

В. Гандзюра, д-р біол. наук
Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна,
Н. Корево, асп.
Житомирський державний університет імені Івана Франка, Житомир, Україна

ОСОБЕННОСТИ ФОСФОРНОГО БАЛАНСА РЫБ В УСЛОВИЯХ ПОВЫШЕННОГО СОДЕРЖАНИЯ Cu^{2+} В ВОДЕ

Установлено существенное нарушение фосфорного баланса рыб в условиях повышенных концентраций Cu^{2+} в воде – резкое увеличение интенсивности экскреции фосфора, что в итоге приводит к существенному снижению его содержания в теле рыб. Установлены особенности фосфорного баланса рыб различных трофических групп: зоопланктонофагов, бентофагов и ихтиофагов. Выяснено, как влияют трофические условия на составляющие фосфорного баланса. Бентофаги и зоопланктонофаги в условиях повышенного содержания меди в воде имеют более выраженные нарушения фосфорного баланса, в то время как хищники-ихтиофаги, даже при увеличении интенсивности экскреции фосфора в условиях повышенного содержания меди в водной среде, отличались минимальными изменениями его содержания в теле, что объясняется химическим составом пищи этих трофических групп. Показано, что при содержании Cu^{2+} в воде 10 мкг/л, использование корма с повышенным содержанием фосфора (3,0 %) позволяет компенсировать его потери вследствие возросшей экскреции, нормализовать естественное его содержание в теле и увеличить темп роста рыб, а также эффективность использования ими корма. Предложено использовать интенсивность экскреции фосфора для диагностики токсического загрязнения водной среды тяжелыми металлами. При этом следует использовать рыб различных трофических групп, за исключением хищников.

Ключевые слова: рыба, фосфорный баланс, медь, темп роста, рацион.

V. Gandziura, Dr. Sci.
Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine,
N. Korevo, Ph. D. stud.
Zhytomyr Ivan Franko State University, Zhytomyr, Ukraine

PECULIARITIES OF FISH PHOSPHORUS BALANCE AT A HIGH Cu^{2+} CONTENT IN WATER

The essential infringements of fish phosphorus balance at elevated concentrations of Cu^{2+} in water was established – a sharp increase of intensity of phosphorus excretion, which ultimately leads to a significant decrease in its content in the body of fish. The peculiarities of the phosphorus balance of fish of various trophic groups: zooplankton phage, benthophages and ichthyophages have been established. It was found out how trophic conditions effect on the components of the phosphorus balance. It was found out how trophic conditions affect the components of the phosphorus balance. Benthofages and zooplankton- phages at the conditions of higher copper content have more pronounced disorders the phosphorus balance then ichthyophages- predators at the same time, even with an increase in the intensity of phosphorus excretion due to the increased copper content in the aquatic environment, was noted by minimal changes in its content in the body, due to the chemical composition of the food of these trophic groups. It was shown that when the content of Cu^{2+} in water is 10 $\mu\text{g} / \text{l}$ of feed use with a high phosphorus content (3.0 %), it can compensate for its loss due to increased excretion, normalize its natural content in the body and increase the growth rate of fish and their feed efficiency. It is proposed to use the intensity of phosphorus excretion for the diagnosis of toxic pollution of the aquatic environment by heavy metals. At the same time, fish of various trophic groups should be used, with the exception of predators.

Key words: fish, phosphorus balance, copper, growth rate, diet.

УДК: 616.62-006.6-073

В. Дмитрик, асп., О. Савчук, д-р біол. наук
Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна,
Ю. Зінкова, студ.
ТОВ "Фармацевтичний завод "Біофарма", Київ, Україна

ВМІСТ БІЛКІВ ТЕПЛООВОГО ШОКУ HSP60 ТА HSP70 У ТКАНИНАХ ПУХЛИН ХВОРИХ НА РАК СЕЧОВОГО МІХУРА

Рак сечового міхура (PCM) залишається захворюванням з високим показником смертності. PCM є 9-м за частотою онкологічним захворюванням в світі. Згідно з даними статистики найбільша кількість хворих на PCM пацієнтів у розвинених країнах. Близько 75 % хворих – чоловіки. Різноманітні молекули були ідентифіковані як потенційні прогностичні індикатори та/або мішені для даного захворювання. Однак пошук мішеней для лікування і попередження PCM залишається актуальним. Останнім часом проводяться дослідження участі білків теплового шоку (БТШ) у патогенезі злоякісних новоутворень. Високий рівень експресії шаперонів пов'язують із захистом трансформованих клітин та блокуванням апоптозу. Дані про надмірну експресію БТШ опубліковано для різних онкологічних захворювань, серед яких рак молочної залози, шийки матки, товстої кишки, легень та простати. Останні дослідження тісно пов'язують значення вмісту шаперонів із подальшим прогнозом хвороби. Мета роботи – виявити динаміку вмісту БТШ HSP70 та HSP60 у пухлинах і стінках здорового міхура у хворих на PCM залежно від стадії раку за TNM класифікацією, а також залежно від ступеня гістопатологічної градації. При дослідженні встановлено збільшення вмісту БТШ у гомогенатах пухлин порівняно зі зразками здорових стінок сечового міхура, тобто підвищений вміст БТШ може бути асоційований із PCM. Помічено збільшення вмісту БТШ родини HSP60 та HSP70 залежно від стадії PCM, а також від ступеня диференціації клітин. Високий рівень експресії БТШ може забезпечувати правильне згортання і мембранний транспорт продуктів онкогенів та антионкогенів. З іншого боку, високий біосинтез БТШ може регулювати деградацію гіпсованих білків та швидко нормалізувати білковий метаболізм у трансформованих клітинах, забезпечуючи швидкий ріст злоякісних пухлин.

Ключові слова: рак сечового міхура, білки теплового шоку, шаперони, імуноферментний аналіз.

Вступ. Рак сечового міхура (PCM) продовжує бути захворюванням з високим показником смертності. PCM є 9-тим по частоті онкологічним захворюванням в світі [11]. Згідно з даними статистики, найбільша кількість хворих на PCM пацієнтів в розвинених країнах. Близько 75 % хворих – чоловіки [11]. Білки теплового шоку (БТШ, від англ. HSP-heat shock proteins) є гетерогенною групою еволюційно висококонсервативних білків, які можуть бути синтезовані в усіх клітинах організму та

забезпечують захист від внутрішньоклітинних та позаклітинних факторів [13]. БТШ виконують функцію молекулярних шаперонів, які відповідають за підтримання внутрішньоклітинного гомеостазу, забезпечуючи правильну збірку, згортання, збереження конформації білків [10] та їх трансфер у відповідні внутрішньоклітинні компартменти, а також беруть участь у регуляції транскрипції генів та процесах клітинного росту, розвитку, диференціації. [2,3,5,8]. Окрім вищеописаного, БТШ за-

безпечують нативне згорання розгорнутих білків, та беруть участь в утилізації шляхом деградації необоротно розгорнутих білків [6,15]. БТШ є медіаторами клітинної відповіді, включаючи як інгібування шляхів апоптозу, так і посилення імунної відповіді [3]. БТШ відіграють важливу роль в утворенні антитіл і презентації антигенів [12, 14], розпізнаються як Т-клітинами так і натуральними кілерами (НК) [9]. На основі наближених значень молекулярної маси (кДа) БТШ розподіляють на окремі родини HSP90a, HSP70, HSP60 та маленькі білки теплового шоку [3].

Різноманітні молекули були ідентифіковані як потенційні прогностичні індикатори та/або мішеней для РСМ. Однак пошук мішеней для лікування та попередження РСМ залишається актуальним [16]. Останнім часом проводяться дослідження участі білків теплового шоку в патогенезі злужасних новоутворень, в яких пов'язують високу експресію шаперонів з захистом трансформованих клітин та блокуванням апоптозу. Дані про надмірну експресію шаперонів були опубліковані для різних онкологічних захворювань, серед яких рак молочної залози, шийки матки, товстої кишки, легень та простати. Останні дослідження тісно пов'язують рівень експресії шаперонів з подальшим прогнозом хвороби [7].

Метою роботи було виявити динаміку вмісту БТШ родини HSP70 та HSP60 в пухлинах та стінках здорового міхура у хворих на РСМ залежно від стадії раку за TNM класифікацією, а також залежно від ступеня гістопатологічної градації.

Матеріали та методи. Зразки здорових та патологічних тканин отримані у хворих на РСМ. Заключний діагноз ставився після рентгенологічних, ендоскопічних, клінічних методів дослідження з обов'язковою морфологічною верифікацією. У досліді брали участь 22 пацієнти. Групу T1-2 становили 12 чоловіків, групу T3-4 становили 10 чоловіків. За ступенем клітинної диференціації – 11 чоловіків були включені в групу G1-2, а також 11 чоловіків в групу G3-4.

Гомогенати пухлин сечового міхура були отримані під час операційного втручання. Здорові тканини стінок стравоходу були отримані за допомогою біопсії. Всі зразки гомогенатів здорових стінок та пухлин були нормалізовані за концентрацією білка 10 мкг/мл, використовуючи метод за Бредфорд [1]. Вміст БТШ HSP60 та HSP70 в гомогенатах тканин пухлин визначали за використанням методу імуноферментного аналізу в модифікації ELISA [11]. Використовували набір первинних та вторинних антитіл виробника Santa Cruz Biotechnology,

CA, USA. В плашки для імуноферментного аналізу наносили попередньо нормалізовані за концентрацією білка гомогенати тканин здорових стінок та пухлин та залишали на ніч при температурі 4°C. Після промивки, на плашки наносили 5 % обезжирене сухе молоко та інкубували протягом 1 год при температурі 37°C, після чого знову промивали. Після інкубації протягом 1 год при 37°C з відповідними первинними антитілами проти відповідних БТШ плашки промивали та інкубувалися протягом 1 год при 37°C з відповідними вторинними антитілами конюгованими з пероксидазою хрому. Після чергової промивки були додані субстрати до пероксидази хрому. Реакцію зупиняли додаванням 2.5 Н H₂SO₄. Показники оптичної щільності отримували за допомогою відповідного рідера для мікроплашок (μQuant™, BioTek Instruments, Inc) при довжині хвилі – 492 нм. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою методів варіаційної статистики з використанням комп'ютерної програми Excel.

Результати та обговорення. В невеликій кількості БТШ синтезуються в клітинах за нормальних фізіологічних умов, беруть участь в рості та метаболізмі клітин. Однак за умов клітинного стресу, біосинтез БТШ значно зростає, так як вони беруть участь у коректному відновленні денатурованих внаслідок клітинного стресу білків. Такий, клітинний шок може бути викликаний гіпотермією, іонами важких металів, гіпоксією, гіпероксією та цитотоксичними агентами [3,17]. Клітини злужасних новоутворень перебувають у стані протеотоксичного стресу внаслідок біосинтезу онкобілків, нестабільності геному, локальної гіпоксії та ацидозу. Більше того, виживаність трансформованих клітин залежить від участі БТШ в захисті онкобілків від агрегації, що в нормі привело б до апоптозу та клітинної гибелі [19].

БТШ людини родини HSP60 є продуктом гена **HSPD1** та вважається мітохондріальним шапероном. Дослідження останніх десятиліть вказують на присутність HSP60 поза внутрішньомітохондріальним простором, більш того, при онкозахворюваннях відмічена циркуляція HSP60 поза клітинним простором та в кровотоці [4]. Незважаючи на численні експериментальні докази наявності HSP60 в позаклітинному просторі, механізм такої транслокації ще не з'ясований. Нами було досліджено вміст HSP60 в гомогенатах пухлин та здорових стінках сечового міхура залежно від стадії захворювання (табл. 1) та залежно від ступеня диференціації клітин (табл. 2).

Таблиця 1. Вміст БТШ родини HSP60 у тканинах пухлин РСМ порівняно з тканинами здорових стінок сечового міхура згідно з TNM класифікації захворювання

Група	Вміст HSP60 (y.o./мл)
Здорові стінки міхура	42.97±3.44
T1-2	56.1±6.18
T3-4	75.28±14.45*

Для контролю (здорові стінки міхура) M±m, n=13; для T1-2 M±m, n=12; для T3-4 M±m, n=10; * – p < 0.05 достовірно відносно значень контролю.

Нами було відмічене підвищення вмісту БТШ родини HSP60 залежно від стадії РСМ. Для першої та другої стадії (табл. 1) вміст HSP60 (y.o./мл) був вищим в 1.3

раза, тоді як для третьої та четвертої стадії вміст був вищим в 1.75 раза відносно вмісту в здорових стінках сечового міхура.

Таблиця 2. Вміст БТШ родини HSP60 у тканинах пухлин РСМ порівняно з тканинами здорових стінок сечового міхура відповідно до ступеня диференціації клітин

Група	Вміст HSP60 (y.o./мл)
Здорові стінки міхура	39.7±4.5
G1-2	70.35±8.4*
G3-4	79.03±17.1*

Для контролю (здорові стінки міхура) M±m, n=13; для T1-2 M±m, n=11; для T3-4 M±m, n=11; * – p < 0.05 достовірно відносно значень контролю.

Відмічене збільшення вмісту HSP60 (у.о./мл) залежно від ступеня диференціації клітин. Для G1-2 вмісту був вищим в 1,77 раза (табл. 2), тоді як для G3-4 вмісту був вищим майже вдвічі. Дещо більше інформації відомо щодо родини БТШ HSP70, ці шаперони класично відносять до внутрішньоклітинних білків, проте відзначають їх позаклітинну присутність [18]. Посилення біосинтезу БТШ родини HSP70 було досліджено для декількох типів злоякісних пухлин, а інгібування експресії HSP70 у тран-

сформованих клітинах призводить до супресії їх клітинного росту [18]. При злоякісних новоутвореннях позаклітинні HSP70 беруть участь в регуляції аспектів імунної відповіді, росту та поширення пухлин [18]. Ми дослідили вміст HSP70 у гомогенатах пухлин та здорових стінках сечового міхура залежно від стадії захворювання (табл. 3) і залежно від ступеня диференціації клітин (табл. 4).

Таблиця 3. Вміст БТШ родини HSP70 у тканинах пухлин РСМ порівняно з тканинами здорових стінок сечового міхура згідно з TNM класифікації захворювання

Група	Вміст HSP70 (у.о./мл)
Здорові стінки міхура	33.7±2.37
T1-2	41.9±3.74*
T3-4	68.55±11.65*

Для контролю (здорові стінки міхура) $M \pm m$, $n=13$; для T1-2 $M \pm m$, $n=12$; для T3-4 $M \pm m$, $n=10$; * – $p < 0.05$ достовірно відносно значень контролю.

Вміст БТШ родини HSP70 в тканинах пухлин групи T1-2 був в 1,24 раза вищим, ніж в здорових стінках мі-

хура. У групі T3-4 вміст БТШ родини HSP70 був у 2,03 раза вищим ніж у здорових стінках сечового міхура.

Таблиця 4. Вміст БТШ родини HSP70 в тканинах пухлин РСМ порівняно з тканинами здорових стінок сечового міхура відповідно до ступеня диференціації клітин

Група	Вміст HSP70 (у.о./мл)
Здорові стінки міхура	34.5±4.14
G1-2	37.03±4.44
G3-4	52.37±9.86*

Для контролю (здорові стінки міхура) $M \pm m$, $n=13$; для T1-2 $M \pm m$, $n=11$; для T3-4 $M \pm m$, $n=11$; * – $p < 0.05$ достовірно відносно значень контролю.

Вміст HSP70 у групі G1-2 був вищим у 1,07 раза, ніж в здорових стінках сечового міхура. У групі G3-4 вміст HSP70 був в 1,51 раза вищим, ніж в здорових стінках стравоходу.

Отже, вміст БТШ в гомогенатах пухлин був достовірно вищим ніж в зразках здорових стінок сечового міхура, тобто збільшений вміст БТШ може бути асоційований з РСМ. Відмічено підвищення вмісту БТШ родини HSP60 та HSP70 залежно від стадії РСМ, а також від ступеня диференціації клітин. Високий рівень експресії БТШ може забезпечувати правильне згорання та мембранний транспорт продуктів онкогенів та антионкогенів. З іншого боку, високий ступінь біосинтезу БТШ може регулювати деградацію зіпсованих білків та швидко нормалізувати білковий метаболізм в трансформованих клітинах, забезпечуючи ріст злоякісних пухлин. Дані нашого дослідження узгоджуються з даними попередніх досліджень, проведених при вивченні інших новоутворень, які вказують про взаємозв'язок підвищеного рівня БТШ з розвитком злоякісних захворювань. Наші дослідження можуть свідчити про участь БТШ в онкогенезі при РСМ.

Список використаних джерел:

- Bradford M. M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. / M. M. Bradford. – 1976. – №72. – С. 248–254.
- Calderwood S.K. Heat shock proteins: stress proteins with Janus-like properties in cancer / S.K. Calderwood, D.R. Ciocca // Int. J. Hyperthermia, 2008. – №24. – С. 31–39.
- Heat shock proteins in cancer: chaperones of tumorigenesis. / S.K. Calderwood, D.B. Sawyer, M.A. Khaleque, D.R. Ciocca // Trends Biochem. Sci., 2006. – №31. – С. 164–172.
- Hsp60 expression, new locations, functions and perspectives for cancer diagnosis and therapy / F. Cappello, E. Conway de Macario, L. Marasa et al. // Cancer Biol Ther., 2008. – №7. – С. 801–809.
- Ciocca D.R. Heat shock proteins in cancer: diagnostic, prognostic, predictive, and treatment implications / D. R. Ciocca, S.K. Calderwood // Cell Stress Chaperones, 2005. – №10. – С. 86–103.
- Doyle S.M. Asymmetric deceleration of ClpB or Hsp104 ATPase activity unleashes protein-remodeling activity / S.M. Doyle // Nat. Struct. Mol. Biol., 2007. – №14. – С. 114–122.

- Prognostic role of HSPs in human gastrointestinal cancer: a systematic review and meta-analysis / H. Ge, Y. Yan, L. Guo et al. // Onco Targets Ther., 2018. – №11. – С. 351–359.
- Gershenson A. Protein folding in the cell: challenges and progress / A. Gershenson, L. M. Gierasch // Curr Opin Struct Biol., 2010. – №21. – С. 32–41.
- Harada M. Heat shock proteins and the antitumor T cell response / M. Harada, G. Kimura, K. Nomoto // Biotherapy, 1998. – №10. – С. 229–235.
- Hartl F.U. Converging concepts of protein folding in vitro and in vivo / F.U. Hartl, M. Hayer-Hartl. // Nat. Struct. Mol. Biol., 2009. – №16. – С. 574–581.
- Plasma levels of MMPs and TIMP-1 in urinary bladder cancer patients / T.V. Ishchuk, D. Glavachek, O.M. Savchuk et al. // Biomedical Research and Therapy, 2018. – №5. – С. 1931–1940.
- Kaufmann S. H. Heat shock proteins and the immune response / S. H. Kaufmann // Immunol. Today, 1990. – №11. – С. 129–136.
- Lee G. J. A small heat shock protein cooperates with heat shock protein 70 systems to reactivate a heat-denatured protein. / G.J. Lee, E. Vierling // Plant Physiol., 2002. – №122. – С. 189–197.
- Li Z. Roles of heatshock proteins in antigen presentation and cross-presentation. / Z. Li, A. Menoret, P. Srivastava // Curr. Opin. Immunol., 2002. – №14. – С. 45–51.
- Protein quality control: chaperones culling corrupt conformations. / A.J. McClellan, S. Tam, D. Kaganovich, J. Frydman // Nat. Cell. Biol., 2005. – №7. – С. 736–741.
- Molecular genetics of bladder cancer: Emerging mechanisms of tumor initiation and progression / D.J. McConkey, S. Lee, W. Choi et al. // Urol Oncol., 2010. – №28. – С. 429 – 440.
- Parsell D. A. The function of heat-shock proteins in stress tolerance: degradation and reactivation of damaged proteins / D.A. Parsell, S. Lindquist // Ann. Rev. Genet., 1993. – №27. – С. 437–496.
- Pockley A.G. The dual immunoregulatory roles of stress proteins / A.G. Pockley, M. Muthana, S.K. Calderwood // Trends Biochem. Sci., 2008. – №33. – С. 71–79.
- Taipale M. HSP90 at the hub of protein homeostasis: emerging mechanistic insights / M. Taipale, D. Jarosz, S. Lindquist // Nat. Rev. Mol. Cell Biol., 2010. – №11. – С. 515–528.

Reference (Scopus):

- Bradford M.M. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. Anal Biochem. 1976;72(1):248-254.
- Calderwood, S. K. & Ciocca, D. R. Heat shock proteins: stress proteins with Janus-like properties in cancer. Int. J. Hyperthermia 24, 31–39 (2008).
- Calderwood, S. K., Khaleque, M. A., Sawyer, D. B. & Ciocca, D. R. Heat shock proteins in cancer: chaperones of tumorigenesis. Trends Biochem. Sci. 31, 164–172 (2006).

4. Cappello F, Conway de Macario E, Marasa L, Zummo G, Macario AJL (2008) Hsp60 expression, new locations, functions and perspectives for cancer diagnosis and therapy. *Cancer Biol Ther* 7: 801–809.
5. Ciocca DR, Calderwood SK. Heat shock proteins in cancer: diagnostic, prognostic, predictive, and treatment implications. *Cell Stress Chaperones* 2005;10:86–103.
6. Doyle, S. M. et al. Asymmetric deceleration of ClpB or Hsp104 ATPase activity unleashes protein-remodeling activity. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 14, 114–122 (2007).
7. Ge H, Yan Y, Guo L, Tian F, Wu D. Prognostic role of HSPs in human gastrointestinal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco Targets Ther.* 2018;11:351–359. Published 2018 Jan 15. doi:10.2147/OTT.S155816
8. Gershenson A, Gierasch LM. Protein folding in the cell: challenges and progress. *Curr Opin Struct Biol.* 2010;21(1):32–41.
9. Harada, M., Kimura, G. & Nomoto, K. Heat shock proteins and the antitumor T cell response. *Biotherapy* 10, 229–235 (1998).
10. Hartl, F. U. & Hayer-Hartl, M. Converging concepts of protein folding in vitro and in vivo. *Nat. Struct. Mol. Biol.* 16, 574–581 (2009)
11. Ishchuk T, Glavachek D, Savchuk O, Yakovlev P, Falaleeva T, Beregova T, Ostapchenko L. (2018). Plasma levels of MMPs and TIMP-1 in urinary bladder cancer patients. *Biomedical Research and Therapy.* 5. 1931–1940. 10.15419/bmrat.v5i1.407.
12. Kaufmann, S. H. Heat shock proteins and the immune response. *Immunol. Today* 11, 129–136 (1990).
13. Lee G.J., Vierling E. A small heat shock protein cooperates with heat shock protein 70 systems to reactivate a heat-denatured protein. *Plant Physiol.* 2002;122:189–197. doi: 10.1104/pp.122.1.189.

14. Li, Z., Menoret, A. & Srivastava, P. Roles of heatshock proteins in antigen presentation and cross-presentation. *Curr. Opin. Immunol.* 14, 45–51 (2002).
15. McClellan, A. J., Tam, S., Kaganovich, D. & Frydman, J. Protein quality control: chaperones culling corrupt conformations. *Nat. Cell. Biol.* 7, 736–741 (2005)
16. McConkey DJ, Lee S, Choi W, et al. Molecular genetics of bladder cancer: Emerging mechanisms of tumor initiation and progression. *Urol Oncol* 2010;28:429–40.
17. Parsell, D. A. & Lindquist, S. The function of heat-shock proteins in stress tolerance: degradation and reactivation of damaged proteins. *Ann. Rev. Genet.* 27, 437–496 (1993)
18. Pockley AG, Muthana M, Calderwood SK (2008) The dual immunoregulatory roles of stress proteins. *Trends Biochem Sci* 33: 71–79.
19. Taipale, M., Jarosz, D. F. & Lindquist, S. HSP90 at the hub of protein homeostasis: emerging mechanistic insights. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 11, 515–528 (2010)

Надійшла до редколегії 01.02.2019
Отримано виправлений варіант 01.03.2019
Підписано до друку 01.03.2019

Received in the editorial 01.02.2019
Received a revised version on 01.03.2019
Signed in the press on 01.03.2019

В. Дмитрик, асп., А. Савчук, д-р биол. наук
Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Україна,
Ю. Зинькова, студ.
ООО "Фармацевтический завод "Биофарма", Киев, Украина

СОДЕРЖАНИЕ БЕЛКОВ ТЕПЛООВОГО ШОКА HSP60 И HSP70 В ТКАНЯХ ОПУХОЛЕЙ БОЛЬНЫХ НА РАК МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ

Рак мочевого пузыря (РМП) остается заболеванием с высоким показателем смертности. РМП является 9-м по частоте онкологическим заболеванием в мире. Согласно данным статистики, наибольшее количество больных РМП пациентов находятся в развитых странах. Около 75 % больных – мужчины. Различные молекулы были идентифицированы в качестве потенциальных прогностических индикаторов и/или мишеней для данного заболевания. Однако поиск мишеней для лечения и предупреждения РМП остается актуальным. В последнее время проводятся исследования участия белков теплового шока (БТШ) при злокачественных новообразованиях, в которых связывают высокую экспрессию БТШ с защитой трансформированных клеток и блокировкой апоптоза. Данные о чрезмерной экспрессии БТШ были опубликованы о ряде онкологических заболеваний, среди которых рак молочной железы, шейки матки, толстой кишки, легких и простаты. Последние исследования тесно связывают уровень экспрессии БТШ с последующим прогнозом болезни. Цель работы – выявить динамику содержания БТШ HSP70 и HSP60 в опухолях и стенках здорового пузыря у больных на РМП в зависимости от стадии заболевания согласно TNM классификации, а также в зависимости от степени клеточной дифференциации. В ходе нашего исследования было установлено увеличение содержания БТШ в гомогенатах опухолей в сравнении с образцами здоровых стенок мочевого пузыря, то есть увеличенное содержание БТШ может быть ассоциировано с развитием РМП. Отмечено увеличение содержания БТШ семьи HSP60 и HSP70 в зависимости от стадии РМП, а также от степени дифференциации клеток. Высокий уровень экспрессии БТШ может обеспечивать правильный фолдинг и мембранный транспорт продуктов онкогенов и противонкогенов. С другой стороны, высокий биосинтез БТШ может регулировать процесс деградации белков и быстро нормализовать белковый метаболизм в онкоклетках, обеспечивая быстрый рост злокачественных опухолей.

Ключевые слова: рак мочевого пузыря, белки теплового шока, шапероны, иммуноферментный анализ.

V. Dmytryk, Ph. D., O. Savchuck, Dr. Sci.
Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine
Y. Zinkova, stud.
"Biopharma" Limited, Kyiv, Ukraine

CONTENTS OF HSP60 AND HSP70 IN TUMOR TISSUES OF PATIENTS WITH BLADDER CANCER

Bladder cancer (BC) continues to be a disease with a high mortality rate. BC is the 9th most frequently diagnosed cancer in the world. According to statistics, the largest number of patients with BC patients in developed countries. About 75 % of patients are men. Various molecules have been identified as potential prognostic indicators and/or targets for a given disease. However, the search for targets for the treatment and prevention of BC remains relevant. Recently, studies have been conducted on the participation of heat shock proteins (HSPs) in malignant neoplasms. In which high expression of HSPs is associated with the protection of transformed cells and the blocking of apoptosis. Data on overexpression of HSPs have been published for a number of oncological diseases, including breast, cervical, colon, lung and prostate cancers. Recent studies have closely linked the level of HSPs expression with the subsequent prognosis of the disease. The aim of the work was to identify the dynamics of HSP70 and HSP60 in tumors and walls of a healthy bladder in BC patients, depending on the stage of cancer with the TNM classification, and also on the degree of cell differentiation. In our study, an increase in HSPs content in homogenates of tumors was found in comparison with samples of healthy bladder walls, that is, an increase in HSPs content may be associated with BC. An increase in the content HSP60 and HSP70 was noted, depending on the BC stage, as well as on the degree of cell differentiation. A high level of HSP expression can ensure the correct folding and membrane transport of products of oncogenes and anti-oncogenes. On the other hand, high synthesis of HSPs can regulate the process of protein degradation and quickly normalize protein metabolism in cancer cells, ensuring the rapid growth of malignant tumors.

Keywords: bladder cancer, heat shock proteins, chaperones, ELISA.