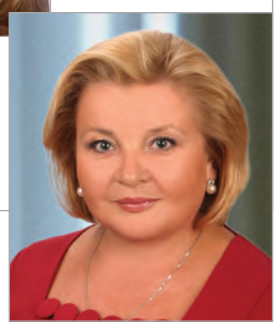
Л.Ф. Яковенко, к. біол. н., **Л.Л. Сидорик**, Інститут молекулярної біології та генетики НАН України,
О.В. Ромащенко, д.м.н., професор, Інститут урології НАМН України, м. Київ

Антитіла проти хламідійного Hsp60 у прогнозуванні порушень репродуктивної функції на тлі хронічних запальних захворювань органів малого таза

Л.Ф. Яковенко



О.В. Ромащенко

Запальні захворювання органів малого таза, спричинені інфекційними чинниками, при несвоєчасному або неадекватному лікуванні набувають хронічно-рецидивуючого характеру, що в подальшому може призвести до таких порушень репродуктивного здоров'я, як трубне безпліддя, ектопічна вагітність, невиношування вагітності тощо. Складність і неоднозначність прогнозу виникнення репродуктивних проблем унаслідок хронічних запальних захворювань органів малого таза (ХЗЗОМТ) потребують залучення допоміжних діагностичних підходів для скринінгу та своєчасної ідентифікації жінок із високим ступенем ризику розвитку порушень репродуктивної функції.

Антитіла проти хламідійного heat shock protein 60 (Hsp60) прийнято вважати біологічним маркером несприятливого стану організму, наявності хронічного запалення та/або аутоімунних процесів тощо [1].

Hsp60 людини (молекулярний шаперон/шаперонін) – висококонсервативний та високоімуногенний білок. Виявляється у мітохондріях (забезпечує правильну укладку мітохондріальних білків, за наявності стресу попереджає їх агрегацію та денатурацію); цитоплазмі (захищає клітини від апоптозу); ядрі; на клітинний мембрані (забезпечує мембранний транспорт білків, бере участь у міжклітинному сигналінгу, виконує роль сигналу небезпеки для імунної системи); у міжклітинному просторі та плазмі. Ген Hsp60 у людини локалізовано у довгому плечі 2 хромосоми, мутації в гені Hsp60 лежать в основі захворювання Штрюмпеля-Лорейна (дисфункції пірамідальних шляхів головного мозку, що проявляється у прогресуючому паралічі нижніх кінцівок) [2].

Мікробний Hsp60 вважається «загальним» бактеріальним антигеном, є домінантним антигеном при персистентній формі інфекції [3]. Hsp60 бактеріального походження залучений у патогенез, зокрема, таких захворювань, як ревматоїдний артрит (Hsp65 Mycobacterium tuberculosis) [4], атеросклероз (Hsp60 Chlamydophila pneumoniae та Hsp65 M. tuberculosis) [5], (Hsp60 Helicobacter pylori) [6], діабет першого типу (Hsp65 M. tuberculosis) [7], трубне безпліддя (Hsp60 Chlamydia trachomatis) [8], ювенільний дерматоміозит (Hsp65 M. tuberculosis) [9] та ін.

Прокаріотний та еукаріотний Hsp60 мають високу гомологію амінокислотних послідовностей (50-70%) [10, 11]. Хламідійний Hsp60 (C. trachomatis, серовар D) та Hsp60 людини мають 4 епітопи зі 100% ідентичністю та 13 інших поліпептидних фрагментів різної довжини з ідентичністю від 33 до 75% [12], хламідійний Hsp60 (серовари B, C та L2) і Hsp60 людини – 13 основних епітопів, сім з яких зв'язувалися з перехресно-реагуючими антитілами проти гомологічних епітопів Hsp60 людини [13]. Антитіла проти амінокислотних залишків (а.з.) 260-271 регіону хламідійного Hsp60 реагували з гомологічними епітопами Hsp60 людини [14].

За рахунок високої гомології між про- та еукаріотним Hsp60, Т-клітини і/або антитіла, індуковані мікробним Hsp60, можуть перехресно реагувати з Hsp60 людини (молекулярна мімікрія) [15]. Імунна відповідь, первинно спрямована безпосередньо проти мікробного Hsp60, може стати причиною розвитку аутоімунних процесів в організмі людини [8, 11].

Анти-Hsp60 у нормі. Анти-Hsp60 антитіла виявляються у сироватці клінічно здорових осіб, їх вміст широко варіює. З віком рівень анти-Hsp60 зростає, у жінок він є вищим, ніж у чоловіків [2, 16, 17]. Вважається, що в нормі у сироватці крові клінічно здорових осіб представлено анти-Hsp60 антитіла різної специфічності. По-перше, це аутоантитіла проти Hsp60 людини, так звані природні (нормальні) аутоантитіла [17, 18]. Природні аутоантитіла відіграють важливу роль у регуляції аутоімунних процесів [18]. Проте їх вміст у нормі знаходиться на низькому рівні, до того ж це переважно низькоафінні антитіла класу IgM, тоді як при патологічних процесах найчастіше продукуються високоафінні IgG аутоантитіла у підвищеній кількості. По-друге, це можуть бути антитіла проти Hsp60 нормальної мікрофлори шлункового тракту людини або мікроорганізмів, представлених у періодонтальних кишенях [2, 17, 19]. По-третє, оскільки Hsp60 є загальним імунодомінантним антигеном різних патогенних мікроорганізмів, які спричиняють гострі або хронічні захворювання, анти-Hsp60 антитіла можуть синтезуватися у відповідь на такі мікробні патогени [17]. Деякі автори вважають [18], що підвищений рівень анти-Hsp60 антитіл свідчить про наявність у минулому інфекційного захворювання. На думку інших авторів [1], високий рівень анти-Hsp60 антитіл є біологічним маркером несприятливого стану організму, у тому числі наявності хронічного запалення, аутоімунних процесів тощо. По-четверте, це можуть бути антитіла проти Hsp65 M. tuberculosis як результат вакцинації [2].

Анти-Hsp60 антитіла в діагностиці захворювань. На сьогодні визначення рівнів специфічних анти-Hsp60 використовується у діагностиці деяких захворювань. Антитіла проти Hsp65 M. tuberculosis вважаються прогностичним маркером розвитку й прогресування атеросклерозу в клінічно здорових людей [5]. Наявність підвищених рівнів антитіл проти амінокислотних залишків (а.з.) 141-160 Hsp60 H. pylori може бути ознакою кардіоваскулярних захворювань (атеросклерозу) у людини [6]; антитіл проти Hsp60 Streptococcus pyogenes (а.з. 357-368 та 418-427) – розвитку глаукоми [20].

Антитіла проти хламідійного Hsp60 у діагностиці порушень репродуктивної функції. Антитіла проти хламідійного Hsp60 є ознакою хронічної або персистентної хламідійної інфекції і пов'язані з високим ризиком розвитку трубного безпліддя, ектопічної вагітності, втрати вагітності на ранніх стадіях, передчасних пологів, низької результативності репродуктивних технологій [8, 14, 22-24].

Трубне безпліддя. Результати численних клінічних досліджень свідчать про існування зв'язку між наявністю антитіл проти хламідійного Hsp60 і трубним безпліддям [8, 22, 25-38].

ELISA з використанням хламідійного Hsp60 як антигена вважається кращим лабораторним тестом для оцінки ризику трубного фактора безпліддя [39]. G. Arno та співавт. (1995) визначили епітоп хламідійного Hsp60 (201-300 а.п.), антитіла проти якого часто виявлялися у C.trachomatis-серопозитивних жінок із трубним безпліддям (52,4%), й рідко – у жінок з іншими причинами безпліддя. Вважається, що визначення імунної відповіді проти епітопів хламідійного Hsp60, які представлено також у Hsp60 людини, сприятиме підвищенню специфічності діагностичного тесту трубного безпліддя.

Специфічність і позитивний прогностичний рівень оцінки ризику трубного безпліддя зростав при застосуванні чотирьох імунологічних маркерів: 1) рівень антитіл проти хламідійного Hsp60, 2) рівень антитіл C. trachomatis, 3) проліферативна відповідь до хламідійного Hsp60, 4) проліферативна відповідь до C. trachomatis ET [22]. Наявність трьох позитивних результатів із чотирьох названих маркерів у будь-яких комбінаціях збільшувала ризик трубного безпліддя у 20 разів.

За даними інших авторів, для скринінгу жінок, які мають підвищений ризик розвитку репродуктивних порушень на тлі ХЗЗОМТ, інформативними є такі показники, як наявність антитіл проти хламідійного Hsp60 та хламідійного Hsp10; IgA антитіла проти C. trachomatis; підвищений рівень інтерферону-γ у цервіксі [40, 41].

При хламідійній інфекції вважається доцільним тестування сироватки на чутливий С-реактивний білок (СРБ). Рівні СРБ між 1,0 та 10,0 мг/л – трохи підвищені, але в межах норми – вважаються ознакою ризику персистуючої інфекції і трубних пошкоджень [37].

Названі тести у поєднанні з оцінкою генетичних факторів ризику трубного безпліддя можуть сприяти розвитку нових діагностичних підходів щодо обстеження жінок з порушенням репродуктивної функції.

Механізми залучення антитіл проти хламідійного Hsp60 у розвиток трубного безпліддя. На сьогодні встановлено, що антитіла проти хламідійного Hsp60 залучені в патогенез трубного безпліддя. Вони можуть перехресно реагувати з гомологічними епітопами Hsp60 людини, експресованими на ендотеліальних клітинах маткових труб, що може призводити до порушення їх прохідності [8, 30, 42]. Експериментально продемонстровано наявність зв'язку між підвищеними рівнями антитіл проти хламідійного Hsp60 та розвитком фіброзу в тканинах маткових труб у тварин з хламідійною інфекцією [43]. У жінок з хламідійною інфекцією присутність антитіл проти хламідійного Hsp60 корелювала з високою частотою виявлення хламідійного антигена в тканинах маткових труб, а також з більш вираженими анатомо-функціональними змінами з боку маткових труб [44]. Вважається, що антитіла проти хламідійного Hsp60 завдяки високому ступеню гомології можуть розпізнавати гомологічні епітопи на Hsp60 людини, посилюючи запальний процес [8, 30]. Експериментально доведено, що моноклональні анти-Hsp60 антитіла здатні посилювати запальні реакції (продукцію інтерлейкіну-8 та фактора некрозу пухлин-α) [45], а також потенціювати тромбоз [46]. Анти-Hsp60 антитіла здатні зв'язувати циркулюючий у плазмі крові ендогенний Hsp60 й утворювати імунні комплекси з патологічним впливом на тканини [47].

Втрата вагітності на ранніх стадіях. Визначення циркулюючих антитіл проти Hsp60 людини у жінок або антитіл проти епітопів Hsp60 може мати

прогностичне значення для виявлення загрози передчасного переривання вагітності. За даними Ziegert та співавт. (1999), IgG антитіла проти Hsp60 людини виявлялись у 58,3% вагітних при передчасному народженні дитини проти 20% при нормальному народженні дитини ($p<0,05$).

Механізми участі антитіл проти хламідійного Hsp60 у невиношуванні вагітності. Ендогенний Hsp60 у підвищеній кількості експресується на ранніх стадіях вагітності (7-11 тиждень) у материнській плаценті (більшою мірою на поверхні синцитіотрофобласту порівняно із стромальними та м'язовими клітинами) і може представляти потенційну мішень для перехресно-реагуючих антитіл проти хламідійного Hsp60, а також реактивувати лімфоцити, сенсибілізовані до хламідійного Hsp60, що може призводити до імунного відторгнення ембріона [8, 30, 42]. Встановлено, що рівень експресії ендогенного Hsp60 у плаценті не відрізнявся при нормальній вагітності та перерваній на ранніх стадіях. Проте імунні комплекси Hsp60 людини – анти-Hsp60 антитіла виявлялися лише у плаценті жінок, які втратили вагітність на ранніх стадіях [48]. Активація такими імунними комплексами, зокрема, синтезу протизапальних цитокінів, може негативно впливати на результат вагітності (індукція дочасного народження дитини).

Репродуктивні технології. Показано, що наявність у жінок цервікальних IgA антитіл проти хламідійного Hsp60 та/або Hsp60 людини пов'язана з невдалим результатом імплантації ембріона після його перенесення [49, 50]. Антитіла здатні перехресно реагувати з ендогенним Hsp60, пов'язуючи його на ембріонах людини, зменшуючи ступінь позитивного результату при заплідненні in vitro [49-53].

Hsp60 людини – один із перших білків, які продукуються під час ембріогенезу та необхідні для розвитку ембріона [52]. Експериментально показано прямий вплив моноклональних антитіл проти Hsp60 на розвиток ембріона мишей in vitro. Внесення моноклональних анти-Hsp60 у культуральне середовище інгібувало розвиток ембріона на кожній стадії. На 3-тю добу лише 29% ембріонів, які культивували з анти-Hsp60, досягали стадії бластоцисти порівняно з 72% ембріонів, які культивували у середовищі RPMI 1640, і 79% ембріонів, які культивували в середовищі RPMI 1640 + IgG1 ($p<0,0001$). На 7-й день стадії трофобластів було досягнуто у 28% культур, які містили анти-Hsp60 антитіла, 71% культур із середовищем RPMI 1640, 66% – із середовищем RPMI 1640 + IgG1 ($p<0,0001$) [51, 53].

Анти-GroEL антитіла у діагностиці порушень репродуктивної функції на тлі ХЗЗОМТ. GroEl E. coli має 60% ідентичності на рівні амінокислотних послідовностей для хламідійного Hsp60 [12] та 52% – для Hsp60 людини [13]. За даними H. Handley та співавт. (1996), основні епітопи для анти-Hsp60 антитіл людини також представлено на GroEl E. coli. Ці факти стали підставою для використання GroEl E. coli (прокаріотичного гомолога хламідійного Hsp60 та Hsp60 людини) як антигена при дослідженні вмісту антитіл у сироватці жінок із ХЗЗОМТ. За результатами проведених нами досліджень встановлено зв'язок між підвищеним рівнем анти-GroEL антитіл та розвитком у жінок порушень репродуктивної функції (коефіцієнт взаємного спряження K=0,475; середня сила зв'язку). Виявлення анти-GroEL антитіл у поєднанні з діагностованою хламідійною, цитомегаловірусною або хламідійно-цитомегаловірусною інфекцією, може вказувати на суттєвий ризик розвитку порушень репродуктивної функції (трубне безпліддя, невиношування вагітності) на тлі ХЗЗОМТ [55].

Висновки. Отже, наявність антитіл проти хламідійного Hsp60 у жінок може свідчити про наявність ХЗЗОМТ, персистуючої хламідійної інфекції, ризику розвитку туберкульозу, ектопічної вагітності, втрати вагітності на ранніх стадіях, передчасних пологів, низької результативності репродуктивних технологій. Визначення антитіл проти хламідійного Hsp60 є важливим для раннього прогнозу імунопатологічних наслідків у жінок із ХЗЗОМТ хламідійної етіології, що дозволить своєчасно підбирати адекватну терапію. Для прогнозування трубного безпліддя ефективним вважається проведення комплексного тестування, що включає, за можливістю, визначення 1) антитіл проти хламідійного Hsp60, хламідійного Hsp10 та Hsp60 людини; 2) антитіл до C. trachomatis; 3) проліферативної відповіді до хламідійного Hsp60; 4) поліферативної відповіді до C. trachomatis ET; 5) рівня СРБ; 6) рівня ІФН-γ у цервікальних зразках. Таке тестування допоможе виявляти жінок з підвищеним ризиком розвитку проблем репродуктивного характеру, а також сприятиме більш вибірковому використанню інвазивних процедур (лапароскопія).

Антитіла проти хламідійного Hsp60 можуть слугувати не тільки додатковим діагностичним маркером для оцінки ризику розвитку репродуктивних ускладнень ХЗЗОМТ, вони також залучені в патогенез захворювань. Антитіла проти хламідійного Hsp60 можуть перехресно реагувати з гомологічними епітопами Hsp60 людини, що експресуються на ендотеліальних клітинах маткових труб (порушення прохідності маткових труб), плаценті (втрата вагітності на ранніх стадіях), ембріоні (невдачі при застосуванні допоміжних репродуктивних технологій), посилюючи запальні реакції і провокуючи розвиток аутоімунних процесів. Завдяки високій гомології амінокислотних послідовностей та структурній гомології між Hsp60 різних видів, імунна пам'ять, гуморальна або клітинно-опосередкована, може не обмежуватися лише C. trachomatis, а й включати інші, можливо, більш вірулентні патогени, які згодом можуть інфікувати організм. Імунна відповідь, одного разу ініційована мікробним Hsp60, у подальшому може бути спрямована проти гомологічних епітопів Hsp60 людини. Розпізнавання власного Hsp60 може згодом зірвати імунологічну толерантність проти перехресно-реактивних структур і перетворити захисну імунну відповідь у патологічну.

Література

1. Wu T., Tanguay R. Antibodies against heat shock proteins in environmental stresses and diseases: friend or foe? Cell Stress Chaper. 2006; 11 (1): 1-12.
2. Cappello F. et al. Chlamydia trachomatis infection and anti-Hsp60 immunity: the two sides of the coin. Plos Pathogen. 2009; 5 (8): 1-9.
3. Dean D., Powers V. Persistent Chlamydia trachomatis Infections Resist Apoptotic Stimuli. Infect. and Immun. 2001; 69 (4): 2442-2447.
4. Prakken B. et al. Inhibition of adjuvant-induced arthritis by interleukin-10-driven regulatory cells induced via nasal administration of a peptide analog of an arthritis-related heat-shock protein 60 T-cell epitope. Arthritis Rheum. 2002; 46 (7): 1937-46.
5. Perschinka H. et al. Cross-reactive B-cell epitopes of microbial and human heat shock protein 60/65 in atherosclerosis. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 2003; 23 (6): 1060-1065.
6. Okada T. et al. Antibodies against heat shock protein 60 derived from Helicobacter pylori: Diagnostic implications in cardiovascular disease J. Autoim. 2007; 29: 106-115.
7. Raz I. et al. Beta-cell function in new-onset type 1 diabetes and immunomodulation with a heat-shock protein peptide (DiaPep277): a randomised, double-bind, phase II trial. Lancet 2001; 358 (9295): 1749-53.
8. Witkin S. Immunity to Heat Shock Proteins and Pregnancy Outcome. Infect. Dis. Obstet. Gynecol. 2002; 7:35-38.
9. Elast E. et al. Hsp60 in inflamed muscle tissue is the target of regulatory autoreactive T cells in patients with juvenile dermatomyositis. Arthritis Rheum. 2008; 58 (2): 547-55.
10. Gupta R. Sequence and structural homology between a mouse t-complex protein TCP-1 and the «chaperonin» family of bacterial (GroEl, 60-65 kDa heat shock antigen) and eukaryotic proteins. Biochem. Int. 1990; 20: 833-841.
11. Rajaiah R., Moudgil K. Heat-shock proteins can promote as well as regulate autoimmunity. Autoim. Rev. 2009; 8 (5): 388-393.
12. Campanella C. et al. A comparative analysis of the products of GROEL-1 gene from Chlamydia trachomatis serovar D and the Hsp60 var 1 transcript from homo sapiens suggest a possible autoimmune response. Int. J. Immunogenet. 2009; 36: 73-78.
13. Yi Y. et al. Continuous B-cell epitopes in Chlamydia trachomatis heat shock protein 60. Infect. Imun. 1993; 61: 1117-1120.
14. Domeika M. et al. Humoral immune response to conserved epitopes of Chlamydia trachomatis and human 60-kDa heat-shock protein in women with pelvic inflammatory disease. J. Inf. Dis. 1998; 177: 714-719.
15. Lamb J. et al. Stress proteins may provide a link between the immune response to infection and autoimmunity. Int. Immunol. 1989; 1: 191-196.
16. Rea I. et al. Serum heat shock protein and anti-heat shock protein antibody levels in aging. Exp. Gerontol. 2001; 36: 341-346.
17. Uray K. et al. Comparative analysis of linear antibody epitopes on human and mycobacterial 60-kDa heat shock proteins using samples of healthy blood donors. Int. Immunol. 2003; 15: 1229-1236.
18. Varbiro S. et al. Human anti-60 kD heat shock protein autoantibodies are characterized by basic features of natural autoantibodies. Acta Physiol. Hungar. 2010; 97 (1): 1-10.
19. Воробйова Г.М. і співавт. Анти-Hsp60 антитіла у клінічно здорових донорів та новонароджених із критичною вродженою вадою серця, яким переливали компоненти донорської крові. ДАНУ 2013; 6: 169-175.
20. Cancino-Diaz M. et al. Amino acid regions 357-368 and 418-427 of Streptococcus pyogenes 60 kDa heat shock protein are recognized by antibodies from glaucomatous patient sera. Microb. Pathog. 2010; 48 (6): 239-44.
21. Domeika M. et al. Humoral immune response to conserved epitopes of Chlamydia trachomatis and human 60-kDa heat-shock protein in women with pelvic inflammatory disease. J. Inf. Dis. 1998; 177: 714-719.
22. Tiitinen A. et al. Chlamydia trachomatis and chlamydial heat shock protein 60-specific antibody and cell-mediated responses predict tubal factor infertility. Hum. Reprod. 2006; 21(6): 1533-1538.
23. Dutta R. et al. Chlamydia trachomatis-specific heat shock protein 60 antibodies can serve as prognostic marker in secondary infertile women. Infection 2008; 36 (4): 374-378.
24. Яковенко Л.Ф. і співавт. Антитіла до хламідійного білка теплового шоку 60 – «маркер» безплідності у жінок із хронічними запальними захворюваннями органів малого таза хламідійної етіології? ПАГ 2009; 6: 78-87.
25. Brunham R. et al. Chlamydia trachomatis : its role in tubal infertility. J. Infect. Dis. 1985; 152: 1275-1282.
26. Wager E. et al. Differential human serologic response to two 60000 molecular weight Chlamydia trachomatis antigens. J. Infect. Dis. 1990; 162: 922-927.
27. Toye B. et al. Association between antibody to the chlamydial heat-shock protein and tubal infertility. J. Infect. Dis. 1993; 168: 1236-1240.
28. Arno G. et al. Serologic responses of infertile women to the 60-kD chlamydial heat shock protein (hsp60). Fertil. Steril. 1995; 64: 730-735.
29. Dieterle S., Wollenhaupt J. Humoral immune response to the chlamydial heat shock proteins hsp60 and hsp70 in Chlamydia-associated chronic salpingitis with tubal occlusion. Human Reproduction. 1996; 11:1352-1356.
30. Witkin S. et al. Immune recognition of the 60 kD heat shock protein: Implications for subsequent fertility. Inf. Dis. Obstet. Gynecol. 1996; 4: 152-158.
31. Claman P. et al. The presence of serum antibody to the chlamydial heat shock protein (CHSP60) as a diagnostic test for tubal factor infertility. Fertil Steril. 1997; 67: 501-504.
32. Ault K. et al. Antibodies to the chlamydial 60 kilodalton heat shock protein in women with tubal factor infertility. Infec. Dis. in Obs. and Gynecol. 1998; 6:163-167.
33. Sziller I. et al. Serological responses of patients with ectopic pregnancy to epitopes of the Chlamydia trachomatis 60 kDa heat shock protein. Hum. Reprod. 1998; 13: 1088-1093.
34. Spandorfer S. et al. Previously undetected C. trachomatis infection, immunity to heat shock proteins and tubal occlusion in women undergoing in-vitro fertilization. Hum.Reprod. 1999; 14:60-64.
35. La Verda D. et al. Seroreactivity to Chlamydia trachomatis HSP10 correlates with severity of human genital track disease. Infect Immun. 2000; 68:303-309.
36. Karinen L. et al. Antibodies to Chlamydia trachomatis heat shock proteins Hsp60 and Hsp10 and subfertility in general population at age 31. Amer. J. Reprod. Immun. 2004; 52:291-297.
37. Den Harton J. et al. Serological markers of persistent C. trachomatis infections in women with tubal factor subfertility. Hum.Reprod. 2005; 20(4):989-990.
38. Srivastava P. et al. In infertile women, cells from Chlamydia trachomatis infected site release higher levels of interferon-gamma, interleukin-10 and tumor necrosis factor-alpha upon heat shock protein stimulation than fertile women. Reprod.Biol. and Endocrin. 2008; 6:20-29.
39. Cerrone M., et al. Cloning and sequence of the gene for heat shock protein 60 from Chlamydia trachomatis and immunological reactivity of the protein. Infect. Immun. 1991; 177:79-90.
40. Agrawal T. et al. Mucosal and peripheral immune responses to chlamydial heat shock proteins in women infected with Chlamydia trachomatis. Clin. Exp.Immun. 2007; 148:461-468.
41. Reddy B. et al. Cytokine expression pattern in the genital tract of C.trachomatis women – implication for T cell responses. Clin. Exp. Immunol. 2004; 37:522-558.
42. Linhares I., Witkin S. Immunopathogenic consequences of Chlamydia trachomatis 60 kDa heat shock protein expression in the femal reproductive tract. Cell Stress Chaperons. 2010. 15:467-473.
43. Higgins D. et al. Association of Uterine and Salpingeal Fibrosis with Clamydial Hsp60 and Hsp10 Antigen-Specific Antibodies in Chlamydia-Infected Koals. Clin. and Diagnost. Labor. Immunol. 2005; 12(5):632-639.
44. Peeling R. et al. Antibody to chlamydial hsp60 predicts and increased risk for chlamydial pelvic inflammatory disease. J.Infect Dis. 1997;175:1153-1158.
45. Yokota S. et al. Anti-HSP auto-antibodies enhance HSP-induced pro-inflammatory cytokine production in human monocytic cells via Toll-like receptors. International Immunology. 2006;18:573-580.
46. Dieude M. et al. Autoantibodies to heat shock protein 60 promote thrombus formation in a murine model of arterial thrombosis. J.Tromb.Haemost. 2009; 7(4): 710-719.
47. OhsawaI. et al. A case of renal involvement in persistent immune activation caused by chlamydial salpingitis. Virchows Arch. 2001; 438:306-311.
48. Ziegert M. et al. Heat shock proteins and heat shock protein-antibody complexes in placental tissues. Infect. Dis. Obstet. Gynecol. 1999; 7:180-185.
49. Witkin S., Sultan K., Neal G. Unsuspected Chlamydia trachomatis infection in the femal genital tract and in vitro fertilization outcome. Am. J. Obstet. Gynecol. 1994; 171:1208-1214.
50. Neuer A. et al. Humoral immune response to membrane components of Chlamydia trachomatis and expression of human 60 kDa heat shock protein in follicular fluid of in-vitro fertilization patients. Hum Reprod. 1997; 12:925-929.
51. Neuer A. et al. Monoclonal antibodies to mammalian heat shock proteins impairs mouse embryo development in vitro. Hum. Reprod. 1998; 13:987-990.
52. Neuer A. et al. Heat shock protein expression during gametogenesis and embryogenesis [Review]. Infect. Dis.Obstet. Gynecol. 1999; 7:10-16.
53. Neuer A. et al. The role of heat shock proteins in reproduction. Hum.Reprod. Update. 2000; 6:149-159.
54. Handley H. et al. Autoantibodies to human heat shock protein (hsp) 60 may be induced by Escherichia coli groEl. Clin Exp. Immunol. 1996; 103: 429-435.
55. Яковенко Л.Ф., Ромащенко О.В., Руденко А.В., Кіямова Р.Г., Капустян Л.М., Вігонтіна О.В., Макаренко М.В., Говсєєв Д.А., Сидорик Л.Л. Антитіла до GroEl E.coli (гомолог Hsp60 людини) у жінок із хронічними запальними захворюваннями органів малого таза. ПАГ. 2011; 73 (1): 91-96.