

# Виявлення анти-Hsp60 антитіл у сироватці крові хворих на рак передміхурової залози

В.М. Григоренко<sup>1</sup>, Л.Ф. Яковенко<sup>2</sup>, М.В. Вікарчук<sup>1</sup>, Р.О. Данилець<sup>1</sup>, М.О. Косюкно<sup>1</sup>,  
І.В. Крупська<sup>2</sup>, Л.Л. Сидорик<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

<sup>2</sup>Інститут молекулярної біології та генетики НАН України, м. Київ

У статті наведені дані щодо рівня анти-Hsp60 антитіл у сироватці крові 55 хворих на рак передміхурової залози, яким проведено радикальну простатектомію. Як контроль використовували низькорективну до Hsp60 сироватку донорів крові (n=67). Встановлено статистично достовірну різницю між рівнем анти-Hsp60 антитіл у хворих на рак передміхурової залози та контролем. Не виявлено кореляції рівня анти-Hsp60 антитіл з клініко-морфологічними характеристиками хворих: вихідний рівень простатоспецифічного антигену (ПСА), ступінь диференціації пухлини за Глісоном, патоморфологічна стадія. Високі рівні анти-Hsp60 антитіл у сироватці крові спостерігали, як правило, у хворих із агресивним перебігом захворювання. У пацієнтів з низьким доопераційним рівнем ПСА, але у яких розвинувся біохімічний рецидив після радикальної простатектомії, рівень анти-Hsp60 антитіл був підвищеним (анти-Hsp60 позитивна сироватка).

**Ключові слова:** рак передміхурової залози, спостереження.

Рак передміхурової залози (РПЗ) – одне з найбільш поширених злоякісних захворювань серед чоловіків похилого та літнього віку. Патологія посідає друге місце за поширеністю та п'яте за смертністю в структурі онкологічних захворювань у світі [1]. Ключову роль у розвитку РПЗ відіграє надмірна активація сигналіну за участі андрогенних рецепторів. При ініціації патології відбувається підвищення рівня андрогенів у крові, тому поширеним методом лікування є андрогенна депривація [2]. Однак мутації в андрогенних рецепторах створюють умови для незалежності розвитку пухлини від рівня андрогенів і, тим самим, знижують ефективність лікування [3]. Для хворих на локалізований РПЗ застосування радикальної простатектомії (РПЕ), дистанційної променевої терапії, брахітерапії дають високий шанс на вилікування. Однак частота виникнення рецидивів після радикального хірургічного та променевого лікування залишається високою і є однією з актуальних проблем сучасної онкоурології. Зокрема, згідно даних світової літератури, після РПЕ рецидив захворювання розвивається у 19–75% хворих [4–6]. Відомі прогностичні фактори перебігу РПЗ (вихідний рівень простатоспецифічного антигену – ПСА, ступінь диференціації пухлини за Глісоном, клінічна та патоморфологічна стадія) не завжди дозволяють прогнозувати перебіг захворювання [7–9]. Тому актуальним є пошук нових додаткових тканинних та сироваткових маркерів, які дозволили б виявляти хворих із підвищеним ризиком агресивного перебігу захворювання та оптимізувати лікування РПЗ.

Останнім часом зростає увага дослідників до білків теплового шоку (heat shock proteins, HSPs), зокрема, Hsp60, анти-Hsp60 антитіл та їхньої ролі при пухлинних процесах [10–13].

Heat shock proteins – висококонсервативні, високоімуногенні білки, виконують функції молекулярних шаперонів (фолдинг та рефолдинг білків, транспорт та деградація білків, регуляція клітинного росту та диференціації, апоптоз, міжклітинний сигналінг тощо) [14, 15]. Їхній рівень у клітині зростає під впливом стресових факторів (психоемоційний стрес, інфекції,

пухлинна трансформація, вплив вільних радикалів, паління тощо). HSPs залучені в патогенез багатьох захворювань, так званих шаперонопатій («chaperonopathies»), у тому числі різних форм раку [13, 14]. Встановлено, що HSPs здатні підвищувати виживаність пухлинних клітин та їхній ріст шляхом пригнічення апоптозу [16], протипухлинної імунної відповіді [17] або посилюючи неоангіогенез [18].

Підвищення рівнів Hsp60 виявлено при таких неоплазіях як епітеліальна карцинома яєчників [19, 20], мієлолейкоз [21], рак грудної залози [22], саркома сечового міхура [23], рак підшлункової залози [24], пухлини головного мозку [25], колоректальний рак [26], пухлини надниркових залоз [27], рак матки [28]. При локалізованих та розповсюджених формах РПЗ вміст Hsp60 збільшувався у пухлинних клітинах по відношенню до нормального епітелію передміхурової залози [29] та на ранніх стадіях канцерогенезу [30]. Показано, що підвищення рівнів Hsp60 у пухлинних клітинах асоційоване з виникненням метастазів [31]. При раку язика [32], сечового міхура [33] та бронхів [34] вміст Hsp60 у цитоплазмі пухлинних клітин, навпаки, знижувався.

Рівень Hsp60 у тканинах деяких пухлин вважається прогностичним (епітеліальна карцинома яєчників) [19] та діагностичним маркером (Ходжкінська лімфома, саркома сечового міхура, рак передміхурової залози, остеосаркома, пухлини головного мозку, рак матки, колоректальний рак, пухлини наднирника) [23, 26–29, 35, 36].

Роль Hsp60 при пухлинних процесах активно досліджується, проте на сьогодні остаточно не встановлена [12, 13]. Показано, що Hsp60 накопичується у цитоплазмі диспластичних та пухлинних клітин і може пригнічувати апоптоз клітин, сприяючи онкогенезу [16]. Мембранозв'язувальний Hsp60 може бути залученим у сигналінг пухлинних клітин [37]. На думку деяких авторів, Hsp60 на поверхні пухлинних клітин може бути сигналом небезпеки для імунної системи [38], індукувати дозрівання дендритних клітин, їхню активацію, розвиток протипухлинної відповіді Т-клітинами [39] та гуморальної імунної відповіді проти Hsp60 [10].

У літературі представлено одиничні роботи, присвячені виявленню анти-Hsp60 антитіл при пухлинних процесах, їхня роль у патогенезі не встановлена. Підвищені рівні анти-Hsp60 антитіл у сироватці крові вважаються, зокрема, маркером канцерогенезу, а також додатковим фактором прогнозу виживаності і чутливості до лікування [40, 41]. Вміст анти-Hsp60 антитіл у сироватці крові пацієнтів з РПЗ та їхній можливий зв'язок з відомими факторами прогнозу РПЗ раніше не досліджували.

**Мета дослідження:** виявлення IgG анти-Hsp60 антитіл у сироватці крові хворих РПЗ з урахуванням клініко-морфологічних параметрів (патоморфологічна стадія, рівень сироваткового ПСА, ступінь диференціації за Глісоном) та оцінювання їхньої діагностичної значимості у прогнозуванні ризику виникнення рецидиву захворювання після РПЕ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Були проаналізовані дані 55 хворих з I–IV стадіями РПЗ, яким з липня 2013 по травень 2014 року виконано РПЕ. Се-

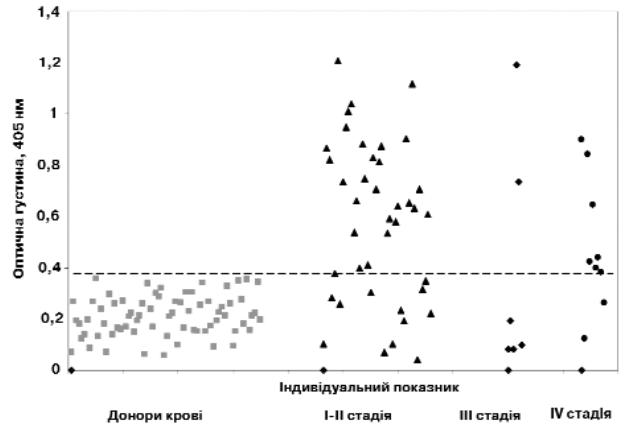
редній вік хворих на момент операції склав  $63,6 \pm 2,1$  (52–74) року. Передопераційне обстеження включало загальноклінічні лабораторні дослідження, біопсію передміхурової залози з морфологічною верифікацією, визначення рівнів сироваткового ПСА, ультразвукове дослідження, магнітно-резонансну томографію або комп'ютерну томографію органів малого таза, а також додаткові обстеження за показаннями. Середній рівень сироваткового ПСА до операції склав  $21,6 \pm 27,93$  (4,7–194,8) нг/мл, показник Глісона за даними біопсії –  $6,3 \pm 0,9$  (3–9) балів.

Усім хворим виконана позадулобкова або лапароскопічна РПЕ. Передміхурова залоза видалялась після її відокремлення від сечового міхура і пересічення простатичного відділу сечовипускального каналу вище сім'яного горбика. На уретральному катетері формувалась уретро-уретральний анастомоз. За показаннями виконувалась лімфаденектомія. Усі оперативні втручання були виконані двома хірургами.

Після оперативного втручання проводили патоморфологічне дослідження видаленого пухлинного матеріалу з визначенням ступеня диференціації пухлини за Глісоном. Через кожні 3 міс після операції здійснювали контроль рівня сироваткового ПСА. Наявність біохімічного рецидиву визначали як підвищення рівня загального ПСА до  $0,2$  нг/мл і вище.

У всіх хворих перед проведенням оперативного втручання визначали рівень анти-Hsp60 антитіл у сироватці крові методом ELISA [42]. Як контроль використовували низькорективну до Hsp60 сироватку донорів крові (n=67).

**ELISA.** Як антиген використовували рекомбінантний білок GroEl *E.coli* (прокаріотичний гомолог Hsp60 людини) [43]. Антиген, розведений у фосфатно-сольовому буфері (PBS 140 мМ NaCl, 50 мМ фосфатного буферу рН 7,2) у концентрації 10 мкг/мл, вносили (в об'ємі 100 мкл) у лунки полістирольної 96-лункової плати та інкубували протягом ночі при  $4^{\circ}\text{C}$  для адсорбції білка на пластик. У контрольні лунки вносили розчин BSA (концентрація 10 мкг/мл) у PBS. Для видалення антигену, що не зв'язався, плати відмивали розчином PBS з 0,1% твін-20 (PBS-T). Для попередження неспецифічного зв'язування білків сироватки крові з адсорбованим білком використовували PBS-T (інкубація протягом 1 год при  $37^{\circ}\text{C}$ ). Після відмивання плат PBS-T у лунки вносили сироватку крові хворих у розведенні 1:100 (у 3-х повторях). Плати інкубували протягом 18 год при  $4^{\circ}\text{C}$ . Після відмивання плат, вносили вторинні антитіла кроля проти IgG людини, мічені пероксидазою хрому (фірма «Promega») та інкубували протягом 1 год при  $37^{\circ}\text{C}$ . Після відмивання плат у лунки вносили субстрат для пероксидази хрому АВТС у концентрації 0,5 мкг/мл у 50 мМ цитратного буфера, рН 5,0 з 0,05% концентрованим перекисом водню. Через 15 хв після інкубації при кімнатній температурі вимірювали оптичну густину (довжина хвилі 405 нм) на приладі «Multiscan» («Titertek»



**Рівень анти-Hsp60 антитіл у сироватці хворих РПЗ залежно від патоморфологічної стадії, визначений ELISA**

Великобританія). Як позитивний контроль використовували одержані поліклональні антитіла проти GroEl *E.coli*, негативний контроль – низькорективна до GroEL сироватка донорів крові. Антитілопозитивною вважали сироватку, оптична густина якої перевищувала середню величину оптичної густини зразків низькорективної до досліджуваного білка сироватки донорів крові на два стандартних відхилення (sd) –  $(M+2sd)$ .

**Статистичний аналіз** проводили з використанням програми SPSS, версії 13.0 для Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) та пакету програм STATISTICA 8.0 (Stat-Soft, 2007, США). Результати представлено у вигляді середніх значень (m) з вказівкою на стандартне відхилення (sd). Для порівняння вибірок досліджуваних груп використовували U-критерій Манна-Уїтні (Mann-Whitney U-test).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

При гістологічному дослідженні видаленого операційного матеріалу локалізовані форми РПЗ (I–II стадії) діагностовано у 40 (72,7%) хворих, місцевопоширені (III стадія) – у 6 (10,9%), генералізовані (IV стадія) – у 9 (16,4%). Сума балів за Глісоном  $\leq 6$  була у 30 (54,5%),  $\geq 7$  – у 25 (45,5%) хворих.

Середній період спостереження склав  $22,3 \pm 3,2$  (17–27) міс. Біохімічний рецидив РПЗ констатовано у 11 (20,0%) хворих, в середньому через  $2,6 \pm 1,9$  (1–12) міс після операції. Серед хворих із локалізованим РПЗ рецидив мали 4 (10,0%), місцевопоширеним – 2 (33,3%), генералізованим – 5 (55,6%).

Індивідуальні показники тестування анти-Hsp60 антитіл у сироватці хворих з РПЗ залежно від патоморфологічної стадії

**Рівень та частота виявлення анти-Hsp60 антитіл у сироватці хворих на РПЗ з урахуванням клініко-морфологічних показників**

Параметри, кількість хворих	Рівень анти-Hsp60 антитіл (од. опт. густини)	Частота виявлення анти-Hsp60 позитивної сироватки	p
Стадія I-II, n=40 III, n=6 IV, n=9	$0,586 \pm 0,310$ $0,397 \pm 0,463$ $0,490 \pm 0,257^*$	68,0% (28/40) 33,3% (2/6) 77,78% (7/9)	0,272
Показник Глісона $\leq 6$ , n=30 $\geq 7$ , n=25	$0,601 \pm 0,320^*$ $0,482 \pm 0,317^*$	73,3% (22/30) 60,0% (15/25)	0,270
ПСА <10 нг/мл, n=16 =10-20 нг/мл, n=22 >20 нг/мл, n=17	$0,652 \pm 0,375^*$ $0,549 \pm 0,309^*$ $0,433 \pm 0,249^*$	75,0% (15/20) 61,9% (13/21) 64,3% (9/14)	0,201
Біохімічний рецидив: відсутній, n=44 наявний, n=11	$0,551 \pm 0,319^*$ $0,534 \pm 0,347^*$	61,4% (27/44) 90,9% (10/11)	0,07
Контроль, n=67	$0,210 \pm 0,078$	0 (0%)	

Примітка. \* – статистично значуща різниця порівняно з контролем (низькорективна до Hsp60 сироватка донорів крові) (p < 0,05)

представлено на малюнку. Діагностична чутливість тесту становила 60,6%, діагностична специфічність – 83,8%.

Анти-Hsp60-позитивною (штрихова лінія) вважали сироватку, оптична густина якої перевищувала середню величину оптичної густини зразків низькорективної до Hsp60 сироватки донорів крові на два стандартних відхилення (sd) – (M+2sd)

Усі досліджувані зразки сироватки були проскриновані на наявність анти-Hsp60 антитіл одночасно (4 відтворюваних повтори). У роботі наведені результати останньої постановки ELISA

Проаналізовано залежність рівня анти-Hsp60 антитіл від клініко-морфологічних характеристик хворих та наявності чи відсутності біохімічного рецидиву. Встановлено статистично значущу різницю між середнім рівнем анти-Hsp60 антитіл у сироватці хворих РПЗ та контролем ( $p < 0,001$ ) (таблиця).

На сьогодні роль анти-Hsp60 антитіл при пухлинних процесах не встановлена. Залишається відкритим питання, чи можуть анти-Hsp60 антитіла здійснювати негативний вплив на ріст пухлини, чи слугують лише маркером канцерогенезу.

Підвищений рівень анти-Hsp60 антитіл виявляли у сироватці хворих на остеосаркому [36], рак грудної залози [44], рак яєчників [41], рак ротової порожнини [45]. Встановлено, що при раку яєчників середні рівні антитіл проти Hsp60 людини та антитіл проти Hsp65 *Mycobacterium tuberculosis* на ранніх стадіях були значно вищими, ніж на пізніх стадіях. Частота виявлення анти-Hsp60 позитивної сироватки була майже удвічі вищою у хворих з I стадією порівняно з пацієнтами з II стадією захворювання. На думку авторів, рівень анти-Hsp60/65 антитіл у сироватці є діагностично значущим показником при раку яєчників, особливо на початковій стадії захворювання, коли відсутність специфічних сироваткових маркерів та клінічних симптомів затримує постановку діагнозу [41]. Нещодавно було зазначено, що використання комбінованої панелі антигенів для виявлення анти-p53, anti-survivin, анти-Hsp60 та anti-RPLP0 антитіл у слині хворих покращувало діагностику раку ротової порожнини [45].

Нами вперше досліджено вміст анти-Hsp60 антитіл у хворих на РПЗ. Діагностична чутливість тесту становила 60,6%, діагностична специфічність – 83,8%. Встановлено статистично значущу різницю між середнім рівнем анти-Hsp60 антитіл у сироватці хворих РПЗ та контролем ( $p < 0,001$ ). З найбільшою частотою анти-Hsp60 позитивну сироватку виявляли при локалізованому (I–II стадія) та генералізованому (IV стадія) РПЗ. У всіх хворих при локалізованому та генералізованому РПЗ, у яких розвинувся біохімічний рецидив, сироватка була анти-Hsp60 позитивною. Виняток склав

один хворий з місцевопоширеною формою (III стадія) РПЗ, у якого виник біохімічний рецидив (доопераційний рівень ПСА – 11,87 нг/мл), проте, сироватка була анти-Hsp60 негатиивною. Підвищений рівень досліджуваних антитіл виявляли у 61,4% хворих РПЗ без біохімічного рецидиву за період спостереження (2 роки). Чи свідчить наявність підвищених рівнів анти-Hsp60 антитіл у цих хворих про ризик розвитку у них біохімічного рецидиву в майбутньому? Враховуючи малий термін після проведення РПЕ у деяких хворих питання залишається відкритим.

Для виявлення анти-Hsp60 антитіл у хворих на РПЗ як контроль була використана низькорективна до досліджуваного білка сироватка донорів крові. Підвищені рівні анти-Hsp60 антитіл є маркером несприятливого стану організму, свідченням наявності хронічних, аутоімунних процесів та/або маркером канцерогенезу [40]. Отже, використаний підхід вважаємо адекватним. Слід зазначити, що ми досліджували рівень антитіл проти прокаріотичного Hsp60 (гомолога Hsp60 людини). На думку деяких авторів, підвищені рівні антитіл проти мікробного Hsp60 є своєрідним «підписом» про наявність у минулому інфекційних захворювань [46]. Питання про роль інфекційних чинників у виникненні РПЗ у літературі активно обговорюється протягом останніх двох десятиліть, проте на сьогодні однозначної думки немає [47].

Таким чином, одержані нами результати свідчать про доцільність подальших досліджень по виявленню анти-Hsp60 антитіл та їхньої ролі при пухлинних процесах з метою використання даного показника для прогнозування ризику розвитку біохімічного рецидиву після РПЕ та оптимізації лікування.

## ВИСНОВКИ

Встановлено статистично достовірну різницю між рівнем анти-Hsp60 антитіл у хворих на рак передміхурової залози та контролем. Не виявлено кореляції рівня анти-Hsp60 антитіл з клініко-морфологічними характеристиками хворих: вихідний рівень простатспецифічного антигену (ПСА), ступінь диференціації пухлини за Глісоном, патоморфологічна стадія. Високі рівні анти-Hsp60 антитіл у сироватці крові спостерігали, як правило, у хворих із агресивним перебігом захворювання. У пацієнтів з низьким доопераційним рівнем ПСА, але у яких розвинувся біохімічний рецидив після радикальної простатектомії, рівень анти-Hsp60 антитіл був підвищеним (анти-Hsp60 позитивна сироватка). Отримані дані свідчать, що анти-Hsp60 антитіла беруть участь у канцерогенезі раку передміхурової залози, механізми залучення досліджуваних антитіл у пухлинні процеси потребують подальшого вивчення.

## Определение анти-Hsp60 антител в сыворотке крови больных раком предстательной железы В.Н. Григоренко, Л.Ф. Яковенко, М.В. Викарчук, Р.О. Данилец, М.О. Косюхно, И.В. Крупская, Л.Л. Сидорик

В статье приведены данные относительно уровня анти-Hsp60 антител в сыворотке крови 55 больных раком предстательной железы, которым была выполнена радикальная простатэктомия. В качестве контроля использовали низькорективную к Hsp60 сыворотку доноров крови (n=67). Установлено статистически достоверное различие между уровнем анти-Hsp60 антител у больных раком предстательной железы и контролем. Не обнаружено корреляции уровня анти-Hsp60 антител с клинико-морфологическими характеристиками больных: стадия, уровень простатспецифического антигена (ПСА), показатель Глисона. Высокие уровни анти-Hsp60 антител в сыворотке наблюдали, как правило, у больных с агрессивным течением заболевания. У пациентов с низким дооперационным уровнем ПСА, но у которых развился биохимический рецидив после радикальной простатэктомии, уровень анти-Hsp60 антител был повышенным (анти-Hsp60 положительная сыворотка).

**Ключевые слова:** рак предстательной железы, наблюдение.

## Detection of anti-Hsp60 antibodies in the serum of patients with prostate cancer

V.M. Grygorenko, L.F. Yakovenko, M.V. Vikarchuk,  
R.O. Danylets, M.O. Kosyukhno, I.V. Kroupskaya,  
L.L. Sidorik

A detection of the level of antibodies to heat shock protein Hsp60 in the serum of 55 prostate cancer patients who performed a radical prostatectomy was done. Donor's blood serum was used as control (n=67). It's found that the anti-Hsp60 antibodies level were increased in prostate cancer patient's serum in comparison with the control samples. No consistent correlation was found between the levels of anti-Hsp60 antibodies and the clinical and morphological characteristics of the tumor (stage, PSA level, Gleason score). It has been found the tendency to increasing of the anti-Hsp60 antibodies level in the patient serum who had the prostate cancer recurrence.

**Key words:** prostate cancer, surveillance.

Григоренко Вячеслав Николаевич – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. В. Винниченко, 9а; тел.: (044) 486-66-60

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M. et al., GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11, International Agency for Research on Cancer, Lyon, France, 2012, <http://globocan.iarc.fr/>
2. Ahmadi H. and Daneshmand S. Androgen deprivation therapy for prostate cancer: long-term safety and patient outcomes // Patient Related Outcome Measures. – 2014. – Vol. 5. – P. 63–70.
3. Katsogiannou M., Ziouziou H., Karaki S. et al. The hallmarks of castration-resistant prostate cancers // Cancer Treatment Reviews. – 2015. – Vol. 41. – P. 588–597.
4. Leitzmann M.F. Risk factors for the onset of prostatic cancer: age, location and behavioral correlates // M.F. Leitzmann, S. Rohrmann // Clin. Epidemiol – 2012. – Vol. 4. – P. 1–11.
5. Mullins J.K, Han M., Piorozio P.M. et al. Radical prostatectomy outcome in men 65 years old or older with low risk prostate cancer // J. Urol. – 2013. – Vol. 187. – P. 1620–5.
6. Bott SRJ. Management of recurrent disease after radical prostatectomy // Prostate Cancer and Prostatic Diseases. – 2004. – Vol. 7. – P. 211–216.
7. D'Amico AV, Whittington R, Malkowicz SB. et al. The combination of preoperative prostate specific antigen and postoperative pathological findings to predict prostate specific antigen outcome in clinically localized prostate cancer // J Urol. – 1998. – Vol. 160 (6 pt 1). – P. 2096–2101.
8. Grossfeld GD, Latini DM, Lubeck DP. et al. Predicting recurrence after radical prostatectomy for patients with high risk prostate cancer // J Urol. – 2003. – Vol. 169. – P. 157–63.
9. Swanson GP, Riggs M, Hermans M. Pathologic findings at radical prostatectomy: risk factors for failure and death // Urol Oncol. – 2007. – Vol. 25 – P. 110–4.
10. Cappello F, Czarnecka AM, La Rocca G, Di Stefano A, Zummo G, et al. Hsp60 and Hsp10 as antitumor molecular agents // Cancer Biol. – 2007. – Ther 6. – P. 487–489.
11. Cappello F., Conway de Macario E., Marasa L. et al. Hsp60 expression, new locations, functions and perspectives for cancer diagnosis and therapy // Cancer Biol Ther. – 2008. – 7. – P. 801–809.
12. Cappello F, de Macario E, Zummo G, Macario A. Immunohistochemistry of human Hsp60 in health and disease: from autoimmunity to cancer // Methods Mol Biol. – 2011. – 787. – P. 245–54.
13. Cappello F, Angileri F, de Macario E, Macario A. Chaperonopathies and chaperonotherapy. Hsp60 as therapeutic target in cancer: potential benefits and risks // Curr Pharm Des. – 2013. – 19 (3). – P. 452–7.
14. Macario A., Conway de Macario E. Chaperonopathies by defect, excess, or mistake // Ann N Y Acad Sci. – 2007. – 1113. – P. 178–191.
15. Calderwood S., Mambula S., Gray J., Theriault J. Extracellular heat shock proteins in cell signaling // FEBS Lett. – 2007. – 581. – P. 3689–3694.
16. Chandra D, Choy G, Tang DG. Cytosolic accumulation of HSP60 during apoptosis with or without apparent mitochondrial release: evidence that its proapoptotic or pro-survival functions involve differential interactions with caspase-3 // J Biol Chem. – 2007. – 282. – P. 31289–31301.
17. Qian-Lin Z, Ting-Feng W, Qi-Feng C et al. Inhibition of cytosolic chaperonin CCTF-1 expression depletes proliferation of colorectal carcinoma in vitro // J Surg Oncol – 2010. – 102. – P. 419–423.
18. Dong D, Stapleton C, Luo B et al. A critical role for GRP78/BIP in the tumor microenvironment for neovascularization during tumor growth and metastasis // Cancer Res. – 2011. – 71. – P. 2848–2857.
19. Kimura E, Enns R, Alcaraz J et al. Correlation of the survival of ovarian cancer patients with mRNA expression of the 60-kD heat-shock protein HSP-60 // J Clin Oncol. – 1993. – 11 (5). – P. 891–8.
20. Schneider J. et al. Immunohistochemical detection of HSP60- expression in human ovarian cancer. Correlation with survival in a series of 247 patients // Anticancer Res. – 2004. – 19. – P. 2141–2146.
21. Chant I.D., Rose P.E., and Morris A.G. Analysis of heat shock protein expression in myeloid leukaemia cells by flow cytometry // Br. J. Haematol. – 1995–90. – P. 163–168.
22. Franzen B., Linder S., Alaiya A.A. et al. Analysis of polypeptide expression in benign and malignant human breast lesions // Electrophoresis. – 1997. – 18. – P. 582–587.
23. Kamishima T, Fukuda T, Usuda H et al. Carcinosarcoma of the urinary bladder: expression of epithelial markers and different expression of heat shock proteins between epithelial and sarcomatous elements // Pathol Int. – 1997. – 47 (2–3). – P. 166–73.
24. Piselli P., Vendetti S, Vismara D, Cicconi R, Poccia F et al. Different expression of CD44, ICAM-1, and HSP60 on primary tumor and metastases of a human pancreatic carcinoma growing in scid mice // Anticancer Res. – 2000. – 20. – P. 825–831.
25. Kato S, Kato M, Hirano A et al. The immunohistochemical expression of stress-response protein (srp) 60 in human brain tumours: relationship of srp 60 to the other five srps, proliferating cell nuclear antigen and p53 protein // Histol Histopathol. – 2001. – 16 (3). – P. 809–20.
26. Cappello F, Bellafiore M, Palma A et al. 60KDa chaperonin (HSP60) is over-expressed during colorectal carcinogenesis // Eur J Histochem. – 2003. – 47 (2). – P. 105–10.
27. Pignatelli D, Ferreira J, Soares P, Costa M, Magalhães M. Immunohistochemical study of heat shock proteins 27, 60 and 70 in the normal human adrenal and in adrenal tumors with suppressed ACTH production // Microsc Res Tech. – 2003. – 61 (3). – P. 315–23.
28. Cappello F, Bellafiore M, Palma A, Marciano V, Martorana G et al. Expression of 60-kD heat shock protein increases during carcinogenesis in the uterine exocervix. Pathobiology. – 2002. – 70. – P. 83–88.
29. Cornford P, Dodson A, Parsons K et al. Heat shock protein expression independently predicts clinical outcome in prostate cancer // Cancer Res. – 2000. – 60 (24). – P. 7099–105.
30. Cappello F. et al. Immunohistochemical evaluation of PCNA, p53, HSP60, HSP10 and MUC-2 presence and expression in prostate carcinogenesis // Anticancer Res. – 2003. – 23. – P. 1325–1331.
31. Ya-Ping Tsai, Muh-Hwa Yang, Chi-Hung Huang et al. Interaction between HSP60 and b-catenin promotes metastasis // Carcinogenesis. – 2009. – Vol. 30. – 6. – P. 1049–1057.
32. Ito T, Kawabe R, Kurasono Y, Hara M, Kitamura H et al. Expression of heat shock proteins in squamous cell carcinoma of the tongue: an immunohistochemical study // J Oral Pathol Med. – 1998. – 27. – P. 18–22.
33. Lebre T, Watson RW, Molinier V, O'Neill A, Gabriel C et al. Heat shock proteins HSP27, HSP60, HSP70, and HSP90: expression in bladder carcinoma // Cancer. – 2003. – 98. – P. 970–977.
34. Cappello F, Di Stefano A, D'Anna SE et al. Immunopositivity of heat shock protein 60 as a biomarker of bronchial carcinogenesis // Lancet Oncol. – 2005. – 6. – P. 816.
35. Hsu PL, Hsu SM. Abundance of heat shock proteins (Hsp89, Hsp60, and Hsp27) in malignant cells of Hodgkin's disease // Cancer Res. – 1998. – 58. – P. 5507–5513.
36. Trieb K., Gerth R., Windhager R. et al. Serum antibodies against the Heat shock protein 60 are elevated in patients with osteosarcoma // Immunobiology. – 2000. – Vol. 201. – Issues 3–4. – P. 368–376.
37. Soltys BJ, Gupta RS Cell surface localization of the 60 kDa heat shock chaperonin protein (hsp60) in mammalian cells // Cell Biol Int. – 1997. – 21. – P. 315–320.
38. Osterloh A., Meier-Stiegen F., Veit A., Fleisher B., von Bonin A. Lipopolysaccharide-free heat shock protein 60 activates T cells // J.Biol. Chem. – 2004. – 279. – P. 47906-47911.
39. Feng H., Zeng Y., Graner M.W., Katsanis E. Stressed apoptotic tumor cells stimulate dendritic cells and induce specific cytotoxic T cells // Blood. – 2002. – 100. – P. 4108–4115.
40. Wu T., Tanguay R. Antibodies against heat shock proteins in environmental stresses and diseases: friend or foe? // Cell Stress Chaper. – 2006. – 11, No 1. – P. 1–12.
41. Bodzek P., Partyka R., Damasiewicz-Bodzek A. Antibodies against Hsp60 and Hsp65 in the sera of women with ovarian cancer // J Ovarian Res. – 2014. – 7:30. doi: 10.1186/1757-2215-7-30.
42. Avramis S., Termynck T. Monoclonal IgG and autoantibodies obtained after polyclonal activation, show reactivities similar to those of polyclonal natural autoantibodies // Mol. Immunol. – 1993. – V. 30. – P. 119–127.
43. Капустян Л.Н., Киямова П.Г., Гришкова В.С., Терентьев А.Г., Филоненко В.В., Сидорик Л.Л. Получение рекомбинантного шалперона GroEL и его иммунологическая кросс-реактивность с Hsp60 // Биополым. Cell. – 2006. – 22. – No 2. – P. 117–121.
44. Vigontina O., Efimenko O., Yakovenko L, Kiyamova R., Filonenko V., Gout I., Ros N., Kosey N., Tatarchuk T., Sidorik L., Matsuka G. Chaperon Hsp60 as autoantigen in development of dys hormonal diseases // Эксперимент. онкология. – 2002. – Т. 24 (2). – С. 112–115.
45. Wu C., Chang Y., Chang K., Liu Y., Liu H., Lee I., Yu J., Chiang W. Salivary auto-antibodies as noninvasive diagnostic markers of oral cavity squamous cell carcinoma // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. – 2014. – 23 (8). – P. 1569–78.
46. Varbiro Sz., Biro A., Cervenak J., Singh M., Vanhidy F., Sebestyen A., Fust G., Prohaszka Z. Human anti-60 kD heat shock protein autoantibodies are characterized by basic features of natural autoantibodies // Acta Physiol. Hungar. – 2010. – 97, No 1. – P. 1–10.
47. Hrbacek J., Urban M., Hamsikova E., Tachezy R., Heracek J. Thirty years of research on infection and prostate cancer: No conclusive evidence for a link. A systematic review // Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations – 2013. – 31. – P. 951–965.

Статья поступила в редакцию 04.03.2016