

УДК 615.5 – 002.525.2

DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3465467>

## РОЛЬ ИММУННОЇ РЕАКТИВНОСТІ, БІЛКІВ ТЕПЛООВОГО ШОКУ, ГОРМОНІВ У ПАТОГЕНЕЗІ СИСТЕМНОГО ЧЕРВОНОГО ВОВЧАКА

*Якименко О.О., Закатова Л.В., Гуркалова І.П., Кузьменко І.А.,  
Антіпова Н.М., Тбілелі В.В., Тихончук Н.С., Василиць В.В.*

*Одеський національний медичний університет  
ina\_medin@i.ua*

## РОЛЬ ИММУННОЙ РЕАКТИВНОСТИ, БЕЛКОВ ТЕПЛООВОГО ШОКА, ГОРМОНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ СИСТЕМНОЙ КРАСНОЙ ВОЛЧАНКИ

*Якименко Е.А., Закатова Л.В., Гуркалова И.П., Кузьменко И.А.,  
Антипова Н.Н., Тбилели В.В., Тихончук Н.С., Василец В.В.*

*Одесский национальный медицинский университет  
ina\_medin@i.ua*

## THE ROLE OF IMMUNE REACTIVITY, HEAT SHOCK PROTEINS, HORMONES IN SLE PATHOGENESIS

*Jakimenko E.A., Zakatova L.V., Gurkalova I.P., Kuzmenko I.A.,  
Antipova N.N., Tbilieli V.V., Tichonchuc N.S., Vasilets V.V.*

*Odessa National Medical University  
ina\_medin@i.ua*

### Summary/Резюме

*Introduction.* Systemic lupus erythematosus (SLE) — a wide variety occurring changes of autoimmune origin. Libman-Sacks endocarditis is a cardiac manifestation of SLE, occurring in less than 50 % of the patients. SLE involves the kidney in 60 % to 70 % of cases. Lung disease throughout all course of SLE, immunohistochemical examination reveals granular deposits of Ig G in the alveolar walls, subendothelial location in the interstitium. Interstitial pneumonia occurs in less than 10 % of patients with SLE and can be acute or chronic. The mechanism of injury appears to be the stress-trauma, induced by the deposition of immune complexes, consisting of DNA-anti DNA antibodies or, in some series, Ig — anti — Ig antibodies. Heat shock proteins (Hsps) induce Tcell regulation of chronic inflammation, interaction of Hsps with peptides and antigen presenting cells: chaperoning of the innate and adaptive immune responses and take part in protection against stress-induced apoptosis. Pregnant woman have aggravation of SLE more often, because high level of estrogens will be activate T-helper production, IL-1 releasing, which injure cells membranes of multiple organs. *Goal:* The main aims of these works are to analyze pathogenesis of SLE in

modern condition for patient rheumatological department of multiprofil center Odessa National medical university.

*Materials and methods of the research.* The study is based on an overview of available links the domestic and foreign literature sources and examining patients with SLE, which were treated in rheumatic department of multiprofil Centre of Odessa National Medical University. *Results.* Blood analysis was proved presentation positive ANA in 88,9 % of patients, a female patients complains of skin, vessels, heart, lung, kidney, joint more often. In anamnesis of all patients were, within long time before, repeated infections disease (tonsillitis, bronchitis, arthritis). More difficult complication were in pregnant women.

*Conclusion.* Summarizing all new concepts about the role of immunity, HSPs, hormones, which will be used in creating the modern medical targeted treatment.

**Key words:** SLE, pathogenesis, immune response, HSPs, hormones.

Головною метою роботи було проаналізувати особливості етіології та патогенезу системного червоного вовчак (СЧВ) у хворих багатопрофільного кардіоревматологічного відділення на базі Одеського Національного медичного університету. СЧВ сьогодні має вразливу тенденцію до поширення, особливо у жінок та дівчат молодого віку. Хвороба супроводжується погіршенням якості життя, економічними витратами на лікування та втратою працездатності. В роботі обговорюються сучасні концепції стресс-травми, які пов'язані з повторною інфекцією, переохолодженням та т.і. Показано особливості механізмів імунної відповіді з участю імуноглобулінів, Т-лімфоцитів, клітин головного комплексу гістосовмістності 1 та 2 класу, зокрема, роль білків теплового шоку (HSPs) та естрогенів (у вагітних жінок). Обґрунтовано, що все вищезазначене, є головним у ланцюзі механізмів порушень й може провокувати патологію сполучної тканини, насамперед СЧВ. Проведений аналітичний синтез в майбутньому допоможе лікарям-клініцистам у пошуках та розробках методологічних підходів щодо таргетної терапії СЧВ.

**Ключові слова:** Системний червоний вовчак, патогенез, імунітет, HSPs, гормони.

Основная задача работы — проанализировать особенности этиологии и патогенеза системной красной волчанки (СКВ) у больных многопрофильного кардиоревматологического отделения на базе Одесского Национального медицинского университета.

СКВ сегодня имеет поразительную тенденцию к развитию в женском организме и у девушек молодого возраста. Болезнь сопровождается ухудшением качества жизни, экономическими затратами на лечение и потерей трудоспособности. В работе обсуждаются современные концепции стресс-травмы, которые связаны с повторной инфекцией, переохлаждением и др. Показаны особенности механизмов иммунного ответа при участии иммуноглобулинов, Т-лимфоцитов, клеток главного комплекса гистосовместимости 1 и 2 классов, в частности, роль белков теплового шока (HSPs) и эстрогенов (у беременных женщин).

Обосновано, что все вышеупомянутое является главным в цепи механизмов нарушений и может провоцировать патологию соединительной ткани, в первую очередь, СКВ. Проведенный анализ в будущем поможет врачам-клиницистам в поисках и разработках методологических подходов, касающихся таргет-

ной терапии СКВ.

**Ключевые слова:** системная красная волчанка, патогенез, иммунитет, HSPs, гормоны.

### Введение

Системная красная волчанка (СКВ) — широко распространенная хроническая болезнь аутоиммунного генеза с поражением различных органов, ведущая к ранней потере трудоспособности, инвалидизации и преждевременной смерти. Отличительной особенностью сердечной патологии является Лимбан-Сакс эндокардит, проявляющийся не менее чем у 50 % больных СКВ, а вовлечение почек наблюдается в 60-70 % случаев [1]. Интерстициальная пневмония отмечена не менее чем в 10 % случаев СКВ и имеет как острое, так и хроническое течение. Сегодня имеются убедительные данные о существенном повышении в последние десятилетия распространенности СКВ более чем в три раза, причем в возрасте от 15 до 64 лет заболеваемость СКВ у женщин в 6-13 раз превышает таковую у мужчин и нередко развивается в период беременности.

**Целью** настоящей работы было проанализировать этиологию и патогенез СКВ у больных, проходивших лечение в ревматологическом отделении Одесского Национального Медицинского Университета и понять суть патогенетических механизмов, определяющих системность поражения, активирующих генную предрасположенность, стрессовые белки (белки теплового шока), гормоны.

### Материалы и методы

Изучая особенности течения СКВ у больных, лечившихся в ревматологическом отделении многопрофильного центра ОНМедУ были проанализированы истории болезни 36 человек (случайная выборка 2012-2018гг). Для ве-

рификации позитивные ANA обнаружены у 88,9 % обследованных.

Среди обследованных преобладали женщины — 91,6 % (33 человека), мужчины составили 8,3 % (3 человека). По возрасту преобладали молодые люди (18-44 лет) — 80,6 % (29 человек), среднего возраста (45-59 лет) — 19,4 % (7 человек). Инвалидами было большинство пациентов — 22 больных (61,1 %): II группы — 15 человек (41,7 %), III группы — 7 больных (19,4 %). «Дебют заболевания» в большинстве случаев наблюдался в юношеском и молодом возрасте: в детском и юношеском возрасте — 33,4 % больных (12 человек), в молодом возрасте — 55,5 % больных (20 человек), в среднем возрасте — 11,1 % больных (4 человека).

**Длительность болезни:** до 1 года — у 11,1 % больных (4 чел.); от 1 до 5 лет — у 38,9 % (14 чел.); от 5 до 10 лет — у 27,8 % (10 чел.); от 10 до 15 лет — у 13,9 % (5 чел.); свыше 15 лет — у 8,3 % (3 чел.).

**Степень активности заболевания:** I ст. — у 55,6 % (20 человек), II ст. — у 27,8 % (10 человек), III ст. — у 16,7 % (6 чел.).

**Степень тяжести:** легкая — 2,8 %; средней тяжести — 86,1 %; тяжелая — 11,1 %

**Удельный вес поражений внутренних органов:** кожа — 77,8 % (28 чел.); сосуды — 63,9 % (23 чел.); сердце — 36,1 % (13 чел.); лёгкие — 38,9 % (14 чел.); почки — 61,1 % (22 чел.); суставы — 91,6 % (33 чел.); мышцы — 72,2 % (26 чел.).

По данным лабораторных исследований анемия наблюдалась у 27,8 % больных (10 чел.), лейкопения — у 13,9

% (5 чел.), тромбоцитопения — у 11,1 % (4 чел.).

Интенсивную терапию СКВ (пульс-терапию) получали 30,6 % пациентов, биологическую терапию — 11,1 %, терапию человеческим иммуноглобулином и плазмаферез — 2,8 %.

### **Обсуждение полученных результатов**

Анализируя этиологию и патогенез СКВ у обследуемых нами больных, мы констатировали, что у всех больных в анамнезе имели место частые ангины, ОРВИ, хроническая персистирующая TORCH-инфекция-хламидии, герпес, цитомегаловирус, вирус Эпштейна-Барр, высокая чувствительность к холоду, артриты. В ответ на эту инфекцию активируются в первую очередь иммуноглобулины, Т-лимфоциты и клетки главного комплекса гистосовместимости (ГКГС) 1 и 2 классов, которые прежде всего идентифицируют антиген и обеспечивают выработку антител против всех элементов соединительной ткани, в том числе против ядерной ДНК и ядер клеток мишеней [2,3]. Однако, есть еще ряд белков, которые принимают активное участие в иммунном ответе при системной патологии соединительной ткани — комплемент С2, С4, фактор В системы комплемента, ФНО, стресс белки теплового шока (heat stress proteins) [4,5,6,7,8]. Активация этого механизма происходит по-разному. Вирусы, например, индуцируют эффективный иммунный ответ, внедряясь в слизистые и кожу они атакуются иммуноглобулином А и интерферонами, в фазе вирусемии возбуждают цитокиновый ответ и подвергаются действию прочих иммуноглобулинов [9]. При этом, клетки органов — мишеней, инфицированные вирусами, выступают объектом атаки цитотоксических Т-лимфоцитов, NK-клеток, антителзависимых К-клеток, а также системы комплемента и

фагоцитоза [10]. Вирусные антигены распознаются как CD4, так и CD8-положительными лимфоцитами, в формате гликопротеинов ГКГС обоих классов, тем более, что интерфероны способствуют появлению антител-презентирующих молекул в зараженных вирусом клетках, которые до этого их не экспрессировали [11]. Напомним, что иногда гуморальный ответ при вирусных инфекциях ведет к пагубному результату, а именно, вирусы, обходя иммунную систему, включают развитие иммуннокомплексной патологии. Так, фагоцитоз комплекса вируса и антител с фрагментами комплемента может инфицировать фагоциты или убрать с клеточной поверхности вирусные антигены, заражая клетки, делая их менее доступными для иммунного надзора цитотоксическими лимфоцитами. Кроме того, для проникновения в клетки вирусы используют клеточные рецепторы гормонов и других биорегуляторов. Например, взаимодействие вируса бешенства с ацетилхолиновым рецептором, вызывает выработку антирецепторных антител (антиидиотипов), что приводит к аутоиммунной патологии, с блокадой и/или стимуляцией соответствующих рецепторов.

Сегодня привлекают внимание различные патогенетические механизмы патологии системного повреждения соединительной ткани и работы по изучению роли шаперонов (HSP) в дегенерации суставного хряща при остеоартрозах (ОА). С момента описания Тиссиерес и соавт. (1974) белков теплового шока, экспериментально доказано, что они выполняют важные внутриклеточные функции, такие как альтерация, репарация, защита. Исследования R.Leonardi и соавт (2012) показали универсальное участие шаперонов в компенсаторно-приспособительных реакциях суставного хряща в ответ на влияние патогенных факторов, а HSP

с массой 70 кДа — играют главную партию в патогенезе остеоартроза. Особая роль шаперонов доказана во внутриклеточной сигнализации, общая черта которой состоит в действии какого-либо агента на мембранные рецепторы клетки, взаимодействия каскада каспаз с последующей экспрессией генов матриксных металлопротеиназ, цитокинов-шаперокинов, дезорганизующих экстрацеллюлярный матрикс и запускающих один или несколько путей апоптоза [12,13,14,15].

Активация HSP представляется сложным многоуровневым процессом. Так, в эксперименте Bianchi и соавт. (2014) воздействие IL-1 на здоровые хондроциты активировало HSP70 и это связано с взаимодействием цитокинов с клеточной мембраной. С другой стороны, трансформация внеклеточного матрикса неизбежно приводит к повышению внутриклеточной концентрации кальция, что активирует HSP70 [16,17]. Внеклеточный пул HSP вовлечен в иммунный процесс и взаимодействует с популяциями Т-лимфоцитов [18,19], NK-клеток [20], системой комплемента [21], участвуя и в аутоаллергических реакциях. Мы предполагаем, что концентрация HSP на поверхности ядра поврежденных клеток и в синовиальной жидкости, может усиливать выработку антител на весь антигенный каркас ядерной ДНК при системных поражениях соединительной ткани [22].

Кабалык М.А., Дубиков А.Н., Петрикеева и др. (2014), анализируя современное состояние проблемы изучения роли HSP в патогенезе ОА, пришли к выводу что белки теплового шока представляют фундаментальный и прикладной интерес с точки зрения их участия в реализации ключевых путей механизмов остеоартроза (окислительного, микрокристаллического, стрессового) и могут существенно рас-

ширить диапазон знаний в патогенезе ОА и наметить пути таргетной терапии [23].

Кроме того, учитывая, что HSP вовлечены не только в иммунные процессы, но и при стрессах различного генеза взаимодействуют с иммунокомпетентными клетками и белками, это обстоятельство сказывается на эндотелиальной дисфункции и дисбалансе в системе оксида азота, а также блокировке избыточного воздействия гормонов на клетку [24,25,26]. Нельзя исключить роль HSP в патогенезе СКВ при стресс индуцированных повреждениях.

Известно, да и данные наблюдений ревматологического отделения Одесского Национального медицинского университета подтверждают, что СКВ достаточно широко распространена среди молодых женщин и девушек, которая в 6-13 раз превосходит частоту заболеваемости у мужчин. Многочисленный анализ и экспериментальные исследования свидетельствуют о половой зависимости реактивности.

Например, самки теплокровных более устойчивы к кровопотере, механической травме, а самцы — к ряду токсинов. У человека множество болезней — аутоиммунная патология, железодефицитные анемии, холецистит, панкреатит — поражают женщин чаще чем мужчин, а частота тиреоидита Хашимото у пациенток в 20-25 раз выше. У мужчин отмечается большое индивидуальное разнообразие и более широкий диапазон изменчивости (правило повышенной фенотипической дисперсности у мужчин).

В то же время, женская реактивность, при более узкой норме реакции, обеспечивает большую жизнестойкость и адаптацию к множеству естественных экзогенных факторов. Так, по данным Р.Дж. Лахита (1984), Н. Талала

и соавт. (1985) противоположное действие андрогенов и эстрогенов обеспечивает супрессию лимфоцитов, в связи с чем провоцируют аутоиммунную патологию и системную красную волчанку чаще у женщин. Интересно, что при синдроме Клайнфельтера, у мужчин с лишней X-хромосомой, отмечается более высокая предрасположенность к этой патологии. Часть различий в спектре заболеваемости связана с наследственными дефектами в одном из генов в половых хромосомах (подагра) или может быть связана с наследственными болезнями, сцепленными с полом. У женщин циклические изменения в организме при менструальном цикле, беременности, менопаузе могут также провоцировать аутоиммунное повреждение соединительной ткани и, в частности, СКВ. Подтверждением половых особенностей реактивности можно наблюдать и у больных СКВ, лечившихся в ревматологическом отделении многопрофильного центра ОНМедУ.

### Выводы

Таким образом, подводя итоги и анализируя патогенетические механизмы системной патологии соединительной ткани, следует отметить, что индивидуальная реактивность, как генетически обусловленная, так и связанная с возрастом и полом, иммунитетом, особенностями нервной, эндокринной систем играет решающую роль в течении и исходе этой патологии. Немаловажную роль играют и белки теплового шока и, в частности, шапероны, вовлеченные в иммунные ответы, способствующие хроническому воспалению, преждевременному апоптозу и аутоиммунному повреждению соединительной ткани всех органов. Важность изучения данного аспекта патогенеза представляется весьма актуальным поскольку усиление шаперональной активности, как показали многочислен-

ные исследования, универсально защищают цитоскелет клетки, предотвращая внешний путь апоптоза и могут быть использованы в терапевтических целях по принципу ингибирования или стимулирования шаперональной активности.

### Література/References

1. Andersonis Pathology edited by John M.Kissane. — 2010.- Vol. 1.- P.652-653; 973-974.
2. Singh-Jasuja H., Toes R. E., Spee P. 48. et al. Cross-presentation of glycoprotein 96-associated antigens on major histocompatibility complex class I molecules requires receptor-mediated endocytosis. *J. Exp. Med.* 2000; 191: 1965–74.
3. Levey D. L., Brander C., Srivastava P. K.65. The potential of heat shock protein-peptide complexes as a therapeutic vaccine. *J. HIV Ther.* 2005; 10 (3):
4. Multhoff G. Activation of natural killer cells by heat shock protein 70 // *Int. J. Hypertherm.* — 2002. — Vol. 18. — P. 576–585.
5. Castellino F., Boucher P.E., Eichelberg K. et al. Receptor-mediated uptake of antigen/heat shock protein complexes results in major histocompatibility complex class I antigen presentation via two distinct processing pathways // *J. Exp. Med.* — 2000. — Vol. 191. — P. 1957–64).
6. Arnold-Schild D., Hanau D., Spehner D. et al. Cutting edge: receptor-mediated endocytosis of heat shock proteins by professional antigen-presenting cells // *J. Immunol.* — 1999. — Vol. 162. — P. 3757–60.
7. Wassenberg J.J., Dezfulian C., Nicchitta C.V. Receptor mediated and fluid phase pathways for internalization of the ER Hsp90 chaperone GRP94 in murine macrophages // *J. Cell. Sci.* — 1999. — Vol. 12 (pt 13) — P. 2167–75.
8. Wasserfuhr D., Cetin s.M., yang J. et al. Protection of the right ventricle from ischemia and reperfusion by preceding hypoxia *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 2008; 378 (1): 27–32.
9. Binder R. J., Harris M. L., Menoret A, 47.

- 42
- Srivastava P. K. Saturation, competition and specificity in interaction of heat shock proteins (hsp) gp96, hsp90 and hsp70 with CD11b+ cells. *J. Immunol.* 2000; 165: 2582–7.
10. Srivastava P. Interaction of heat shock proteins with peptides and antigen presenting cells: chaperoning of the innate and adaptive immune responses // *Annu. Rev. Immunol.* — 2002. — Vol. 20. — P. 395.
  11. Menoret A, Li Z., Niswonger M. L. 13. et al. An Endoplasmic Reticulum Protein Implicated in Chaperoning Peptides to Major Histocompatibility of Class I is an Aminopeptidase. *J. Biol. Chem.* 2001; 276 (36): 33313–8.
  12. Freeman B.C., Morimoto R.I. The human cytosolic molecular chaperones in hsp90, hsp70 (hsc70) and hdj1 have distinct roles in recognition of a non-native protein and protein refolding // *EMBO J.* — 1996. — Vol. 15. — P. 2969–79.
  13. Hohfeld J., Hard F.-U. Posttranslational protein import and folding // *Curr. Opin. Cell. Biol.* — 1994. — Vol. 6. — P. 499–509.
  14. Hohfeld J., Cyr D.M., Patferson C. From the cradle to the grave: molecular chaperones that may choose between folding and degradation//*EMBO Rep.*-2001.Vol.2.-P.885-890.
  15. Asea A, Kraeft S.K., Kurt-Jones E.A et al. Hsp70 stimulates cytokine production through a CD14dependent pathway, demonstrating its dual role as a chaperone and cytokine // *Nat. Med.* — 2000. — Vol. 6. — P. 435–42.
  16. Mosser D. D., Caron A W.,14. Bourget L. et al. Role of the human heat shock protein hsp70 in protection against stress-induced apoptosis. *Mol. Cell. Biol.* 1997; 17: 5317–27.
  17. Menoret A Purification of recombinant and endogenous HSP70s // *Methods.* — 2004. — Vol. 32. — P. 7–12.
  18. Hilf N., Singh-Jasuja H., Schild H. J. 41. The heat shock protein gp96 links innate and specific immunity. *Int. J. Hyperthermia* 2002; 18: 521–33.
  19. Asea A Initiation of the immune response by extracellular Hsp72: chaperokine activity of Hsp72 // *Curr. Immunol. Rev.* — 2006. — Vol. 2. — P. 209–215).
  20. van Eden W., van der Zee R., Prakken B. Heat-shock proteins induce T-cell regulation of chronic inflammation // *Nature Rev. Immunol.* — 2005. — Vol. 5. — P. 318–330.
  21. Prohaszka Z. et al. Heat shock protein 70 is a potent activator of the human complement system // *Cell Stress Chaperones.* — 2002. — Vol. 7. — P. 17–22
  22. Feder M. E., Parsell D. A, Lindquist S.4. The stress response and stress proteins *Cell Biology of Trauma* — Boca Raton: CRC Press, 1995. — P. 177–91.
  23. Кабалык М. А., Гельцер Б. И., Осипов А. Л., Фадеев М. Ф. Белки теплового шока — участники патогенеза остеоартроза. *Казанский медицинский журнал.* — 2016. — том 97, №5. — С 744-749.
  24. Guzhova I. V., Arnholdt A C. V., Darieva Z. A et al. Effects of exogeneous stress protein 70 on the functional properties of human promonocytes through binding to cell surface and internalization // *Cell Stress Chaperones.* — 1998. — Vol. 3. — P. 67.
  25. Binder R. J., Harris M. L., Menoret A, 47. Srivastava P. K. Saturation, competition and specificity in interaction of heat shock proteins (hsp) gp96, hsp90 and hsp70 with CD11b+ cells. *J. Immunol.* 2000; 165: 2582–7.
  26. Sapozhnikov A M., Ponomarev E. D., Tarasenko T. N., Telford W. G. Spontaneous apoptosis and expression of cell surface heatshock proteins in cultured EL-4 lymphoma cells // *Cell Prolif.* — 1999. — Vol. 32. — P. 363–378.
- Впервые поступила в редакцию 22.04.2019 г.  
Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования*