

УДК 618.3-06:616.12-008.331.1]-097.3:577.122

О.К. Попель, Д.О. Говсьєєв

Антитіла до білків теплового шоку людини та бактерій із молекулярною масою 60кДа при накладеній преєклампсії

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. 2024. 1(170): 44-56; doi: 10.15574/HW.2024.170.44

For citation: Popel OK, Govsieiev DO. (2024). Antibodies against human and bacterial 60kDa heat shock proteins in pregnant women with superimposed preeclampsia. Ukrainian Journal Health of Woman. 1(170): 44-56; doi: 10.15574/HW.2024.170.44.

Мета — встановити рівні анти-HSP60 і анти-GroEL антитіл у сироватці крові вагітних із хронічною гіпертензією та накладеною преєклампсією; оцінити можливість їх використання як предикторів накладеної преєклампсії.

Матеріали та методи. Проспективне когортне обсерваційне дослідження за участю 105 вагітних із хронічною гіпертензією та 34 здорових вагітних. Зразки крові відібрано у 28 тижнів (перша точка дослідження), потім у 36 тижнів за відсутності преєклампсії або у 29–35 тижнів за приєднання преєклампсії (друга точка дослідження). У разі розвитку преєклампсії після 36 тижнів додаткового визначення антитіл не проведено. Анти-HSP60 та анти-GroEL антитіла виміряно імуноферментним аналізом.

Результати. У 28 тижнів анти-HSP60 та анти-GroEL антитіла збільшені при хронічній гіпертензії та накладеній преєклампсії порівняно зі здоровими ($p < 0,01$ та $p < 0,001$, відповідно для анти-HSP60; $p < 0,0001$ для анти-GroEL в обох випадках); при хронічній гіпертензії та накладеній преєклампсії рівні не відрізняються.

У другій точці дослідження анти-HSP60 антитіла підвищені при хронічній гіпертензії та накладеній преєклампсії порівняно зі здоровими ($p < 0,01$ та $p < 0,0001$, відповідно), виявлена статистично значуща різниця між їхніми концентраціями при хронічній гіпертензії та накладеній преєклампсії ($p < 0,01$). Анти-GroEL антитіла в другій точці дослідження збільшені при хронічній гіпертензії та накладеній преєклампсії порівняно зі здоровими ($p < 0,001$, $p < 0,0001$), але статистично значущої різниці між їхніми рівнями при хронічній гіпертензії та накладеній преєклампсії немає.

Анти-HSP60 антитіла показують стійку кореляцію з анти-GroEL антитілами в усіх підгрупах у першій точці дослідження, а також у підгрупах здорових і хронічної гіпертензії в другій точці дослідження. Кореляція відсутня між анти-HSP60 та анти-GroEL антитілами при накладеній преєклампсії в другій точці дослідження ($p = 0,059$). Залежності анти-HSP60 і анти-GroEL антитіл у здорових від гестаційного терміну немає. Анти-GroEL антитіла при хронічній гіпертензії не підвищуються зі збільшенням терміну гестації. Анти-HSP60 антитіла при хронічній гіпертензії ($p < 0,001$) та накладеній преєклампсії ($p < 0,001$) зростають у другій точці дослідження порівняно з концентраціями у 28 тижнів.

Висновки. Втрата імунологічної толерантності до HSP60, загострення імунологічної реактивності проти GroEL супроводжує перебіг гіпертонічних розладів під час вагітності. Анти-HSP60 антитіла відіграють більш значну роль у розвитку накладеної преєклампсії. Використання анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл як предикторів накладеної преєклампсії потребує подальшого вивчення.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнток.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: анти-HSP60 антитіла, анти-GroEL антитіла, білки теплового шоку, HSP60, преєклампсія, накладена преєклампсія, хронічна гіпертензія, вагітність.

Antibodies against human and bacterial 60kDa heat shock proteins in pregnant women with superimposed preeclampsia

O.K. Popel, D.O. Govsieiev

Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

Purpose — to measure the blood serum levels of anti-HSP60 and anti-GroEL antibodies in pregnant women with chronic hypertension and superimposed preeclampsia, to evaluate the prospects of using these indicators as superimposed preeclampsia predictors.

Materials and methods. Prospective cohort observational study, which consisted of 105 pregnant women with chronic hypertension and the control group — 34 healthy pregnant women. Blood samples were collected at 28 weeks (first study point), the second time at 36 weeks in case of preeclampsia absence or at 29–35 weeks if preeclampsia added (second study point). If preeclampsia occurred after 36 weeks, additional anti-HSP60 and anti-GroEL antibodies measurements were not performed. Anti-HSP60 and anti-GroEL antibodies were measured by immunosorbent assay.

Results. At 28 weeks anti-HSP60 and anti-GroEL antibodies growth was detected in the chronic hypertension and superimposed preeclampsia subgroups compared to the healthy subgroup ($p < 0.01$ and $p < 0.001$ respectively for anti-HSP60; $p < 0.0001$ for anti-GroEL in both cases), no difference was found between chronic hypertension and superimposed preeclampsia subgroups.

At the second study point, anti-HSP60 antibodies were increased in the chronic hypertension and superimposed preeclampsia subgroups compared to the healthy subgroup ($p < 0.01$ and $p < 0.0001$, respectively); a statistically significant difference was found between chronic hypertension and superimposed preeclampsia subgroups ($p < 0.01$). Anti-GroEL antibodies at the second study point were increased in the chronic hypertension and superimposed preeclampsia subgroups compared to the healthy subgroup ($p < 0.001$ and $p < 0.0001$), however, no statistically significant difference was found between levels in the chronic hypertension and superimposed preeclampsia subgroups.

Anti-HSP60 antibodies showed a strong correlation with anti-GroEL antibodies in all subgroups at the first study point, same was true for healthy and chronic hypertension subgroups at the second study point. There was no correlation between anti-HSP60 and anti-GroEL antibodies indicators in the superimposed preeclampsia subgroup at the second study point ($p=0.059$). There was no growth of anti-GroEL antibodies with gestational age increase in the chronic hypertension subgroup. Anti-HSP60 antibodies increase at the second study point compared to concentrations at 28 weeks in the chronic hypertension subgroup ($p<0.001$) and the superimposed preeclampsia subgroup ($p<0.001$).

Conclusions. Loss of immunological tolerance to HSP60 and exacerbation of immunological reactivity against GroEL accompany hypertensive disorders course during pregnancy. Anti-HSP60 antibodies may play a more significant role in superimposed preeclampsia development. Application of anti-HSP60 and anti-GroEL antibodies as superimposed preeclampsia predictors needs further study.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the authors.

Keywords: anti-HSP60 antibodies, anti-GroEL antibodies, heat shock proteins, HSP60, preeclampsia, superimposed preeclampsia, chronic hypertension, pregnancy.

Хронічна гіпертензія під час вагітності зустрічається все частіше [19]. Населення планети змінюється. У країнах високого і середнього доходу вік настання вагітності збільшується, зростає використання допоміжних репродуктивних технологій, масштабів епідемій набувають такі хвороби, як ожиріння, діабет, гіпертензія. У країнах із низьким доходом збільшення гіпертензивних розладів пов'язане з обмеженими ресурсами та дефіцитом медичної допомоги. Преєклампсія під час вагітності спричиняє комплекс проблем: збільшується кількість обстежень, необхідність профілактики, додаткових госпіталізацій, ускладнень для плода та новонародженого, а також для матері під час вагітності, пологів, післяпологового періоду та у віддаленій перспективі.

Преєклампсію називають «хворобою теорій», її патогенез продовжують вивчати [19]. Найпоширенішою причиною розвитку преєклампсії вважають недостатню інвазію цитотрофобласту в спіральні артерії матки, порушення ремоделювання спіральних артерій, розвиток атерозу та маніфестацію плацентарної ішемії [18,30,50]. Ішемія плаценти призводить до дисбалансу про- та антиангіогенних факторів, дисфункції ендотелію, активації медіаторів запалення, прогресування окисного стресу та залучення вродженого та адаптивного імунітету [8,18,30,44]. Але повного розуміння етіології та патогенезу преєклампсії немає, а терапевтичні можливості впливу вкрай обмежені [18]. Імовірно, преєклампсія — це мультисистемне захворювання з плацентарними, материнськими та плодовими причинами [15], що призводять до універсальних реакцій організму.

Ще більше загадок містить патогенез преєклампсії, яка приєдналася до хронічної гіпертензії. Ризик розвитку преєклампсії у вагітних із хронічною гіпертензією значно вищий, ніж

у загальній популяції [1], тому ця група вагітних становить для досліджень додатковий інтерес.

Одним із напрямів вивчення преєклампсії є дослідження білків теплового шоку [30,52], зокрема, heat shock protein 60 кДа (HSP60), за номенклатурою 2009 року HSPD1 [10]. До 80% його внутрішньоклітинної кількості містяться в мітохондріях, решта 20% — у цитозолі, ендоплазматичному ретикулумі, на поверхні клітин; також HSP60 ідентифіковано в міжклітинному просторі, сироватці крові людини та біологічних рідинах [35,37]. У мітохондріях HSP60 діє як аденозинтрифосфат-залежний шаперонин, що відповідає за процеси фолдингу та рефолдингу [28,35]. HSP60 сприяє транспортуванню холестерину в мітохондрії, тим самим бере участь у синтезі стероїдів у плаценті [43,47]. HSP60 залучений до регуляції апоптозу, причому може як захищати клітини від апоптозу, так і індукувати його в разі посилення стресових факторів [10,27,36,40,63]. Повідомляють про здатність HSP60 блокувати реплікацію вірусів [10,40,63]. Позаклітинний HSP60 бере участь у процесах запалення, імуномодуляції [64] і здатний сприяти активності ангіотензину-2 [48,57].

HSP — клас універсальних консервативних білків, які містяться в клітинах еукаріот і прокаріот. HSP людини мають аналоги за структурою та функціями в бактеріальних клітинах; гомологом HSP60 людини є прокаріотний білок GroEL. GroEL різних бактерій схожі до 95%, гомологія HSP60 людини та GroEL становить 55%, у деяких доменах молекули до 72% [20].

Люди мають вроджений та адаптивний імунітет: як автоантитіла до HSP60, так і набути антитіла до GroEL [20]. Унаслідок антигенного збігу між автологічними та бактеріальними білками теплового шоку організм повинен

розпізнавати чужий білок і реагувати на нього для захисту від інфекції, але зберігати толерантність до аутологічного [20]. За яких умов порушується стан толерантності ще є предметом вивчення. Але саме з дією анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл намагаються зв'язати патогенез низки патологічних процесів у серцево-судинній системі [5,64].

Значна кількість робіт присвячена ролі білків теплового шоку з молекулярною масою 60 кДа та антитіл до них у розвитку атеросклерозу [34,59,60,65]. Їхня участь вбачається таким чином: під дією стресових факторів відбувається експресія білків HSP60 на поверхні клітин ендотелію, у відповідь виникає інфільтрація інтими судин Т-клітинами та ураження ендотелію антитілами проти HSP60 (аутологічними та прокаріотними).

Білки HSP60 і/або антитіла до них беруть участь у патофізіологічних процесах при інсульті [6], фібриляції передсердь [39], ішемічній хворобі серця [3], серцевій недостатності [16], серцево-судинних захворюваннях [7,12,13].

Науковці приділяють увагу ролі сироваткових білків теплового шоку та антитіл до них при гіпертензії [9,31,41,55]. Доступні публікації, які висвітлюють підвищення рівнів сироваткового білка HSP60 при гіпертонічній хворобі [33,51] та прееклампсії [2,21,54], а також зростання антитіл до білків теплового шоку молекулярною масою 60 кДа (аутологічних і/або прокаріотних) при артеріальній гіпертензії [51,61] та прееклампсії [49]. Є роботи, що не демонструють подібних результатів [42], але автори вказують можливою причиною визначення в дослідженнях спільних антитіл до HSP60 та припускають, що диференціація антитіл до окремих епітопів білка HSP60 у змозі змінити картину [4,23,42,58].

Отже, простежується зв'язок між гуморальним імунітетом проти білків теплового шоку (аутологічних і бактеріальних) та артеріальною гіпертензією. Універсальність реакцій в організмі дає змогу припустити експресію ендотеліальними клітинами білків HSP60 та активізацію відповідних антитіл у відповідь на стресові фактори при розвитку та прогресуванні прееклампсії. Крім того, ряд дослідників пов'язують найбільшу активність гуморального імунітету проти білка теплового шоку з прогресуванням хвороби: виникненням гострих коронарних подій при артеріальній гіпертензії

[33], розвитком ускладнень гіпертонічної хвороби [61].

Отже, висунуто гіпотезу про активізацію антитіл до HSP60 до GroEL при хронічній гіпертензії під час вагітності та накладеній прееклампсії, яка може бути більш вираженою при накладеній прееклампсії.

На базі КНП «Київський міський пологовий будинок № 5» м. Києва (Україна) сплановано та проведено проспективне когортне одноцентрове обсерваційне дослідження вагітних із хронічною гіпертензією та накладеною прееклампсією.

Мета дослідження – встановити рівні імуноглобуліну G (IgG) до білків HSP60 та GroEL (рівнів анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл) у сироватці крові вагітних із хронічною гіпертензією та накладеною прееклампсією; оцінити можливості використання цих показників як предикторів накладеної прееклампсії.

Матеріали та методи дослідження

До дослідження залучено вагітних, які спостерігалися та народжували в КНП «Київський міський пологовий будинок № 5» м. Києва з 1 березня 2021 року по 15 березня 2023 року. Група учасниць ідентична групі в нашому дослідженні, опублікованому раніше та присвяченому сироватковому білку HSP70 [53]. Схему дослідження також вказано в попередній публікації та наведено на рисунку 1 [53].

Оцінка розміру вибірки ґрунтувалася на попередніх даних [61], припускаючи статистичну потужність 80% і рівень значущості $p=0,05$, а також відомостей щодо частоти накладеної прееклампсії та прееклампсії в популяції (крім анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл у дослідженні вивчено сироваткові концентрації білків HSP70 та відношення fms-подібної тирозинкінази (sFlt-1) до плацентарного фактора росту (PlGF), тому обсяг вибірки розраховано для кожної змінної, максимальний із них обрано як необхідний розмір вибірки для дослідження) [1,53]. До вибірки додано 10% для компенсації можливих втрат під час спостереження.

До групи дослідження (хронічна гіпертензія) залучено 119 вагітних з есенціальною хронічною гіпертензією, одноплідною вагітністю, без вад розвитку плода, у терміні 24–28 тижнів.

Критеріями вилучення стали цукровий діабет 1 та 2-го типів, аутоімунні захворювання з потенційними судинними ускладненнями, онкологічні захворювання, інфікування вірусом імунodefіциту людини або сифілісом.

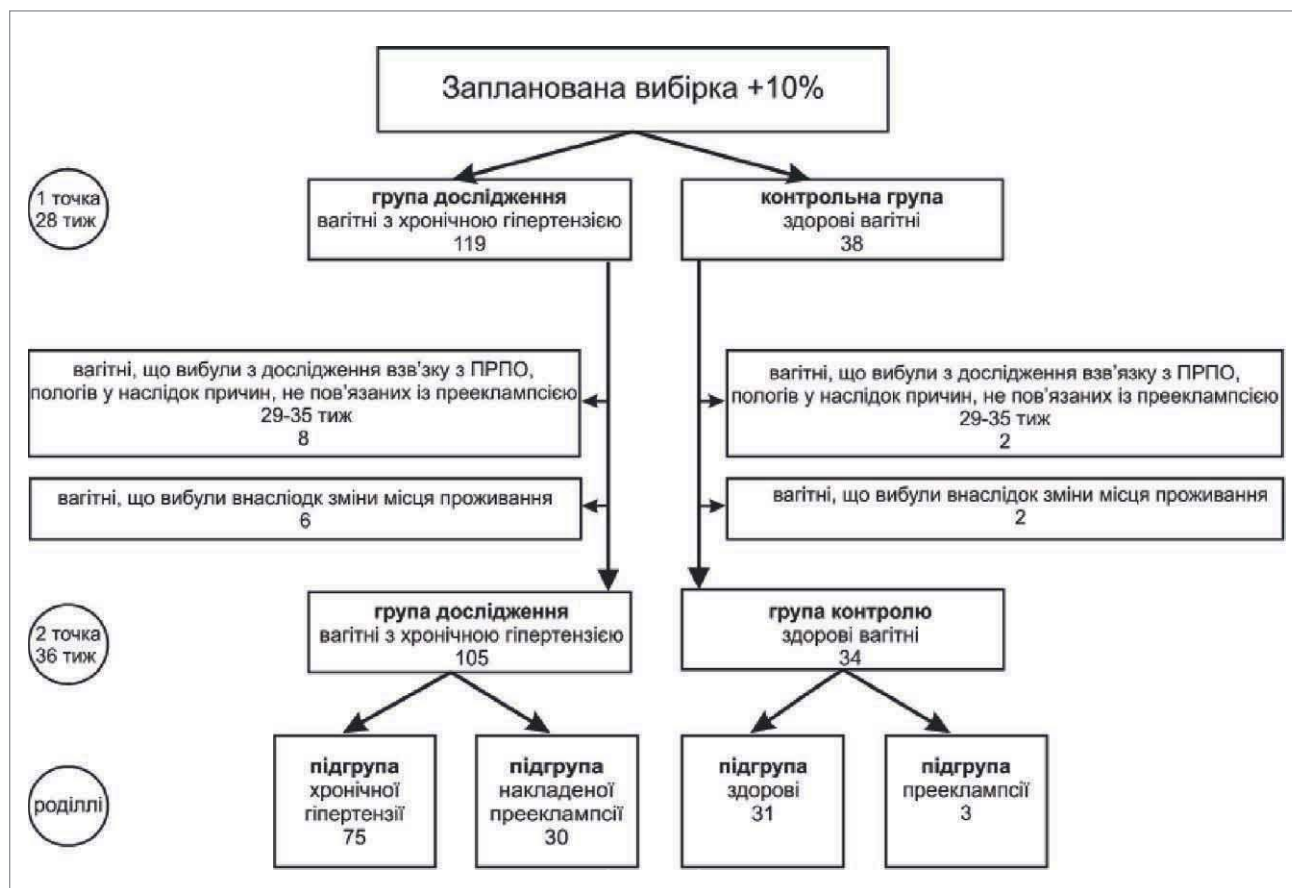


Рис. 1. Схема дослідження [53]

До контрольної групи (здорові) відібрано 38 вагітних у терміні 24–28 тижнів з одноплідною вагітністю без екстрагенітальних захворювань та акушерських ускладнень на момент початку дослідження.

Основним наслідком прийнято виникнення накладеної пreeклямпсії в групі хронічної гіпертензії. Діагноз хронічної гіпертензії у вагітних встановлено, якщо артеріальна гіпертензія існувала до вагітності або зафіксована принаймні двічі до 20 тижнів гестації. Критеріями артеріальної гіпертензії під час вагітності та до вагітності прийнято артеріальний систолічний тиск 140 мм рт. ст. і/або артеріальний діастолічний тиск 90 мм рт. ст. на підставі чинних на момент дослідження в Україні настанов [45,56].

Діагноз накладеної пreeклямпсії у вагітних із хронічною гіпертензією встановлено відповідно до рекомендацій Американського коледжу акушерів та гінекологів (ACOG) у разі раптового збільшення початкового артеріального тиску, який раніше добре контролювався, або різкого збільшення потреби в гіпотензивній терапії; піс-

ля раптового виникнення протеїнурії або збільшення наявної до вагітності і/або в першому триместрі протеїнурії, або виникнення органних порушень [1].

Перший забір крові на анти-HSP60 та анти-GroEL антитіла виконано у 28 тижнів. Другий – у 36 тижнів у разі відсутності пreeклямпсії або у 29–35 тижнів у разі приєднання ознак пreeклямпсії. Якщо ознаки пreeклямпсії з'являлися пізніше 36 тижнів, додатковий забір крові не проводили. Учасниць вилучали з дослідження, якщо не отримували 2 зразки сироватки для оцінювання анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл відповідно до протоколу дослідження або якщо до отримання обох зразків крові у вагітної відбувалися самовільні пологи, передчасний розрив плідних оболонок (ПРПО) або передчасне розродження з причин, не пов'язаних із приєднанням пreeклямпсії.

До отримання другого зразка сироватки з групи дослідження вибули 14 учасниць: 8 вагітних вилучені з дослідження у зв'язку з ПРПО та пологами, не пов'язаними з приєднанням пreeклямпсії, 6 жінок змінили місце прожи-

вання після початку війни. З групи контролю до другого забору крові вибули 4 вагітні (ПРПО, передчасні пологи, не пов'язані з пре-еклампсією, зміна місця проживання). Втрати становили менше ніж 5% від розрахованої вибірки, що є статистично незначущим. Наприкінці спостереження група дослідження становила 105 вагітних із хронічною гіпертензією, група контролю — 34 здорові вагітні.

Перед забором крові жінки не їли 8 годин. Венозну кров матері з медіальної кубітальної вени збирали в вакуутайнери без наповнювача об'ємом 5 мл, центрифугували за кімнатної температури (10 хвилин 3000 об/хв для розділення сироватки), відбирали 0,5 мл сироватки, стабілізували розчином гліцерину 99,8% 0,5 мл, перемішували та зберігали в мікропробірках типу еппендорф за -20°C до аналізу.

Аналіз сироватки на IgG до HSP60 та GroEL проводили після розродження всіх жінок у дослідженні, отримані результати не впливали на вибір плану ведення вагітності та пологів.

Визначення сироваткових анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл проводили за допомогою імуноферментного аналізу [24,25]. Для анти-HSP60 антитіл стандартна крива становила 37–750 нг/мл, чутливість — 16 нг/мл; для анти-GroEL антитіл — відповідно 22–450 нг/мл, 6,5 нг/мл. Оптична щільність виміряли за $\lambda=405$ нм.

Статистична обробка. Нормальність отриманих неперервних змінних перевірено статистичними тестами Шапіро–Вілка. Якщо розподіл даних параметра хоч для однієї підгрупи відрізнявся від нормального, розподіл даних цього параметра прийнято відмінним від нормального та використано непараметричні статистичні тести. Гіпотеза про нормальний розподіл анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл відхилена. Для порівняння медіан декількох підгруп застосовано критерій Краскела–Волліса (непараметричний ANOVA); для попарних множинних порівнянь — критерій Манна–Вітні з поправкою Бонферроні; для порівняння категоріальних змінних — критерій Хі-квадрат; для порівнянь двох пов'язаних вибірок — Т-критерій Вілкоксона. Для всіх пар неперервних змінних в усіх підгрупах розраховано коефіцієнт кореляції Пірсона (r) і перевірено його статистичну значущість. Багатофакторну логістичну регресію проведено з урахуванням таких змінних: вік, індекс маси тіла (ІМТ), пер-

ші пологи, статус курця. Аналіз виконано в програмі «EZR 1.55» [56].

Результати, що мали розподіл, який відрізнявся від нормального, наведено як медіану та міжквартильний інтервал (Q1-Q3). Якщо розподіл параметра хоч для однієї підгрупи відрізнявся від нормального, тоді цей параметр представлено як медіану та міжквартильний інтервал для всіх підгруп. Категоріальні змінні наведено у вигляді кількості та відсотків.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження схвалено біоетичною комісією Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієнток.

Результати дослідження та їх обговорення

Після розродження всіх учасниць проведено розподіл груп дослідження та контролю за підгрупами. З групи дослідження (105 вагітних) 30 роділь із хронічною гіпертензією мали ознаки преєклампсії, що приєдналася (підгрупа накладеної преєклампсії), 75 роділь не мали ознак накладеної преєклампсії (підгрупа хронічної гіпертензії). З контрольної групи здорових (34 вагітних) 3 роділлі отримали діагноз преєклампсії (підгрупа преєклампсії), 31 роділлі не мала ознак преєклампсії (підгрупа здорових). Клінічну характеристику підгруп хронічної гіпертензії, накладеної преєклампсії, здорових, аналіз сироваткового білка HSP70 детально наведено в попередній публікації [53]. Підгрупу преєклампсії не проаналізовано з огляду на незначну кількість пацієнток (3 роділлі). Характеристики пацієнтів груп дослідження та контролю та їхніх підгруп, результати дослідження анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл, а також сироваткового білка HSP70 наведено в таблиці 1.

У першій точці дослідження (28 тижнів) виявлено збільшення сироваткових концентрацій анти-HSP60 антитіл у підгрупі хронічної гіпертензії та підгрупі накладеної преєклампсії порівняно з підгрупою здорових ($p<0,01$ і $p<0,001$, відповідно). Не знайдено статистично значущої різниці між рівнями анти-HSP60 антитіл при хронічній гіпертензії та накладеній преєклампсії. Рівні анти-GroEL антитіл у першій точці дослідження в підгрупі хронічної гіпертензії та накладеної преєклампсії також вищі, ніж у підгрупі здорових ($p<0,0001$ в обох випадках), але статистично значущої різниці між підгрупами хронічної гіпертензії на на-

Таблиця 1

Клінічна характеристика пацієнтів груп дослідження (підгрупи хронічної гіпертензії та накладеної преєклампсії) та контролю (підгрупи здорових та преєклампсії), результати дослідження анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл, сироваткового білка HSP70

Показник	Група дослідження (n=105)		Контрольна група (n=34)		Верхнє значення p		
	підгрупа хронічної гіпертензії n=75	підгрупа накладеної преєклампсії n=30	підгрупа здорових n=31	підгрупа преєклампсії n=3	a	b	c
Відносна кількість роділь у групі (%)	71,4	28,6	91,2	8,8			
Вік (роки)*	35,0 (31,0–38,0)	33,0 (31,0–38,8)	30,0 (26,0–34,0)	35,0 (34,0–36,5)	<0,01	=0,03	NS
ІМТ (кг/м ²)*	33,0 (29,3–35,9)	33,7 (30,5–37,0)	25,5 (23,4–27,1)	26,6 (25,7–26,9)	<0,0001	<0,0001	NS
Першороділлі, абс. (%)	36 (48,0)	15 (50,0)	23 (74,2)	3 (100)	NS	NS	NS
Курці, абс. (%)	3 (4,0)	5 (16,7)	1 (3,3)	0 (0)	NS	NS	NS
Гестаційний термін під час пологів (тижні)*	39,0 (38,0–39,0)	37,5 (36,0–38,8)	40,0 (39,0–40,0)	39,0 (35,0–39,5)	<0,01	<0,0001	<0,01
Маса новонародженого (г)*	3400 (3025–3650)	3170 (2340–3645)	3540 (3195–3705)	2960 (2220–3205)	NS	=0,046	NS
HSP70, 1 точка (нг/мл)*	0,347 (0,293–0,382)	0,390 (0,355–0,455)	0,213 (0,194–0,295)	0,366 (0,327–0,394)	<0,0001	<0,0001	<0,01
HSP70, 2 точка (нг/мл)*	0,367 (0,316–0,410)	0,429 (0,392–0,518)	0,236 (0,192–0,313)	0,467 (0,407–0,496)	<0,0001	<0,0001	<0,001
Анти-HSP-60 антитіла, 1-ша точка (нг/мл)*	102,9 (87,0–119,1)	108,1 (99,5–116,6)	89,0 (79,4–101,9)	94,1 (83,0–100,6)	<0,01	<0,001	NS
Анти-HSP-60 антитіла, 2-га точка (нг/мл)*	107,8 (94,5–120,9)	124,9 (110,3–143,9)	93,2 (80,3–110,2)	80,7 (65,9–106,6)	<0,01	<0,0001	<0,01
Анти-GroEL антитіла, 1-ша точка (нг/мл)*	72,0 (56,5–85,0)	80,2 (62,7–94,1)	52,8 (42,7–59,9)	52,5 (48,7–58,8)	<0,0001	<0,0001	NS
Анти-GroEL антитіла, 2-га точка (нг/мл)*	73,2 (58,5–87,7)	84,1 (69,7–92,4)	57,0 (41,8–72,8)	57,8 (50,3–65,8)	<0,001	<0,0001	NS

Примітки: * — дані наведено як медіану, Q1-Q3; NS — не значущий; a — статистично значуща різниця між підгрупами: здорові проти хронічної гіпертензії; b — статистично значуща різниця між підгрупами: здорові проти накладеної преєклампсії; c — статистично значуща різниця між підгрупами: хронічна гіпертензія проти накладеної преєклампсії.

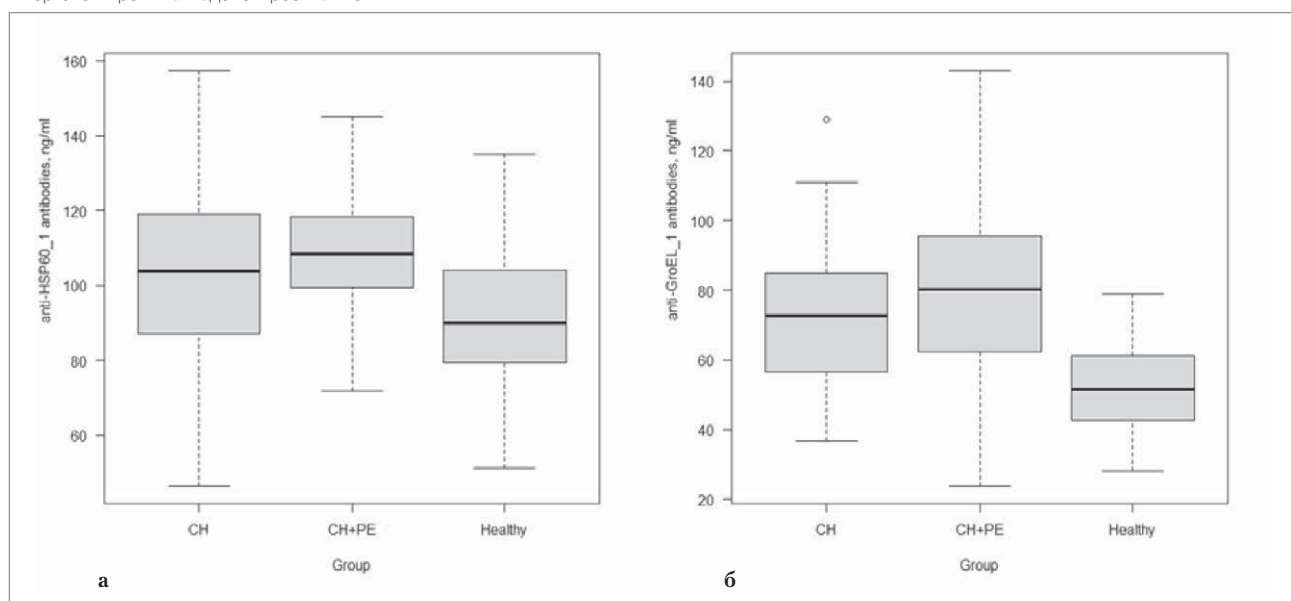


Рис. 2. Рівні анти-HSP60 антитіл (а) та анти-GroEL антитіл (б) у першій точці дослідження в підгрупах хронічної гіпертензії (CH), накладеної преєклампсії (CH+PE) та здорових (Healthy)

кладеної преєклампсії не виявлено. Графічне зображення рівнів анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл у трьох підгрупах для першої точки дослідження наведено на рисунку 2. Вказані медіани анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл у нг/мл, 25 та 75 перцентилі (Q1 та Q3), вуся (whiskers), які задають область, дані в якій не вважаються викидами, та викиди.

У другій точці дослідження анти-HSP60 антитіла підвищені в підгрупах хронічної гіпертензії та накладеної преєклампсії порівняно з підгрупою здорових ($p<0,01$ і $p<0,0001$, відповідно), виявлена статистично значуща різниця між підгрупами хронічної гіпертензії та накладеної преєклампсії ($p<0,01$). Концентрації анти-GroEL антитіл у другій точці до-

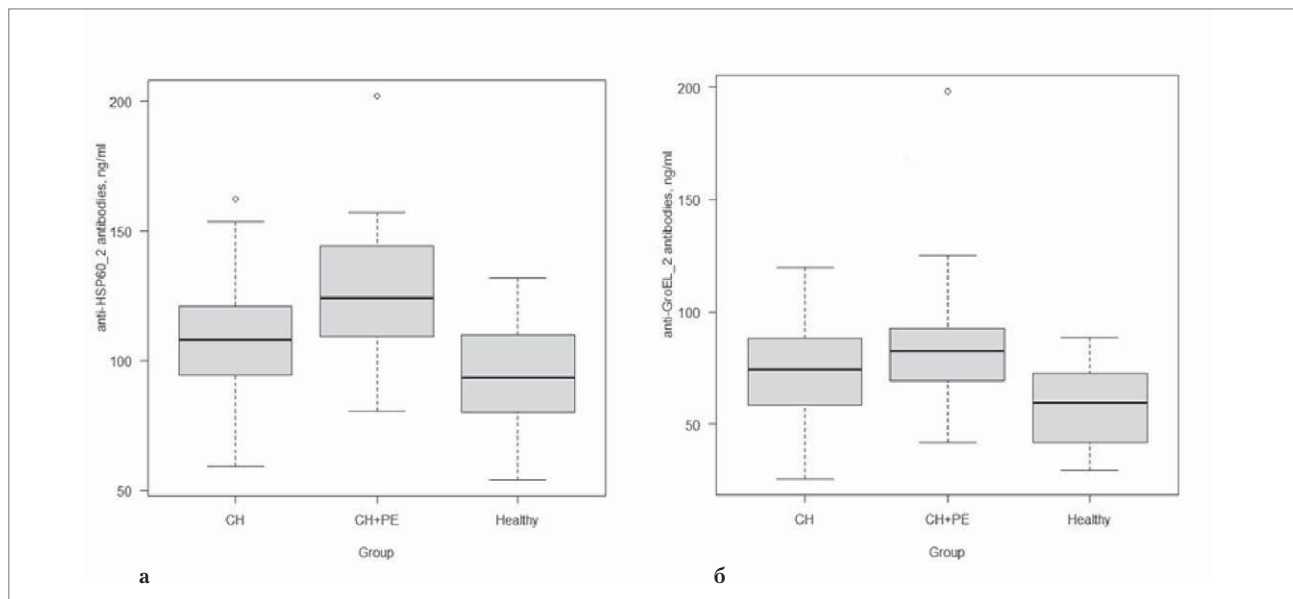


Рис. 3. Рівні анти-HSP60 антитіл (а) та анти-GroEL антитіл (б) у другій точці дослідження в підгрупах хронічної гіпертензії (CH), накладеної преєклампсії (CH+PE) та здорових (Healthy)

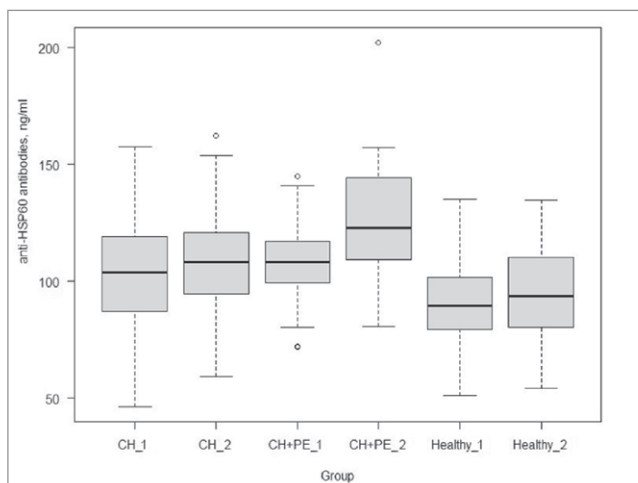


Рис. 4. Рівні анти-HSP60 антитіл у першій точці дослідження в підгрупах хронічної гіпертензії (CH_1), накладеної преєклампсії (CH+PE_1) та здорових (Healthy_1) та в другій точці дослідження в підгрупах хронічної гіпертензії (CH_2), накладеної преєклампсії (CH+PE_2) та здорових (Healthy_2)

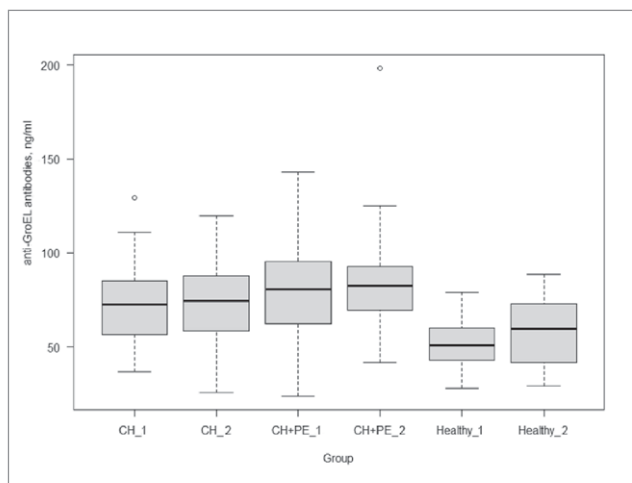


Рис. 5. Рівні анти-GroEL антитіл у першій точці дослідження в підгрупах хронічної гіпертензії (CH_1), накладеної преєклампсії (CH+PE_1) та здорових (Healthy_1) та в другій точці дослідження в підгрупах хронічної гіпертензії (CH_2), накладеної преєклампсії (CH+PE_2) та здорових (Healthy_2)

слідження збільшені в підгрупі хронічної гіпертензії та накладеної преєклампсії порівняно з підгрупою здорових ($p < 0,001$ і $p < 0,0001$), але статистично значущої різниці між підгрупами хронічної гіпертензії та накладеної преєклампсії не виявлено.

Графічне зображення рівнів анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл у трьох підгрупах для другої точки дослідження наведено на рисунку 3. Вказані медіани анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл у нг/мл, 25 та 75 перцентилі (Q1 та Q3), вуса (whiskers) та викиди. Для підгруп здоро-

вих і хронічної гіпертензії концентрації вказано для терміну 36 тижнів. Для підгрупи накладеної преєклампсії наведено значення в терміні 29–35 тижнів, якщо в цьому терміні з'явилися ознаки преєклампсії, або в 36 тижнів, якщо преєклампсія приєдналася пізніше.

За результатами порівняння анти-HSP60 антитіл у першій та другій точках дослідження отримано статистично значущу різницю ($p < 0,001$) у підгрупі хронічної гіпертензії, у підгрупі накладеної преєклампсії ($p < 0,001$); у підгрупі здорових статистично значущої різниці не

Таблиця 2

Коефіцієнти кореляції Пірсона (r) між сироватковими рівнями анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл, білком HSP70, клінічними характеристиками підгруп у першій точці дослідження та рівні їхньої статистичної значущості (p)

Показник \ Група	Група дослідження								Група контролю			
	підгрупа хронічної гіпертензії				підгрупа накладеної преєклампсії				підгрупа здорових			
	анти-HSP60_1 антитіла		анти-GroEL_1 антитіла		анти-HSP60_1 антитіла		анти-GroEL_1 антитіла		анти-HSP60_1 антитіла		анти-GroEL_1 антитіла	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Вік	0,009	0,938	0,122	0,296	0,080	0,674	-0,200	0,289	-0,096	0,607	0,069	0,712
ІМТ	0,014	0,903	-0,007	0,953	-0,045	0,812	0,065	0,734	0,186	0,316	0,164	0,379
Першороділлі	0,002	0,985	-0,047	0,688	-0,068	0,721	-0,100	0,598	-0,107	0,565	-0,087	0,642
Куріння	-0,072	0,540	0,088	0,454	-0,192	0,309	-0,010	0,960	-0,097	0,606	-0,099	0,594
Гестаційний вік на момент пологів	-0,216	0,062	-0,078	0,508	-0,261	0,163	0,193	0,308	0,280	0,127	0,146	0,433
Маса новонародженого	-0,126	0,282	-0,079	0,503	-0,234	0,213	0,344	0,063	0,192	0,301	-0,135	0,470
HSP70 (перша точка)	0,227	0,051	0,166	0,155	0,106	0,576	0,107	0,572	0,347	0,056	0,104	0,576
Анти-HSP60_1 антитіла (перша точка)	-	-	0,487	<0,001	-	-	0,399	0,029	-	-	0,365	0,043
Анти-GroEL_1 антитіла (перша точка)	0,487	<0,001	-	-	0,399	0,029	-	-	0,365	0,043	-	-

Примітка: жирним шрифтом виділено статистично значущі коефіцієнти кореляції.

Таблиця 3

Коефіцієнти кореляції Пірсона (r) між сироватковими рівнями анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл, білком HSP70, клінічними характеристиками підгруп у другій точці дослідження та рівні їхньої статистичної значущості (p)

Показник \ Група	Група дослідження								Група контролю			
	підгрупа хронічної гіпертензії				підгрупа накладеної преєклампсії				підгрупа здорових			
	анти-HSP60_2 антитіла		анти-GroEL_2 антитіла		анти-HSP60_2 антитіла		анти-GroEL_2 антитіла		анти-HSP60_2 антитіла		анти-GroEL_2 антитіла	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
Вік	-0,055	0,641	0,117	0,316	0,130	0,493	0,017	0,928	0,085	0,648	0,081	0,665
ІМТ	0,052	0,659	-0,037	0,750	-0,099	0,604	-0,172	0,363	0,063	0,735	0,099	0,597
Першороділлі	0,025	0,832	-0,036	0,761	0,016	0,931	-0,124	0,513	-0,031	0,867	0,040	0,830
Куріння	-0,036	0,76	-0,001	0,996	-0,295	0,114	-0,089	0,643	-0,020	0,916	0,028	0,882
Гестаційний вік на момент пологів	-0,214	0,066	-0,102	0,386	-0,325	0,080	0,189	0,316	0,085	0,648	0,081	0,665
Маса новонародженого	-0,107	0,359	-0,219	0,059	-0,302	0,105	0,302	0,105	-0,142	0,445	-0,193	0,299
HSP70_2 (друга точка)	0,183	0,117	0,198	0,089	0,286	0,126	-0,062	0,745	0,191	0,302	0,353	0,051
Анти-HSP60_2 антитіла (друга точка)	-	-	0,301	0,009	-	-	0,100	0,059	-	-	0,662	0,0001
Анти-GroEL_2 антитіла (друга точка)	0,301	0,009	-	-	0,100	0,059	-	-	0,662	0,0001	-	-

Примітка: жирним шрифтом виділено статистично значущі коефіцієнти кореляції.

виявлено (рис. 4). Вказані медіани анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл у нг/мл, Q1 та Q3, вуса (whiskers) та викиди.

За результатами порівняння анти-GroEL антитіл у першій та другій точках дослідження не отримано статистично значущої різниці між показниками в кожній із підгруп (рис. 5). Вказано медіани анти-HSP60 антитіл та анти-GroEL антитіл у нг/мл, Q1 та Q3, вуса (whiskers) та викиди.

Для перевірки наявності зв'язку між сироватковими рівнями анти-HSP60 та анти-GroEL

антитіл із клінічними характеристиками підгруп дослідження та контролю в першій та другій точках дослідження розраховано коефіцієнти кореляції Пірсона та перевірено їхню статистичну значущість (таблиці 2, 3). Концентрації анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл не пов'язані з віком родиль, ІМТ, статусом перших пологів, курінням, гестаційним віком на момент пологів, масою тіла новонародженого, рівнем сироваткового HSP70 в усіх підгрупах (p>0,05). Анти-HSP60 антитіла показали стійку кореляцію з анти-GroEL антитілами в усіх підгрупах

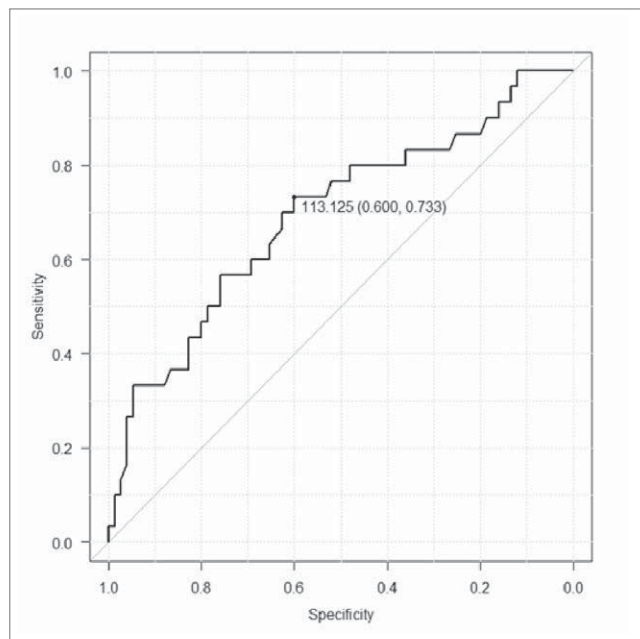


Рис. 6. ROC-крива прогнозування розвитку накладеної преєклампсії у вагітних із хронічною гіпертензією залежно від рівня анти-HSP60 антитіл, визначеного в терміні 29–36 тижнів

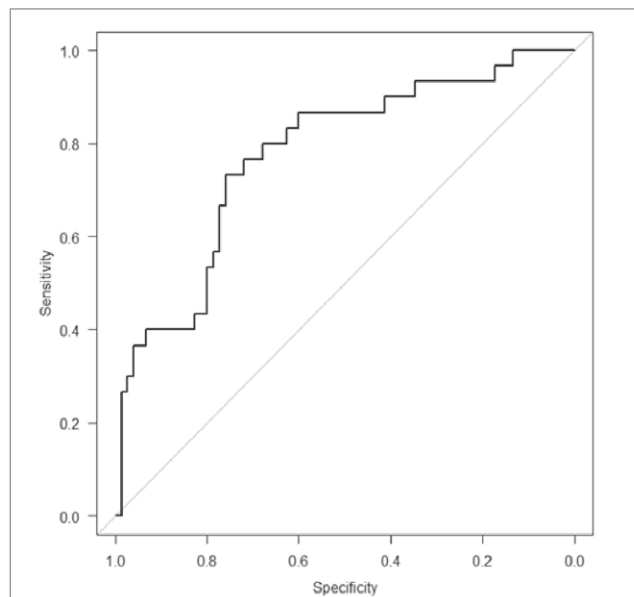


Рис. 7. Модель багатофакторної логістичної регресії залежності виникнення накладеної преєклампсії від рівня анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл (враховується вік роділлі, ІМТ, статус не перших пологів і статус курця) у другій точці дослідження

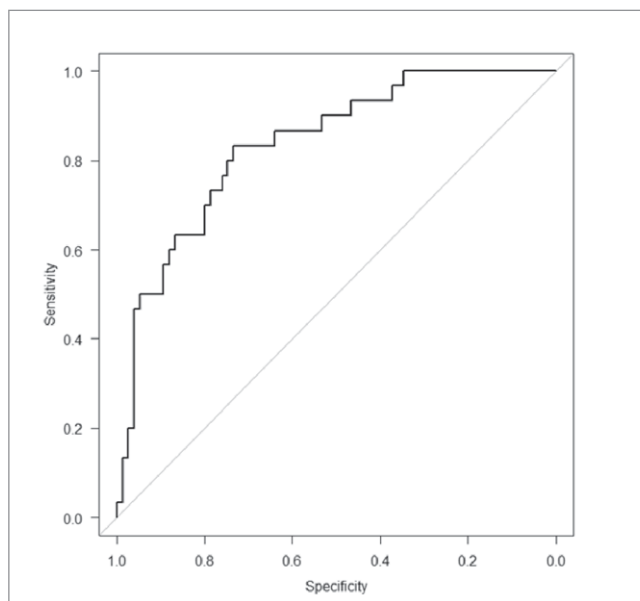


Рис. 8. Модель багатофакторної логістичної регресії залежності виникнення накладеної преєклампсії від анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл, білка HSP70 (враховується вік роділлі, ІМТ, статус не перших пологів та статус курця) у другій точці дослідження

у першій точці дослідження ($p < 0,05$); у підгрупах здорових і хронічної гіпертензії в другій точці дослідження ($p < 0,05$). Відсутня кореляція між показниками анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл у підгрупі накладеної преєклампсії в другій точці дослідження (мінімальне перевищення статистичної значущості $p = 0,059$).

Враховуючи, що виявлена статистично значуща різниця в рівнях анти-HSP60 анти-

тіл між підгрупами саме в другій точці дослідження, побудовано ROC-криву (рис. 6) прогнозування накладеної преєклампсії у вагітних із хронічною гіпертензією від рівня анти-HSP60 антитіл у другій точці дослідження. Отримано чутливість 73% і специфічність 60% моделі з площею під кривою 0,692 (95% довірчий інтервал (ДІ): 0,575–0,809). У разі перевищення анти-HSP60 порогу 113,1 нг/мл після 28 тижнів у вагітних із хронічною гіпертензією імовірність приєднання преєклампсії зростала у 2,8 раза.

Модель багатофакторної логістичної регресії залежності виникнення накладеної преєклампсії від анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл з урахуванням віку роділлі, ІМТ, статусу перших пологів і статусу курця наведено на рисунку 7. Модель досягає чутливості 80% та специфічності 68%. Площа під кривою 0,776 (95% ДІ: 0,675–0,876). Найбільш значущими факторами в цій моделі є анти-HSP60 (0,03510) і статус курця (2,50356).

Враховуючи, що раніше до значущих факторів віднесено також рівень білка HSP70 у другій точці дослідження (результати опубліковано в попередній статті) [53], побудовано модель багатофакторної логістичної регресії залежності виникнення накладеної преєклампсії від анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл і білка HSP70 з урахуванням віку роділлі, ІМТ, статусу не перших пологів і статусу курця (рис. 8).

Це дало змогу отримати більшу площу під кривою 0,835 (95% ДІ: 0,752–0,918). Така модель здатна досягти чутливості 83% і специфічності 74%. Додавання в модель анти-GroEL антитіл, незважаючи на невеликий рівень значущості, відчутно збільшує чутливість і специфічність моделі.

У дослідженні виявлено збільшення рівнів анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл у вагітних як із хронічною гіпертензією, так і з накладеною прееклампсією порівняно зі здоровими вагітними. Це не суперечить результатам проведених раніше досліджень та уявленням про універсальність реакцій організму на дію стресових факторів.

Роботи J. Frostegard та співавт. [17] та A.G. Rockley та співавт. [51] пов'язали антитіла проти білків теплового шоку групи з молекулярною масою 60 кДа як із початковою гіпертензією, так і з гіпертензією, що встановилася. Дослідження L. Yakovenko та співавт. показало збільшення анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл при артеріальній гіпертензії з найбільш високими концентраціями в разі розвитку ускладнень захворювання [61]. Публікація H. Kervinen та співавт. висвітила збільшення ризику розвитку гострих коронарних подій у разі підвищення антитіл проти HSP60 на тлі артеріальної гіпертензії [33]. Робота J. Pegasoli та співавт. не виявила різниці між концентраціями анти-HSP60 антитіл при ранній та пізній прееклампсії, але показала їхнє збільшення при обох формах гестозу, що дало змогу зробити припущення про участь анти-HSP60 антитіл у патогенезі прееклампсії [49]. E. Vodolay та співавт. показали, що підвищення анти-HSP60 антитіл вказує на ураження ендотелію, атеросклероз і серцево-судинні захворювання [7]. Ендотеліальна дисфункція відзначалася як при гіпертонічній хворобі, так і при прееклампсії, отже, підвищення анти-HSP60 антитіл під час цих станів очікувана та підтверджена отриманими нами результатами.

Існують роботи, що описують внесок інфекційного фактора [46] у розвиток прееклампсії (пародонтоз [38], інфекції сечовивідних шляхів [14,62], COVID [11,29]) унаслідок розвитку запальної відповіді, автоімунних реакцій та ендотеліальної дисфункції. Пов'язується реактивність проти прокаріотних білків теплового шоку з есенціальною гіпертензією та гіпертензивними розладами при вагітності [22]. Наше дослідження також демонструє зв'язок антитіл

до GroEL із хронічною гіпертензією та накладеною прееклампсією. Отже, інформація про роль антитіл проти бактеріальних білків теплового шоку при хронічній гіпертензії та прееклампсії накопичується.

I. Hromadnikova та співавт. повідомили про збільшення мРНК HSP60 у периферичному кровообігу в пацієнок із прееклампсією будь-якої вираженості і/або затримкою росту плода, особливо в разі довготривалого процесу [26], отже, можна вважати вагомою участю саме HSP60 в перебігу хронічних гіпертензивних розладів під час вагітності та порушенні внутрішньоутробного стану плода. У нашому дослідженні найбільше підвищення антитіл проти HSP60 у підгрупі накладеної прееклампсії також виступає підтвердженням цьому.

Анти-HSP60 та анти-GroEL антитіла в усіх досліджених підгрупах не пов'язані з віком роділлі, ІМТ, статусом перших пологів, курінням, гестаційним віком на момент пологів, масою новонародженого. Аналогічні висновки зробили A. Molvares та співавт. [42].

Концентрації анти-HSP60 показали стійку кореляцію з анти-GroEL в усіх підгрупах, крім підгрупи накладеної прееклампсії в другій точці дослідження. Результати A. Molvares та співавт. також висвітили кореляцію між антитілами до різних білків теплового шоку групи 60 кДа у здорових і при прееклампсії [42]. Відсутність кореляції між анти-HSP60 та анти-GroEL антитілами в другій точці дослідження в підгрупі накладеної прееклампсії може свідчити про більш вагомий внесок анти-HSP60 антитіл у розвиток прееклампсії на тлі хронічної гіпертензії.

У підгрупі здорових вагітних залежності від гестаційного терміну не зафіксовано, як для анти-HSP60 антитіл, так і для анти-GroEL антитіл. Не було підвищення анти-GroEL антитіл у підгрупі хронічної гіпертензії зі збільшенням терміну гестації. Значним виявилось зростання анти-HSP60 антитіл у підгрупі хронічної гіпертензії ($p < 0,001$) і підгрупі накладеної прееклампсії ($p < 0,001$) у другій точці дослідження порівняно з концентраціями у 28 тижнів. Отже, можна вважати, що активізація автореактивності до HSP60 характерна для вагітних із хронічною гіпертензією та є невід'ємною частиною патогенезу накладеної прееклампсії.

Висновки

Результати дослідження дають змогу припустити, що втрата імунологічної толерант-

ності до HSP60 та загострення імунологічної реактивності проти GroEL супроводжує перебіг гіпертонічних розладів під час вагітності. Анти-HSP60 антитіла можуть відігравати значну роль у розвитку накладеної преєклампсії.

Використання як предикторів накладеної преєклампсії анти-HSP60 та анти-GroEL антитіл обмежено внаслідок відсутності специфічності. Результати прогнозування накладеної преєклампсії залежно від рівнів анти-HSP60

та анти-GroEL антитіл разом з іншими факторами обнадійливі та потребують подальшого вивчення.

Вдячність

Автори висловлюють подяку докторові біологічних наук, проф. Погребному П.В. за методу та проведення імуноферментного аналізу для визначення IgG до HSP60 та GroEL.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. ACOG. (2019, Jan). Chronic Hypertension in Pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins — Obstetrics. ACOG Practice Bulletin No. 203. *Obstet Gynecol.* 133(1): e26–e50. doi: 10.1097/AOG.0000000000003020. PMID: 30575676.
2. Álvarez-Cabrera MC, Barrientos-Galeana E, Barrera-García A, Osorio-Caballero M, Acevedo JF, Flores-Herrera O et al. (2018, Nov). Secretion of heat shock -60, -70 kD protein, IL-1 β and TNF α levels in serum of a term normal pregnancy and patients with pre-eclampsia development. *J Cell Mol Med.* 22(11): 5748–5752. Epub 2018 Aug 22. doi: 10.1111/jcmm.13824. PMID: 30133944; PMCID: PMC6201347.
3. Andrié RP, Bauriedel G, Braun P, Höpp HW, Nickenig G, Skowasch D. (2011, Jun). Prevalence of intimal heat shock protein 60 homologues in unstable angina and correlation with anti-heat shock protein antibody titers. *Basic Res Cardiol.* 106(4): 657–665. Epub 2011 Mar 18. doi: 10.1007/s00395-011-0171-2. PMID: 21416407.
4. Androvitsanea A, Stylianou K, Drosadaki E, Petrakis I. (2021, Oct 1). The Pathophysiological Role of Heat Shock Response in Autoimmunity: A Literature Review. *Cells.* 10(10): 2626. doi: 10.3390/cells10102626. PMID: 34685607; PMCID: PMC8533860.
5. Ansari MY, Mande SC. (2018, Apr 11). A Glimpse Into the Structure and Function of Atypical Type I Chaperonins. *Front Mol Biosci.* 5: 31. doi: 10.3389/fmolb.2018.00031. PMID: 29696145; PMCID: PMC5904260.
6. Banecka-Majkutewicz Z, Grabowski M, Kadziński L, Papkov A, Węgrzyn A, Banecki B. (2014). Increased levels of antibodies against heat shock proteins in stroke patients. *Acta Biochim Pol.* 61(2): 379–383. Epub 2014 Jun 6. PMID: 24904931.
7. Bodolay E, Prohászka Z, Paragh G, Csipő I, Nagy G, Laczik R et al. (2014, Oct). Increased levels of anti-heat-shock protein 60 (anti-Hsp60) indicate endothelial dysfunction, atherosclerosis and cardiovascular diseases in patients with mixed connective tissue disease. *Immunol Res.* 60(1): 50–59. doi: 10.1007/s12026-014-8552-x. PMID: 24838263.
8. Bounds KR, Newell-Rogers MK, Mitchell BM. (2015, Apr 28). Four Pathways Involving Innate Immunity in the Pathogenesis of Preeclampsia. *Front Cardiovasc Med.* 2: 20. doi: 10.3389/fcvm.2015.00020. PMID: 26664892; PMCID: PMC4671354.
9. Chan CT, Lieu M, Toh BH, Kyaw TS, Bobik A, Sobey CG, Drummond GR. (2014). Antibodies in the pathogenesis of hypertension. *Biomed Res Int.* 2014: 504045. Epub 2014 Jun 23. doi: 10.1155/2014/504045. PMID: 25050352; PMCID: PMC4090532.
10. Chang X, Shi X, Zhang X, Chen J, Fan X, Yang Y et al. (2020, Mar). miR-382-5p promotes porcine reproductive and respiratory syndrome virus (PRRSV) replication by negatively regulating the induction of type I interferon. *FASEB J.* 34(3): 4497–4511. Epub 2020 Feb 10. doi: 10.1096/fj.201902031RRR. PMID: 32037657.
11. Conde-Agudelo A, Romero R. (2022, Jan). SARS-CoV-2 infection during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol.* 226(1): 68–89.e3. Epub 2021 Jul 21. doi: 10.1016/j.ajog.2021.07.009. PMID: 34302772; PMCID: PMC8294655.
12. De Lima Filho JB, Freire L, Nahas EAP, Orsatti FL, Orsatti CL. (2020, Jun 12). Heat Shock Protein 60 Antibodies Are Associated with a Risk Factor for Cardiovascular Disease in Bedridden Elderly Patients. *Front Mol Biosci.* 7: 103. doi: 10.3389/fmolb.2020.00103. PMID: 32613007; PMCID: PMC7307547.
13. Duan Y, Tang H, Mitchell-Silbaugh K, Fang X, Han Z, Ouyang K. (2020, Apr 30). Heat Shock Protein 60 in Cardiovascular Physiology and Diseases. *Front Mol Biosci.* 7: 73. doi: 10.3389/fmolb.2020.00073. PMID: 32426370; PMCID: PMC7203681.
14. Easter SR, Cantonwine DE, Zera CA, Lim KH, Parry SI, McElrath TF. (2016, Mar). Urinary tract infection during pregnancy, angiogenic factor profiles, and risk of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 214(3): 387.e1–7. Epub 2015 Oct 9. doi: 10.1016/j.ajog.2015.09.101. PMID: 26450405.
15. Erez O, Romero R, Jung E, Chaemsaihong P, Bosco M, Sukjai M et al. (2022, Feb). Preeclampsia and eclampsia: the conceptual evolution of a syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 226(2S): S786–S803. doi: 10.1016/j.ajog.2021.12.001. PMID: 35177220; PMCID: PMC8941666.
16. Fan F, Duan Y, Yang F, Trexler C, Wang H, Huang L et al. (2020, Feb). Deletion of heat shock protein 60 in adult mouse cardiomyocytes perturbs mitochondrial protein homeostasis and causes heart failure. *Cell Death Differ.* 27(2): 587–600. Epub 2019 Jun 17. doi: 10.1038/s41418-019-0374-x. PMID: 31209364; PMCID: PMC7205885.
17. Frostegård J, Lemne C, Andersson B, van der Zee R, Kiessling R, de Faire U. (1997, Jan). Association of serum antibodies to heat-shock protein 65 with borderline hypertension. *Hypertension.* 29; 1 Pt 1: 40–44. doi: 10.1161/01.hyp.29.1.40. PMID: 9039077.
18. George EM. (2014, Dec 1). New approaches for managing preeclampsia: clues from clinical and basic research. *Clin Ther.* 36(12): 1873–1881. Epub 2014 Nov 20. doi: 10.1016/j.clinthera.2014.09.023. PMID: 25450475; PMCID: PMC4268345.
19. George EM. (2017, Feb 1). The disease of theories: unravelling the mechanisms of pre-eclampsia. *Biochem (Lond).* 39(1): 22–25. https://doi.org/10.1042/BIO03901022.
20. Grundtman C, Kreutmayer SB, Almanzar G, Wick MC, Wick G. (2011, May). Heat shock protein 60 and immune

- inflammatory responses in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 31(5): 960–968. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.217877. PMID: 21508342; PMCID: PMC3212728.
21. Gundagurti B, Dasari P, Singh R. (2021, Nov 17). Association of *Chlamydomonas pneumoniae* infection and hypertension during pregnancy – A case control study. *Clin Exp Hypertens.* 43(8): 793–799. Epub 2021 Aug 25. doi: 10.1080/10641963.2021.1969661. PMID: 34433341.
 22. Gundagurti B, Dasari P, Singh R. (2021, Nov 17). Association of *Chlamydomonas pneumoniae* infection and hypertension during pregnancy – A case control study. *Clin Exp Hypertens.* 43(8): 793–799. Epub 2021 Aug 25. doi: 10.1080/10641963.2021.1969661. PMID: 34433341.
 23. Horváth L, Cervenak L, Oroszlán M, Prohászka Z, Uray K, Hudecz F et al. (2002, Mar 1). Antibodies against different epitopes of heat-shock protein 60 in children with type 1 diabetes mellitus. *Immunol Lett.* 80(3): 155–162. doi: 10.1016/s0165-2478(01)00336-4. PMID: 11803047.
 24. Hovsieiev DO, Pohribna AP, Pohribnyi PV, Martych AM, Berestoviy VO, Sokol IV. (2023). Test-systema imunofermentna dlia vyznachennia rivnia imunoglobuliniv klasu G v syrovatkakh krove liudyny do antyhenu eukariotnoho bilka HSP60. Patent na korysnu model No. 152536 vid 08.03.2023. [Говсеєв ДО, Погрибна АП, Погрибний ПВ, Мартич АМ, Берестовий ВО, Сокол ІВ. (2023). Тест-система імуноферментна для визначення рівня імуноглобулінів класу G в сироватках крові людини до антигену еукаріотного білка HSP60. Патент на корисну модель № 152536 від 08.03.2023].
 25. Hovsieiev DO, Pohribna AP, Pohribnyi PV, Martych AM, Berestoviy VO, Sokol IV. (2023). Test-systemaimunofermentna dlia vyznachennia rivnia imunoglobuliniv klasu G v syrovatkakh krove liudyny do antyhenu prokariotnoho bilka GroEL. Patent na korysnu model No. 152535 vid 08.03.2023. [Говсеєв ДО, Погрибна АП, Погрибний ПВ, Мартич АМ, Берестовий ВО, Сокол ІВ. (2023). Тест-система імуноферментна для визначення рівня імуноглобулінів класу G в сироватках крові людини до антигену прокаріотного білка GroEL. Патент на корисну модель № 152535 від 08.03.2023].
 26. Hromadnikova I, Dvorakova L, Kotlabova K, Kestlerova A, Hympanova L, Novotna V et al. (2015, Mar). Assessment of placental and maternal stress responses in patients with pregnancy related complications via monitoring of heat shock protein mRNA levels. *Mol Biol Rep.* 42(3): 625–637. Epub 2014 Oct 31. doi: 10.1007/s11033-014-3808-z. PMID: 25359312.
 27. Hu C, Yang J, Qi Z, Wu H, Wang B, Zou F et al. (2022, Aug 2). Heat shock proteins: Biological functions, pathological roles, and therapeutic opportunities. *MedComm* (2020). 3(3): e161. doi: 10.1002/mco2.161. PMID: 35928554; PMCID: PMC9345296.
 28. Ishida R, Okamoto T, Motojima F, Kubota H, Takahashi H, Tanabe M et al. (2018, Feb 6). Physicochemical Properties of the Mammalian Molecular Chaperone HSP60. *Int J Mol Sci.* 19(2): 489. doi: 10.3390/ijms19020489. PMID: 29415503; PMCID: PMC5855711.
 29. Jakovac H. (2020, Oct 1). COVID-19 and hypertension: is the HSP60 culprit for the severe course and worse outcome? *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 319(4): H793–H796. Epub 2020 Sep 4. doi: 10.1152/ajpheart.00506.2020. PMID: 32886002; PMCID: PMC7516379.
 30. Jung E, Romero R, Yeo L, Gomez-Lopez N, Chaemsaitong P, Jaovisidha A et al. (2022, Feb). The etiology of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 226(2S): S844–S866. doi: 10.1016/j.ajog.2021.11.1356. PMID: 35177222; PMCID: PMC8988238.
 31. Junho CVC, Azevedo CAB, da Cunha RS, de Yurre AR, Medei E, Stingham AEM, Carneiro-Ramos MS. (2021, Jul 30). Heat Shock Proteins: Connectors between Heart and Kidney. *Cells.* 10(8): 1939. doi: 10.3390/cells10081939. PMID: 34440708; PMCID: PMC8391307.
 32. Kampinga HH, Hageman J, Vos MJ, Kubota H, Tanguay RM, Bruford EA et al. (2009, Jan). Guidelines for the nomenclature of the human heat shock proteins. *Cell Stress Chaperones.* 14(1): 105–111. Epub 2008 Jul 29. doi: 10.1007/s12192-008-0068-7. PMID: 18663603; PMCID: PMC2673902.
 33. Kervinen H, Huittinen T, Vaarala O, Leinonen M, Saikku P, Manninen V, Mänttari M. (2003, Aug). Antibodies to human heat shock protein 60, hypertension and dyslipidemia. A study of joint effects on coronary risk. *Atherosclerosis.* 169(2): 339–344. doi: 10.1016/s00219150(03)00229-6. PMID: 12921987.
 34. Kimura T, Tse K, Sette A, Ley K. (2015, May). Vaccination to modulate atherosclerosis. *Autoimmunity.* 48(3): 152–160. Epub 2015 Feb 16. doi: 10.3109/08916934.2014.1003641. PMID: 25683179; PMCID: PMC4429861.
 35. Krishnan-Sivadosh I, Mijares-Rojas IA, Villarreal-Leal RA, Torre-Amione G, Knowlton AA, Guerrero-Beltrán CE. (2021, Jan). Heat shock protein 60 and cardiovascular diseases: An intricate love-hate story. *Med Res Rev.* 41(1): 29–71. Epub 2020 Aug 17. doi: 10.1002/med.21723. PMID: 32808366; PMCID: PMC9290735.
 36. Kumar S, O'Malley J, Chaudhary AK, Inigo JR, Yadav N, Kumar R, Chandra D. (2019, Nov). Hsp60 and IL-8 axis promotes apoptosis resistance in cancer. *Br J Cancer.* 121(11): 934–943. Epub 2019 Nov 1. doi: 10.1038/s41416-019-0617-0. PMID: 31673102; PMCID: PMC6889399.
 37. Landstein D, Ulmansky R, Naparstek Y. (2015, Oct 20). HSP60: a double edge sword in autoimmunity. *Oncotarget.* 6(32): 32299–32300. doi: 10.18632/oncotarget.5869. PMID: 26431161; PMCID: PMC4741687.
 38. Le QA, Akhter R, Coulton KM, Vo NTN, Duong LTY, Nong HV et al. (2022, Dec). Periodontitis and Preeclampsia in Pregnancy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Matern Child Health J.* 26(12): 2419–2443. Epub 2022 Oct 8. doi: 10.1007/s10995-022-03556-6. PMID: 36209308; PMCID: PMC9747857.
 39. Liu D, Han X, Zhang Z, Tse G, Shao Q, Liu T. (2022, Dec 30). Role of Heat Shock Proteins in Atrial Fibrillation: From Molecular Mechanisms to Diagnostic and Therapeutic Opportunities. *Cells.* 12(1): 151. doi: 10.3390/cells12010151. PMID: 36611952; PMCID: PMC9818491.
 40. Malik JA, Lone R. (2021, Oct). Heat shock proteins with an emphasis on HSP 60. *Mol Biol Rep.* 48(10): 6959–6969. Epub 2021 Sep 8. doi: 10.1007/s11033-021-06676-4. PMID: 34498161.
 41. McClung DM, Kalusche WJ, Jones KE, Ryan MJ, Taylor EB. (2021, Feb). Hypertension and endothelial dysfunction in the pristane model of systemic lupus erythematosus. *Physiol Rep.* 9(3): e14734. doi: 10.14814/phy2.14734. PMID: 33527772; PMCID: PMC7851437.
 42. Molvarec A, Derzsy Z, Kocsis J, Boze T, Nagy B, Balogh K et al. (2009, Sep). Circulating anti-heat-shock-protein antibodies in normal pregnancy and preeclampsia. *Cell Stress Chaperones.* 14(5): 491–498. Epub 2009 Feb 11. doi: 10.1007/s12192-009-0102-4. PMID: 19205928; PMCID: PMC2728282.
 43. Monreal-Flores J, Espinosa-García MT, García-Regalado A, Arechavaleta-Velasco F, Martínez F. (2017, Jun). The heat shock protein 60 promotes progesterone synthesis in mitochondria of JEG-3 cells. *Reprod Biol.* 17(2): 154–161. Epub 2017 Apr 20. doi: 10.1016/j.repbio.2017.04.001. PMID: 28434777.
 44. Mukherjee I, Singh S, Karmakar A, Kashyap N, Mridha AR, Sharma JB et al. (2023, Feb). New immune horizons in therapeutics and diagnostic approaches to Preeclampsia. *Am J Reprod Immunol.* 89(2): e13670. Epub 2023 Jan 2. doi: 10.1111/aji.13670. PMID: 36565013.

45. Netyazhenko VZ, Bozhko LI, Gidzinska IM, Volobueva ZV, Klymenko LV, Korzh OM et al. (2017, Aug). Evidence-based clinical guideline Arterial hypertension. State expert center Ministry of health of Ukraine. Electronic resource. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2019/11/kn_artergipert.pdf.
46. Nourollahpour Shiadeh M, Behboodi Moghadam Z, Adam I, Saber V, Bagheri M, Rostami A. (2017, Oct). Human infectious diseases and risk of preeclampsia: an updated review of the literature. *Infection*. 45(5): 589–600. Epub 2017 Jun 2. doi: 10.1007/s15010-017-1031-2. PMID: 28577241.
47. Olvera-Sanchez S, Espinosa-Garcia MT, Monreal J, Flores-Herrera O, Martinez F. (2011, Mar). Mitochondrial heat shock protein participates in placental steroidogenesis. *Placenta*. 32(3): 222–229. Epub 2011 Jan 12. doi: 10.1016/j.placenta.2010.12.018. PMID: 21232789.
48. Patnaik S, Nathan S, Kar B, Gregoric ID, Li YP. (2023, May 27). The Role of Extracellular Heat Shock Proteins in Cardiovascular Diseases. *Biomedicines*. 11(6): 1557. doi: 10.3390/biomedicines11061557. PMID: 37371652; PMCID: PMC10295776.
49. Peracoli JC, Bannwart-Castro CF, Giorgi VS, Weel IC, Romao M, Witkin SS et al. (2012, Jul). PP061. The role of heat shock protein 60 and 70 in early- and late-onset preeclampsia differentiation. *Pregnancy Hypertens*. 2(3): 275. Epub 2012 Jun 13. doi: 10.1016/j.preghy.2012.04.172. PMID: 26105384.
50. Pitz Jacobsen D, Fjeldstad HE, Johnsen GM, Fosheim IK, Moe K, Alnæs-Katjavivi P et al. (2021, Dec 14). Acute Atherosclerosis Lesions at the Fetal-Maternal Border: Current Knowledge and Implications for Maternal Cardiovascular Health. *Front Immunol*. 12: 791606. doi: 10.3389/fimmu.2021.791606. PMID: 34970270; PMCID: PMC8712939.
51. Pockley AG, De Faire U, Kiessling R, Lemne C, Thulin T, Frostegård J. (2002, Sep). Circulating heat shock protein and heat shock protein antibody levels in established hypertension. *J Hypertens*. 20(9): 1815–1820. doi: 10.1097/00004872-200209000-00027. PMID: 12195124.
52. Popel O, Govsiev D. (2023). What is in common between preeclampsia, HSP70 and medieval headwear? Part I. Serum HSP70 in preeclampsia: systematic review and meta-analysis. *Reproductive health of woman*. 7: 34–48. <https://doi.org/10.30841/2708-8731.7.2023.292599>.
53. Popel O, Govsiev D. (2024). What is in common between preeclampsia, HSP70 and medieval headwear? Part II. Serum HSP70 in superimposed preeclampsia: original study. *Reproductive health of woman*. (1).
54. Robellada-Zárate CM, Luna-Palacios JE, Caballero CAZ, Acuña-González JP, Lara-Pereyra I, González-Azpeitia DI et al. (2023, May). First-trimester plasma extracellular heat shock proteins levels and risk of preeclampsia. *J Cell Mol Med*. 27(9): 1206–1213. Epub 2023 Mar 31. doi: 10.1111/jcmm.17674. PMID: 37002651; PMCID: PMC10148059.
55. Rodríguez-Iturbe B, Johnson RJ. (2018, Mar 1). Heat shock proteins and cardiovascular disease. *Physiol Int*. 105(1): 19–37. doi: 10.1556/2060.105.2018.1.4. PMID: 29602292.
56. Sadov'yak ID, Artyomenko VV, Dubossarska YO, Zhilka NY, Zhuk SI, Kaminsky VV et al. (2021, Jan 24). Evidence-based clinical guideline. Hypertensive disorders in pregnant women. State expert center Ministry of health of Ukraine. Electronic resource. URL: https://www.dec.gov.ua/wp-content/uploads/2022/01/2022_151_kn_giprozlvagitn.pdf.
57. Saha A, Ahmed S. (2023). The Link Between Heat Shock Proteins, Renin-Angiotensin System, and the Coagulation Cascade in the Pathogenesis of the Coronavirus-19 Disease. *Adv Exp Med Biol*. 1409: 161–171. doi: 10.1007/5584_2022_735. PMID: 35882774.
58. Veres A, Szamosi T, Ablonczy M, Szamosi T Jr, Singh M, Karádi I et al. (2002, Jun). Complement activating antibodies against the human 60 kDa heat shock protein as a new independent family risk factor of coronary heart disease. *Eur J Clin Invest*. 32(6): 405–410. doi: 10.1046/j.1365-2362.2002.01007.x. PMID: 12059985.
59. Wick C. (2016, Mar). Tolerization against atherosclerosis using heat shock protein 60. *Cell Stress Chaperones*. 21(2): 201–211. Epub 2015 Nov 17. doi: 10.1007/s12192-015-0659-z. PMID: 26577462; PMCID: PMC4786533.
60. Wick G, Jakic B, Buszko M, Wick MC, Grundtman C. (2014, Sep). The role of heat shock proteins in atherosclerosis. *Nat Rev Cardiol*. 11(9): 516–529. Epub 2014 Jul 15. doi: 10.1038/nrcardio.2014.91. PMID: 25027488.
61. Yakovenko LF, Smalyuk YV, Kapustyan LM, Chornyy SA, Pogrebnyaya AP, Granich VN et al. (2015, Apr-Jun). ANTI-Hsp60 antibodies in arterial hypertension diferent degree of severity. *Lik Sprava*. (3–4): 43–52. PMID: 26827438.
62. Yan L, Jin Y, Hang H, Yan B. (2018, Sep). The association between urinary tract infection during pregnancy and preeclampsia: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 97(36): e12192. doi: 10.1097/MD.00000000000012192. PMID: 30200124; PMCID: PMC6133609.
63. Zhang X, Yu W. (2022, Aug 5). Heat shock proteins and viral infection. *Front Immunol*. 13: 947789. doi: 10.3389/fimmu.2022.947789. PMID: 35990630; PMCID: PMC9389079.
64. Zininga T, Ramatsui L, Shonhai A. (2018, Nov 1). Heat Shock Proteins as Immunomodulators. *Molecules*. 23(11): 2846. doi: 10.3390/molecules23112846. PMID: 30388847; PMCID: PMC6278532.
65. Zonnar S, Saeedy SAG, Nemati F, Motamedi MJ, Raespour H, Amani J. (2022, Jan). Decrescent role of recombinant HSP60 antibody against atherosclerosis in high-cholesterol diet immunized rabbits. *Iran J Basic Med Sci*. 25(1): 32–38. doi: 10.22038/IJBMS.2021.56382.12580. PMID: 35656453; PMCID: PMC9118271.

Відомості про авторів:

Попель Ольга Казимирівна — аспірант каф. акушерства, гінекології та неонатології післядипломної освіти НМУ ім. О.О. Богомольця.

Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 17; тел.: +38 (044) 331-36-90. <https://orcid.org/0000-0002-3518-9814>.

Говсєв Дмитро Олександрович — д.мед.н., проф., зав. каф. акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця. Адреса: м. Київ, бульвар Т. Шевченка, 17; тел.: +38 (044) 331-36-90. <https://orcid.org/0000-0001-9669-0218>.

Стаття надійшла до редакції 20.11.2023 р.; прийнята до друку 08.02.2024 р.