody (клон AC88, рабочее разведение 1:500) (Abcam, UK)). Презентация молекулярных шаперонов оценивалась по процентному содержанию позитивно окрашенных клеток на 1000 клеток при большом увеличении микроскопа ($\times 400$) и результатам анализа гистологических сканов, полученных с помощью аппарата Aperio AT2 (Leica) и программы QuPath v0.5.0. При этом учитывался характер внутриклеточной экспрессии (ядерный и цитоплазматический). QuPath – новое программное обеспечение с открытым исходным кодом для анализа сканов гистологических срезов. Помимо того, что программа включает в себя обширные инструменты аннотаций и визуализации, она обладает набором встроенных алгоритмов для решения распространенных и сложных проблем анализа патологии, включая обнаружение клеток и тканей, а также возможностью интерактивного машинного обучения для классификации объектов [13].

Результаты исследования обрабатывали с использованием программ Microsoft Excel 2019 (Microsoft, США) и STATISTICA 13.5 (TIBCO Software Inc., США). Проверка на соответствие выборок закону нормального распределения проводилась с использованием критерия Шапиро – Уилка. Связь между двумя выборками, не подчиняющимися закону нормального распределения, оценивали с помощью корреляции Спирмена. Статистическую значимость различий независимых выборок оценивали с помощью непараметрического критерия Манна – Уитни и критерия Вилкоксона для зависимых выборок. Различия считались статистически значимыми при достигнутом уровне значимости $p < 0,05$. Результаты представлены в виде медианы и межквартильного размаха Me (Q_1 ; Q_3).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В опухолевых клетках РЯ наблюдается различный характер экспрессии молекулярных шаперонов Hsp27 и Hsp90. При проведении светооптического исследования иммуногистохимических препаратов цитоплазматическая экспрессия белка Hsp27 наблюдалась в 95 % (87,5–100)

nification of a microscope ($\times 400$), and the results of analysis of histological specimen scans obtained using an Aperio AT2 (Leica) scanner and QuPath v0.5.0 software. The pattern of intracellular expression (nuclear and cytoplasmic) was taken into account. QuPath is a new open source software for bioimage analysis. Apart from the extensive annotation and visualization tools, the QuPath has a set of built-in algorithms for solving common and complex problems of pathology image analysis, including cell and tissue detection, as well as the possibility of interactive machine learning for object classification [13].

The study results were processed using Microsoft Excel 2019 (Microsoft, USA) and STATISTICA 13.5 (TIBCO Software Inc., USA). The samples were checked for the conformity to the normal distribution law using the Shapiro-Wilk test. The relationship between two samples that did not follow normal distribution was assessed using the Spearman's correlation. Statistical significance of the differences in independent samples was assessed using the nonparametric Mann-Whitney test and the Wilcoxon test for dependent samples. The differences were considered statistically significant when the achieved significance level was $p < 0,05$. The results are presented as median and interquartile range Me (Q_1 ; Q_3).

RESULTS

Different patterns of expression of the molecular chaperones Hsp27 and Hsp90 are observed in OC tumor cells. During light optical microscopy of the immunohistochemically stained specimens, the protein Hsp27 cytoplasmic expression was observed in 95% (87,5–100) ovarian carcinoma cells, which statistically significantly exceeded the Hsp90 expression ($p = 0,0006$, Wilcoxon test) (Fig. 1). Fig. 2 shows immunohistochemical images of Hsp27 and Hsp90 chaperones in the ovarian serous carcinoma tissue.

The correlation analysis revealed that the count of Hsp27-positive tumor cells has a strong direct correlation with the count of Hsp90-positive OC tumor cells (Spearman's $R = +0.79$, $p = 0,00023$).

During the study of intracellular presentation of the molecular chaperones using QuPath v0.5, it was found that the expression of Hsp27 in tumor cells is 4,47 times higher than in the stroma ($p < 0,0001$), and the expression of Hsp90 in tumor cells is 30,67 times higher than in the stroma ($p < 0,0001$).

Similarly, it was noted that, when quantifying by cytoplasm, the count of Hsp27 in tumor cells is 10,48 times higher than in the stroma ($p < 0,0001$), and the count of Hsp90 in the tumor is 40,42 times higher than in the stroma ($p < 0,0001$). When quantified by nucleus, the expression of Hsp27 in tumor

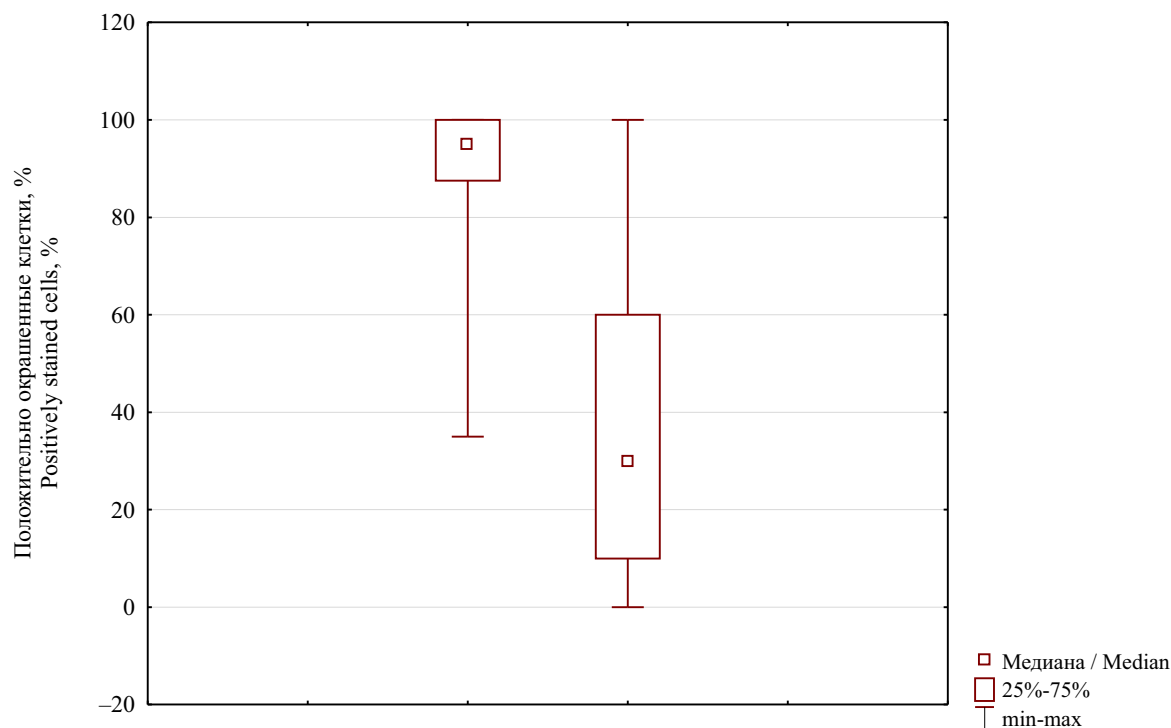


Рис. 1. Количество Hsp27- и Hsp90-положительных опухолевых клеток в ткани серозной карциномы яичников ($p = 0,0006$, критерий Вилкоксона)

Fig. 1. The count of Hsp27- and Hsp90-positive tumor cells in the ovarian serous carcinoma tissue ($p = 0,0006$, Wilcoxon test)

клеток карциномы яичников, что статистически значимо превышало экспрессию Hsp90 ($p = 0,0006$, критерий Вилкоксона) (рис. 1). На рис. 2 представлены снимки иммуногистохимического окрашивания шаперонов Hsp27 и Hsp90 в ткани серозной карциномы яичников.

Проведенный корреляционный анализ выявил, что количество Hsp27-положительных опу-

cells was 7,41 times higher than in the stroma ($p < 0,0001$), and the expression of Hsp90 in the tumor was 86,67 times higher than in the stroma ($p < 0,0001$) (Table 1).

It was found that the count of Hsp27 in the stroma, when calculated by cell, was 56,8 times higher than Hsp90 calculated in the same way ($p < 0,05$). In calculation by cell, the expression of

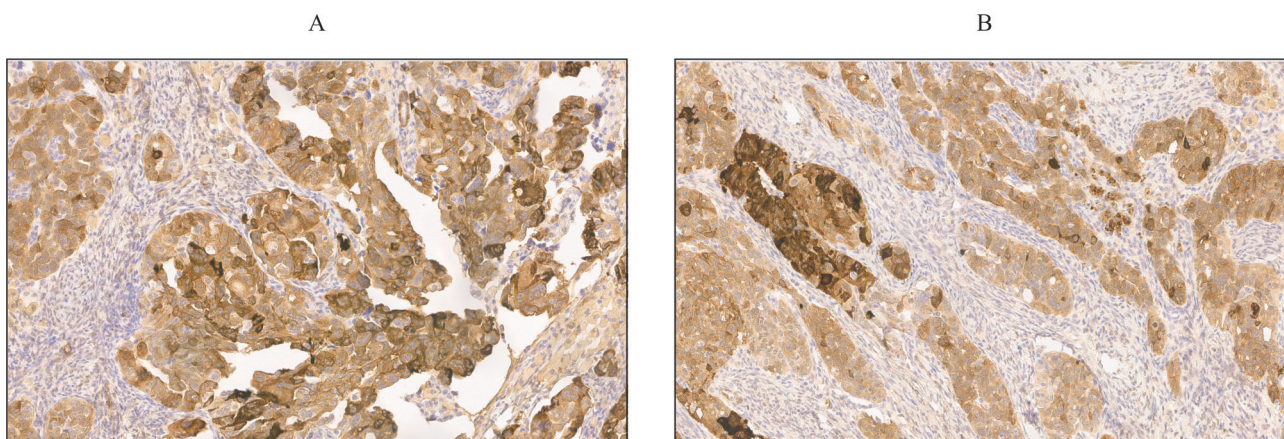


Рис. 2. Иммуногистохимическое окрашивание шаперонов Hsp27 (A) и Hsp90 (B) в ткани серозной высокозлокачественной карциномы яичника. Увеличение $\times 400$

Fig. 2. Immunohistochemical staining of Hsp27 (A) and Hsp90 (B) chaperones in the tissue of high-grade serous ovarian carcinoma. Magnification $\times 400$

Таблица 1. Внутриклеточная локализация Hsp27 и Hsp90 в опухолевых клетках и в строме при серозной карциноме яичников (Me, Q1; Q3)

Table 1. Intracellular localization of Hsp27 and Hsp90 in tumor and stromal cells in ovarian serous carcinoma (Me, Q1; Q3), %

Тип ткани Type of tissue	Hsp27 (n = 23)			Hsp90 (n = 23)			p
	клетка cell	цитоплазма cytoplasm	ядро nucleus	клетка cell	цитоплазма cytoplasm	ядро nucleus	
	1	2	3	4	5	6	
Строма Stroma	18,8 (0,5; 45,8)	7,9 (0,6; 23,2)	8,2 (0,3; 24,9)	0,3 (0,1; 2,01)	0,24 (0,01; 0,9)	0,06 (0,004; 0,1)	$p_{1-2} < 0,0001$ $p_{1-3} = 0,0009$ $p_{1-4} = 0,0046$ $p_{2-3} > 0,999$ $p_{2-5} = 0,0090$ $p_{3-6} < 0,0001$ $p_{4-5} = 0,0020$ $p_{4-6} < 0,0001$ $p_{5-6} = 0,4171$
Опухоль Tumor	84,1 (47,1; 93,4)*	82,8 (48,4; 89,0)*	60,8 (38; 83,8)*	9,2 (4,8; 29,8)*	9,7 (3,5; 25,5)*	5,2 (3,7; 22,2)*	$p_{1-2} = 0,0042$ $p_{1-3} < 0,0001$ $p_{1-4} = 0,0004$ $p_{2-3} < 0,0001$ $p_{2-5} < 0,0001$ $p_{3-6} = 0,0010$ $p_{4-5} = 0,0042$ $p_{4-6} < 0,0001$ $p_{5-6} < 0,0001$

* $p < 0,0001$ – уровень значимости различий между стромой и опухолью.

* $p < 0,0001$ is the level of significance of differences between the stroma and tumor.

холевых клеток имеет сильную прямую корреляцию с количеством Hsp90-позитивных опухолевых клеток РЯ (R Спирмена = +0,79, $p = 0,00023$).

В ходе изучения внутриклеточной презентации молекулярных шаперонов с помощью программы QuPath v0.5.0 было установлено, что экспрессия Hsp27 в опухолевых клетках в 4,47 раза выше, чем в строме ($p < 0,0001$), а экспрессия Hsp90 в опухолевых клетках в 30,67 раза выше, чем в строме ($p < 0,0001$).

Аналогично отмечено, что при подсчете по цитоплазме содержание Hsp27 в опухолевых клетках в 10,48 раза выше, чем в строме ($p < 0,0001$), а содержание Hsp90 в опухоли в 40,42 раза выше, чем в строме ($p < 0,0001$). При подсчете по ядру экспрессия Hsp27 в опухолевых клетках была в 7,41 раза выше, чем в строме ($p < 0,0001$), а экспрессия Hsp90 в опухоли в 86,67 раза превышала этот показатель в строме ($p < 0,0001$) (табл. 1).

Установлено, что содержание Hsp27 в строме при подсчете по клетке в 56,8 раза превышало содержание Hsp90, посчитанное аналогичным образом ($p < 0,05$). В опухоли при данном подсчете экспрессия Hsp27 оказалась в 9,2 раза выше, чем экспрессия Hsp90 ($p < 0,05$). Кроме того, статистически значимо увеличивалась экс-

Hsp27 in the tumor was 9,2 times higher than the expression of Hsp90 ($p < 0,05$). In addition, the expression of Hsp27 significantly increased relative to the expression of Hsp90 and when calculated by cytoplasm: 32,96 times in the stroma and 8,5 times in the tumor ($p < 0,05$). A statistically significant difference was also found between the Hsps expression when calculated by nucleus: the expression of Hsp27 exceeded that of Hsp90 by 136,7 times in the stroma and 11,8 times in the tumor ($p < 0,05$) (Table 1).

Thus, in OC, both in the stroma and tumor tissue, a higher expression of Hsp27 relative to Hsp90 was observed. A similar relationship was noted when positively stained cells were counted in the whole cell, that is, in the cytoplasm and in the nucleus. It was found that in OC cells, the cytoplasmic expression of Hsp27 and Hsp90 exceeds that of nuclear. However, such dependence is not observed in the stroma (Table 1).

When comparing immunohistochemical staining of Hsp27 and Hsp90 in OC and BOTs, it was found that the counts of Hsp27- and Hsp90-positive tumor cells in BOTs were significantly less than in OC ($p < 0,0001$ and $p = 0,0018$, respectively). In OC, the counts of Hsp27- and Hsp90-positive tumor cells were higher in by 7,1 and 4,3 times, respectively, than in BOTs (Fig. 4). The results of immunohisto-

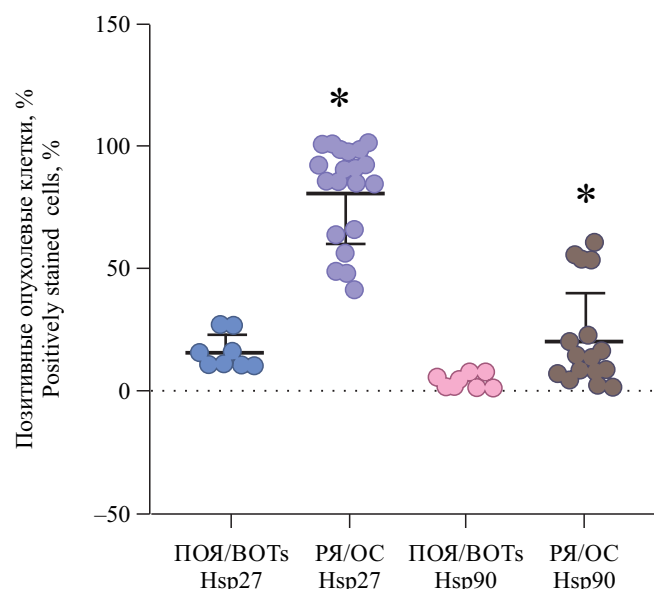


Рис. 3. Количество Hsp-позитивных опухолевых клеток при пограничных опухолях яичников (ПОЯ) и раке яичников (РЯ) (* $p < 0,005$)

Fig. 3. The count of Hsp-positive tumor cells in borderline ovarian tumors (BOTs) and ovarian cancer (OC) (* $p < 0,005$)

прессия Hsp27 относительно экспрессии Hsp90 и при подсчете по цитоплазме: в 32,96 раза в строме и в 8,5 раза в опухоли ($p < 0,05$). Также было обнаружено статистически значимое различие между экспрессией Hsp при подсчете по ядру: экспрессия Hsp27 превышала экспрессию Hsp90 в 136,7 раза в строме и в 11,8 раза в опухоли ($p < 0,05$) (см. табл. 1).

Таким образом, при РЯ как в строме, так и опухолевой ткани отмечена более высокая экспрессия Hsp27 относительно Hsp90. Подобная зависимость наблюдалась при подсчете положительных клеток по всей клетке, по цитоплазме и по ядру. Установлено, что при раке яичников в опухолевых клетках цитоплазматическая экспрессия Hsp27 и Hsp90 превышает ядерную экспрессию. Однако такой зависимости не наблюдается в строме (см. табл. 1).

При сравнении иммуногистохимического окрашивания Hsp27 и Hsp90 в ткани РЯ и ПОЯ было выявлено, что при ПОЯ количество Hsp27- и Hsp90-положительных опухолевых клеток значительно меньше, чем при РЯ ($p < 0,0001$ и $p = 0,0018$ соответственно). При РЯ количество Hsp27- и Hsp90-положительных опухолевых клеток в 7,1 и 4,3 раза выше, чем при пограничных опухолях соответственно (рис. 3). Результаты иммуногистохимического окрашивания с антителами к Hsp27 и Hsp90 представлены на рис. 4.

В нашем исследовании было показано, что при ПОЯ количество Hsp27- и Hsp90-положи-

chemical staining with antibodies to Hsp27 and Hsp90 are given in Fig. 4.

In our study, it was shown that the count of Hsp27- and Hsp90-positive tumor cells in BOTs is significantly less than in OC ($p < 0,05$).

DISCUSSION

The presented results show that the expression of Hsp27 and Hsp90 in the stroma is significantly lower than in tumor cells. The results obtained can be explained by the fact that the stroma, unlike the tumor parenchyma, is less susceptible to stress effects, especially such as hypoxia, metabolic deficiency and nutrient deficiency. This is due to the presence of an abundant vascular network in its structure, as well as active vascularization processes because of the secretion of VEGF-A by tumor cells. In this regard, the expression of Hsps, since they are stress-induced, is significantly lower in the stroma than in the tumor parenchyma.

It is known that cancer cells are constantly under stressful conditions such as acidosis, hypoxia, metabolic deficiency, and nutrient deficiency [14]. In this regard, cancer cells rearrange their energy metabolism towards the dominance of glycolysis with more active uptake and consumption of glucose, which, in turn, leads to a decrease in production of adenosine triphosphate (ATP). This enhancement of aerobic glycolysis in tumor cells is known as the Warburg effect [14]. Being ATP-dependent, Hsp90 cannot operate under decreased ATP concentration, thereby,

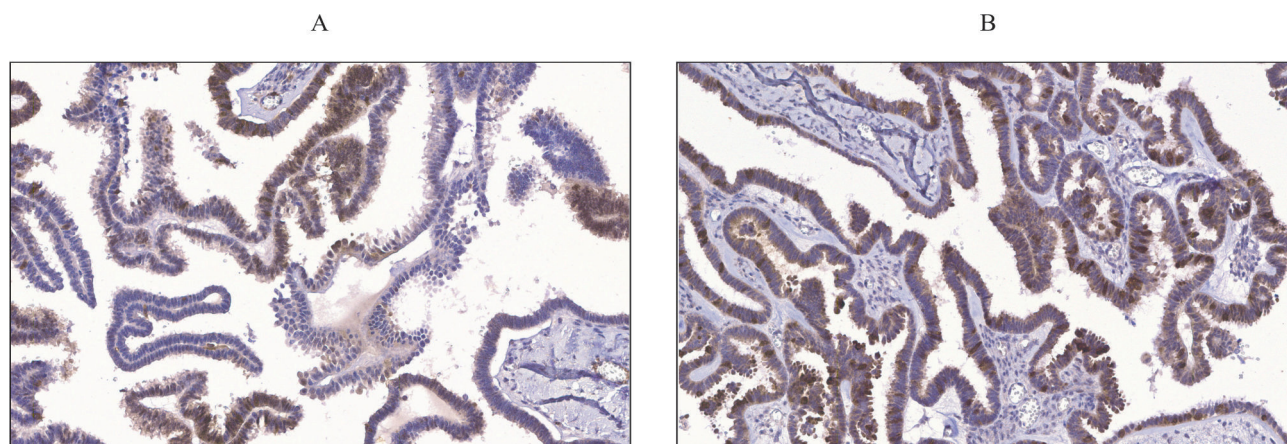


Рис. 4. Пограничная серозная опухоль яичников стадии IIIB по FIGO, иммуногистохимическое окрашивание с антителами к Hsp27 (А) и Hsp90 (В). Увеличение $\times 200$
Рис. 4. The FIGO stage IIIB borderline serous ovarian tumor, immunohistochemical staining with antibodies to Hsp27 (A) and Hsp90 (B). Magnification $\times 200$

тельных опухолевых клеток значительно меньше, чем при РЯ ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Из представленных результатов видно, что экспрессия Hsp27 и Hsp90 в строме значительно ниже, чем в опухолевых клетках. Полученные результаты можно объяснить тем, что строма в отличие от паренхимы опухоли менее подвержена стрессовым воздействиям, особенно таким, как гипоксия, метаболический дефицит и дефицит питательных веществ. Это связано с наличием в ее составе обильной сосудистой сети, а также активными процессами васкуляризации за счет секреции опухолевыми клетками VEGF-A. В связи с этим экспрессия белков теплового шока, поскольку они стресс-индуцируемые, в строме заметно ниже, чем в паренхиме опухоли.

Известно, что раковые клетки постоянно находятся в стрессовых условиях, таких как ацидоз, гипоксия, метаболический дефицит и дефицит питательных веществ [14]. В связи с этим раковые клетки перестраивают свой энергетический метаболизм в сторону доминирования гликолиза с более активным поглощением и потреблением глюкозы, что, в свою очередь, приводит к снижению выработки аденозинтрифосфата (АТФ). Такое усиление аэробного гликолиза в опухолевых клетках известно как «эффект Варбурга» [14]. Будучи АТФ-зависимым, Hsp90 не может функционировать в условиях пониженного содержания АТФ, благодаря чему опухолевые клетки отдают предпочтение выработке АТФ-независимого Hsp27 [7, 14], что видно из представленных результатов.

tumor cells tend to release ATP-independent Hsp27 [7, 14], as can be seen from the results presented.

In addition, it was shown that Hsp27 itself in tumor cells through the Hsp27/Akt/HK2 pathway is responsible for specific reprogramming of energy metabolism in favor of higher glycolysis and oxidative phosphorylation [15].

The presented results (Table 1) demonstrate that the cytoplasmic expression of Hsp27 and Hsp90 significantly exceeds the nuclear expression of these markers, which can be explained by the fact that these proteins are cytoplasmic, but they are capable of translocation into the nucleus. Hsp27 can move into the nucleus by passive transport through nuclear pores, provided, however, it is in monomeric or dimeric form [16]. In addition, it was shown that phosphorylation of Hsp27 leads not only to production of small oligomers but also to its translocation into the nucleus, which indicates the presence of inducible Hsp27 transport [17]. In turn, the translocation of Hsp90 into the nucleus is regulated by steroid hormone receptors. Hsp90 facilitates the binding of the receptor to hormones, forming a complex in which it is transported to the nucleus [18].

Since cancer cells are exposed to various proteotoxic stresses, they have overexpression of Hsps promoting the maintenance the structure and activity of oncogenic proteins, cancer cell survival, immune system evasion, apoptosis inhibition, and drug resistance development [7, 17]. Overexpression of Hsp90 is a potential biomarker of unfavorable prognosis in lung, breast, esophageal and bladder cancers, melanoma, thymoma, and leukemia [7]. Overexpression or phosphorylation of Hsp27 has been observed in many cancers, including breast, ovarian, endome-

Кроме того, показано, что сам Hsp27 в опухолевых клетках через путь Hsp27/Akt/НК2 отвечает за специфическое перепрограммирование энергетического метаболизма в пользу более высокого гликолиза и окислительного фосфорилирования [15].

Из представленных результатов (см. табл. 1) видно, что цитоплазматическая экспрессия Hsp27 и Hsp90 значительно превышает ядерную экспрессию данных маркеров, что можно объяснить тем, что данные белки являются цитоплазматическими, однако они способны к транслокации в ядро. Hsp27 может перемещаться в ядро путем пассивного транспорта через ядерные поры, однако для этого он должен находиться в своей мономерной или димерной форме [16]. Кроме этого, было показано, что фосфорилирование Hsp27 приводит не только к образованию небольших олигомеров, но и к его транслокации в ядро, что свидетельствует о наличии индуцибельного механизма транспорта Hsp27 [17]. В свою очередь, транслокация Hsp90 в ядро регулируется рецепторами стероидных гормонов. Hsp90 облегчает связывание рецептора с гормонами, образуя комплекс, в составе которого он транспортируется в ядро [18].

Так как раковые клетки подвергаются различным протеотоксическим стрессам, в них происходит повышенная экспрессия белков теплового шока, которая способствует поддержанию структуры и активности онкогенных белков, выживанию раковых клеток, уклонению от системы иммунного надзора, ослаблению апоптоза и развитию лекарственной устойчивости [7, 17]. Повышенная экспрессия Hsp90 является потенциальным биомаркером неблагоприятного прогноза при раке легкого, молочной железы, пищевода, мочевого пузыря, меланоме, тимоме и лейкемии [7]. Сверхэкспрессия Hsp27 или его фосфорилирование наблюдались при многих видах рака, включая рак молочной железы, яичников, эндометрия, легких, печени и простаты, и были связаны с неблагоприятным прогнозом для пациентов, а также способствовали прогрессированию опухоли и образованию метастазов [7, 19]. В опухолевой клетке Hsp27 может либо напрямую взаимодействовать с каспазой-3 или цитохромом С, инактивируя их, или через уровень PI3-киназы блокировать транслокацию Bax в митохондрии [20]. Hsp27 также инактивирует p53 и влияет на каспазо-независимые пути апоптоза через прямое взаимодействие с Daxx, приводя к повышению выживаемости клеток [20].

В результате исследования было выявлено, что экспрессия Hsp27 и Hsp90 при РЯ значительно

trial, lung, liver, and prostate cancers, and has been associated with unfavorable prognosis for patients, as well as contributing to tumor progression and metastasis [7, 19]. In a tumor cell, Hsp27 can either interact with caspase-3 or cytochrome C, inactivating them, or block Bax translocation into mitochondria through the level of PI3 kinase [20]. Hsp27 also inactivates p53 and affects the caspase-independent pathways of apoptosis through direct interaction with Daxx, leading to increased cell survival [20].

Our study shows that the expression of Hsp27 and Hsp90 in OC significantly exceeds that in BOTs. This finding can be explained by the fact that BOTs are low-grade tumors, occupying an intermediate position between malignant and benign neoplasms. In this regard, the expression of heat shock proteins in them is higher than in benign stromal cells, but lower than in the tumor parenchyma in OC.

CONCLUSION

The study results revealed clear differences in the expression of the molecular chaperones Hsp27 and Hsp90 between tumor and stromal cells of ovarian serous adenocarcinoma, as well as between malignant and borderline neoplasms. It was found that both Hsp27 and Hsp90 demonstrate significantly higher expression in the tumor parenchyma compared to the stroma, reflecting the active involvement of these proteins in the processes of tumor growth, metabolic adaptation, and cellular protection from stress factors characteristic of the tumor microenvironment.

The utmost attention should be paid to the fact that the expression of Hsp27 significantly exceeds the level of Hsp90 expression in all cellular compartments of tumor tissue studied. This may be due to the fact that Hsp27, unlike Hsp90, operates independently of ATP and, therefore, is able to have a protective effect under energy deficiency characteristic of tumor cells (the Warburg effect). The higher expression of Hsp27 in tumor cells may reflect its involvement in apoptosis inhibition, activation of proliferation, migration, and epithelial-mesenchymal transition, as well as in remodeling of metabolic pathways, which enhances the malignant potential of serous OC.

It is important to emphasize that the differences in the expression levels of Hsp27 and Hsp90 chaperones between serous carcinoma and BOTs confirm their possible role as diagnostic and prognostic markers. More than fourfold increase in the count of Hsp-positive cells in serous carcinoma compared with borderline neoplasms indicates that Hsp27 and Hsp90 can be used as differential immunohistochemical markers for morphological verification of the grade of tumor malignancy.

превышает таковую при ПОЯ. Данное наблюдение можно объяснить тем, что ПОЯ представляют собой структуры низкой степени злокачественности, занимающие промежуточное положение между злокачественными и доброкачественными новообразованиями. В связи с этим экспрессия белков теплового шока в них выше, чем в стромальных доброкачественных клетках, но ниже, чем в паренхиме опухоли при РЯ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты проведенного исследования выявили четкие различия в экспрессии молекулярных шаперонов Hsp27 и Hsp90 между опухолевыми и стромальными клетками серозной аденокарциномы яичников, а также между злокачественными и пограничными опухолями. Обнаружено, что как Hsp27, так и Hsp90 показывают значительно более высокую экспрессию в паренхиматозных элементах опухоли по сравнению со стромой, что отражает активную вовлеченность данных белков в процессы опухолевого роста, метаболической адаптации и клеточной защиты от стрессовых факторов, характерных для микроокружения злокачественной опухоли.

Особого внимания заслуживает тот факт, что экспрессия Hsp27 значительно превышает уровень экспрессии Hsp90 во всех анализируемых клеточных компартментах опухолевой ткани. Это может быть обусловлено тем, что Hsp27, в отличие от Hsp90, функционирует независимо от АТФ и, следовательно, способен оказывать протективное действие в условиях энергетического дефицита, характерного для опухолевых клеток (эффект Варбурга). Более высокая экспрессия Hsp27 в опухолевых клетках может отражать его участие в подавлении апоптоза, активации пролиферации, миграции и эпителиально-мезенхимальном переходе, а также в ремоделировании метаболических путей, что усиливает злокачественный потенциал серозного РЯ.

Важно подчеркнуть, что выявленные нами различия в уровнях экспрессии шаперонов Hsp27 и Hsp90 между серозной карциномой и ПОЯ подтверждают их возможную роль как диагностических и прогностических маркеров. Более чем четырехкратное увеличение количества Hsp-позитивных клеток при серозной карциноме в сравнении с пограничными образованиями указывает на то, что Hsp27 и Hsp90 могут использоваться в качестве дифференциальных иммуногистохимических маркеров при морфологической верификации степени злокачественности опухолевого процесса.

С практической точки зрения представленные данные свидетельствуют о том, что Hsp27 и

From a practical perspective, the presented data indicate that Hsp27 and Hsp90 can potentially be considered as therapeutic targets in the treatment of serous OC. Modern targeted therapy strategies aimed at modulating chaperone activity, especially in the context of drug resistance and cancer cells' evasion from the immune surveillance, open up new horizons for an individualized approach in the treatment of these patients.

Thus, the revealed features of Hsp27 and Hsp90 expression not only expand the understanding of the molecular mechanisms of carcinogenesis and progression of serous OC, but also indicate the prospects of using these proteins as biomarkers and targets for innovative approaches to the diagnosis and treatment of ovarian tumors.

Acknowledgements. The authors would like to thank the Center for Collective Use "Medical Genomics" (Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences) for the opportunity to use the scientific equipment.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Hsp90 потенциально могут рассматриваться как терапевтические мишени при лечении серозного РЯ. Современные стратегии таргетной терапии, направленные на модуляцию активности шаперонов, особенно в контексте лекарственной устойчивости и уклонения опухолевых клеток от иммунного надзора, открывают новые горизонты для индивидуализированного подхода в терапии данной категории пациенток.

Таким образом, выявленные особенности экспрессии Hsp27 и Hsp90 не только расширяют представление о молекулярных механизмах канцерогенеза и прогрессирования серозного РЯ, но и свидетельствуют о перспективности использования этих белков в качестве биомаркеров и мишеней для инновационных подходов к диагностике и лечению злокачественных опухолей яичников.

Благодарности. Авторы выражают благодарность Центру коллективного пользования «Медицинская геномика» ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» за возможность использования научного оборудования.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Momenimovahed Z., Tiznobaik A., Taheri S., Salehiniya H. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors // *Int. J. Women's Health*. 2019;11:287-299. DOI: 10.2147/IJWH.S197604.
2. Torre L.A., Trabert B., DeSantis C.E. et al. Ovarian cancer statistics, 2018 // *CA Cancer J. Clin.* 2018;68(4):284-296. DOI: 10.3322/caac.21456.
3. Elias K.M., Guo J., Bast R.C. Jr. Early detection of ovarian cancer // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2018;32(6):903-914. DOI: 10.1016/j.hoc.2018.07.003.
4. Nebgen D.R., Lu K.H., Bast R.C. Jr. Novel approaches to ovarian cancer screening // *Curr. Oncol. Rep.* 2019;21(8):75. DOI: 10.1007/s11912-019-0816-0.
5. Lucidi A., Buca D., Ronsini C. et al. Role of extracellular vesicles in epithelial ovarian cancer: A systematic review // *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(22):8762. DOI: 10.3390/ijms21228762.
6. Hrudka J., Jelínková K., Fišerová H. et al. Heat shock proteins 27, 70, and 110: Expression and prognostic significance in colorectal cancer // *Cancers (Basel)*. 2021; 13(17):4407. DOI: 10.3390/cancers13174407.
7. Kaigorodova E.V., Bogatyuk M.V. Heat shock proteins as prognostic markers of cancer // *Curr. Cancer Drug Targets*. 2014;14(8):713-726. DOI: 10.2174/1568009614666140926122846.
8. Hu C., Yang J., Qi Z. et al. Heat shock proteins: Biological functions, pathological roles, and therapeutic opportunities // *MedComm(2020)*. 2022;3(3):e161. DOI: 10.1002/mco2.161.
9. Langdon S.P., Rabiasz G.J., Hirst G.L. et al. Expression of the heat shock protein HSP27 in human ovarian cancer // *Clin. Cancer Res.* 1995;1(12):1603-1609.
10. Cheng Q., Chang J.T., Geradts J. Amplification and high-level expression of heat shock protein 90 marks aggressive phenotypes of human epidermal growth factor receptor 2 negative breast cancer // *Breast Cancer Res.* 2012;14(2):R62.
11. Solit D.B., Chiosis G. Development and application of Hsp90 inhibitors // *Drug Discov. Today*. 2008;13(1-2):38-43.
12. Calderwood S.K., Khaleque M.A., Sawyer D.B., Ciocca D.R. Heat shock proteins in cancer: chaperones of tumorigenesis // *Trends Biochem. Sci.* 2006;31(3):164-172.
13. Bankhead P., Loughrey M.B., Fernández J.A. et al. QuPath: Open source software for digital pathology image analysis // *Sci. Rep.* 2017;7(1):16878. DOI: 10.1038/s41598-017-17204-5.
14. Liu C.C., Chou K.T., Hsu J.W. et al. High metabolic rate and stem cell characteristics of esophageal cancer stem-like cells depend on the Hsp27-AKT-HK2 pathway // *Int. J. Cancer*. 2019;145(8):2144-2156. DOI: 10.1002/ijc.32301.
15. Kabakov A., Yakimova A., Matchuk O. Molecular chaperones in cancer stem cells: Determinants of stemness and potential targets for antitumor therapy // *Cells*. 2020; 9(4):892. DOI: 10.3390/cells9040892.
16. Mellier G., Liu D., Bellot G. et al. Small molecule sensitization to TRAIL is mediated via nuclear localization, phosphorylation and inhibition of chaperone activity of Hsp27 // *Cell Death Dis.* 2013;4(10):e890. DOI: 10.1038/cddis.2013.413.

REFERENCES

1. Momenimovahed Z., Tiznobaik A., Taheri S., Salehiniya H. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *Int. J. Women's Health*. 2019;11:287-299. DOI: 10.2147/IJWH.S197604.
2. Torre L.A., Trabert B., DeSantis C.E. et al. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J. Clin.* 2018;68(4):284-296. DOI: 10.3322/caac.21456.
3. Elias K.M., Guo J., Bast R.C. Jr. Early detection of ovarian cancer. *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* 2018;32(6):903-914. DOI: 10.1016/j.hoc.2018.07.003.
4. Nebgen D.R., Lu K.H., Bast R.C. Jr. Novel approaches to ovarian cancer screening. *Curr. Oncol. Rep.* 2019;21(8):75. DOI: 10.1007/s11912-019-0816-0.
5. Lucidi A., Buca D., Ronsini C. et al. Role of extracellular vesicles in epithelial ovarian cancer: A systematic review. *Int. J. Mol. Sci.* 2020;21(22):8762. DOI: 10.3390/ijms21228762.
6. Hrudka J., Jelínková K., Fišerová H. et al. Heat shock proteins 27, 70, and 110: Expression and prognostic significance in colorectal cancer. *Cancers (Basel)*. 2021; 13(17):4407. DOI: 10.3390/cancers13174407.
7. Kaigorodova E.V., Bogatyuk M.V. Heat shock proteins as prognostic markers of cancer. *Curr. Cancer Drug Targets*. 2014;14(8):713-726. DOI: 10.2174/1568009614666140926122846.
8. Hu C., Yang J., Qi Z. et al. Heat shock proteins: Biological functions, pathological roles, and therapeutic opportunities. *MedComm(2020)*. 2022;3(3):e161. DOI: 10.1002/mco2.161.
9. Langdon S.P., Rabiasz G.J., Hirst G.L. et al. Expression of the heat shock protein HSP27 in human ovarian cancer. *Clin. Cancer Res.* 1995;1(12):1603-1609.
10. Cheng Q., Chang J.T., Geradts J. Amplification and high-level expression of heat shock protein 90 marks aggressive phenotypes of human epidermal growth factor receptor 2 negative breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2012;14(2):R62.
11. Solit D.B., Chiosis G. Development and application of Hsp90 inhibitors. *Drug Discov. Today*. 2008;13(1-2):38-43.
12. Calderwood S.K., Khaleque M.A., Sawyer D.B., Ciocca D.R. Heat shock proteins in cancer: chaperones of tumorigenesis. *Trends Biochem. Sci.* 2006;31(3):164-172.
13. Bankhead P., Loughrey M.B., Fernández J.A. et al. QuPath: Open source software for digital pathology image analysis. *Sci. Rep.* 2017;7(1):16878. DOI: 10.1038/s41598-017-17204-5.
14. Liu C.C., Chou K.T., Hsu J.W. et al. High metabolic rate and stem cell characteristics of esophageal cancer stem-like cells depend on the Hsp27-AKT-HK2 pathway. *Int. J. Cancer*. 2019;145(8):2144-2156. DOI: 10.1002/ijc.32301.
15. Kabakov A., Yakimova A., Matchuk O. Molecular chaperones in cancer stem cells: Determinants of stemness and potential targets for antitumor therapy. *Cells*. 2020; 9(4):892. DOI: 10.3390/cells9040892.
16. Mellier G., Liu D., Bellot G. et al. Small molecule sensitization to TRAIL is mediated via nuclear localization, phosphorylation and inhibition of chaperone activity of Hsp27. *Cell Death Dis.* 2013;4(10):e890. DOI: 10.1038/cddis.2013.413.

17. Lampros M., Vlachos N., Voulgaris S., Alexiou G.A. The role of Hsp27 in chemotherapy resistance // *Biomedicines*. 2022;10(4):897. DOI: 10.3390/biomedicines10040897.
18. Su J.M., Hsu Y.Y., Lin P., Chang H. Nuclear accumulation of heat-shock protein 90 is associated with poor survival and metastasis in patients with non-small cell lung cancer // *Anticancer Res*. 2016;36(5):2197-2203.
19. Stope M.B., Klinkmann G., Diesing K. et al. (2017). Heat shock protein HSP27 secretion by ovarian cancer cells is linked to intracellular expression levels, occurs independently of the endoplasmic reticulum pathway and HSP27's phosphorylation status, and is mediated by exosome liberation // *Dis. Markers*. 2017;2017:1575374. DOI: 10.1155/2017/1575374.
20. Кайгородова Е.В., Рязанцева Н.В., Новицкий В.В. Апоптоз и белки теплового шока. Томск: Печатная мануфактура, 2012. 188 с.
17. Lampros M., Vlachos N., Voulgaris S., Alexiou G.A. The role of Hsp27 in chemotherapy resistance. *Biomedicines*. 2022;10(4):897. DOI: 10.3390/biomedicines10040897.
18. Su J.M., Hsu Y.Y., Lin P., Chang H. Nuclear accumulation of heat-shock protein 90 is associated with poor survival and metastasis in patients with non-small cell lung cancer. *Anticancer Res*. 2016;36(5):2197-2203.
19. Stope M.B., Klinkmann G., Diesing K. et al. (2017). Heat shock protein HSP27 secretion by ovarian cancer cells is linked to intracellular expression levels, occurs independently of the endoplasmic reticulum pathway and HSP27's phosphorylation status, and is mediated by exosome liberation. *Dis. Markers*. 2017;2017:1575374. DOI: 10.1155/2017/1575374.
20. Kaigorodova E.V., Ryazantseva N.V., Novitsky V.V. (2012). *Apoptosis and Heat Shock Proteins*. Tomsk. 188 p. (In Russ.)

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Кайгородова Евгения Викторовна – д-р мед. наук, доцент, ведущий научный сотрудник отделения общей и молекулярной патологии НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; профессор кафедры биохимии и молекулярной биологии с курсом клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия. SPIN-код: 8286-3757, AuthorID (в РИНЦ): 180716, ORCID: 0000-0003-4378-6915, Researcher ID: A-5400-2014, Scopus ID: 24778286000.

Ковалёв Олег Игоревич – аспирант кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия. ORCID: 0000-0002-6826-725X, Researcher ID: ABC-8699-2020, SPIN-код: 1136-0138.

Грищенко Максим Юрьевич – канд. мед. наук, заведующий кафедрой хирургии с курсом мобилизационной подготовки и медицины катастроф ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; главный врач ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», Томск, Россия. SPIN-код: 2548-9991, ORCID: 0000-0002-0961-7336.

Вторушин Сергей Владимирович – д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе и трансляционной медицине, руководитель отделения общей и молекулярной патологии НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»; профессор кафедры патологической анатомии ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск, Россия. SPIN-код: 2442-4720, Researcher ID: S-3789-2016, ORCID: 0000-0002-1195-4008.

ABOUT THE AUTHORS

Evgeniya V. Kaigorodova – Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Leading Researcher, Department of General and Molecular Pathology, Cancer Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia; Professor, Departments of Biochemistry and Molecular Biology with a Course of Clinical Laboratory Diagnostics, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. SPIN-code: 8286-3757, AuthorID (in RSCI): 180716, ORCID: 0000-0003-4378-6915, Researcher ID: A-5400-2014, Scopus ID: 24778286000.

Oleg I. Kovalev – Post-graduate Student, Departments of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. ORCID: 0000-0002-6826-725X, Researcher ID: ABC-8699-2020, SPIN-code: 1136-0138.

Maxim Y. Grishchenko – Cand. Sci. (Med.), Head, Department of Surgery with a Course of Mobilization Training and Disaster Medicine, Siberian State Medical University; Chief Physician, Tomsk Regional Oncology Center, Tomsk, Russia. SPIN-code: 2548-9991, ORCID: 0000-0002-0961-7336.

Sergey V. Vtorushin – Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Research and Translational Medicine, Head, Department of General and Molecular Pathology, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Professor, Department of Pathological Anatomy, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. SPIN-code: 2442-4720, Researcher ID: S-3789-2016, ORCID: 0000-0002-1195-4008.