

**РОЛЬ БЕЛКА ТЕПЛООВОГО ШОКА *HSP70*
В РАЗВИТИИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ
(обзор литературы)**

A.V. NAUMOV*, T.V. PROKOFIEVA*, O.S. POLUNINA*, L.V. SAROYANTS**

* *ФГБОУ ВО Астраханский ГМУ Минздрава России,*

ул. Бакинская, д. 121, г. Астрахань, 414000, Россия, e-mail: agma@astranet.ru

** *ФГБУ «Научно-исследовательский институт по изучению лепры» Минздрава России,
пр-д Николая Островского, г. Астрахань, 414057, Россия, e-mail: luda_saroyants@mail.ru*

Аннотация. Сердечно-сосудистые заболевания продолжают оставаться одной из важнейших причин ранней инвалидизации и смертности населения экономически развитых стран. Наиболее грозными проявлениями патологии сердца и сосудов является инфаркт миокарда. Несмотря на кажущуюся простоту верификации инфаркта миокарда, существует ряд ситуаций, когда традиционные диагностические критерии не дают своевременной исчерпывающей информации. Это делает актуальным поиск информативных маркеров, которые позволят диагностировать острую коронарную патологию в максимально ранние сроки, а также помогут прогнозировать тяжесть и характер течения, развитие осложнений и исход заболевания. В последние десятилетия появилась информация, что в качестве таких маркеров могут использоваться белки теплового шока. Установление патогенетической роли белков теплового шока при заболеваниях сердца, выявление закономерностей изменения их при инфаркте миокарда и возможных связей с характером течения инфаркта миокарда являются актуальными задачами медико-биологической науки. В данном обзоре приведены факты об открытии белков теплового шока, их видах, о выявленной роли в организме. Проанализированы результаты изучения данной группы белков при различных заболеваниях сердечно-сосудистой системы и при атеросклеротическом процессе.

Ключевые слова: сердечно-сосудистая патология, инфаркт миокарда, белки теплового шока.

**ROLE OF HEAT SHOCK PROTEIN *HSP70* IN THE DEVELOPMENT
OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY
(literature review)**

A.V. NAUMOV*, T.V. PROKOFIEVA*, O.S. POLUNINA*, L.V. SAROYANTS**

* *Astrakhan State Medical University of the Ministry of Health of Russia,*

Bainskaya Str., 121, Astrakhan, 414000, Russia, e-mail: agma@astranet.ru

** *Leprosy Research Institute, Ministry of Health of Russia,
Nikolay Ostrovsky H., Astrakhan, 414057, Russia, e-mail: luda_saroyants@mail.ru*

Abstract. Cardiovascular diseases continue to be one of the most important causes of early disability and mortality in economically developed countries. The most dangerous manifestations of heart and vascular pathology are myocardial infarction. Despite the apparent simplicity of verification of myocardial infarction, there are a number of situations when traditional diagnostic criteria do not provide timely and comprehensive information. This actualizes the search for informative markers that will allow diagnosing acute coronary pathology as early as possible, and will also help predict the severity and nature of the course, the development of complications and the outcome of the disease. In recent decades, information has appeared that heat shock proteins can be used as such markers. Establishing the pathogenetic role of heat shock proteins in heart diseases, identifying patterns of their changes in myocardial infarction and possible connections with the nature of the course of myocardial infarction are urgent tasks of medical and biological science. This review provides facts about the discovery of heat shock proteins, their types, and their role in the body. The results of studying this group of proteins in various diseases of the cardiovascular system and in the atherosclerotic process are analyzed.

Keywords: cardiovascular pathology, myocardial infarction, heat shock proteins.

Сердечно-сосудистые заболевания занимают лидирующие позиции в общемировой статистике причин смертности населения. Несмотря на существенные статистические различия между странами, в среднем ИБС является причиной 1,8 млн. смертей каждый год и составляет 20% от всех летальных исходов в Европе. Наиболее опасным из острых проявлений ИБС является *инфаркт миокарда* (ИМ). Настораживает тенденция более частой регистрации ИМ с подъемом сегмента *ST* среди молодого населения [5].

Белки теплового шока при сердечно-сосудистой патологии. Несмотря на кажущуюся простоту верификации ИМ, существует ряд ситуаций, когда традиционные диагностические критерии не дают своевременной исчерпывающей информации. Это делает актуальным поиск информативных маркеров, которые позволят диагностировать острую коронарную патологию в максимально ранние сроки, а также помогут прогнозировать тяжесть и характер течения заболевания, развитие осложнений и конечный исход.

В последние десятилетия появилась информация, что в качестве таких маркеров могут использоваться *белки теплового шока* (БТШ). Это группа внутриклеточных белков с одновременной внеклеточной экспрессией. БТШ функционируют как молекулярные шапероны (от англ. *chaperone* – сопровождать), выполняя свою функцию только в связанном с другими молекулами состоянии, направляют новообразованные полипептиды через стадии складывания / разворачивания для достижения правильной функциональной конфигурации. Основная роль БТШ заключается в защите клеточных функций путем предотвращения необратимого повреждения белка, восстановления денатурированных белков и облегчения молекулярного трафика через внутриклеточные пути. Они являются важными участниками клеточного гомеостаза и передачи сигнала. В иммунном ответе БТШ участвуют в сохранении и внутриклеточном переносе антигенных пептидов к основному комплексу гистосовместимости в антигенпрезентирующих клетках, экспрессии *toll-подобных рецепторов (TLR)*, молекул адгезии и продукции провоспалительных цитокинов [20]. Являясь иммунодоминантными молекулами, БТШ стимулируют как естественную, так и обусловленную патологией иммунную реактивность. Последнее может быть следствием молекулярной мимикрии, генерирующей перекрестную реактивность между БТШ человека и БТШ инфекционных агентов. Аутоиммунная реактивность, управляемая БТШ, также может быть результатом усиления иммунного ответа на пептиды, образующиеся при повреждении клеток [4].

Впервые о семействе БТШ заговорили в 1962 году, когда *Feruccio Ritossa* обнаружил отечность хромосом слюны у дрозофилы и изменения в экспрессии генов в ответ на нагревание [4, 21]. В 1974 году было показано повышение экспрессии генов, кодирующих указанные белки у дрозофилы после действия на мух стрессорных факторов, таких как тепловой шок. Они были названы белками теплового шока, или *HSP* (от англ., *heat shock proteins*). Последующие исследования показали, что не только гипертермия активирует эти белки. Аналогичными триггерами могут являться гипоксия, ишемия, реперфузия, энергодефицит, физическое растяжение, ацидоз, образование реактивных кислородных радикалов, то есть практически любые воздействия, инициирующие клеточный стресс. В условиях стресса общий синтез белка снижается, а синтез *HSP* увеличивается за счет выхода его из поврежденных в результате стресса прерибосом в цитоплазму [7, 12].

БТШ представляют собой один из самых древних и консервативных белков в прокариотических и эукариотических клетках. Они имеют высокую межвидовую гомологию и конституционально экспрессируются в большинстве клеток. БТШ распределены в цитоплазме, ядре, эндоплазматической сети и митохондриях. В физиологических условиях это семейство белков составляет 5-10% от общего содержания белка в клетках, при стрессе же количество БТШ может увеличиваться до 15%. Сверхэкспрессия БТШ во время стресса была продемонстрирована у всех исследованных видов, включая водные кораллы, пустынных муравьев, растения, бактерии и млекопитающих [1, 4].

БТШ сгруппированы в различные семейства в соответствии с их молекулярным весом: а именно, семейства 110, 90, 70, 60, 40 кДа и низкомолекулярные (15-30 кДа). Хотя общей функцией всех подгрупп является клеточная стресспротекция, тканеспецифичность, их отдельные функции различны [4].

Патофизиологическая роль белков теплового шока HSP 70 в развитии сердечно-сосудистых заболеваний. Установлено, что у людей БТШ участвуют в патогенезе большого числа заболеваний [1, 2, 6], в том числе и сердечно-сосудистых [29, 30]. Наиболее репрезентативными при сердечно-сосудистой патологии являются такие представители белков теплового шока, как *HSP70*. Члены семейства *HSP70* способствуют репарации ДНК, участвуют в патогенезе атеросклероза и в качестве аутоантигена - в патогенезе гипертонии.

Основным фактором, вызывающим экспрессию *HSP70*, является ишемия. Есть данные об участии *HSP70* в процессах воспаления. Противовоспалительная активность, возможно, достигается посредством подавления *NFκB HSP70* [27].

В ряде исследований показано, что кратковременная ишемия, индуцирующая накопление в сердце *HSP70*, значительно повышает устойчивость миокарда к последующей длительной ишемии, что, возможно, лежит в основе адаптации миокарда к повреждениям. В модели на животных была показана обратная корреляция между уровнем *HSP70* и размером инфаркта. Кроме того, повышенная экспрессия *HSP70* улучшала восстановление после ишемии на модели трансгенных мышей.

Несмотря на благотворное влияние на клетки миокарда, получены данные, что чрезмерно высокие концентрации внеклеточного *HSP70* могут увеличить риск фибрилляции предсердий и смертности после операции на сердце [22].

Было обнаружено, что внутриклеточный *HSP70* обеспечивает защиту от любого из множества стрессов, предотвращая повреждение клеток и тканей [4], в то время как внеклеточный плазменный *HSP70* (*eHSP70*) оказывает защитное или вредное воздействие на сердечно-сосудистые события [3, 18, 28]. Циркулирующий экзогенный *HSP70* увеличивает выживаемость стрессированных клеток гладких мышц артерий в культуре посредством связывания клеточной поверхности и защищает клетки от апоптоза [14].

Некоторые исследования показали, что повышение уровня *HSP70* сопряжено с низким риском сердечно-сосудистых заболеваний, из чего логично следует вывод о протективной роли данного семейства белков относительно состояния сердечно-сосудистой системы [18, 29]. По мнению ряда исследователей, защита миокарда обусловлена повышением устойчивости к воздействию гипоксии под влиянием экспрессии *HSP70*. В дополнение к уменьшению площади инфаркта, увеличение экспрессии *HSP70* сопровождается оптимизацией реперфузии при ишемическом повреждении. В исследованиях показано, что активация *HSP70* перед кардиоплегической ишемией улучшает восстановление систолической и коронарной эндотелиальной функции [17].

Результаты других исследований диаметрально противоположны и демонстрируют, что *eHSP70* может играть важную роль в патогенезе и прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний [10, 28]. Стрессорное воздействие может сверхэкспрессировать *HSP70* в сердце. *Wei Y.* и соавт. обосновали, что экспрессия *HSP70* часто увеличивается в кардиомиоцитах вследствие аритмогенной, ишемической или дилатационной кардиомиопатии [24]. По-видимому, инфарктное сердце имеет меньшую производственную мощность *HSP70*, что может быть тесно связано с его функциональным ухудшением и способностью переносить дальнейшие повреждения [10].

В ряде исследований приводятся коррелятивные взаимосвязи между *HSP70* и традиционными маркерами повреждения, такими как трансаминазы и билирубин, у пациентов с сердечной недостаточностью. Это наводит на мысль о возможности использования *HSP70* в качестве диагностического и/или прогностического биомаркера сердечных заболеваний [12].

Роль БТШ70 в атеросклеротическом процессе. Сообщения о роли *HSP70* в развитии и прогрессировании атеросклероза противоречивы. Ряд авторов считает, что сверхэкспрессию данного белка, обнаруживаемого, в том числе, в атеросклеротических бляшках, можно считать маркером прогрессирования процесса. *Xie F. et al.* (2016) было показано, что экзогенный *HSP70* вызывает избыточную экспрессию молекул адгезии в мононуклеарных клетках периферической крови. Эти результаты, а также обнаружение прямой корреляции между уровнем *HSP70* и клинической выраженностью атеросклеротического процесса, позволяют предположить, что *HSP70* способствует прогрессированию атеросклероза [25].

Ghayour-Mobarhan M. et al. в своей работе пришли к выводу, что титры анти-*HSP60*, анти-*HSP65* и анти-*HSP70* значительно выше у пациентов с дислипидемией. Эти данные указывают на связь между компонентами питания и иммунным ответом на БТШ у субъектов с дислипидемией [25].

В исследовании, посвященном изучению *HSP70* в аорте человека, оценивалось его распределение с помощью программного обеспечения для иммуногистохимии и анализа видеоизображений, а также определялся уровень *HSP70* методом вестерн-блоттинга. Это исследование показало гомогенную картину окрашивания *HSP70* в «нормальных» областях, но неоднородную картину в зонах атеросклероза. Анализ изображений показал, что чем более выражен атеросклеротический процесс, тем больше изменено окрашивание БТШ70, но вестерн-блоттинг не показал различий в общем содержании с прогрессированием бляшек. Предполагается, что гетерогенная картина распределения БТШ в атеросклеротических поражениях может быть связана с переходом *HSP70* из поврежденных клеток в бляшку [13].

При прогрессирующих атеросклеротических поражениях *HSP70* сверхэкспрессируется в нескольких типах клеток, включая моноциты, макрофаги, дендритные клетки и клетки гладких мышц. В ранних атеросклеротических поражениях, однако, только дендритные клетки, которые являются ключевыми клетками в иммунном ответе, сверхэкспрессируют *HSP70* [7]. Интересно, что *HSP70*, которые обычно являются внутриклеточными, также были обнаружены в растворимой форме в сыворотке вместе со специфическими антителами против *HSP70*, и некоторые исследования предполагают корреляцию между уровнями этих антител и тяжестью атеросклероза [19].

БТШ70 и ИБС. В нескольких исследованиях изучалась связь между уровнями *HSP70* и риском развития ИБС. Так, *Zhu et al.* сообщали, что уровни *HSP70* были выше у пациентов без ИБС, чем у пациентов с ИБС и обратно пропорциональны степени атеросклероза. В этом исследовании случаи были определены как наличие стеноза сосудов $\geq 50\%$, а в контрольные группы были включены пациенты с болью в груди [30]. Некоторые исследования также показали, что повышение уровня *HSP70* было связано с низким риском сердечно-сосудистых заболеваний [18].

В то же время в исследовании *Zhang X. et al.* было продемонстрировано, что уровни *HSP70* у пациентов с ИБС, острым коронарным синдромом (ОКС) и стабильной стенокардией (3,54, 3,77 и 2,26 нг/мл соответственно) были статистически выше, чем в контроле (1,76 нг / мл), а уровни *HSP70* были значительно выше при ОКС по сравнению со стенокардией. После корректировки традиционных фак-

торов риска ИБС с помощью множественного регрессионного анализа было показано, что повышенный уровень *HSP70* был ассоциирован с более чем с пятикратным увеличением риска ОКС по сравнению с субъектами с низкими уровнями *HSP70*. Уровни *HSP70* в день поступления и на вторые сутки были значительно выше по сравнению с уровнями в последующие дни при ИМ. Авторами был сделан вывод, что при повышении уровня *HSP70* повышается риск и тяжесть ОКС. Возможно, что высвобождение растворимого *HSP70* в кровоток выше при разрыве нестабильной бляшки и острых явлениях, например, после ИМ, а не при стабильной бляшке [28].

Кроме того, при обследовании 3415 пациентов с ИБС, перенесших катетеризацию сердца, повышенные уровни *HSP70* коррелировали с повышенным риском сердечной смерти [11]. В другом наблюдательном исследовании концентрация *HSP70* в сыворотке была значительно выше у пациентов, обратившихся к коронарной ангиографии, но без признаков ИБС. Это также поддерживает предположение, что БТШ влияют на прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний [26].

Dybdahl B. et al. продемонстрировали повышенные концентрации *HSP70* в сыворотке крови у пациентов с ИМ по сравнению с больными стенокардией. Пиковые концентрации *HSP70* в сыворотке крови коррелировали как с маркерами некроза миокарда, так и с провоспалительными маркерами. Наконец, у пациентов с ИМ концентрация *HSP70* в сыворотке крови повышалась и снижалась быстрее, чем другие маркеры некроза миокарда. Можно предположить, что концентрация *HSP70* в сыворотке крови при ИМ, скорее всего, отражает концентрацию *HSP70* в сердце. Пациенты с более высокой концентрацией *HSP70* в сыворотке крови имели более низкие фракции выброса левого желудочка в первые сутки после развития ИМ, что косвенно подтверждает предположение, что концентрация *HSP70* связана с размером инфаркта. Помимо возможного системного эффекта, *HSP70* может играть важную роль локально в сердце, не только как шаперон, но и как сигнальная молекула, и может быть предложен в качестве дополнительного маркера повреждения миокарда [10].

Кроме своей известной функции во внутриклеточных процессах, *HSP70* может активировать иммунную систему и, таким образом, играть роль и в местных воспалительных реакциях после развития ИМ. Можно предположить, что при ИБС клетки миокарда находятся длительное время в стрессовом состоянии, следовательно, это способствует накоплению в кардиомиоцитах повреждающих белков, что приводит к увеличению синтеза шаперонов. Появление внеклеточного *HSP70*, играющего двойную роль – как шаперона и цитокина – является сигналом активации иммунного ответа с индукцией провоспалительных цитокинов, таких как, например, *IL-6* [18]. *IL-6* является хорошим индикатором активации цитокинового каскада, точно отражает воспалительный статус и стабилен, так как его период полураспада длиннее, чем у других провоспалительных цитокинов [17]. Сообщалось, что внеклеточный *HSP70* связывается со специфическими рецепторами (*CD14*, *CD91* и *Toll*-подобными рецепторами) на антигенпрезентирующих клетках и стимулирует выработку провоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли- α , интерлейкинов: (*IL-1\beta* и *IL-6*) [8].

Shin Y.O. et al. обнаружили, что кардиореабилитационная терапия и лечение статинами снижают титры антител к *HSP60* (на 3,79% и 10,00% соответственно) и к *HSP70* (на 5,74% и 3,45% соответственно) у пациентов с ИБС. Лечение статинами приводило к снижению только титров антител к *HSP70* (на 3,83%) [23].

Заключение. На фоне общемировой тенденции к омоложению контингента лиц с ИМ крайне актуально изучение и понимание патогенетических аспектов острой коронарной патологии на тонком биохимическом уровне. Существенный вклад в этот процесс может внести изучение роли белков теплового шока в процессах апоптоза и некроптоза кардиомиоцитов. Функциональное многообразие этого класса белков делает данный процесс непростым и многозадачным. Выявление закономерностей их изменения и возможных связей белков теплового шока с характером и тяжестью течения инфаркта миокарда являются актуальными задачами медико-биологической науки.

Литература

1. Иванова Н.М., Цыбиков Н.Н., Сормолатова И.Н., Цыбиков Н.Б., Иванов М.О. Шапероны как связующее звено между атопическим дерматитом и аллергическим ринитом // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019. №14 (2). С. 349–351.
2. Кабалык М.А. Клинико-патогенетическое значение белков теплового шока с массой 70 и 27 кДа при остеоартрите // Научно-практическая ревматология. 2017. №55 (2). С. 187–191.
3. Котова Ю.А., Зуйкова А.А., Пашков А.Н. Диагностическое значение белков теплового шока 70 при коронарном атеросклерозе // CardioСоматика. 2019. №3. С. 60–64
4. Никитин К.Д. Белки теплового шока: биологические функции и перспективы применения // Клиническая онкогематология. 2008. №2 (1). С. 126–130
5. Рекомендации ЕОК по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST 2017 // Российский кардиологический журнал. 2018. №25 (5). С. 103–158.

6. Хадарцев А.А., Терехов И.В., Бондарь С.С., Парфенюк В.К., Бондарь Н.В. Состояние антиоксидантной защиты в постклиническую фазу внебольничной пневмонии под влиянием низкоинтенсивного микроволнового излучения частотой 1 ГГц // Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание. 2017. №2. Публикация 2-14. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-2/2-14.pdf> (дата обращения: 19.05.2017). DOI: 10.12737/article_5922bc38b22895.03383980
7. Хадарцев А.А., Морозов В.Н., Ветрова Ю.В., Гуськова О.В. Неспецифические (синтоксические и кататоксические) механизмы адаптации к длительному воздействию холодого раздражителя // Вестник новых медицинских технологий. 2000. Т. VII, № 3–4. С. 100–105.
8. Asea A., Rehli M., Kabingu E., Boch J.A., Bare O., Auron P.E., Stevenson M.A., Calderwood S.K. Novel signal transduction pathway utilized by extracellular HSP70: role of toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4 // *J Biol Chem*. 2002. №277 (17). P. 15028–15034
9. Bobryshev Y.V., Lord R.S. Expression of heat shock protein-70 by dendritic cells in the arterial intima and its potential significance in atherogenesis // *J Vasc Surg*. 2002. №35 (2). P. 368–375
10. Dybdahl B., Slørdahl S.A., Waage A., Kierulf P., Espevik T., Sundan A. Myocardial ischaemia and the inflammatory response: release of heat shock protein 70 after myocardial infarction // *Heart* 2005. №91. P. 299–304.
11. Eapen D.J., Ghasemzadeh N., MacNamara J.P., Quyyumi A. The Evaluation of Novel Biomarkers and the Multiple Biomarker Approach in the Prediction of Cardiovascular Disease // *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2014. №8. P. 408.
12. Gombos T., Föhrécz Z., Pozsonyi Z., Jánoskúti L., Prohászka Z. Interaction of serum 70-kDa heat shock protein levels and HspA1B (+1267) gene polymorphism with disease severity in patients with chronic heart failure // *Cell Stress Chaperones*. 2008. №13 (2). P. 199–206.
13. Johnson A.D., Berberian P.A., Tytell M., Bond M.G. Atherosclerosis alters the localization of HSP70 in human and macaque aortas *Exp Mol Pathol*. 1993. №58 (3). P. 155–168
14. Kalmar B., Greensmith L. Induction of heat shock proteins for protection against oxidative stress // *Adv Drug Deliv Rev*. 2009 №61. P.310–318.
15. Millar L.N., Murrell G.A. Heat shock proteins in tendinopathy: novel molecular regulators // *Mediators Inflamm*. 2012. №436203 (2012).
16. Mosser D.D., Caron A.W., Bourget L., Meriin A.B., Sherman M.Y., Morimoto R.I., Massie B. The chaperone function of hsp70 is required for protection against stress-induced apoptosis // *Mol Cell Biol*. 2000. №20 (19). P. 7146–7159.
17. Nomura F., Aoki M., Forbess J.M., Mayer J.E. Myocardial self-preservative effect of heat shock protein 70 on an immature lamb heart // *Ann Thorac Surg*. 1999. №68 (5). P. 1736–1741.
18. Pockley A.G., Calderwood S.K., Multhoff G. The atheroprotective properties of Hsp70: a role for Hsp70-endothelial interactions? // *Cell Stress Chaperones* 2009. №14. C. 545–553.
19. Pockley A.G., Shepherd J., Corton J.M. Detection of heat shock protein 70 (Hsp70) and anti-Hsp70 antibodies in the serum of normal individuals *Immunol Invest*. 1998. № 27 (6). P. 367–377.
20. Powers E.T., Morimoto R.I., Dillin A., Kelly J.W., Balch W.E. Biological and chemical approaches to diseases of proteostasis deficiency // *Annu. Rev. Biochem*. 2009. №78. P. 959–991.
21. Ritossa F. A new puffing pattern induced by temperature and DNP in *Drosophila* // *Experientia* 1962. №18. P. 571–573.
22. Saban K.L., Hoppensteadt D., Bryant F.B., Devon H.A. Social determinants and heat shock protein-70 among african american and non-hispanic white women with atherosclerosis: a pilot study // *Biol Res Nurs*. 2013. №16 (3). P. 258–265.
23. Shin Y.O., Bae J.S., Lee J.B., Kim J.K., Kim Y.J., Kim C., Ahn J.K., Bang I.K., Lee B.K., Othman T., Min Y.K., Yang H.M. Effect of cardiac rehabilitation and statin treatment on anti-HSP antibody titers in patients with coronary artery disease after percutaneous coronary intervention // *Int Heart J*. 2006. №47. P. 671–682.
24. Wei Y.J., Huang Y.X., Shen Y., Cui C.J., Zhang X.L., Zhang H. Proteomic analysis reveals significant elevation of heat shock protein 70 in patients with chronic heart failure due to arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy // *Mol Cell Biochem*. 2009. № 332(1-2). P. 103–111.
25. Xie F., Zhan R., Yan L.C., Gong J.B., Zhao Y., Ma J., Qian L.J. Diet-induced elevation of circulating HSP70 may trigger cell adhesion and promote the development of atherosclerosis in rats // *Cell Stress Chaperones*. 2012. №21. P. 907–914.
26. Xu Q. Role of heat shock proteins in atherosclerosis // *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002. №22. P. 1547–1559.
27. Xu Q., Metzler B., Jahangiri M., Mandal K. Molecular chaperones and heat shock proteins in atherosclerosis // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2012. №302. P. 506–514.

28. Zhang X., Xu Z., Zhou L., Chen Y., He M., Cheng L., Hu F.B., Tanguay R.M., Wu T. Plasma levels of Hsp70 and anti-Hsp70 antibody predict risk of acute coronary syndrome // *Cell Stress Chaperones*. 2010. №15. P. 675–686.

29. Zhu J., Quyyumi A.A., Wu H., Csako G., Rott D., Zalles-Ganley A., Ogunmakinwa J., Halcox J.P., Epstein S.E. Increased serum levels of heat shock protein 70 are associated with low risk of coronary artery disease // *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003. №23. P. 1055–1059.

References

1. Ivanova NM, Cybikov NN, Sormolotova IN, Cybikov NB, Ivanov MO. SHaperony kak svyazuyushchee zveno mezhdu atopicheskim dermatitom i allergicheskim rinitom [chaperones as a link between atopie dermatitis and allergic rhinitis]. *Medicinskij vestnik Severnogo Kavkaza*, 2019;14 (2):349-51. Russian.

2. Kabalyk MA. Kliniko-patogeneticheskoe znachenie belkov teplovogo shoka s massoj 70 i 27 kDa pri osteoartrite [Clinical and pathogenetic significance of heat shock proteins with a mass of 70 and 27 kDa in osteoarthritis]. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2017;55 (2):187-91. Russian.

3. Kotova YUA, Zujkova AA, Pashkov AN. Diagnosticheskoe znachenie belkov teplovogo shoka 70 pri koronarnom ateroskleroze [diagnostic value of heat shock proteins 70 in coronary atherosclerosis]. *CardioSomatika*, 2019;3:60-4 Russian.

4. Nikitin KD. Belki teplovogo shoka: biologicheskie funkicii i perspektivy primeneniya [Heat shock proteins: biological functions and application prospects]. *Klinicheskaya onkogematologiya*. 2008;2 (1):126-30 Russian.

5. Rekomendacii EOK po vedeniyu pacientov s ostrym infarktomiokarda s pod'emom segmenta ST 2017 [EOC Guidelines for the management of patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction 2017]. *Rossijskij kardiologicheskij zhurnal*. 2018;25(5):103-58. Russian.

6. Hadarcev AA, Terehov IV, Bondar' SS, Parfenjuk VK, Bondar' NV. Sostojanie antioksidantnoj zashchity v postklinicheskuyu fazu vnebol'nicnoj pnevmonii pod vlijaniem niz-kointensivnogo mikrovolnovogo izlucheniya chastotoj 1 GGc [State of antioxidant protection in the postclinical phase of community-acquired pneumonia under the influence of low-intensity microwave radiation with a frequency of 1 GHz]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij. Jelektronnoe izdanie*. 2017 [cited 2017 May 19];2 [about 6 p.]. Russian. Available from: <http://www.medsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-2/2-14.pdf>. DOI: 10.12737/article_5922bc38b22895_03383980.

7. Hadarcev AA, Morozov VN, Vetrova JuV, Gus'kova OV. Nespecificicheskie (sintoksicheskie i katatoksicheskie) mehanizmy adaptacii k dlitel'nomu vozdejstvuju holodovogo razdrazhitelja [Non-specific (syntoxic and catatoxic) mechanisms of adaptation to prolonged exposure to cold stimuli]. *Vestnik novyh medicinskih tehnologij*. 2000;VII(3–4):100-5. Russian.

8. Asea A, Rehli M, Kabingu E, Boch JA, Bare O, Auron PE, Stevenson MA, Calderwood SK. Novel signal transduction pathway utilized by extracellular HSP70: role of toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4. *J Biol Chem*. 2002;277(17):15028-34

9. Bobryshev YV, Lord RS. Expression of heat shock protein-70 by dendritic cells in the arterial intima and its potential significance in atherogenesis. *J Vasc Surg*. 2002;35(2):368-75

10. Dybdahl B, Slørdahl SA, Waage A, Kierulf P, Espevik T, Sundan A. Myocardial ischaemia and the inflammatory response: release of heat shock protein 70 after myocardial infarction. *Heart* 2005;91:299-304.

11. Eapen DJ, Ghasemzadeh N, MacNamara JP, Quyyumi A. The Evaluation of Novel Biomarkers and the Multiple Biomarker Approach in the Prediction of Cardiovascular Disease. *Curr Cardiovasc Risk Rep*. 2014;8:408.

12. Gombos T, Föhréc Z, Pozsonyi Z, Jánoskúti L, Prohászka Z. Interaction of serum 70-kDa heat shock protein levels and HspA1B (+1267) gene polymorphism with disease severity in patients with chronic heart failure. *Cell Stress Chaperones*. 2008;13(2):199-206.

13. Johnson AD, Berberian PA, Tytell M, Bond MG. Atherosclerosis alters the localization of HSP70 in human and macaque aortas *Exp Mol Pathol*. 1993;58(3):155-68

14. Kalmar B, Greensmith L. Induction of heat shock proteins for protection against oxidative stress. *Adv Drug Deliv Rev*. 2009;61:310-8.

15. Millar LN, Murrell GA. Heat shock proteins in tendinopathy: novel molecular regulators. *Mediators Inflamm*. 2012;436203 (2012).

16. Mosser DD, Caron AW, Bourget L, Meriin AB, Sherman MY, Morimoto RI., Massie B. The chaperone function of hsp70 is required for protection against stress-induced apoptosis. *Mol Cell Biol*. 2000;20(19):7146-59.

17. Nomura F, Aoki M, Forbess JM, Mayer JE. Myocardial self-preservative effect of heat shock protein 70 on an immature lamb heart. *Ann Thorac Surg*. 1999;68(5):1736-41.

18. Pockley AG, Calderwood SK, Multhoff G. The atheroprotective properties of Hsp70: a role for Hsp70-endothelial interactions? *Cell Stress Chaperones* 2009;14:545-53.

19. Pockley AG, Shepherd J, Corton JM. Detection of heat shock protein 70 (Hsp70) and anti-Hsp70 antibodies in the serum of normal individuals Immunol Invest. 1998;27(6):367-77.
20. Powers ET, Morimoto RI, Dillin A, Kelly JW, Balch WE. Biological and chemical approaches to diseases of proteostasis deficiency. Annu. Rev. Biochem. 2009;78:959–91.
21. Ritossa F. A new puffing pattern induced by temperature and DNP in *Drosophila*. *Experientia* 1962;18:571-3.
22. Saban KL, Hoppensteadt D, Bryant FB, Devon HA. Social determinants and heat shock protein-70 among african american and non-hispanic white women with atherosclerosis: a pilot study. *Biol Res Nurs*. 2013;16 (3):258-65.
23. Shin YO, Bae JS, Lee JB, Kim JK, Kim YJ, Kim C, Ahn JK, Bang IK, Lee BK, Othman T, Min YK, Yang HM. Effect of cardiac rehabilitation and statin treatment on anti-HSP antibody titers in patients with coronary artery disease after percutaneous coronary intervention. *Int Heart J*. 2006;47:671-82.
24. Wei YJ, Huang YX, Shen Y, Cui CJ, Zhang XL, Zhang H. Proteomic analysis reveals significant elevation of heat shock protein 70 in patients with chronic heart failure due to arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy. *Mol Cell Biochem*. 2009;332(1-2):103-11.
25. Xie F, Zhan R, Yan LC, Gong JB, Zhao Y, Ma J, Qian LJ. Diet-induced elevation of circulating HSP70 may trigger cell adhesion and promote the development of atherosclerosis in rats. *Cell Stress Chaperones* 2012;21:907-14.
26. Xu Q. Role of heat shock proteins in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002;22:1547-9.
27. Xu Q, Metzler B, Jahangiri M, Mandal K. Molecular chaperones and heat shock proteins in atherosclerosis. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2012;302:506-14.
28. Zhang X, Xu Z, Zhou L, Chen Y, He M, Cheng L, Hu FB, Tanguay RM, Wu T. Plasma levels of Hsp70 and anti-Hsp70 antibody predict risk of acute coronary syndrome. *Cell Stress Chaperones* 2010;15:675-86.
29. Zhu J, Quyyumi AA, Wu H, Csako G, Rott D, Zalles-Ganley A, Ogunmakinwa J, Halcox JP, Epstein SE. Increased serum levels of heat shock protein 70 are associated with low risk of coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1055-9.

Библиографическая ссылка:

Наумов А.В., Прокофьева Т.В., Полунина О.С., Сароянц Л.В. Роль белка теплового шока *HSP70* в развитии сердечно-сосудистой патологии (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. Электронное периодическое издание. 2020. №6. Публикация 3-6. URL: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-6/3-6.pdf> (дата обращения: 16.12.2020). DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16760*

Bibliographic reference:

Naumov AV, Prokofieva TV, Polunina OS, Saroyants LV. Rol' belka teplovogo shoka HSP70 v razvitii serdechno-sosudistoj patologii (obzor literatury) [Role of heat shock protein *HSP70* in the development of cardiovascular pathology (literature review)]. *Journal of New Medical Technologies, e-edition*. 2020 [cited 2020 Dec 16];6 [about 7 p.]. Russian. Available from: <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-6/3-6.pdf>. DOI: 10.24411/2075-4094-2020-16760

* номера страниц смотреть после выхода полной версии журнала: URL: <http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2020-6/e2020-6.pdf>