

УДК 616-902

НОВАЯ КОРОНАВИРУСНАЯ ИНФЕКЦИЯ – РОЛЬ В ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗЕ АУТОИММУННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Пашин Вадим Александрович

Студент, лечебно-профилактический факультет, Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Екатеринбург.

vadim_pashin-2002@mail.ru

Ивакина Ксения Алексеевна

Студентка, лечебно-профилактический факультет, Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Екатеринбург.

ksenia72958@gmail.com

Перунов Даниил Андреевич

Студент, лечебно-профилактический факультет, Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Екатеринбург.

danya.perunov@mail.ru

Бугаков Александр Сергеевич

Ассистент кафедры патологической физиологии, Уральский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Екатеринбург.

bugakov1999@mail.ru

Аннотация

Аутоиммунное заболевание – это патологический процесс, в основе которого лежит иммунный ответ на собственные антигены организма, что приводит к повреждению клеток, содержащих эти антигены. Нарушение ауто толерантности и возникновение аутоиммунного процесса может быть вызвано целым рядом причин. Одним из этиологических факторов, провоцирующим развитие аутоиммунных заболеваний, является вирусное контаминация. Считается, что вирусы способствуют формированию аутоиммунитета с помощью таких механизмов, как молекулярная мимикрия, спонтанная неспецифическая активация Т-лимфоцитов, временная иммуносупрессия, некоторые из них являлись звеньями в патогенезе аутоиммунных заболеваний, развившихся после перенесенного COVID-19. Инфицирование пневмоцитов вирусом вызывает активацию как врожденного, так и приобретенного иммунитета, что приводит к гиперреактивности и повышенной секреции цитокинов, называемой “цитокиновым штормом”. Эти факторы могут способствовать развитию аутоиммунных заболеваний, что и отмечалось во время пандемии COVID-19. Исследования показали, что у пациентов выявляются аутоантитела и аутореактивные CD4+ и CD8+ Т-клетки, что приводит к нарушению ауто толерантности. Механизмы, вызывающие аутоиммунитет при COVID-19, до конца не изучены. В своей статье мы рассмотрим известные имеющиеся на данный момент результаты исследований, которые указывают на связь между COVID-19 и аутоиммунными заболеваниями.

Ключевые слова: COVID-19; SARS-CoV-2; аутоиммунное заболевание; молекулярная мимикрия; цитокиновый шторм; гиперреактивность; нейтрофильные ловушки.

NEW CORONAVIRUS INFECTION - ROLE IN THE ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF AUTOIMMUNE DISEASES

Vadim A. Pashin

Student, general medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg.

vadim_pashin-2002@mail.ru

Ksenia A. Ivakina

Student, Faculty of Medicine and Prevention, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg.

ksenia72958@gmail.com

Daniil A. Perunov

Student, general medicine, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg.

danya.perunov@mail.ru

Alexander S. Bugakov

Assistant of the Department of Pathological Physiology, Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia, Yekaterinburg.

bugakov1999@mail.ru

ABSTRACT

Autoimmune disease is a pathological process based on an immune response to the body's own antigens, which leads to damage to cells containing these antigens. Violation of auto-tolerance and the occurrence of an autoimmune process can be caused by a number of reasons. Viruses are believed to contribute to the formation of autoimmunity through mechanisms such as molecular mimicry, spontaneous nonspecific activation of T lymphocytes, temporary immunosuppression and inflammation, which has also been observed in autoimmune diseases after Covid-19. Infection of pneumocytes with the virus causes activation of both innate and acquired immunity, which leads to hyperreactivity and increased secretion of cytokines, called a "cytokine storm". These factors may contribute to the development of autoimmune diseases, which was noted during the COVID-19 pandemic. Studies have shown that autoantibodies and autoreactive CD4+ and CD8+ T cells are detected in patients, which leads to impaired auto-tolerance. The mechanisms that cause autoimmunity in COVID-19 have not been fully studied. In our article, we will consider the currently known research results that show a link between COVID-19 and auto.

Keywords: COVID-19; SARS-CoV-2; autoimmune disease; molecular mimicry; cytokine storm; hyperreactivity; neutrophil traps.

Введение

В настоящее время инфекционное заболевание вирусной этиологии, возбудителем которой является SARS-CoV-2 или новая коронавирусная инфекция, является актуальной медицинской и социальной проблемой человечества. Количество людей, перенесших эту инфекцию, растет с каждым годом. Статистические данные ВОЗ относительно COVID-19 по состоянию на конец 2023 года составляют: заболеваемость - 772 838 745, летальность - 6 988 679 [1].

С начала пандемии COVID-19 появляется всё больше данных о том, что SARS-CoV-2 может способствовать возникновению аутоиммунных заболеваний. В нескольких исследованиях сообщалось о наличии аутоантител у пациентов с COVID-19 с различной частотой [4].

Цель данного исследования – на основе имеющихся данных в современной литературе продемонстрировать связь между SARS-CoV-2 и возникновением аутоиммунных заболеваний.

В настоящее время механизмы возникновения аутоиммунного заболевания, опосредуемого инфекцией SARS-CoV-2, изучены не полностью. По данным многих авторов главную роль в развитии аутоиммунного заболевания вследствие COVID-19 играют следующие механизмы: способность вируса влиять на иммунную систему путем ее гиперактивации, что приводит к чрезмерному образованию нейтрофильных ловушек, которые являются внеклеточными волокнами, состоящими из ДНК и хроматина нейтрофилов, и возникновению цитокиновых реакций, а также сходство между молекулами организма человека и вирусом (молекулярная мимикрия) [8].

Основная часть

Проникновение и репликация вируса SARS-CoV-2 в клетки опосредуется воздействием на рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2, экспрессируемого на поверхности респираторного эпителия. Затем антигенпрезентирующие клетки, такие как дендритные клетки, макрофаги, В-лимфоциты, могут поглощать вирусные частицы и презентировать на своей поверхности антигены CD4+ Т-лимфоцитам посредством МНС II класса (главный комплекс гистосовместимости). Активированные CD4+ Т-лимфоциты участвуют в секреции провоспалительных цитокинов, активации макрофагов, праймировании CD8+ Т-лимфоцитов, стимулировании В-лимфоцитов к выработке антител к вирусу [12].

Последовательности пептидов вируса могут быть схожи с последовательностями на поверхности клеток организма человека, что провоцирует антитела перекрестно реагировать на собственные клетки. Данный феномен называется “молекулярной мимикрией”. В последних исследованиях отмечено, что этот механизм является одним из главных в развитии аутоиммунных осложнений COVID-19.

Выявлена перекрестная реактивность аминокислотных последовательностей SARS-CoV-2 с белками человека, включая OR7D4, PARP9, SLC12A6, на плазматической мембране обонятельных нейронов, цитоплазматическом матриксе В-лимфоцитов и макрофагов, эндотелиальных клетках различных органов соответственно, приводящая к нарушению работы органов-мишеней. Был проведен анализ последовательности 41 белка человека, связанного с острыми и хроническими иммуноопосредованными невропатиями, который показал, что SARS-CoV-2 имеет два общих иммунологически значимых гексапептида - KDKKKK и EIPKEE с белками теплового шока человека HSP90B, HSP90B2 и HSP6, которые

связаны с возникновением синдрома Гийена-Барре, миастенией и рассеянным склерозом. Было проведено тестирование образцов крови, положительных на антитела к SARS-CoV-2, и выявлено, что моноклональные антитела против S и N белков SARS-CoV-2 в большинстве образцов активно взаимодействуют с тканевыми антигенами человека, такими как: трансглутаминаза 3, трансглутаминаза 2, основной белок миелина, митохондрии, ядерный антиген, α -миозин, тиреоидная пероксидаза, коллаген, белок S100B, клаудин 5 и 6. Также стоит отметить, что SARS-CoV-2 имеет 6 общих иммунологических детерминант (KTVLK, TRPEEN, RETMS, PFVVS, GLEAP, ICLLQ) с инозитолтрифосфат-3-киназой антигена Кавасаки [2]. Общая гептапептидная последовательность (LDKYFKN) между спайком SARS-CoV-2 и белками человека была обнаружена в сыворотке крови пациентов с такими аутоиммунными заболеваниями как: ревматоидный артрит, системная красная волчанка, синдром Шегрена и системный склероз. Таким образом, эти результаты указывают на наличие перекрестной реакции между белками вируса и тканевыми антигенами, что является основой возникновения аутоиммунных нарушений при COVID-19 [11].

Все клинические и лабораторные исследования, имеющиеся на данный момент, указывают на наличие гиперактивности иммунной системы пациентов с SARS-CoV-2 [8]. Повышенная репликация вируса ведет к активному провоспалительному ответу макрофагов, дендритных клеток и моноцитов, которые выделяют большое количество цитокинов. В ответ на инфекцию SARS-CoV-2 макрофаги и дендритные клетки запускают начальный иммунный ответ, включая лимфоцитоз и высвобождение цитокинов. Однако воспалительная реакция приводит к разрушению лимфоцитов, направленных на борьбу с инфекцией SARS-CoV-2, вследствие чего возникает лимфопения. Из-за избыточной выработки медиаторов воспаления провоцируется выделение медиаторов соседними клетками, что приводит к образованию патофизиологически значимых порочных кругов. Их образованию способствует каскадный механизм выделения цитокинов, который активируется положительной обратной связью. Стремительно увеличивающаяся концентрация цитокинов в воспалительном очаге приводит к его избыточной инфильтрации моноцитами и нейтрофилами, что впоследствии провоцирует нарушение демаркации очага воспаления, затем реакция распространяется на организм в целом. Данное состояние, характеризующееся неконтролируемым выделением цитокинов, называется цитокиновым штормом (Рис. 1) [4,7]. В исследовании проводилось сравнение концентрации маркеров воспаления у пациентов, которые поступили в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), по сравнению с пациентами, не находящимися в ОРИТ. Интерлейкин 2 (IL2), IL7, IL10, IL1 β , фактор некроза опухоли α (TNF α), гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (GCSF), MIP1A, IP10, MCP1 и IFN γ были обнаружены в высоких концентрациях в образцах крови пациентов ОРИТ, из которых последние четыре иммунных медиатора являются инициаторами возникновения цитокинового шторма [10].

Существует гипотеза о том, что развитие аутоиммунитета после COVID-19 может быть следствием временной иммуносупрессии как врожденного, так и приобретенного иммунитета, приводящей к отсутствию аутоотолерантности и недостаточному процессу восстановления иммунитета.

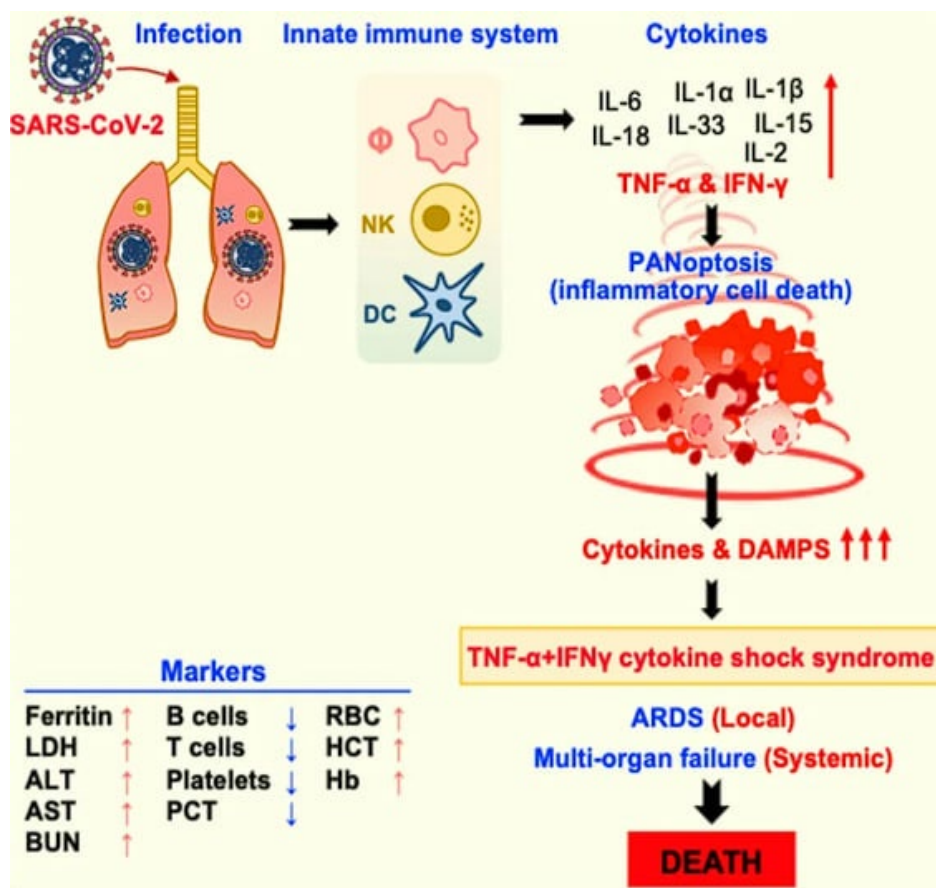


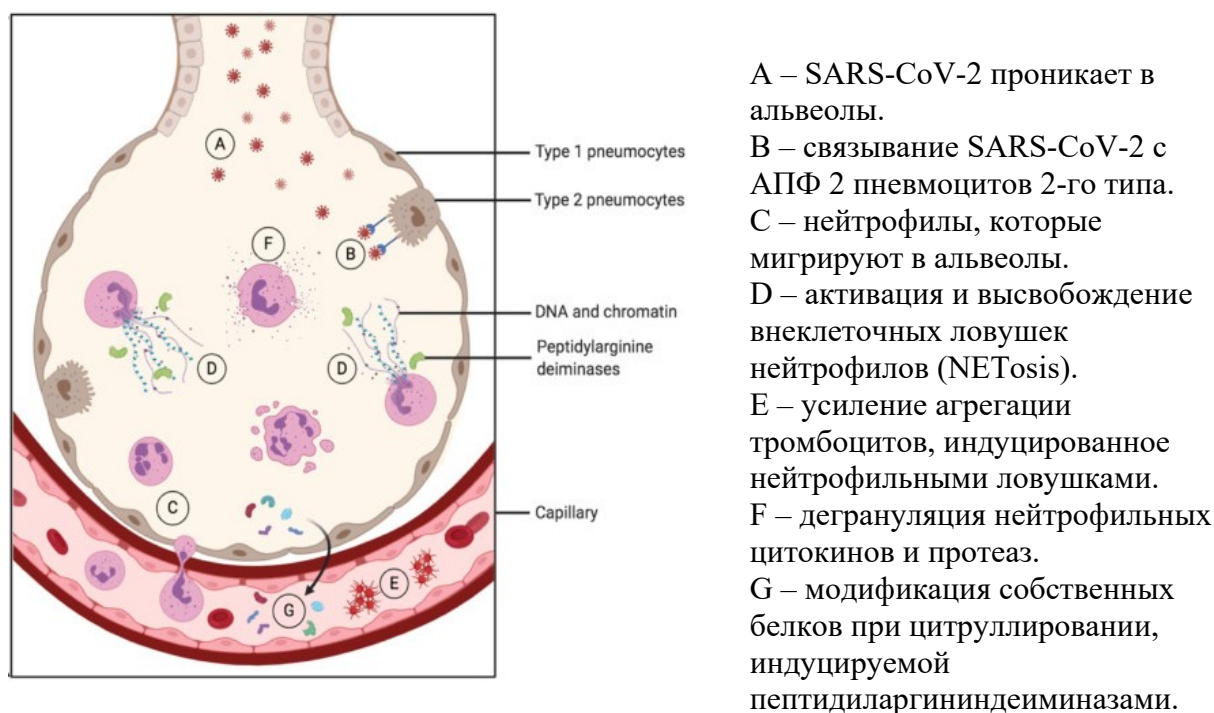
Рис. 1 - схема развития цитокинового шторма [3]

Также существуют данные о том, что роль в развитии аутоиммунных реакций играют активация и высвобождение нейтрофильных ловушек (NET), которые представляют собой программируемую клеточную гибель нейтрофилов, сопровождающуюся выбросом из них нитей, состоящих из ДНК и хроматина. (Рис. 2). Этот динамический процесс является одним из ключевых во врожденном иммунитете. Его суть заключается в захвате и уничтожении патогенов с минимальным повреждением клеток организма человека.

Чрезмерное образование NETs может служить источником формирования собственных антигенов и приводить к развитию аутоиммунных заболеваний, как, например, при системной красной волчанке, миозите и рассеянном склерозе.

Протеазы нейтрофилов, полученные из NET, могут вызывать высвобождение пептидиларгининдеиминаз, которые усиливают цитруллинирование собственных белков (например, гистонов, белков хряща и других), делая их аутореактивными и стимулируя иммунный ответ на них при аутовоспалительных заболеваниях.

Вирусные частицы проникают в альвеолы и связываются с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2, расположенным на поверхности пневмоцитов 2 типа и других клетках. В результате инфицирования происходит выброс во внеклеточное пространство “ловушек” (NET) нейтрофилами, состоящих из деконденсированного хроматина и гранулярного содержимого [10].



А – SARS-CoV-2 проникает в альвеолы.
 В – связывание SARS-CoV-2 с АПФ 2 пневмоцитов 2-го типа.
 С – нейтрофилы, которые мигрируют в альвеолы.
 D – активация и высвобождение внеклеточных ловушек нейтрофилов (NETosis).
 E – усиление агрегации тромбоцитов, индуцированное нейтрофильными ловушками.
 F – дегрануляция нейтрофильных цитокинов и протеаз.
 G – модификация собственных белков при цитруллинровании, индуцируемой пептидиларгининдеимидазами.

Рис. 2 - процесс образования нейтрофильных ловушек [10]

Заключение

Подобно многим вирусам, таким как Вирус Эпштейна-Барра (EBV), Цитомегаловирусная инфекция (CMV), ВИЧ и Т-лимфотропный вирус человека (HTLV-1), SARS-CoV-2 способен вызывать развитие аутоиммунных заболеваний [6]. Многие исследования, проведенные в данной области, выявили наличие аутоантител у пациентов с COVID-19. Механизмами, которые, по существующим данным, способствуют развитию аутоиммунитета при COVID-19, являются способность SARS-CoV-2 вызывать гиперстимуляцию иммунной системы, индуцировать чрезмерное образование нейтрофильных ловушек с цитокиновыми реакциями, и молекулярное сходство между составными компонентами клеток хозяина и вирусными детерминантами. Таким образом, вероятность существенного влияния SARS-CoV-2 на развитие аутоиммунных заболеваний достаточно высока. Приведенные в статье иммунологические механизмы участия вируса в формировании аутоиммунных патологий и их патогенез, заставляют задуматься о том, что влияние новой коронавирусной инфекции на организм человека изучено не полностью и требует дальнейшего исследования.

Список литературы:

1. Вспышка коронавирусной инфекции COVID-19 / [Электронный ресурс] // Всемирная организация здравоохранения: [сайт]. – URL: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (дата обращения: 19.04.2024).
2. Цепелёв А.А., Макарова Н.Е., Богачева Н.В. ОЦЕНКА ВОЗМОЖНОСТИ УЧАСТИЯ КОРОНАВИРУСА В РАЗВИТИИ АУТОИММУННОЙ ПАТОЛОГИИ // Медицинское образование сегодня. - 2020. - №4 (12). - С. 25-35.
3. Сборник фотографий «Flectone» [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://flectone.ru/tsitokinoviyy-shtorm-pri-koronaviruse.html>.

4. Костюк С.А., Симирский В.В., Горбич Ю.Л., Анисько Л.А., Полуян О.С. ЦИТОКИНОВЫЙ ШТОРМ ПРИ COVID-19 // Медицинские новости. 2020. №10 (313). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tsitokinovyy-shtorm-pri-covid-19-1> (дата обращения: 19.04.2024).
5. Yazdanpanah N, Rezaei N. Autoimmune complications of COVID-19. *J Med Virol*. 2022 Jan;94(1):54-62. doi: 10.1002/jmv.27292. Epub 2021 Aug 31. PMID: 34427929; PMCID: PMC8661629.
6. Szekanecz Z, Balog A, Constantin T, Czirják L, Géher P, Kovács L, Kumánovics G, Nagy G, Rákóczi É, Szamosi S, Szűcs G, Vályi-Nagy I. COVID-19: autoimmunity, multisystemic inflammation and autoimmune rheumatic patients. *Expert Rev Mol Med*. 2022 Mar 15;24:e13. doi: 10.1017/erm.2022.10. PMID: 35311631; PMCID: PMC8943223.
7. Bhaskar S, Sinha A, Banach M, Mittoo S, Weissert R, Kass JS, Rajagopal S, Pai AR, Kutty S. Cytokine Storm in COVID-19-Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. *Front Immunol*. 2020 Jul 10;11:1648. doi: 10.3389/fimmu.2020.01648. PMID: 32754159; PMCID: PMC7365905.
8. Rojas M, Herrán M, Ramírez-Santana C, Leung PSC, Anaya JM, Ridgway WM, Gershwin ME. Molecular mimicry and autoimmunity in the time of COVID-19. *J Autoimmun*. 2023 Sep;139:103070. doi: 10.1016/j.jaut.2023.103070. Epub 2023 Jun 12. PMID: 37390745; PMCID: PMC10258587.
9. Vahabi M, Ghazanfari T, Sepehrnia S. Molecular mimicry, hyperactive immune system, and SARS-CoV-2 are three prerequisites of the autoimmune disease triangle following COVID-19 infection. *Int Immunopharmacol*. 2022 Nov;112:109183. doi: 10.1016/j.intimp.2022.109183. Epub 2022 Aug 22. PMID: 36182877; PMCID: PMC9393178.
10. Dotan A, Muller S, Kanduc D, David P, Halpert G, Shoenfeld Y. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2021 Apr;20(4):102792. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102792. Epub 2021 Feb 19. PMID: 33610751; PMCID: PMC7892316.
11. Mobasheri L, Nasirpour MH, Masoumi E, Azarnaminy AF, Jafari M, Esmaeili SA. SARS-CoV-2 triggering autoimmune diseases. *Cytokine*. 2022 Jun;154:155873. doi: 10.1016/j.cyto.2022.155873. Epub 2022 Apr 5. PMID: 35461172; PMCID: PMC8979824.
12. Gusev E, Sarapultsev A, Solomatina L, Chereshnev V. SARS-CoV-2-Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID-19. *Int J Mol Sci*. 2022 Feb 2;23(3):1716. doi: 10.3390/ijms23031716. PMID: 35163638; PMCID: PMC8835786.

References:

1. Outbreak of coronavirus infection COVID-19 / [Electronic resource] // World Health Organization: [website]. – URL: <https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (date of application: 04.19.2024).
2. Tsepelyov A.A., Makarova N.E., Bogacheva N.V. ASSESSMENT OF CAPABILITY OF COVID-19 PARTICIPATION IN AUTOIMMUNE DESEASE DEVELOPMENT // Medical education today. - 2020. - №4 (12). - С. 25-35.
3. Сборник фотографий «Flectone» [Электронный ресурс]. - Режим доступа: <https://flectone.ru/tsitokinoviyy-shtorm-pri-koronaviruse.html>.

4. Kostyuk S.A., Simirskiy V.V., Gorbich Yu.L., Anisko L.A., Poluyan O.S. CYTOKINE STORM IN COVID-19 // Medical news. 2020. No.10 (313). URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tsitokinovyy-shtorm-pri-covid-19-1> (date of application: 04/28/2024).
5. Yazdanpanah N, Rezaei N. Autoimmune complications of COVID-19. *J Med Virol.* 2022 Jan;94(1):54-62. doi: 10.1002/jmv.27292. Epub 2021 Aug 31. PMID: 34427929; PMCID: PMC8661629.
6. Szekanecz Z, Balog A, Constantin T, Czirják L, Géher P, Kovács L, Kumánovics G, Nagy G, Rákóczi É, Szamosi S, Szűcs G, Vályi-Nagy I. COVID-19: autoimmunity, multisystemic inflammation and autoimmune rheumatic patients. *Expert Rev Mol Med.* 2022 Mar 15;24:e13. doi: 10.1017/erm.2022.10. PMID: 35311631; PMCID: PMC8943223.
7. Bhaskar S, Sinha A, Banach M, Mittoo S, Weissert R, Kass JS, Rajagopal S, Pai AR, Kutty S. Cytokine Storm in COVID-19-Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper. *Front Immunol.* 2020 Jul 10;11:1648. doi: 10.3389/fimmu.2020.01648. PMID: 32754159; PMCID: PMC7365905.
8. Rojas M, Herrán M, Ramírez-Santana C, Leung PSC, Anaya JM, Ridgway WM, Gershwin ME. Molecular mimicry and autoimmunity in the time of COVID-19. *J Autoimmun.* 2023 Sep;139:103070. doi: 10.1016/j.jaut.2023.103070. Epub 2023 Jun 12. PMID: 37390745; PMCID: PMC10258587.
9. Vahabi M, Ghazanfari T, Sepehrnia S. Molecular mimicry, hyperactive immune system, and SARS-CoV-2 are three prerequisites of the autoimmune disease triangle following COVID-19 infection. *Int Immunopharmacol.* 2022 Nov;112:109183. doi: 10.1016/j.intimp.2022.109183. Epub 2022 Aug 22. PMID: 36182877; PMCID: PMC9393178.
10. Dotan A, Muller S, Kanduc D, David P, Halpert G, Shoenfeld Y. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2021 Apr;20(4):102792. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102792. Epub 2021 Feb 19. PMID: 33610751; PMCID: PMC7892316.
11. Mobasheri L, Nasirpour MH, Masoumi E, Azarnaminy AF, Jafari M, Esmaeili SA. SARS-CoV-2 triggering autoimmune diseases. *Cytokine.* 2022 Jun;154:155873. doi: 10.1016/j.cyto.2022.155873. Epub 2022 Apr 5. PMID: 35461172; PMCID: PMC8979824.
12. Gusev E, Sarapultsev A, Solomatina L, Chereshev V. SARS-CoV-2-Specific Immune Response and the Pathogenesis of COVID-19. *Int J Mol Sci.* 2022 Feb 2;23(3):1716. doi: 10.3390/ijms23031716. PMID: 35163638; PMCID: PMC8835786.