

УДК 57.083:57.084

БЕЛКИ ТЕПЛОВОГО ШОКА В ОНКОДИАГНОСТИКЕ

© 2023 г. О. И. Гулий^{1, *}, С. А. Староверов^{1, 2}, Л. А. Дыкман¹

¹Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов,
ФИЦ “Саратовский научный центр РАН”, Саратов, 410049 Россия

²Саратовский государственный университет генетики, биотехнологии
и инженерии им. Н.И. Вавилова, Саратов, 410012 Россия

*e-mail: guliy_olga@mail.ru

Поступила в редакцию 08.02.2023 г.

После доработки 27.02.2023 г.

Принята к публикации 01.03.2023 г.

В связи с растущим числом онкологических заболеваний требуются новые вспомогательные инструменты для получения обширных молекулярных профилей пациентов, которые помогут выявить заболевание. Ранняя диагностика онкологических заболеваний основывается на анализе соответствующих биомаркеров, с помощью которых можно проводить мониторинг населения для выявления заболевания, когда оно не может быть определено с помощью стандартных методов и не проявляется клинически. Одним из потенциальных маркеров онкологического заболевания являются белки теплового шока, выполняющие функцию молекулярных шаперонов. Изменение экспрессии белков теплового шока может служить важным диагностическим маркером реакции клетки на повреждения. В работе представлен краткий обзор о распространенности онкологических заболеваний в мире, необходимости развития ранней онкодиагностики, а также перспективах использования белков теплового шока при постановке онкологического диагноза.

Ключевые слова: белки теплового шока, диагностика рака, шапероны, сверхэкспрессия, онкомаркеры

DOI: 10.31857/S0555109923040062, **EDN:** QZBTFA

Онкологические заболевания являются одними из важнейших причин смерти населения планеты. Согласно данным ВОЗ в 2020 г. было зарегистрировано почти 10 млн смертей от различных видов рака (рак легких, толстой кишки, прямой кишки, печени, желудка и молочной железы). Уже несколько десятков лет онкологические заболевания занимают второе место в списке основных причин смерти после заболеваний сердечнососудистой системы [1]. В связи с растущим числом смертельных исходов, связанных с раком, требуются новые вспомогательные инструменты для получения обширных молекулярных профилей пациентов, которые помогут клиницисту поставить правильный диагноз и прогноз. Одним из таких вспомогательных инструментов является диагностика с помощью специфичных биомаркеров. К сожалению, в отношении связанных с раком заболеваний не существует ни одного молекулярного маркера, который мог бы предоставить достаточную информацию, чтобы помочь клиницистам сделать эффективный прогноз или даже поставить диагноз. Как правило, необходимо оценивать большие панели маркеров, которые охватывают несколько различных классов (мутации в определенных фрагментах генов; повышенная/недостаточная

экспрессия генной активности, контролируемая матричными РНК; количество белков, присутствующих в сыворотке или циркулирующих опухолевых клетках).

Одним из потенциальных маркеров онкологического заболевания являются белки теплового шока (*heat shock proteins*, HSP), которые играют важную роль в организации и транспорте пептидных молекул, в процессах апоптоза [2]. Аномальные уровни экспрессии и/или субклеточная локализация HSP были обнаружены при различных видах рака. С открытием их иммуномодулирующей противоопухолевой активности все большее внимание исследователей привлекает возможность использования шаперонов в клинической онкологии. В работе описана необходимость ранней онкодиагностики и перспективы использования HSP в качестве биомаркеров онкологического процесса.

ОНКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ В СОВРЕМЕННОМ МИРЕ

Одной из характерных особенностей рака является быстрое размножение аномальных клеток, разрастающихся за пределы своих обычных границ и способных проникать в окружающие ткани, а

также мигрировать в другие органы — метастазировать. Рак возникает в результате перерождения нормальных клеток в опухолевые в рамках многоэтапного процесса, в ходе которого предраковое поражение обычно переходит в злокачественную опухоль [3].

Неуклонный рост численности онкологических заболеваний и связанная с ним смертность населения привлекает внимание ученых всего мира к развитию новых методов их ранней диагностики. Диагностика рака зависит от этапа развития заболевания, поэтому на каждом этапе могут применяться разные методы диагностики [3–5]. Важно, что многие виды рака излечимы при своевременной постановке диагноза и назначении лечения.

ВОЗ заявляет, что при ранней диагностике и своевременном лечении можно было бы избежать более 30% смертей от рака [6, 7]. Установлено, что более 70% случаев смерти во многих развивающихся странах, произошло из-за отсутствия ранней клинической диагностики и связанного с этим отсутствием своевременного надлежащего лечения [8]. Современные методы терапии рака позволяют излечивать или продлевать жизнь пациентам с начальными формами многих онкологических заболеваний, поэтому снижение смертности от онкологических заболеваний можно достичь путем внедрения методов ранней диагностики [9]. Более того, ранняя диагностика рака позволяет прогнозировать ответ на лечение и тяжесть заболевания у пациентов, обеспечивая индивидуальный подход к больному.

Раннее выявление рака предназначено для обнаружения злокачественных заболеваний на этапе, когда сами больные еще не замечают никаких клинических признаков [10, 11]. Одним из основных направлений по развитию и совершенствованию методов диагностики рака является применение биомаркеров. Несмотря на то, что положительный результат при определении онкомаркеров не всегда свидетельствует о наличии злокачественного образования, на основании положительного результата назначается детальное обследование. Объем мирового рынка онкодиагностики с помощью биомаркеров по данным GlobeNewswire в 2022 г. составил 11.38 млрд долларов. Предполагается, что он вырастет по данным различных источников от 30 до 50 млрд долларов США в 2030 г. При этом мировой рынок биомаркеров, используемых в различных областях медицины, может вырасти до 88 млрд долларов.

ОСНОВНЫЕ МЕТОДЫ И ПОДХОДЫ ПРИ ОНКОДИАГНОСТИКЕ

Текущая диагностика опухолей основывается на множестве сложных клинических подходов, которые включают рентгенографию, компьютерную

томографию, магнитно-резонансную томографию, позитронно-эмиссионную томографию, эндоскопию, сонографию, термографию, цитологию и др. Кроме того, все более популярными становятся молекулярные инструменты диагностики, основанные как на геномных, так и на протеомных данных, такие как полимеразная цепная реакция, иммуноферментный анализ (ИФА), радиоиммуноанализ, иммуногистохимия и проточная цитометрия.

Внедрение указанных методов онкодиагностики позволило повысить показатели раннего выявления рака и назначение своевременного лечения, тем самым снижая заболеваемость инвазивным раком в долгосрочной перспективе и улучшая общий прогноз течения заболевания. Данные методы онкодиагностики отличаются значительными преимуществами из-за возможности применения в клинических условиях. Тем не менее, эти методы имеют ряд ограничений, связанных с необходимостью выбора оптимальной диагностической мишени и наличием артефактов, особенно при диагностике глубоко расположенных опухолей. Кроме того, данные методы характеризуются дорогостоящей в применении [4, 12].

При этом различные визуализирующие, молекулярные и недорогие диагностические инструменты и связанные с ними технологические достижения для эффективной диагностики рака могут быть использованы для развития методов диагностики, основанных, в частности, на использовании биомаркеров [13].

В 1980 г. Национальный институт рака США определил биомаркер как биологическую молекулу, которая обнаруживается в сыворотке, жидкостях организма или тканях, что является сигналом нормального или ненормального состояния или заболевания. Биомаркеры играют важную роль для обследования, диагностики и лечения. Это помогает предоставить информацию о природе/стадии и развитии конкретного заболевания [14].

Поскольку было обнаружено, что ранняя диагностика рака улучшает прогноз из-за эффективности различных методов лечения на этой стадии, а использование молекулярных таргетных методов лечения значительно снижает побочные эффекты, прилагаются большие усилия для разработки диагностических биомаркеров и подходов, нацеленных на высокочувствительные и специфические аналитические возможности со снижением ложноположительных результатов [13].

Онкомаркеры — специфические вещества, продукты жизнедеятельности опухоли или вещества, продуцируемые нормальными тканями в ответ на инвазию раковых клеток, которые обнаруживаются в крови или других биологических жидкостях больных раком [15]. Выявление онкомаркеров позволяет заподозрить наличие опухоли в организме на ранней стадии, проводить масштаб-

ные скрининговые исследования и отслеживать динамику болезни в процессе лечения. Первыми открытым онкомаркером стал альфа-фетопротеин — белок беременных, синтезируемый плацентой [16]. Он отсутствует в крови взрослых людей, но вновь появляется при опухолях печени и репродуктивной системы. Альфа-фетопротеин стал первым серологическим маркером опухолей, вошедшим в широкую клиническую практику. В настоящее время проводят лабораторную диагностику более чем 30 различных онкомаркеров, основные из которых представлены на рис. 1 (<https://www.ckbran.ru/diagnostic/laboratornye-analizi-i-issledovaniya/analiz-na-onkomarkery>). Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) одобрены к использованию в клинической практике 27 биомаркеров и лабораторных тестов на их основе [17]. Наиболее часто применяются исследования маркеров злокачественных новообразований следующих органов: печени, молочной железы, легкого, поджелудочной железы, яичников, желудка, кишечника, щитовидной железы, крови [15, 17]. Исследование различных маркеров рака предстательной железы в сыворотке крови (PSA, HPC1, PCA3, TMPRSS2, ETS, GSTP1, AMACR, GOLPH2, ERCA) используют для скрининга и оценки целесообразности проведения биопсии. Тест применяют также для контроля эффективности лечения и выявления рецидивов рака простаты. Этот метод стал основным при постановке предварительного диагноза [18, 19]. Выявление биомаркеров опухоли в крови полезны для мониторинга роста опухоли и оценки влияния противоопухолевой терапии неинвазивными методами [20–22].

Чувствительное обнаружение биомолекул или химических веществ является важной стороной клинической диагностики рака, поскольку раннее обнаружение может увеличить шансы на выздоровление и выживания. Однако на самых ранних стадиях заболевания концентрация клинически важных биомолекул/химических веществ очень низкая. Поэтому разработка недорогих инструментов для диагностики рака является важным направлением развития онкологии. Так, например, метод ИФА представляет собой чувствительный и надежный инструмент для измерения свободного и везикулярного HSP70 в жидких биоптатах пациентов с опухолями, уровни которого можно использовать в качестве опухолеспецифического биомаркера для оценки риска и мониторинга терапевтических результатов, в частности, при немелкоклеточной карциноме легкого и глиобластоме [22]. Простой и недорогой анализ крови или анализ биологических жидкостей на основе биосенсорного подхода к онкодиагностике имеют эффективный потенциал для применения на начальной стадии рака [23–28].

В 2016 г. Американской ассоциацией содействия развитию науки разработан прибор EFIRM (*electric field-induced release and measurement*) для выявления признаков рака легких в слюне менее чем за 20 мин [29]. Помимо циркулирующей опухолевой ДНК в слюне больных раком полости рта повышается уровень белковых опухолевых маркеров, в частности, белков *Cyfra 21-1*, *TPS* и *CA125*. Поэтому можно искать аномальные РНК (в частности, длинные некодирующие РНК) в образцах слюны, чтобы проверить наличие рака полости рта [30]. Последние достижения в молекулярной биологии в совокупности с аналитическими платформами позволили выявить растущее число потенциальных биомаркеров в крови, моче, конденсате выдыхаемого воздуха, образцах бронхов, слюны и мокроты. На рис. 2 в качестве примера представлены основные виды маркеров, характерные для разных типов онкологических заболеваний [1].

Таким образом, биомаркеры играют важную роль при исследованиях, диагностике и лечении рака. Определение уровня биомаркеров помогает получить информацию о природе и стадии развития конкретного заболевания. Важно, что уровень онкобиомаркеров, как правило, напрямую связан с конкретной стадией опухолевого процесса, и который можно легко диагностировать. При этом важно понимать роль клинических испытаний для оценки новых биомаркеров. Параллельно необходимо разрабатывать единые стандарты тестирования, устанавливающие высокий уровень контроля воспроизводимости результатов тестов в лабораториях и снижения процента ложноположительных/ложноотрицательных результатов.

ФУНКЦИИ ШАПЕРОНОВ

Особое внимание заслуживает применение в онкодиагностике HSP, выполняющих функцию молекулярных шаперонов. HSP относятся к семейству высоко консервативных внутриклеточных белков, участвующих в укладке протеинов в ответ на стрессы или высокую температуру [31, 32].

Известно, что оптимальный рост клеток наблюдается в достаточно узком диапазоне физиологических условий (температур, pH), но клетки имеют способность к приспособлению к умеренным отклонениям от таких условий. Одной из наиболее хорошо изученных клеточных адаптаций является реакция на тепловой шок [33]. В условиях теплового шока многие клеточные белки либо защищают клетки от гибели, либо запускают апоптоз, когда нанесенный ущерб необратим. Эти белки и называются HSP [34]. Некоторые из HSP защищают белки от агрегации, разворачивают агрегированные белки и рефолдируют поврежденные белки — выполняют функции шаперонов [35].

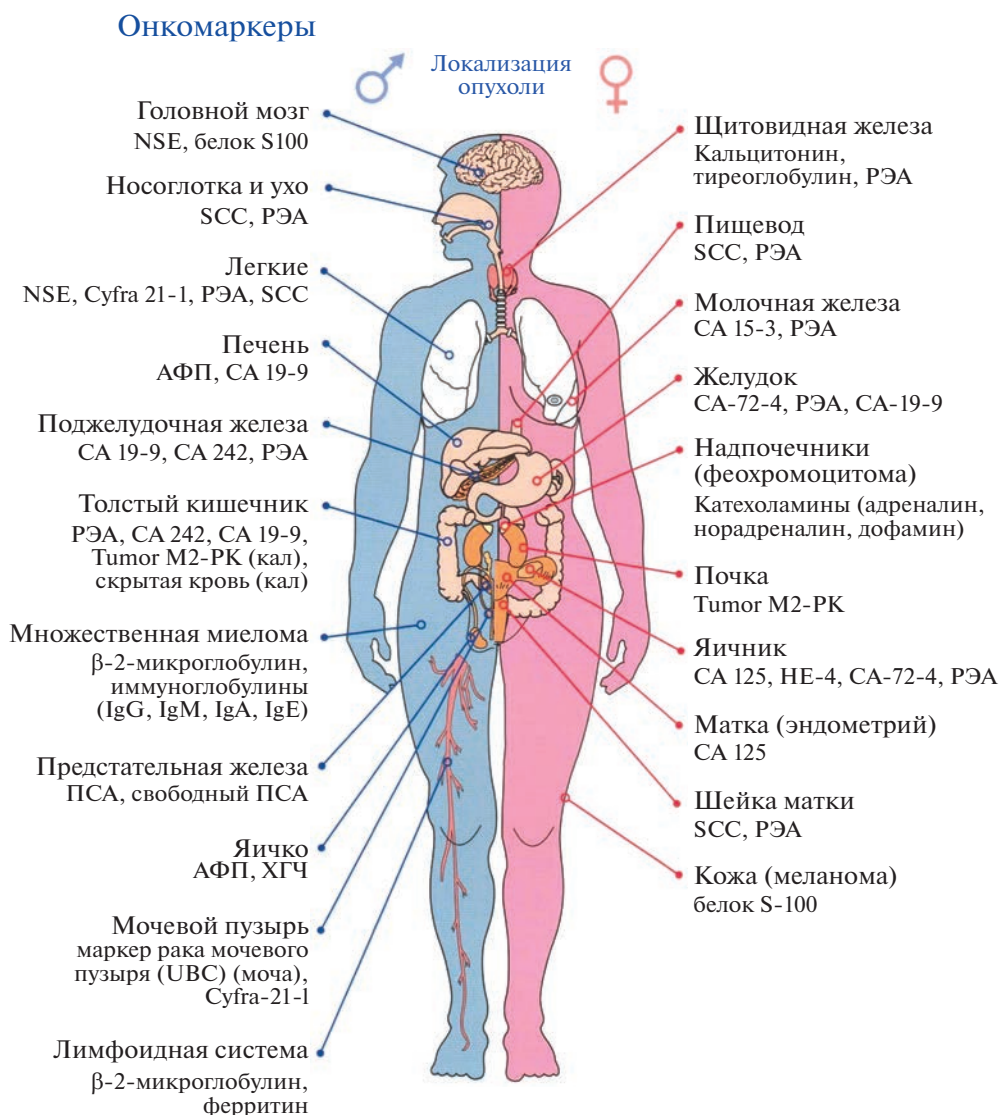


Рис. 1. Основные биомаркеры, используемые в лабораторной диагностике рака (<https://www.ckbran.ru/diagnostic/lab-oratornye-analizy-i-issledovaniya/analiz-na-onkomarkery>).

Молекулярный шаперон — это основной класс белков, присутствующих на всех уровнях клеточной организации, от бактерий до человека. Они имеют различную организацию и функции в зависимости от клеточного расположения и сложности организма. Бактериальные белки-шапероны находятся только в цитозоле, так как не являются компартментализованными, но у высших организмов они также локализованы в митохондриях, эндоплазматическом ретикулуме и хлоропластах. Основные функции HSP представлены на рис. 3 [36].

Молекулярные шапероны обнаруживаются во всех компартментах клетки, где происходят сворачивание или, в более общем смысле, конформационные перестройки белков. Хотя синтез белка является основным источником развернутых

полипептидных цепей, другие процессы также могут генерировать развернутые белки. При нефизиологически высоких температурах или в присутствии некоторых химических веществ белки могут становиться структурно лабильными и даже разворачиваться. В конечном итоге это приводит к потере функции пораженных белков и накоплению белковых агрегатов. Клетка реагирует на эту угрозу, вырабатывая увеличивающееся количество специфических защитных белков — явление, называемое реакцией на тепловой шок или реакцией на стресс [37].

С использованием компьютерного анализа тканевых транскриптомов обнаружено, что система шаперонов состоит из основных элементов, которые единообразно экспрессируются в тканях, и переменных элементов, которые экспрессиру-

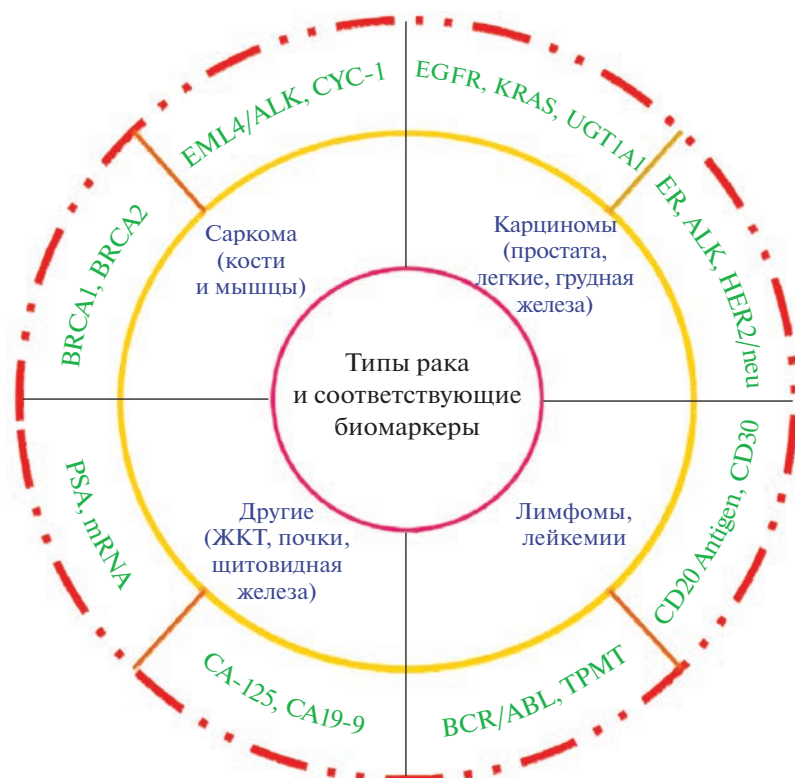


Рис. 2. Типы рака и соответствующие им биомаркеры [1 с изменениями].

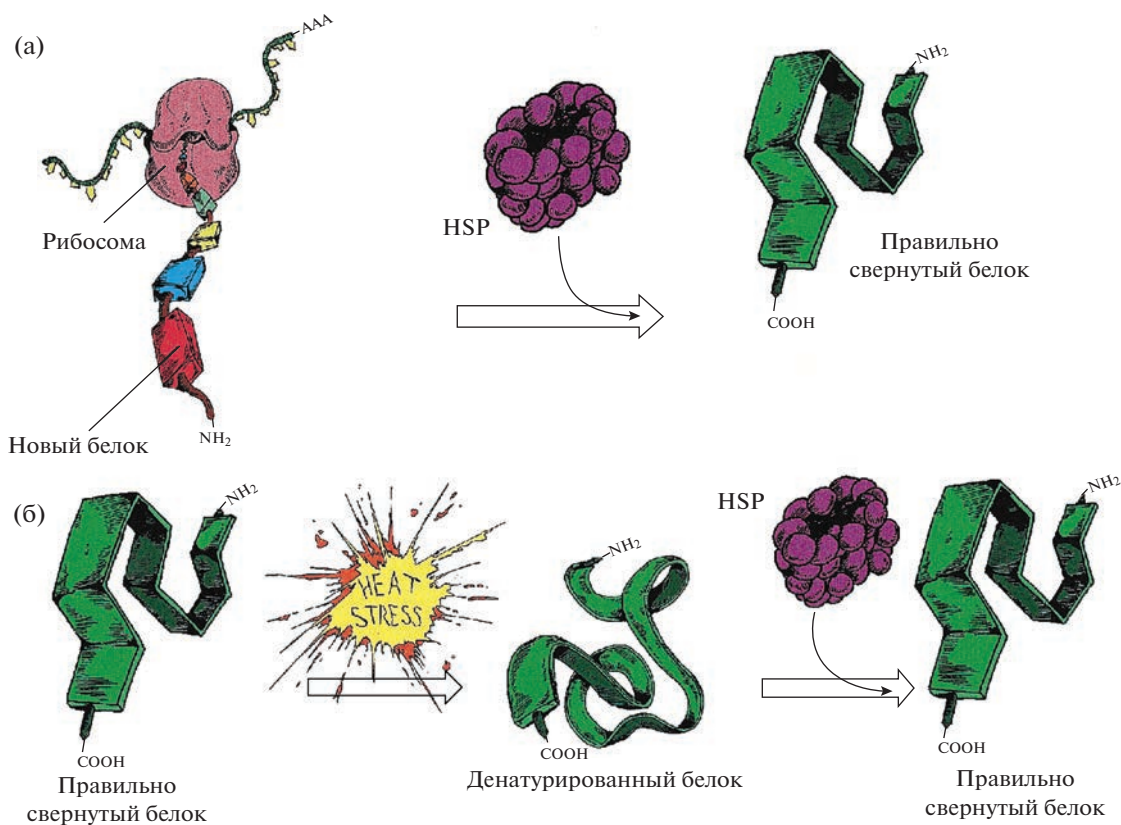


Рис. 3. Основные функции HSP. (а) HSP помогают сворачивать протеины в функциональные белки. (б) После стресса HSP также способствуют рефолдингу или деградации поврежденных или денатурированных белков [36 с изменениями].

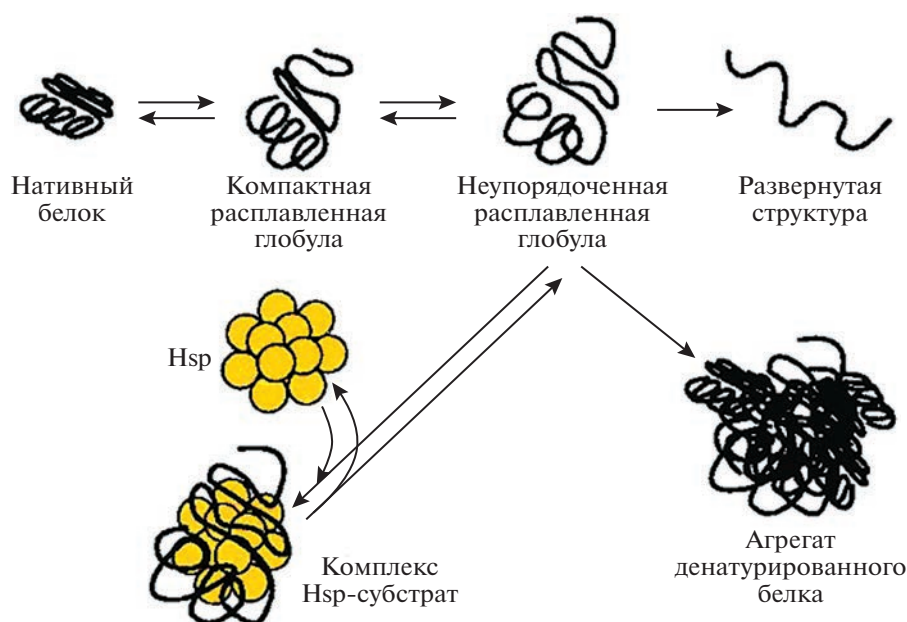


Рис. 4. Предполагаемый механизм взаимодействия HSP с частично денатурированными белками [41 с изменениями].

ются по-разному, чтобы соответствовать тканеспецифическим требованиям [38].

Термин “молекулярный шаперон” используют для описания функционально родственного набора белков. По молекулярной массе молекулярные шапероны делят на несколько классов. Клетка может экспрессировать несколько членов одного и того же класса шаперонов. Например, для HSP90 в Protein Data Bank доступна 541 запись, причем большинство записей были получены от *Homo sapiens*. А количество молекулярных структур, доступных для HSP104 (18 записей), были в основном получены из дрожжей *Saccharomyces cerevisiae* [39, 40]. Белки из одного и того же класса молекулярных шаперонов часто обнаруживают значительную степень гомологии последовательностей и структурно и функционально родственны, тогда как между шаперонами из разных семейств почти нет гомологии. Несмотря на это разнообразие, большинство молекулярных шаперонов имеют общие функциональные особенности.

Очевидно, что основным свойством любого молекулярного шаперона является его способность связывать развернутые или частично свернутые полипептиды. На ранних стадиях фолдинга или при неправильном фолдинге гидрофобные остатки белка частично доступны для растворителя и, таким образом, делают его уязвимым для агрегации. Ассоциация этих видов гидрофобных белков с молекулярными шаперонами эффективно подавляет агрегацию (рис. 4 [41]). Низкая специфичность гидрофобного взаимодействия и конформационная гибкость интермедиатов укладки обеспечивают беспорядочное действие шаперонов:

они связываются с большим разнообразием полипептидов, сильно различающихся аминокислотной последовательностью и конформацией. Однако, поскольку большинство нативных белков и многие промежуточные продукты позднего фолдинга не имеют гидрофобных участков, они больше не являются субстратами для молекулярных шаперонов.

Структурно-функциональная организация шаперонов эволюционно сохраняется в пределах одного и того же царства, но различается между ними. На основе общей молекулярной массы основные шапероны классифицируются как: HSP40 (DNAJ), шаперонины HSP60 (GroEL/GroES, Cpn60/Cpn10, HSP60/HSP10, Tric/CCT, Thermosome), HSP70 (DnaK, DnaJ, GrpE, HSPA), HSP90 (HSPC, TRAP, HtpG), HSP100 (ClpA, ClpB, ClpP), HSP110 (HSPH), малые шапероны (sHSP) [40]. Известно несколько групп шаперонов, объединенных в семейства в зависимости от их молекулярной массы: HSPH (Hsp110), HSPC (Hsp90), HSPA (Hsp70), DNAJ (Hsp40), семейство малых HSPB (sHSP), а также семейство шаперонинов HSPD/E (HSP60/HSP10) [42]. Основные классы HSP представлены в табл. 1 [43].

Другими важными белками-шаперонами, играющими роль в развитии теплового шока, являются префолдин, кальнексин/кальретикулин, GRP94, GRP170, AAA 231 ATPases/PPIases, PDIsases, NAC, CasA 232 и HtpX [42, 44].

Многие члены семейства HSP выполняют свои функции в качестве молекулярных шаперонов, стабилизируя белки для обеспечения их правильного фолдинга, ингибируя вызванную стрессом

агрегацию белков или регулируя клеточную сигнализацию и транскрипционные сети [45–47]. Повышенная экспрессия HSP в стрессовых условиях часто транскрипционно регулируется фактором теплового шока 1 (*heat shock factor 1*; HSF1). В ответ на стрессовые условия HSF1 фосфорилируется и образует гомотримеры, а затем связывается с элементами теплового шока и активирует транскрипцию генов теплового шока.

Помимо своей основной роли в фолдинге белков, шапероны участвуют в транспорте и деградации белков, диссоциации агрегатов и рефолдинге белков, денатурированных стрессом, и сборке и разборке макромолекулярных комплексов. Многие молекулярные шапероны входят в число HSP, избирательно экспрессирующихся в клетках, подвергающихся метаболическому стрессу [48]. Молекулярные шапероны как механизм белкового гомеостаза были задействованы в качестве первой линии защиты от таких заболеваний, как сердечно-сосудистые заболевания, алкогольный гепатит, катаракта, муковисцидоз, фенилкетонурия, что позволяет использовать их в качестве молекулярных маркеров для диагностики. Эксперименты показали, что сверхэкспрессия шаперонов у мышей эффективно подавляла нейродегенерацию [49–51]. Было установлено, что HSP27 действует как шаперон для образования мультимерных комплексов в клетках, стабилизации денатурированных или агрегированных белков и возвращения их в исходную форму [52].

Шапероны регулируют конформацию белков при незначительном повреждении [53]. Более поздние исследования показали присутствие молекулярных шаперонов в фолдинге вновь синтезированных белков, они участвуют в их транспорте через мембраны, а также встраивании в различные органеллы [54]. Шапероны ингибируют изменение конформации белков при повышении температуры в клетке до 42°C.

БЕЛКИ ТЕПЛООВОГО ШОКА КАК ПЕРСПЕКТИВНЫЕ БИОМАРКЕРЫ ДЛЯ ОНКОДИАГНОСТИКИ

Долгое время HSP считались типичными внутриклеточными и органеллоспецифичными молекулами. В клетке HSP играют важную роль в организации и транспорте пептидных молекул, в процессах апоптоза [2]. Предполагается участие HSP в процессах некроза и очищения организма от некротизированных клеток [43]. Взаимодействуя с рецепторами стероидных гормонов, HSP предотвращают включение стрессорных программ клетки до наступления стресса. В условиях же его развития — смягчают избыточную сенсорную стимуляцию данными гормонами [43].

Показано [55–57], что HSP также встречаются в цитозоле, плазматической мембране, внеклеточных участках, внеклеточных везикулах, биологических жидкостях и в кровотоке. Аномальные уровни экспрессии и/или субклеточная локализация HSP были обнаружены при различных видах рака. Причем степень сверхэкспрессии варьирует в широких пределах и зависит от типа рака, его локализации и конкретного пациента. Так, например, обнаружено, что при плоскоклеточном раке легкого количество HSP70 в сыворотке оказалось выше, чем при аденокарциноме легкого, но в обоих случаях уровень HSP70 был выше, чем у здорового контроля [58].

Оценка свободного HSP70 в сыворотке и плазме с использованием ИФА может дать полезный инструмент для обнаружения опухолей и мониторинга клинического исхода лечения [58, 59]. Более того, растворимый HSP70 был полезен для обнаружения опухолей на ранних стадиях. Валидация HSP70 в качестве опухолеспецифического биомаркера была изучена для мониторинга результатов лучевой терапии на моделях опухолей у мышей и у пациентов с раком [60, 61]. Abe с соавт. [62] указали, что HSP70 является маркером рака простаты и использование HSP70 наряду с тестом на простат-специфический антиген (PSA) может быть полезно при выявлении пациентов с раком простаты на ранней стадии, который может быть пропущен с помощью только скрининга PSA [62]. Другие результаты свидетельствуют о том, что четыре члена семейства HSP70 играют важную роль в патогенезе ГЦК (гепатоцеллюлярная карцинома), связанной с вирусом гепатита С, и могут быть молекулярными мишенями для диагностики и лечения заболевания [63]. HSP27 как потенциальный биомаркер также может помочь в диагностике ГЦК [64].

Обнаружение новых антигенов, связанных с опухолью, и аутоантител у больных раком может способствовать диагностике злокачественной опухоли на ранней стадии и определить эффективность новых видов иммунотерапии. HSP участвуют не только в опухолевой прогрессии, но и также в определении их реакции на лечение. Так детекция аутоантител против HSP70 в сыворотках крови пациентов с плоскоклеточным раком пищевода обеспечила эффективный инструмент, который может найти клиническое применение при диагностике рака [65].

HSP70 часто сверхэкспрессирован опухолевыми клетками мочевого пузыря и может использоваться в качестве биохимического маркера у пациентов с раком мочевого пузыря [66]. Авторы [67] показали, что экспрессия HSP90 в злокачественных клетках примерно в два-десять раз выше, чем в нормальных клетках, что указывает на его важную роль в росте и выживании опухолевых

клеток, и его можно рассматривать как эффективную лекарственную мишень.

P-HSP27 был использован в качестве потенциального биомаркера для прогнозирования роли аутофагии, вызванной химиотерапией, в ответ остеосаркомы на терапию. Увеличение P-HSP27 связано с высокой чувствительностью к противоопухолевым препаратам, когда аутофагия была ингибирована. P-HSP27 представляет прогностический биомаркер для оценки эффективности комбинированной терапии с модуляторами аутофагии и химиотерапевтическими препаратами [68]. Также было установлено, что концентрации антител против HSP20 обратно коррелировали с прогрессированием опухоли при раке яичников [69]. Эти исследования продемонстрировали аномальную экспрессию HSP в различных опухолях человека (опухоли яичников, толстой кишки, молочной железы, легких и простаты). Повышенная экспрессия HSP показала плохой прогноз пациентов с колоректальным раком и раком желудка [70]. Раппа с соавт. [71] показали, что HSP10 и HSP60 являются многообещающими биомаркерами для ранней диагностики канальцевой аденомы как в эпителии, так и в собственной пластинке слизистой оболочки, и его дифференциации от более развитых злокачественных поражений. Таким образом, HSP10 и HSP60 могут потенциально рассматриваться как удобные мишени для терапии [71].

В литературных источниках появляется все больше доказательств того, что HSP сверхэкспрессированы во многих типах злокачественных опухолей, а повышенные уровни HSP усиливается за счет гиперактивации HSF, что само по себе способствует инвазии и метастазированию опухоли [72, 73]. Например, в работах [74, 75] показано, что уровни HSP повышены при многих видах рака, а их сверхэкспрессия связана с плохим прогнозом и ответом на терапию при раке молочной железы и простаты. Таким образом, активированный HSF и повышенный уровень HSP являются своеобразными биомаркерами для ранней диагностики опухолей и прогноза при мониторинге лечения у пациентов с распространенными видами рака [76, 77].

В работе [78] авторы указали на важность определения уровня белков HSP27, HSP60, HSP70 и HSP90 для диагностики и прогнозирования результатов лечения рака молочной железы. Показано, что уровни HSP27, HSP60, HSP70 и HSP90 в сыворотке пациентов до лечения были значительно выше, чем в контрольной группе.

Уровни циркулирующего HSP27 были повышены при эпителиальном раке яичников, немелкоклеточном раке легкого, раке толстой кишки. HSP60 можно использовать для ранней диагностики тубулярной аденомы, аденокарциномы легких. HSP70 может служить диагностическим инстру-

ментом для рака предстательной железы, рака молочной железы. Повышенные уровни HSP90 показали хорошую корреляцию с наличием хронического миелоидного лейкоза, рака молочной железы, рака головного мозга [79].

Повышенная экспрессия HSP60 и HSP70 может использоваться в качестве признака карциномы мочевого пузыря [80, 81]. Показано, что экспрессия HSP70 постепенно увеличивается по мере прогрессирования гепатокарциногенеза [82]. HSP27 и HSP70 могут иметь диагностическое и прогностическое значение для различных гинекологических злокачественных новообразований [83]. Анализируя уровень HSP, присутствующих в моче, можно предсказать рак с точностью примерно 90% с помощью машинного обучения [84].

При диагностике необходимо учитывать возможность ложноположительных результатов. Так, например, показано, что тестирование биоптата опухоли молочной железы на наличие HSP90 может оказаться невозможным у пациентов с миастенией, поскольку соседняя ткань тимуса может дать ложноположительный диагностический тест [85].

ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ БТШ

С открытием иммуномодулирующей противоопухолевой активности HSP все больше внимание исследователей привлекает возможность использования этих шаперонов в клинической онкологии. Избирательное выключение функции HSP различными фармакологическими агентами приводит к гибели раковых клеток и задержке роста опухоли [2].

В настоящее время сформировалось два основных подхода в применении HSP:

- пептидсвязывающая функция HSP и их способность доставлять определенные опухолевые антигены в антигенпрезентирующие клетки с последующим формированием специфического иммунного ответа;

- роль шаперонов (прежде всего HSP90) в поддержании внутриклеточного гомеостаза.

Описано несколько молекулярных механизмов, вовлекающих HSP в устойчивость к терапии рака. В качестве молекулярных шаперонов они могут обеспечивать защиту клеток, более эффективно восстанавливая поврежденные белки в результате введения цитотоксических препаратов, защищая раковые клетки от апоптоза, защищая микроциркуляторное русло внутри опухолей и усиливая репарацию ДНК [78, 86, 87].

HSP также могут играть важную роль в формировании противоопухолевого адаптивного иммунного ответа [88]. Их шаперонная активность, по сути, лежит в основе медиации эффективного захвата, процессинга и кросс-презентации опухо-

Таблица 1. Белки теплового шока в эукариотических клетках [43]

Ориентировочная молекулярная масса, кДа	Эукариотические белки	Функция
10	Hsp10	Участвуют в формировании перекрестной резистентности, в восстановлении нативной конформации белковых молекул и активности ферментов, в синтезе гликопротеинов. Являются одним из обязательных звеньев неспецифического ответа на повреждение
20–30	Группа HspB включает 10 представителей, в том числе Hsp27	Шапероны, играют роль в реализации апоптоза и реорганизации микрофиламентов, участвуют в сокращении гладкой мускулатуры
40	Hsp40	Кофактор Hsp70
60	Hsp60	Участвуют в фолдинге белков после их посттрансляционного транспорта в митохондрию
70	Группа HspA. Включает Hsp71, Hsp70, Hsp72, Grp78 (BiP)	Принимает участие в сворачивании и разворачивании белков, обеспечивает клетке устойчивость к нагреванию. Предотвращает сворачивание белком в ходе посттрансляционного транспорта в митохондрии
90	Группа HspC включает Hsp90, Grp94	Обеспечивает поддержание структуры стероидных рецепторов и факторов транскрипции
100	Hsp104, Hsp110	Обеспечивает устойчивость к повышению температуры

левых пептидных антигенов дендритными клетками [47, 89, 90]. С другой стороны, HSP способны также модулировать врожденный иммунный ответ, участвуя в активации NK-клеток [91]. HSP стимулирует продукцию хемокинов и таких провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, как IL-1, IL-6, IL-10, IL-12, TNF- α и IFN- γ [92, 93]. Термостабильные белки из семейства HSP активно используют в качестве адъювантов при разработке противоопухолевых вакцин для целого ряда онкологических заболеваний, в частности для рака груди и меланомы [94–98]. Некоторые из этих разработок дошли до третьей фазы клинических исследований [99]. Проводятся I и II фазы клинических исследований терапевтических вакцин, содержащих Heat Shock Protein Peptide Complex-96 (HSPPC-96) для лечения глиобластомы [100]. Показана принципиальная возможность использования HSP, конъюгированных с наночастицами оксида железа и золота, для противоопухолевой вакцинации [98, 101]. Кроме того, изучается потенциальное использование HSP для усиления эффектов химио-, радио- и иммунотерапии [102, 103]. На рис. 5 представлены механизмы участия HSP в иммунотерапии рака [102].

Противораковые вакцины на основе HSP показали свою эффективность против ряда опухолей, экспрессирующих антиген, поскольку они не только способствуют поглощению антигенов, но также запускают активацию Т-лимфоцитов.

Лучшее понимание роли HSP в модуляции микроокружения опухоли сможет помочь в разработке более эффективных иммунотерапевтических стратегий. В частности, безопасность и эффективность противоопухолевых вакцин были улучшены за счет комбинированной терапии, включая использование шаперонов. Ожидается, что иммунотерапия на основе HSP останется основным направлением в лечении рака [102].

Новый подход в медицине, заключающийся в комплексном решении терапевтических проблем — одновременное создание лечебного препарата и средства ранней диагностики соответствующего заболевания, получил название тераностика. И хотя сам термин “тераностика” появился сравнительно недавно, эта область быстро развивается как самостоятельная ветвь наноплазмоники и наномедицины [104–106]. Недавно было показано, что HSP секретируются раковыми клетками через экзосомы. Эти экзосомы могут использоваться в качестве циркулирующих маркеров. HSP-экзосомы являются биомаркерами диссеминации рака и ответа на терапию. Для этих внеклеточных HSP был описан новый ряд функций, в основном, в модуляции противораковых иммунных ответов. Обнаруженные функции HSP-экзосом делают их как мишенями для противоопухолевой терапии, так и биомаркерами для мониторинга заболевания [107, 108].

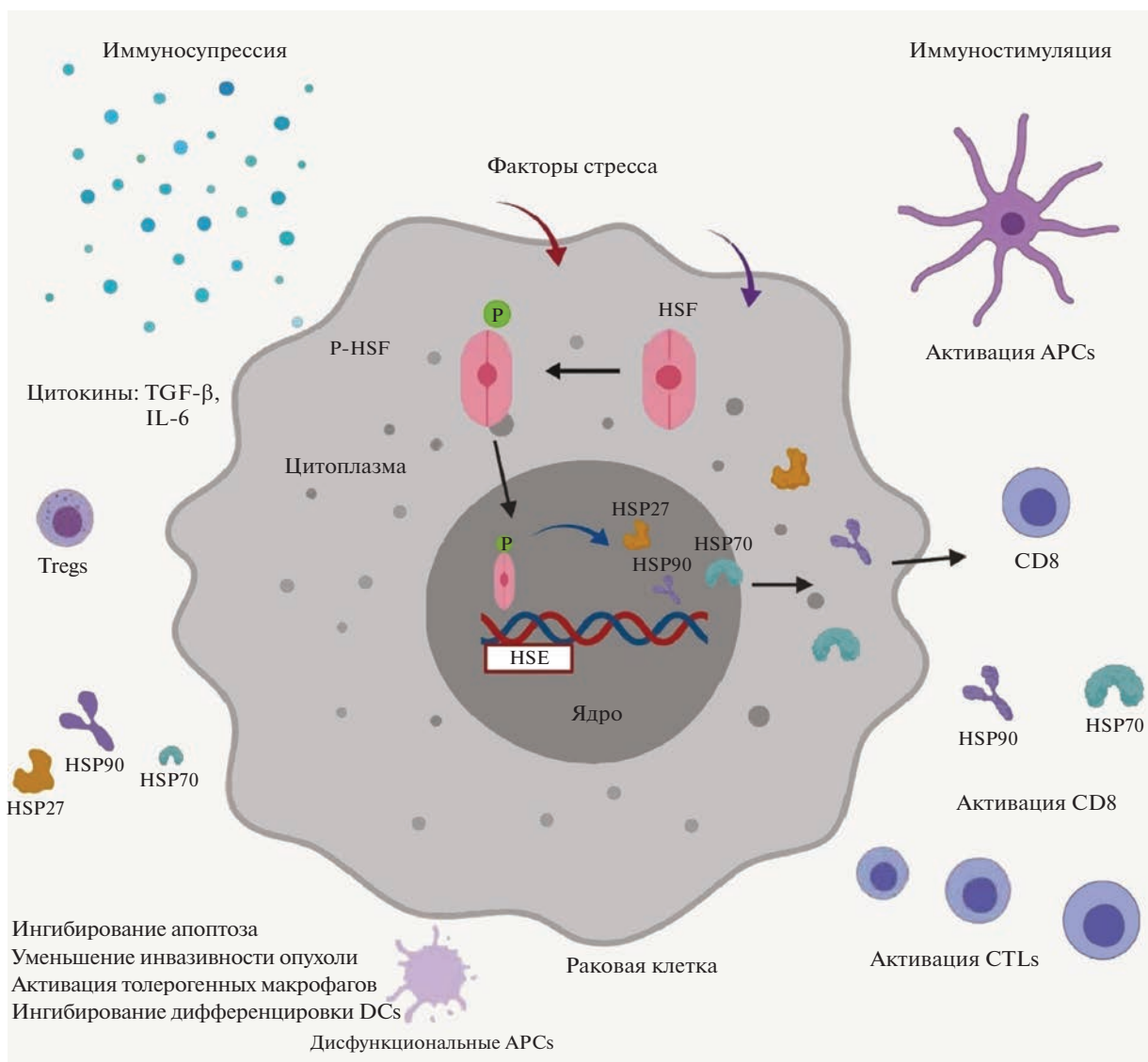


Рис. 5. Механизмы участия HSP в иммунотерапии рака. Раковые клетки подвергаются воздействию нескольких факторов стресса из внеклеточной среды микроокружения опухоли. Эти стрессовые факторы активируют транскрипционные факторы теплового шока, способствуя их диссоциации от HSP и их фосфорилированию. Затем факторы транскрипции теплового шока перемещаются в ядро, где они связываются с элементами теплового шока и инициируют транскрипцию HSP, таких как HSP27, HSP70 и HSP90. HSP экспортируются в микроокружение опухоли, модулируя иммунный ответ против раковых клеток. В иммунодепрессивных состояниях HSP повышают выживаемость и пролиферацию раковых клеток, активируя их механизм клеточной защиты. HSP могут также стимулировать противораковый иммунный ответ в оптимальных условиях, тем самым поддерживая тонкий баланс между гибелью клеток и выживанием [102].

Главными проблемами в диагностике и лечении опухолей являются раннее выявление ракового заболевания, а также прогнозирование течения заболевания и ответа на противоопухолевую терапию. Раннее выявление рака предназначено для обнаружения злокачественных заболеваний на этапе, когда сами больные еще не замечают никаких клинических признаков. Раннее выявление опухо-

левого процесса способствует улучшению терапевтических и прогностических возможностей при лечении [10, 11] и может быть эффективным только при соблюдении основных условий, таких как:

- обнаружение рака на доклинической латентной стадии;
- обнаружение при помощи безопасных методов;

– обнаружение на той стадии заболевания, когда терапия может повлиять на течение болезни и снизить ее летальность.

В вопросах ранней диагностики рака имеют важное значение инструменты для диагностики *in vitro*. Инструменты для диагностики *in vitro* являются важной частью современной лабораторной медицины, а клиническое применение таких инструментов проходит через весь процесс диагностики и лечения заболеваний, включая профилактику заболеваний, предварительную диагностику, выбор плана лечения и эффективность его оценки, предоставляя врачам большое количество полезной клиничко-диагностической информации, становятся все более важным компонентом диагностики заболеваний и лечения [109]. Одним из таких направлений является развитие методов онкодиагностики биомаркеров, в том числе HSP [110–112]. Изменение экспрессии HSP может служить важным диагностическим маркером реакции клетки на повреждения. Как уже было сказано, HSP является своеобразным связующим звеном сопряжения стресса на уровне целостного организма и стрессового ответа отдельных клеток [43]. Поэтому разработка методологии диагностики HSP *in vitro* продолжает развиваться во всем мире. Несмотря на то, что положительный результат при определении онкомаркеров не всегда свидетельствует о наличии злокачественного новообразования, на основании положительного результата назначается детальное обследование.

Один из ключевых вопросов при валидации биомаркеров – это потенциальная необходимость использования панели биомаркеров при недостаточности использования одного биомаркера. В ряде случаев множественные биомаркеры более адекватно отражают биологию гетерогенных опухолей и превосходят по эффективности анализы по одному биомаркеру [113]. Наличие различных сопутствующих заболеваний у пациентов также может затруднить точный диагноз, что приводит к необходимости сбора дополнительной информации, которую зачастую можно получить только анализируя панель биомаркеров [113].

Для дальнейшей оценки и внедрения в массовую практику контроля HSP как маркеров онкозаболеваний, исследования должны развиваться в 2-х основных взаимосвязанных направлениях:

– изучение разнообразия HSP и изменения их уровня при разных видах онкопатологий;

– развитие методов *in vitro* диагностики HSP, как маркеров онкозаболеваний, в том числе на основе биосенсорных систем.

Интеграция новых данных о HSP и развитие современных методов их определения, позволят, по нашему мнению, обеспечить лучшие возможности для диагностики, прогнозирования и эффективного лечения рака.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного Фонда (проект № 19-14-00077).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Thenrajan T., Wilson J. // Biosens. Bioelectron. X. 2022. V. 12. 100232. <https://doi.org/10.1016/j.biosx.2022.100232>
2. Шевцов М.А., Хачатрян В.А., Маргулис Б.А. // Современная онкология. 2012. Т. 14. № 1. С. 63–68.
3. Ferlay J., Colombet M., Soerjomataram I., Mathers C., Parkin D.M., Piñeros M., Znaor A., Bray F. // Int. J. Cancer. 2019. V. 144. № 8. P. 1941–1953.
4. Cui F., Zhou Z., Zhou H.S. // J. Electrochem. Soc. 2020. V. 167. № 3. 037525. doi.org/10.1149/2.0252003JES
5. Crosby D., Bhatia S., Brindle K.M., Coussens L.M., Dive C., Emberton M. et al. // Science. 2022. V. 375. eaay9040. <https://doi.org/10.1126/science.aay9040>
6. Malecka K., Mikuła E., Ferapontova E.E. // Sensors. 2021. V. 21. № 3. P. 736. <https://doi.org/10.3390/s21030736>
7. Anzar N., Hasan M.R., Akram M., Yadav N., Narang J. // Process Biochem. 2020. V. 94. P. 126–135.
8. Kuswandi B., Hidayat M.A., Noviana E. // Biosens. Bioelectron. X. 2022. V. 12. 100246. <https://doi.org/10.1016/j.biosx.2022.100246>
9. Hawkes N. // BMJ. 2019. V. 364. 1408. <https://doi.org/10.1136/bmj.1408>
10. Brenner H., Schrotz-King P., Holleczer B., Katalinic A., Hoffmeister M. // Dtsch. Arztebl. Int. 2016. V. 113. № 7. P. 101–116. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0101>
11. Kraywinkel K., Buttman-Schweiger N., Benjamin B. // Gesundheitswesen. 2017. V. 79. № 8–9. P. 184.
12. Goyal L., Hingmire S., Parikh P.M. // Med. J. Armed Forces India. 2006. V. 62. № 2. P. 162–168.
13. Pulumati A., Pulumati A., Dwarakanath B.S., Verma A., Papineni R.V.L. // Cancer Rep. 2023. V. 6. e1764. <https://doi.org/10.1002/cnr2.1764>
14. Franier B., Thompson M. // Biosens. Bioelectron. 2019. V. 135. P. 71–81.
15. Первый В.С., Сухой В.Ф. Онкомаркеры. Клиничко-диагностический справочник. Ростов-на-Дону: Феникс, 2012. 128 с.
16. Абелев Г.И. // Иммунология. 1994. № 3. С. 4–9.
17. Predictive Biomarkers in Oncology. / Eds. S. Badve, G.L. Kumar. Cham: Springer Nature, 2019. 642 p.
18. Cao D.-L., Yao X.-D. // Chin. J. Cancer. 2010. V. 29. № 2. P. 229–233.
19. Dykman L.A., Staroverov S.A., Fomin A.S., Panfilova E.V., Shirokov A.A., Bucharskaya A.B., Maslyakova G.N., Khelebtsov N.G. // Gold Bull. 2016. V. 49. № 3–4. P. 87–94.
20. Madu C.O., Lu Y. // J. Cancer. 2010. V. 1. P. 150–177.

21. Kimm M.A., Shevtsov M., Werner C., Sievert W., Zhiyuan W., Schoppe O. et al. // *Cancers*. 2020. V. 12. P. 1331. <https://doi.org/10.3390/cancers12051331>
22. Werner C., Stangl S., Salvermoser L., Schwab M., Shevtsov M., Xanthopoulos A. et al. // *Cancers*. 2021. V. 13. 3706. <https://doi.org/10.3390/cancers13153706>
23. Cavallaro S., Horak J., Hååg P., Gupta D., Stiller C., Sahu S.S. et al. // *ACS Sens.* 2019. V. 4. № 5. P. 1399–1408.
24. Baghbaderani S.S., Mokarian P., Moazzam P. // *Curr. Anal. Chem.* 2022. V. 1. P. 63–78.
25. Mahato K., Prasad A., Maurya P.K., Chandra P. // *J. Anal. Bioanal. Tech.* 2016. V. 7. № 2. e125. <https://doi.org/10.4172/2155-9872.1000e125>
26. Mahato K., Maurya P.K., Chandra P. // *3 Biotech.* 2018. V. 8. P. 149. <https://doi.org/10.1007/s13205-018-1148-8>
27. Nanobiosensors for Personalized and Onsite Biomedical Diagnosis. / Ed. P. Chandra. Stevenage: IET, 2016. 640 p.
28. Purohit B., Vernekar P.R., Shetti N.P., Chandra P. // *Sens. Int.* 2020. V. 1. 100040. <https://doi.org/10.1016/j.sintl.2020.100040>
29. Kaczor-Urbanowicz K.E., Martín Carreras-Presas C., Kaczor T., Tu M., Wei F., Garcia-Godoy F., Wong D.T. // *J. Cell Mol. Med.* 2017. V. 21. № 4. P. 640–647.
30. Nagler R., Bahar G., Shpitzer T., Feinmesser R. // *Clin. Cancer Res.* 2006. V. 12. № 13. P. 3979–3984.
31. Lindquist S., Craig E.A. // *Annu. Rev. Genet.* 1988. V. 22. P. 631–677.
32. Richter K., Haslbeck M., Buchner J. // *Mol. Cell.* 2010. V. 40. № 2. P. 253–266.
33. Guisbert E., Herman C., Lu C.Z., Gross C.A. // *Genes Dev.* 2004. V. 18. № 22. P. 2812–2821.
34. Herman C., Gross C.A. In: *Encyclopedia of Microbiology*. / Ed. J. Lederberg. N.Y.: Acad. Press, 2000. P. 598–606.
35. Morimoto R.I., Tissieres A., Georgopoulos C. In: *The Biology of Heat Shock Proteins and Molecular Chaperones*. / Eds. R.I. Morimoto, A. Tissieres, C. Georgopoulos. Cold Spring Harbor: Laboratory Press, 1994. P. 1–30.
36. Whitley D., Goldberg S.P., Jordan W.D. // *J. Vasc. Surg.* 1999. V. 29. № 4. P. 748–751.
37. Ellis J. // *Nature*. 1987. V. 328. № 6129. P. 378–379.
38. Shemesh N., Jubran J., Dror S., Simonovsky E., Basha O., Argov C. et al. // *Nat. Commun.* 2021. V. 12. 2180. <https://doi.org/10.1038/s41467-021-22369-9>
39. Craig E., Yan W., James P. In: *Molecular Chaperones and Folding. Catalysts*, Ed. B. Bukau. Amsterdam: Harwood Academic Publishers, 1999. P. 139–162.
40. Bascos N.A.D., Landry S.J. // *Int. J. Mol. Sci.* 2019. V. 20. 6195. <https://doi.org/10.3390/ijms20246195>
41. Lindner R.A., Treweek T.M., Carver J.A. // *Biochem. J.* 2001. V. 354. P. 79–87.
42. Kampinga H.H., Hageman J., Vos M.J., Kubota H., Tanguay R.M., Bruford Elspeth A. et al. // *Cell Stress Chaperones*. 2009. V. 14. № 1. P. 105–111.
43. Максимович Н.Е., Бонь Е.И. // *Биомедицина*. 2020. Т. 16. № 2. С. 60–67.
44. Rani S., Srivastava A., Kumar M., Goel M. // *FEMS Microbiol. Lett.* 2016. V. 363. № 6. fnw030. <https://doi.org/10.1093/femsle/fnw030>
45. Azad A.A., Zoubeidi A., Gleave M.E., Chi K.N. // *Nat. Rev. Urol.* 2015. V. 12. № 1. P. 26–36.
46. Akerfelt M., Morimoto R.I., Sistonen L. // *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2010. V. 11. P. 545–555.
47. Schlesinger M.J. // *J. Biol. Chem.* 1990. V. 265. № 21. P. 12111–12224.
48. Haslbeck M., Franzmann T., Weinfurter D., Buchner J. // *Nat. Struct. Mol. Biol.* 2005. V. 12. № 10. P. 842–846.
49. Hristozova N., Tompa P., Kovacs D. // *PLoS One*. 2016. V. 11. № 8. e0161970. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0161970>
50. Muchowski P.J. // *Neuron*. 2002. V. 35. № 1. P. 9–12.
51. Barral J.M., Bradley S.A., Schaffar G., Hartl F.U. // *Semin. Cell Dev. Biol.* 2004. V. 15. № 1. P. 17–29.
52. Liu Z., Xi D., Kang M., Guo X., Xu B. // *Cell Stress Chaperones*. 2012. V. 17. P. 539–551.
53. Tkáčová J., Angelovičová M. // *J. Anim. Sci. Biotechnol.* 2012. V. 45. P. 349–353.
54. Mathew A., Morimoto R.I. // *Ann. N. Y. Acad. Scie.* 1998. V. 851. P. 99–111.
55. Rappa F., Farina F., Zummo G., David S., Campanella C., Carini F. et al. // *Anticancer Res.* 2012. V. 32. P. 5139–5150.
56. Rizzo M., Cappello F., Marfil R., Nibali L., Marino Gammazza A., Rappa F. et al. // *Cell Stress Chaperones*. 2012. V. 17. P. 399–407.
57. Liyanagamage D.S.N.K., Martinus R.D. // *Mediators Inflamm.* 2020. V. 2020. 8073516. <https://doi.org/10.1155/2020/8073516>
58. Gunther S., Ostheimer C., Stang S., Specht H.M., Mozes P., Jesinghaus M. et al. // *Front. Immunol.* 2015. V. 6. P. 556. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2015.00556>
59. Breuninger S., Erl J., Knape C., Gunther S., Regel I., Rödel F. et al. // *J. Clin. Cell Immunol.* 2014. V. 5. № 5. P. 264. <https://doi.org/10.4172/2155-9899.1000264>
60. Bayer C., Liebhardt M.E., Schmid T.E., Trajkovic-Arsic M., Hube K., Specht H.M., Schilling D. et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014. V. 88. № 3. P. 694–700.
61. Hurwitz M.D., Kaur P., Nagaraja G.M., Bausero M.A., Manola J., Asea A. // *Radiother. Oncol.* 2010. V. 95. № 3. P. 350–358.
62. Abe M., Manola J.B., Oh W.K., Parslow D.L., George D.J., Austin C.L., Kantoff P.W. // *Clin. Prostate Cancer*. 2004. V. 3. № 1. P. 49–53.
63. Takashima M., Kuramitsu Y., Yokoyama Y., Iizuka N., Toda T., Sakaida I. et al. // *Proteomics*. 2003. V. 3. № 12. P. 2487–2493.
64. Feng J.T., Liu Y.K., Song H.Y., Dai Z., Qin L.X., Al-mofti M.R. et al. // *Proteomics*. 2005. V. 5. № 17. P. 4581–4588.
65. Fujita Y., Nakanishi T., Miyamoto Y., Hiramatsu M., Mabuchi H., Miyamoto A. et al. // *Cancer Lett.* 2008. V. 263. № 2. P. 280–290.
66. Syrigos K.N., Harrington K.J., Karayiannakis A.J., Sekara E., Chatziyianni E., Syrigou E.I., Waxman J. // *Urology*. 2003. V. 61. № 3. P. 677–680.

67. *Pick E., Kluger Y., Giltman J.M., Moeder C., Camp R.L., Rimm D.L., Kluger H.M.* // *Cancer Res.* 2007. V. 67. № 7. P. 2932–2937.
68. *Santiago-O'Farrill J.M., Kleiner E.S., Hollomon M.G., Livingston A., Wang W.L., Tsai J.W., Gordon N.B.* // *Oncotarget.* 2017. V. 9. № 2. P. 1602–1616.
69. *Zhu Y., Tian Q., Qiao N., Cheng Y., Li H.* // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2014. V. 36. № 4. P. 394–396.
70. *Ge H., Yan Y., Guo L., Tian F., Wu D.* // *Onco Targets Ther.* 2018. V. 11. P. 351–359.
71. *Rappa F., Pitruzzella A., Marino Gammazza A., Barone R., Moccia E., Tomasello G. et al.* // *Cell Stress Chaperones.* 2016. V. 21. № 5. P. 927–933.
72. *Jolly C., Morimoto R.I.* // *J. Natl. Cancer Inst.* 2000. V. 92. № 19. P. 1564–1572.
73. *Hoang A.T., Huang J., Rudra-Ganguly N., Zheng J., Powell W.C., Rabindran S.K. et al.* // *Am. J. Pathol.* 2000. V. 156. № 3. P. 857–864.
74. *Cornford P.A., Dodson A.R., Parsons K.F., Desmond A.D., Woolfenden A., Fordham M. et al.* // *Cancer Res.* 2000. V. 60. № 24. P. 7099–7105.
75. *van't Veer L.J., Dai H., van de Vijver M.J., He Y.D., Hart A.A., Mao M. et al.* // *Nature.* 2002. V. 415. № 6871. P. 530–536.
76. *Ciocca D.R., Calderwood S.K.* // *Cell Stress Chaperones.* 2005. V. 10. P. 86–103.
77. *Shi L., Chevotot Y., Souteyrand E., Laurenceau E.* // *Cancer Biomark.* 2017. V. 18. № 2. P. 105–116.
78. *Zaher E.R., Hemida M.A., El-Hashash M.M., El-Sheridy H.G.* // *J. Cancer Res. Treat.* 2018. V. 6. № 2. P. 47–53.
79. *Yang S., Xiao H., Cao L.* // *Biomed. Pharmacother.* 2021. V. 142. 112074. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112074>
80. *Qokoyi N.K., Masamba P., Munsamy G., Kappo A.P.* // *Lett. Drug Des. Discov.* 2021. V. 18. P. 650–665.
81. *Ischia J., So A.I.* // *Nat. Rev. Urol.* 2013. V. 10. P. 386–395.
82. *Di Tommaso L., Franchi G., Park Y.N., Fiamengo B., Destro A., Morenghi E. et al.* // *Hepatology.* 2007. V. 45. P. 725–734.
83. *Witkin S.S.* // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* 2001. V. 22. P. 249–256.
84. *Albakova Z., Norinho D.D., Mangasarova Y., Sapozhnikov A.* // *Front. Med.* 2021. V. 88. 743476. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.743476>
85. *Chen R., Chen S., Liao J., Chen X., Xu X.* // *Am. J. Transl. Res.* 2016. V. 8. P. 1763–1768.
86. *Arrigo A.P., Paul C., Ducasse C., Manero F., Kretz-Remy C., Viot S. et al.* // *Prog. Mol. Subcell. Biol.* 2002. V. 28. P. 185–204.
87. *Ciocca D.R., Rozados V.R., Cuello-Carrio F.D., Gervasoni, S.I., Matar, P., Scharovsky O.G.* // *Cell Stress Chaperones.* 2003. V. 8. № 1. P. 26–36.
88. *Shevtsov M., Multhoff G.* // *Front. Immunol.* 2016. V. 7. 171. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2016.00171>
89. *Murshid A., Gong J., Stevenson M.A., Calderwood S.K.* // *Expert Rev Vaccines.* 2011. V. 10. № 11. P. 1553–1568.
90. *Троицкая О.С., Новак Д.Д., Рухтер В.А., Коваль О.А.* // *Acta Naturae.* 2022. T. 14. № 1. C. 40–53.
91. *Multhoff G., Pfister K., Gehrman M., Hantschel M., Gross C., Hafner M., Hiddemann W.* // *Cell Stress Chaperones.* 2001. V. 6. P. 337–344.
92. *Basu S., Srivastava P.K.* // *Cell Stress Chaperones.* 2000. V. 5. P. 443–451.
93. *Tsan M.F., Gao B.* // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2004. V. 286. P. C739–C744.
94. *Mazzaferro V., Coppa J., Carrabba M.G., Rivoltini L., Schiavo M., Regalia E. et al.* // *Clin. Cancer Res.* 2003. V. 9. P. 3235–3245.
95. *Pilla L., Patuzzo R., Rivoltini L., Maio M., Pennacchioli E., Lamaj E. et al.* // *Cancer Immunol. Immunother.* 2006. V. 55. P. 958–968.
96. *Maki R.G., Livingston P.O., Lewis J.J., Janetzki S., Klimstra D., Desantis D., Srivastava P.K., Brennan M.F.* // *Dig. Dis. Sci.* 2007. V. 52. P. 1964–1972.
97. *Bolhassani A., Rafati S.* // *Expert Rev. Vaccines.* 2008. V. 7. № 8. P. 1185–1199.
98. *Shevtsov M.A., Nikolaev B.P., Yakovleva L.Y., Parr M.A., Marchenko Y.Y., Eliseev I. et al.* // *J. Control. Release.* 2016. V. 220. P. 329–340.
99. *Testori A., Richards J., Whitman E., Mann G.B., Lutsky J., Camacho L. et al.* // *J. Clin. Oncol.* 2008. V. 26. P. 955–962.
100. *Ampie L., Choy W., Lamano J.B., Fakurnejad S., Bloch O., Parsa A.T.* // *J. Neurooncol.* 2015. V. 123. P. 441–448.
101. *Dykman L.A., Staroverov S.A., Kozlov S.V., Fomin A.S., Chumakov D.S., Gabalov K.P. et al.* // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. V. 23. № 22. 14313. <https://doi.org/10.3390/ijms232214313>
102. *Das J.K., Xiong X., Ren X., Yang J.-M., Song J.* // *J. Oncol.* 2019. V. 2019. 3267207. <https://doi.org/10.1155/2019/3267207>
103. *Hu C., Yang J., Qi Z., Wu H., Wang B., Zou F., Mei H., Liu J., Wang W., Liu Q.* // *MedComm.* 2022. V. 3. № 3. e161. <https://doi.org/10.1002/mco2.161>
104. *Деев С.М., Лебеденко Е.Н.* // *Биоорганическая химия.* 2015. T. 41. № 5. С. 539–552.
105. *Dykman L.A., Khlebtsov N.G.* // *Biomaterials.* 2016. V. 108. P. 13–34.
106. *Odion R.A., Liu Y., Vo-Dinh T.* // *Cancers.* 2022. V. 14. 5737. <https://doi.org/10.3390/cancers14235737>
107. *Albakova Z., Siam M.K.S., Sacitharan P.K., Zigan-shin R.H., Ryazantsev D.Y., Sapozhnikov A.M.* // *Transl. Oncol.* 2021. V. 14. 100995. <https://doi.org/10.1016/j.tranon.2020.100995>
108. *Regimbeau M., Abrey J., Vautrot V., Causse S., Gobbo J., Garrido C.* // *Semin. Cancer Biol.* 2022. V. 86. P. 46–57.
109. *Wang L., Xu W., Wang B., Si X., Li S.* // *Processes.* 2023. V. 11. 403. <https://doi.org/10.3390/pr11020403>
110. *Khalil A.A., Kabany N.F., Deraz S.F., Smith C.* // *Biochim. Biophys. Acta – Rev. Cancer.* 2011. V. 1816. P. 89–104.
111. *Staroverov S.A., Kozlov S.V., Brovko F.A., Fursova K.K., Shardin V.V., Fomin A.S. et al.* // *Biosens Bioelectron.* 2022. V. 11. 100211. <https://doi.org/10.1016/j.biosx.2022.100211>
112. *Guliy O.I., Evstigneeva S.S., Dykman L.A.* // *Biosens Bioelectron.* 2023. V. 222. 114909. <https://doi.org/10.1016/j.bios.2022.114909>
113. *Дон Е.С., Тарасов А.В., Эпштейн О.И., Тарасов С.А.* // *Клиническая лабораторная диагностика.* 2017. T. 62. С. 52–59.

Heat Shock Proteins in Cancer Diagnostics

O. I. Guliy^{a, *}, S. A. Staroverov^{a, b}, and L. A. Dykman^a

^a*Institute of Biochemistry and Physiology of Plants and Microorganisms,
Saratov Scientific Centre of the Russian Academy of Sciences, Saratov, 410049 Russia*

^b*Saratov State Vavilov Agrarian University, Saratov, 410012 Russia*

^{*}*e-mail: guliy_olga@mail.ru*

With the growing number of cancers, new assistive tools are required to obtain extensive molecular profiles of patients to help identify the disease. Early diagnosis of cancer is based on the analysis of relevant biomarkers, which can be used to monitor the population in order to identify the disease until it can be determined using standard methods and is not clinically manifest. One of the potential markers of cancer is heat shock proteins that act as molecular chaperones. Changes in heat shock proteins expression can serve as an important diagnostic marker of the cell's response to damage. The paper presents a brief overview of the prevalence of oncological diseases in the world, the need of early oncological diagnostics development, as well as the prospects for the use of heat shock proteins in making an oncological diagnosis.

Keywords: heat shock proteins, cancer diagnostics, chaperones, overexpression, tumor markers