

РОЛЬ БЕЛКА ТЕПЛОВОГО ШОКА 70 В ПАТОГЕНЕЗЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИИ

Ганковская Л.В.¹, Понасенко О.А.¹, Свитич О.А.^{1, 2}

¹ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

² ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова», Москва,
Россия

Резюме. Проблема изучения сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) на протяжении долгого времени остается чрезвычайно важной, и поэтому существует множество работ, в которых предлагают новые способы диагностики и терапии данной группы заболеваний. Большие возможности дает изучение молекулярных взаимодействий для более точного понимания патогенеза сердечно-сосудистой патологии. Множество исследований в последнее время посвящено поиску маркеров риска развития ССЗ с целью более точной и ранней диагностики. В данной работе проведен анализ последних литературных данных, посвященных роли белка теплового шока 70 (HSP70) в сердечно-сосудистой патологии. Рассматривается его участие в таких процессах, как артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз. В атерогенезе большую роль играют сывороточные белки теплового шока 70. Доказано, что у пациентов с большой концентрацией циркулирующих в крови молекул белков теплового шока наблюдались увеличенные значения толщины комплекса интима-медиа сонных артерий. Отмечена важная роль антител к циркулирующим HSP70. Найдена ассоциация высоких уровней данных антител с атеросклерозом у пациентов с артериальной гипертензией в анамнезе, с инфарктом миокарда. Низкие уровни анти-HSP70-антител наблюдаются у пациентов с острым коронарным синдромом. Это доказывает сложность механизма и двоякую роль антител против сывороточных белков теплового шока 70. Таким образом, антитела против белков теплового шока 70 могут оцениваться как протективный маркер, так же как и предикторный, что требует дальнейшего изучения вопроса, а сами молекулы HSP70 могут каким-либо образом участвовать в развитии сердечно-сосудистых патологий. Большое внимание уделено роли воспалительного процесса и механизмам врожденного иммунитета при ССЗ. Так как в настоящее время считается, что эндогенные сигналы опасности (Danger-associated molecular patterns – DAMPs) вовлечены в патогенез этих патологий в контексте модели «опасности/повреждения». Согласно этой модели, пусковым фактором является стрессовое воздействие, ведущее к высвобождению DAMPs и их связыванию с рецепторами врожденного иммунитета – Toll-like receptors (TLRs). Активация TLRs запускает в клетке сигнальный каскад, ведущий к синтезу провоспалительных цитокинов. Это способствует развитию воспаления, которое может провоцировать появление новых патологических процессов в организме и ухудшать течение уже имеющихся заболеваний. Выявление новых потенциальных маркеров и знание молекулярных механизмов патогенеза ССЗ могут сыграть важную роль при разработке нового индивидуального подхода к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов.

Ключевые слова: белок теплового шока, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, воспаление, атеросклероз, иммунные механизмы

Адрес для переписки:

Понасенко Ольга Анатольевна
ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский
медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Министерства здравоохранения РФ
142115, Россия, г. Подольск, ул. Филиппова, 4а/46.
Тел.: 8 (925) 275-65-86
E-mail: ponasenko.oa@gmail.com

Address for correspondence:

Ponasenko Olga A.
N. Pirogov Russian National Research Medical University
142115, Russian Federation, Podolsk, Filippova str., 4a/46.
Phone: 7 (925) 275-65-86.
E-mail: ponasenko.oa@gmail.com

Образец цитирования:

Л.В. Ганковская, О.А. Понасенко, О.А. Свитич «Роль
белка теплового шока 70 в патогенезе сердечно-
сосудистой патологии» // Медицинская иммунология,
2019. Т. 21, № 2. С. 201–208.
doi: 10.15789/1563-0625-2019-2-201-208
© Ганковская Л.В. и соавт., 2019

For citation:

L.V. Gankovskaya, O.A. Ponasenko, O.A. Svitich “Role
of heat shock protein 70 in pathogenesis of cardiovascular
pathology”, Medical Immunology (Russia)/Meditsinskaya
Immunologiya, 2019, Vol. 21, no. 2, pp. 201–208.
doi: 10.15789/1563-0625-2019-2-201-208
DOI: 10.15789/1563-0625-2019-2-201-208

ROLE OF HEAT SHOCK PROTEIN 70 IN PATHOGENESIS OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY

Gankovskaya L.V.^a, Ponasenko O.A.^a, Svitich O.A.^{a, b}

^a N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

^b I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera, Moscow, Russian Federation

Abstract. The problem of studying cardiovascular diseases (CVD) for a long time remains extremely important, and, therefore, there are many works that offer new ways to diagnose and treat this group of diseases. Great opportunities are provided by the study of molecular interactions for a more accurate understanding of the pathogenesis of cardiovascular pathology. Many studies have recently been devoted to finding potential markers of CVD risk with the aim of more accurate and early diagnosis. In this review we analyze the latest literature data dedicated to the role of heat shock protein 70 (HSP70) in cardiovascular pathology. HSP70 take part in such processes as arterial hypertension, coronary heart disease, and atherosclerosis. In atherogenesis, serum heat shock proteins 70 play a major role. It has been proven that in patients with a high concentration of heat shock protein molecules circulating in the blood, increased values of the carotid intima-media complex were observed. The important role of antibodies to circulating HSP70 is noted. Found an association of high levels of these antibodies with atherosclerosis in patients with arterial hypertension in history, with myocardial infarction. Low levels of anti-HSP70 antibodies are observed in patients with acute coronary syndrome. This proves the complexity of the mechanism and the dual role of antibodies against serum heat shock proteins 70. Thus, antibodies against heat shock proteins 70 can be assessed as a protective marker, and as a predictor, which requires further study, and the HSP70 molecules themselves can somehow to participate in the development of cardiovascular pathologies. Much attention is paid to the role of the inflammatory process and the mechanisms of innate immunity in CVD. As it is currently believed that Danger-associated molecular patterns (DAMPs) are involved in the pathogenesis of these pathologies in the context of a “hazard/damage” model. According to this model, the triggering factor is stress, leading to the release of DAMPs and their binding to innate immunity receptors - Toll-like receptors (TLRs). Activation of TLRs triggers the signaling cascade in the cell leading to the synthesis of pro-inflammatory cytokines. This contributes to the development of inflammation, which can provoke the emergence of new pathological processes in the body and worsen the course of existing diseases. The identification of new potential markers and knowledge of the molecular mechanisms of the pathogenesis of CVD can play an important role in the development of a new individual approach to the prevention of cardiovascular diseases.

Keywords: heat shock protein, cardiovascular diseases, arterial hypertension, inflammation, atherosclerosis, immune mechanisms

Введение

По данным Всемирной организации здравоохранения, сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) являются основной причиной смерти во всем мире. Наблюдается высокая смертность от ССЗ как в развитых, так и развивающихся странах [1, 3]. Поэтому проблема высокой распространенности ССЗ среди взрослого населения является одной из важнейших на сегодняшний день и требует детального изучения и поиска новых способов ранней диагностики этих заболеваний.

В настоящее время активно изучается роль врожденного иммунитета в патогенезе сердечно-сосудистой патологии, ведь ССЗ — в основном мультифакториальные заболевания, влияние на которые оказывают многие факторы, в том числе и иммунная система [12, 26]. Большие возможности дает изучение молекулы БТШ70.

БТШ — это белки, вырабатываемые в клетке при воздействии на нее стрессовых условий (гипертермия, гипоксия, свободные радикалы, тяжелые металлы, этанол, аналоги аминокислот) [6, 25]. Они функционируют как молекулярные шапероны, то есть обеспечивают правильную сборку белка, формирование его третичной структуры. Также участвуют в процессах транспорта протеинов в клеточные компартменты, контроле клеточного цикла, сигналинге, апоптозе [16]. БТШ классифицируются в зависимости от своей молекулярной массы, что отражается в их названии. Так, БТШ70 — обширное семейство белков массой 70 000 дальтон, главным образом отвечающих за защиту клетки, а также участвующих в презентации антигенов [10].

БТШ кодируются генами МНС класса III, находящимися в коротком плече шестой хромосомы человека (6p21.3). Существует три гена, кодирующих молекулы БТШ70: *HSP70-1 (HSPA1A)*,

HSP70-2 (HSPA1B) и *HSP70-hom (HSPA1L)*. *HSP70-1* и *HSP70-2* кодируют белок, синтезирующийся при тепловом шоке, то есть аномально высокой температуре, а *HSP70-hom* кодирует нечувствительную к тепловому шоку форму [17].

БТШ70 и его участие в основных ССЗ

Известно, что высокие уровни циркулирующих БТШ70 в крови пациентов коррелируют с основными маркерами воспаления и могут спровоцировать развитие сердечно-сосудистых заболеваний, например атеросклероза [27]. В 2003 году исследователи Rockley A. и соавт. опубликовали работу, посвященную роли сывороточных БТШ в атерогенезе. Полученные в результате данные показали, что циркулирующие уровни БТШ70 ассоциированы с развитием атеросклероза у пациентов с уже диагностированной гипертензией. Впоследствии авторами проводились дальнейшие исследования по изучению конкретного влияния молекул БТШ70 на прогрессирование атеросклероза в этой выборке [22]. Была произведена оценка уровня сывороточных БТШ70 у пациентов с атеросклерозом крупных сосудов. В качестве критерия наличия атеросклеротических бляшек были взяты средние значения толщины комплекса интима-медиа сонных артерий пациентов. В результате увеличенные значения толщины комплекса интима-медиа наблюдались у пациентов с высокими уровнями циркулирующих БТШ70. Интересно, что при оценке уровня циркулирующих БТШ60 у этих пациентов никаких зависимостей выявлено не было. Подобные работы были и у других авторов, которые высказали предположение, что ответ, установленный против бактериальных БТШ, приводит к аутоиммунной реакции, которая может спровоцировать вызванное комплементом эндотелиальное повреждение и, следовательно, ускорить формирование атеросклеротических бляшек в толще сосудов [7]. Cai W. и соавт. обнаружили, что Т-лимфоциты, присутствующие в крови мышей при экспериментально индуцированной солевой гипертензии, представляют собой CD4⁺ клоны на антиген белка 70 теплового шока, который исследователи синтезировали, подобрав аминокислотную последовательность. Интересно, что у иммунорезистентных мышей развилось минимальное воспаление почек, и такие особи были защищены от развития гипертензии. В свою очередь, у мышей, сенсibilизированных к антигену БТШ70, развивалось увеличение артериального давления в ответ на диету с высоким содержанием соли [9]. Эти исследования позволяют назвать БТШ70 од-

ной из ключевых молекул, участвующих в развитии артериальной гипертензии.

Связь повышенного уровня экспрессии гена *HSP70* и высокого уровня артериального давления подтверждается и в исследованиях, посвященных изучению осложнений, возникающих в организме при беременности. Наиболее частым состоянием является преэклампсия беременных, характеризующаяся повышением уровня артериального давления, нарушением белкового обмена, неправильной работой многих систем организма. Получены данные, свидетельствующие о том, что повышенные уровни экспрессии гена *HSP70* наблюдались у пациенток с легкой и тяжелой степенью преэклампсии при беременности [15].

Наиболее опасным состоянием является обострение ИБС — период, называемый острым коронарным синдромом (ОКС) и включающий в себя следующие состояния: нестабильная стенокардия и инфаркт миокарда (ИМ) [17]. Исследователи Zhang X. и соавт. провели исследование ассоциации между уровнями циркулирующих БТШ70 и антител к БТШ70 с ОКС и стабильной стенокардией, а также проследили динамику изменения уровня антител к БТШ70 и внеклеточных БТШ70 у пациентов с ИМ. Выявлено увеличение уровня внеклеточных БТШ70 у пациентов с ОКС и стабильной стенокардией, в то время как антитела к БТШ70 у пациентов с ОКС были понижены. У пациентов с ИМ уровни БТШ70 быстро снижались по прошествии 1-7 дней после клинических проявлений ИМ, тогда как уровни антител против БТШ70 у этих пациентов, наоборот, увеличивались. Уровень БТШ70 был выше у пациентов с ОКС, чем со стабильной стенокардией. Авторы предполагают, что это различие можно объяснить тем, что при ОКС часто происходит разрыв атеросклеротических бляшек и, в связи с этим, высвобождение внутриклеточного БТШ70 в кровь. В то время как при стабильной стенокардии разрыв бляшек встречается гораздо реже [18]. Интересно, что при высвобождении БТШ70 в кровь наблюдается повышенная экспрессия маркеров активации иммунной системы, что позволяет предположить, что БТШ70 может запускать воспалительный процесс при развитии ССЗ [19].

Двоякая роль антител к БТШ70 в патогенезе ССЗ

В норме у каждого человека в крови присутствуют антитела к БТШ70, но их повышенный уровень также может быть маркером различных заболеваний, в том числе и ССЗ. Например, было выяснено, что высокие уровни антител против

циркулирующих БТШ70 были ассоциированы с атеросклерозом у пациентов с уже имеющейся артериальной гипертензией в анамнезе [21]. Но по данному вопросу имеются и противоречивые данные, что говорит о сложности вопроса и необходимости проведения дальнейших исследований. Известно, что риск возникновения ССЗ значительно повышен у пациентов с диабетом 1 типа в связи с высокой частотой развития микро- и макрососудистых осложнений. Поэтому Gruden G. и соавт. в исследовании “The EURODIAB Study” изучали, как антитела против БТШ60 и БТШ70 связаны с микро- и макрососудистыми осложнениями у пациентов с диабетом 1-го типа. Исследование проводилось на большой когорте пациентов (3250 случайно выбранных людей) с диабетом 1 типа. Авторы обнаружили обратную связь между уровнями антител против БТШ70 в сыворотке и диабетическими микро/макрососудистыми осложнениями — повышенный уровень данных антител наблюдался у пациентов контрольной группы. Это говорит о том, что антитела против БТШ70 могут быть протективным маркером при оценке риска возникновения микро- и макрососудистых осложнений, а сами молекулы БТШ70 могут каким-либо образом участвовать в развитии повреждения сосудов [13].

Сведения о протективных свойствах антител против БТШ70 подтверждаются во многих работах, посвященных изучению роли БТШ70 и антител к БТШ70 в таких сердечно-сосудистых заболеваниях, как ишемическая болезнь сердца (ИБС), стенокардия и инфаркт миокарда. Пациенты как со стабильной, так и с нестабильной стенокардией имели более низкие уровни IgG против БТШ70 по сравнению со здоровыми донорами [14]. Важно отметить, что при тяжелых проявлениях стенокардии пациенты именно с высоким содержанием антител к БТШ70 показывали лучшую выживаемость [29].

Воспалительный процесс и его роль в развитии ССЗ

Воспаление является критическим фактором при формировании атеросклероза и его прогрессирования, приводящего к серьезным последствиям для организма со стороны в основном сердечно-сосудистой системы. В настоящее время активно изучается роль иммунных клеток, участвующих в атерогенезе. Описываются модели хронических воспалительных заболеваний человека, которые могут помочь понять, что происходит в организме при ССЗ [28]. Известно, что повышенное АД может выступать в качестве фактора риска развития серьезных заболеваний, в особенности атеросклероза. Важную роль в отношении

связи гипертензии и атеросклероза играют клетки эндотелия сосудов. Эндотелий является активным внутренним слоем кровеносного сосуда. Он выполняет барьерную функцию, генерирует много факторов, которые регулируют тонус сосудистой стенки, пролиферацию гладкомышечных клеток, процессы трансэндотелиального диapedеза лейкоцитов, тромбоза и тромболизиса. Появляется все больше доказательств того, что функциональное нарушение эндотелия является одним из первых признаков развития атеросклероза и присутствует задолго до проявления клинических признаков данного заболевания. Поэтому понимание центральной роли эндотелия дает возможность раннего выявления атеросклероза, оценки сердечно-сосудистого риска и прогноза на выздоровление. Исходя из этого, многие авторы изучают клинические последствия дисфункции эндотелия, а также терапевтические проблемы эндотелиальной дисфункции при сердечно-сосудистых заболеваниях [20].

Было показано, что у пациентов с ССЗ в поврежденном эндотелии развивается комплекс событий, который и называется эндотелиальной дисфункцией. При этом запускаются механизмы, направленные на преобладание сосудосуживающих факторов и/или снижение продукции сосудорасширяющих факторов. Как только запускается процесс развития эндотелиальной дисфункции, стенка сосуда становится предрасположенной к сосудистым поражениям, воспалению, вазоконстрикции, тромбозу и, наконец, разрыву атеросклеротических бляшек. Важно отметить роль молекулы оксида азота NO в развитии каскада событий в поврежденном эндотелии. Известно, что при нормальной функции эндотелия NO, продуцируемый в ответ на стрессовое напряжение, вызывает расслабление гладких мышц сосудов, ингибирование апоптоза и ингибирование адгезии тромбоцитов или моноцитов. NO образует активные формы кислорода, усиливается продукция провоспалительных цитокинов (TNF α , IL-1), что запускает адгезию и миграцию лейкоцитов. Одновременно провоспалительные цитокины индуцируют экспрессию молекул адгезии на эндотелиальных клетках и лейкоцитах, таких как VCAM, ICAM, CCL2, E-селектин, P-селектин и IL-6, что способствует еще более активному развитию эндотелиальной дисфункции. Кроме того, эндотелиальная дисфункция — важный прогностический маркер сердечно-сосудистых заболеваний. Было обнаружено, что ингибирование воспалительных путей может препятствовать процессу развития гипертонии и эндотелиальной дисфункции прежде всего [5].

Взаимодействие БТШ70 с рецепторами врожденного иммунитета

Врожденный иммунитет может играть важную роль в развитии хронического воспаления при ССЗ, как одного из компонентов каскада, развивающегося при эндотелиальной дисфункции. Небольшое повышение артериального давления может приводить к появлению неоантигенов и ассоциированных с опасностью молекулярных структур (DAMPs) или патоген-ассоциированных молекулярных структур (PAMPs). Они могут активировать Toll-подобные рецепторы на клет-

ках, в том числе и на клетках сердечно-сосудистой системы [19].

Показано, что некоторые члены семейства БТШ, такие как БТШ60, БТШ70, БТШ90 и gp96, также могут напрямую стимулировать клетки врожденного иммунитета и, таким образом, действовать как «сигнальные молекулы». Это во многом напоминает эффект липополисахарида (ЛПС) — основного лиганда Toll-подобного рецептора 4 (Toll-like receptor 4 — TLR4). Еще намного ранее Wallin R. и соавт. изучали сходства и различия между ответами клеток при стимуля-

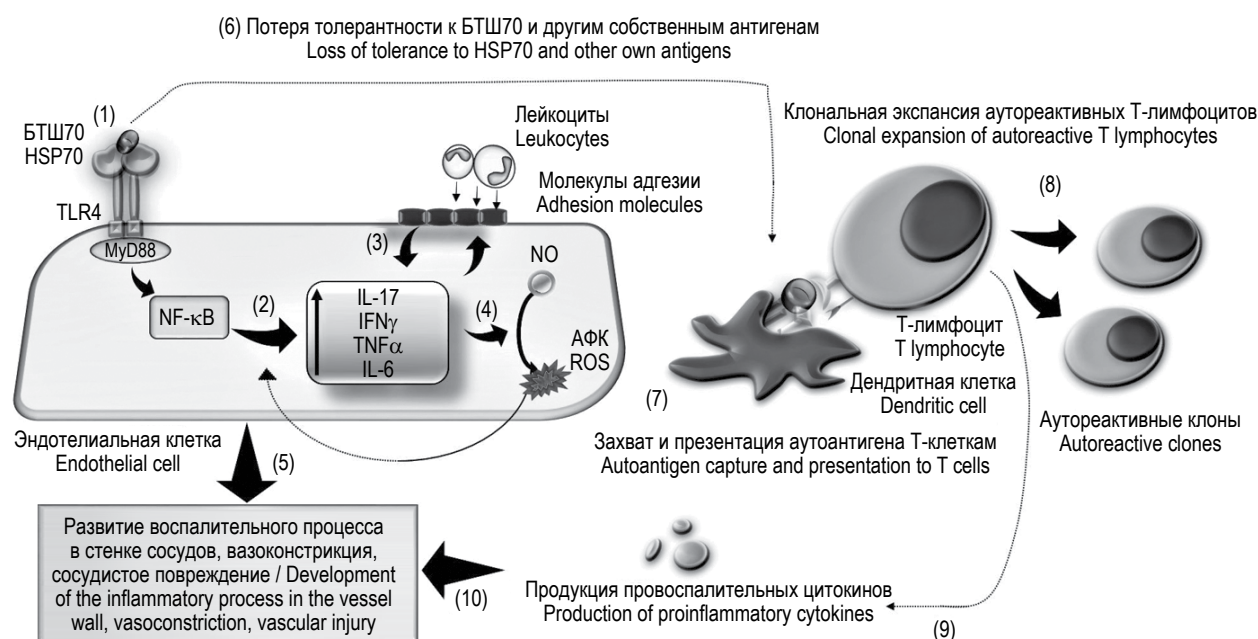


Рисунок 1. Участие БТШ70 в патогенезе ССЗ, адаптировано из [4, 32]

Примечание. БТШ70, являясь эндогенным лигандом TLR4, может запускать сигнальные каскады, которые способствуют вазоконстрикции, периферическому сопротивлению и повышению АД (1). При активации TLR4 запускается сигнальный каскад, ведущий к транскрипции генов, отвечающих за синтез провоспалительных цитокинов (2). Этот процесс может приводить к усилению экспрессии молекул адгезии на эндотелиальных клетках и лейкоцитах (3). Эти события в совокупности могут нарушать работу NO-синтазы, способствуя образованию из оксида азота (NO) активных форм кислорода (АФК), оказывающих повреждающее воздействие на клетку (4). Запускается процесс воспаления, который, совместно с действием АФК, способствует развитию дисфункции эндотелия и повреждениям стенки сосуда (5). С другой стороны, сосудистое повреждение могут вызывать и механизмы адаптивного иммунитета. Вышеперечисленные процессы в совокупности могут спровоцировать потерю толерантности организма к собственным антигенам (6), в том числе и БТШ70, что ведет к активации аутореактивных Т-клеток (7), пролиферации аутореактивных клонов (8) и продукции провоспалительных цитокинов Т-клеткой (9). В конечном итоге данные процессы приводят к повреждению сосудистой стенки и являются дополнительным фактором, ведущим к прогрессированию эндотелиальной дисфункции и развитию сердечно-сосудистых заболеваний (10).

Figure 1. HSP70 in the pathogenesis of CVD, adapted from [4, 32]

Note. HSP70, being an endogenous ligand of TLR4, can trigger signaling cascades that promote vasoconstriction, peripheral resistance, and increased blood pressure (1). When TLR4 is activated, the signaling cascade starts leading to the transcription of genes responsible for the synthesis of pro-inflammatory cytokines (2). This process can lead to an increase in the expression of adhesion molecules on endothelial cells and leukocytes (3). These events in aggregate can disrupt the operation of NO-synthase, promoting the formation of active oxygen species (ROS) from nitric oxide (NO), which have a damaging effect on the cell (4). The process of inflammation starts, which, together with the action of ROS, promotes the development of endothelial dysfunction and damage to the vessel wall (5). On the other hand, vascular damage can also be caused by mechanisms of adaptive immunity. The above listed processes together can provoke a loss of tolerance of the organism to its own antigens (6), including HSP70, leading to the activation of autoreactive T cells (7), the proliferation of autoreactive clones (8), and the production of pro-inflammatory cytokines by the T cell (9). Ultimately, these processes lead to damage to the vascular wall, and are an additional factor leading to the progression of endothelial dysfunction and the development of cardiovascular diseases (10).

ции их БТШ и ЛПС [30]. Таким образом, TLRs могут быть ключевым звеном между развитием сердечно-сосудистых заболеваний и иммунной системой. Многие работы посвящены изучению активации TLR и ее влиянию на развитие и прогрессирование атеросклероза, сердечной дисфункции при сепсисе, застойной сердечной недостаточности и других заболеваний сердечно-сосудистой системы. И уже многое известно об активации TLRs в клеточных компонентах сердечно-сосудистой системы, что помогает понимать, каким образом врожденный иммунитет участвует в развитии сердечно-сосудистых заболеваний [11].

В последнее время изучается роль TLRs в экспериментально смоделированном атеросклерозе. В целом TLR2 и TLR4 оказывают проатерогенное действие у мышей с повышенным уровнем ЛПНП. Этот факт может иметь важное значение и для человека, ведь гиперлипидемия – один из факторов риска многих ССЗ. Недавнее исследование также показало, что активация TLR4 способствовала росту АД, воспалению и увеличенной сосудистой сократимости у крыс с индуцированной артериальной гипертензией [8].

Новые данные свидетельствуют о том, что TLR4 и TLR2 широко экспрессируются в кровеносных сосудах человека, включая аорту и подключичную, каротидную, брыжеечную, подвздошную и височную артерии [24]. TLR4 может активироваться БТШ70, который является эндогенным лигандом для данного рецептора и в данном случае функционирует как эндогенная молекула опасности – DAMP [2]. Связывание БТШ70 с TLR4 ведет к запуску транскрипции генов, ответственных за синтез провоспалительных цитокинов [32]. Выделяющиеся провоспалительные цитокины, такие как IL-17, IFN γ , TNF α и IL-6, способствуют развитию дисфункции эндотелия и повреждениям, приводящим к усилению реабсорбции натрия, повышению системного сосудистого сопротивления и общему ухудшению течения сердечно-сосудистой патологии. При этом зачастую происходит подключение механизмов адаптивного иммунитета, что оказывает отрицательное влияние на общую картину течения заболевания. Повреждение сосудов является триггером для модификации собственных антигенов (аутоантигенов) человека и в конечном итоге может приводить к потере толерантности организма к собственным антигенам. В пределах вторичных лимфоидных органов с помощью дендритных клеток и В-лимфоцитов осуществляется презентация аутоантигенов Т-лимфоцитам. Интересно отметить, что молекула БТШ70 в настоящее время

рассматривается в качестве потенциального собственного тканевого антигена человека. Результатом презентации является активация аутореактивных лимфоцитов и их клональная экспансия, а также производство аутоантител в ответ на собственные антигены. Данные процессы в совокупности приводят к воспалению сосудистой стенки и ее ремоделированию, формируя порочный круг [4]. Терапевтические вмешательства, направленные на снижение воспаления при ССЗ, могут оказаться полезными и снизить риск повреждения конечных органов и предотвратить развитие серьезных патологий, включая инфаркт миокарда, сердечную недостаточность, почечную недостаточность и инсульт [31].

Ассоциация однонуклеотидных замен в генах *HSP70* с некоторыми ССЗ

Немаловажным является изучение генов, кодирующих молекулу БТШ70, а именно однонуклеотидные замены, которые зачастую могут влиять на функционирование данного белка либо быть ассоциированы с некоторыми патологиями. Например, определенные однонуклеотидные замены способны влиять на уровень анти-HSP70-антител, которые обладают протективными свойствами в контексте развития сердечно-сосудистых осложнений. Так, Zhang X. и соавт. выяснили, что определенные аллельные варианты полиморфного маркера +190G/C в гене *HSPA1A* ассоциированы с повышенным риском развития острого коронарного синдрома у людей, имеющих отличающиеся от здоровых доноров уровни анти-HSP70-антител [33]. Также выяснена ассоциация конкретных аллельных вариантов полиморфного маркера +1267A/G гена *HSPA1B* с ожирением и выживаемостью пациентов при перитонеальном диализе. Определенные аллельные варианты чаще встречались у людей с высоким индексом массы тела, которые, несомненно, подвержены и сердечно-сосудистым заболеваниям [18]. В другой работе получены данные о том, что пятилетняя выживаемость без сердечно-сосудистых событий после перенесенной почечной патологии группы пациентов с генотипами GG и AG полиморфного маркера +1267A/G гена *HSPA1B* была значительно лучше, чем у группы с генотипами AA, что позволяет сделать вывод о возможной ассоциации аллельного варианта AA полиморфного маркера +1267A/G гена *HSPA1B* с наличием сердечно-сосудистых осложнений у пациентов [23].

Заключение

Таким образом, молекула БТШ70 обладает большим потенциалом для изучения и, несо-

менно, участвует в патогенезе сердечно-сосудистой патологии. Достаточно спорным остается вопрос о том, является ли повышение содержания внутриклеточного БТШ70 одним из причинных факторов или следствием некоторых ССЗ, а также существуют разные предположения авторов исследований о роли антител к БТШ70 и их свойствах. Несмотря на это, можно сказать, что БТШ70 участвует в воспалительных процессах при ССЗ, и предположить, что БТШ70 запускает провоспалительный каскад через активацию TLR4 и увеличение уровня его экспрессии, а так-

же определенные аллельные варианты при исследовании полиморфных маркеров гена HSP70 могут служить прогностическим признаком и быть ассоциированы с повышенным риском развития некоторых ССЗ. Поэтому необходимо продолжать исследования, посвященные взаимодействию белков теплового шока и рецепторов врожденного иммунитета и изучать их роль в патогенезе сердечно-сосудистой патологии, обращая внимание на экспрессионные и генетические маркеры многих молекул, участвующих в данном взаимодействии.

Список литературы / References

1. Искаков Е.Б. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний // Медицина и экология, 2017. № 2. С. 19-28. [Iskakov E.B. Epidemiology of cardiovascular diseases. *Meditina i ekologiya = Medicine and Ecology*, 2017, no. 2, pp. 19-28. (In Russ.)]
2. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В., Мешкова Р.Я. Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. 640 с. [Kovalchuk L.V., Gankovskaya L.V., Meshkova R.Ya. Clinical immunology and allergology with the basics of general immunology]. Moscow: GEOTAR-Media, 2011. 640 p.
3. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования // Профилактическая медицина, 2013. Т. 16, № 6. С. 25-34. [Research organizing committee of the ESSE-RF project. Epidemiology of cardiovascular diseases in different regions of Russia (ESSE-RF). The rationale for and design of the study. *Profilakticheskaya meditsina = Preventive Medicine*, Vol. 16, no. 6, pp. 25-34. (In Russ.)]
4. Anders H.J., Baumann M., Tripepi G., Mallamaci F. Immunity in arterial hypertension: Associations or causalities? *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2015, Vol. 30, no. 12, pp. 1959-1964.
5. Barthelme J., Nägele M.P., Ludovici V., Ruschitzka F., Sudano I., Flammer A.J. Endothelial dysfunction in cardiovascular disease and Flammer syndrome-similarities and differences. *EPMA J.*, 2017, Vol. 8, no. 2, pp. 99-109.
6. Bernardo B.C., Weeks K.L., Patterson N.L., McMullen J.R. HSP70: therapeutic potential in acute and chronic cardiac disease settings. *Future Med. Chem.*, 2016, Vol. 8, no. 18, pp. 2177-2183.
7. Bielecka-Dabrowa A., Barylski M., Mikhailidis D.P., Rysz J., Banach M. HSP 70 and atherosclerosis – protector or activator? *Expert Opin. Ther. Targets*, 2009, Vol. 13, no. 3, pp. 307-317.
8. Bomfim G.F., dos Santos R.A., Oliveira M.A., Giachini F.R., Akamine E.H., Tostes R.C., Fortes Z.B., Webb R.C., Carvalho M.H.C. Toll-like receptor 4 contributes to blood pressure regulation and vascular contraction in spontaneously hypertensive rats. *Clin. Sci. (Lond.)*, 2012, Vol. 122, no. 11, pp. 535-543.
9. Cai W.-F., Zhang X.-W., Yan H.-M., Ma Y.-G., Wang X.-X., Yan J., Xin B.-M., Lv X.-X., Wang Q.-Q., Wang Z.-Y., Yang H.-Z., Hu Z.-W. Intracellular or extracellular heat shock protein 70 differentially regulates cardiac remodelling in pressure overload mice. *Cardiovasc. Res.*, 2010, Vol. 88, no. 1, pp. 140-149.
10. Chebotareva N., Bobkova I., Shilov E. Heat shock proteins and kidney disease: perspectives of HSP therapy. *Cell Stress and Chaperones*, 2017, Vol. 22, no. 3, pp. 319-343.
11. Frantz S., Ertl G., Bauersachs J. Mechanisms of disease: Toll-like receptors in cardiovascular disease. *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.*, 2007, Vol. 4, no. 8, pp. 444-454.
12. Gouloupoulou S., McCarthy C.G., Webb R.C. Toll-like receptors in the vascular system: Sensing the dangers within. *Pharmacol. Rev.*, 2015, Vol. 68, no. 1, pp. 142-167.
13. Gruden G., Bruno G., Chaturvedi N., Burt D., Pinach S., Schalkwijk C., Stehouwer C.D., Witte D.R., Fuller J.H., Cavallo-Perin P. ANTI-HSP60 and ANTI-HSP70 antibody levels and micro/ macrovascular complications in type 1 diabetes: The EURODIAB Study. *J. Intern. Med.*, 2009, Vol. 266, no. 6, pp. 527-536.
14. Herz I., Rosso R., Roth A., Keren G., George J. Serum levels of anti heat shock protein 70 antibodies in patients with stable and unstable angina pectoris. *Acute Card. Care*, 2006, Vol. 8, no. 1, pp. 46-50.
15. Hromadnikova I., Dvorakova L., Kotlabova K., Kestlerova A., Hympanova L., Novotna V., Doucha J., Krofta L. Circulating heat shock protein mRNA profile in gestational hypertension, pre-eclampsia & foetal growth restriction. *Indian J. Med. Res.*, 2016, Vol. 144, no. 2, p. 229.
16. Kim Y.E., Hipp M.S., Bracher A., Hayer-Hartl M., Ulrich Hartl F. Molecular chaperone functions in protein folding and proteostasis. *Annu. Rev. Biochem.*, 2013, Vol. 82, no. 1, pp. 323-355.

17. Li Y., Yu S., Gu G., Chen G., Zheng Y., Jiao J., Zhou W., Wu H., Zhang Z., Zhang H., He L., Yang Q., Xu X. Polymorphisms of heat shock protein 70 genes (HSPA1A, HSPA1B and HSPA1L) and susceptibility of noise-induced hearing loss in a Chinese population: A case-control study. *PLoS ONE*, 2017, Vol. 12, no. 2, pp. 1-12.
18. Mardan-Nik M., Pasdar A., Jamialahmadi K., Avan A., Mohebbati M., Esmaily H., Biabangard-Zak A., Afzal Javan F., Rivandi M., Ferns G.A., Ghayour-Mobarhan M. Association of heat shock protein70-2 (HSP70-2) gene polymorphism with obesity. *Ann. Hum. Biol.*, 2016, Vol. 43, no. 6, pp. 542-546.
19. Mian M.O.R., Paradis P., Schiffrin E.L. Innate immunity in hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.*, 2014, Vol. 16, no. 2, p. 413.
20. Park K.-H., Park W.J. Endothelial dysfunction: Clinical implications in cardiovascular disease and therapeutic approaches. *J. Korean Med. Sci.*, 2015, Vol. 30, no. 9, p. 1213.
21. Pockley A.G., de Faire U., Kiessling R., Lemne C., Thulin T., Frostegård J. Circulating heat shock protein and heat shock protein antibody levels in established hypertension. *J. Hypertens.*, 2002, Vol. 20, no. 9, pp. 1815-1820.
22. Pockley A.G., Georgiades A., Thulin T., de Faire U., Frostegård J. Serum heat shock protein 70 levels predict the development of atherosclerosis in subjects with established hypertension. *Hypertension*, 2003, Vol. 42, no. 3, pp. 235-238.
23. Poon P.Y.K., Szeto C.C., Kwan B.C.H., Chow K.M., Li P.K.T. Relationship between HSP70-2 A+1267G polymorphism and cardiovascular events of chinese peritoneal dialysis patients. *Nephron. Clin. Pract.*, 2014, Vol. 128, no. 1-2, pp. 153-158.
24. Pryshchep O., Ma-Krupa W., Younge B.R., Goronzy J.J., Weyand C.M. Vessel-specific toll-like receptor profiles in human medium and large arteries. *Circulation*, 2008, Vol. 118, no. 12, pp. 1276-1284.
25. Schlesinger M.J. Heat shock proteins. *J. Biol. Chem.*, 1990, Vol. 265, no. 21, pp. 12111-12114.
26. Sharma S., Garg I., Ashraf M.Z. TLR signalling and association of TLR polymorphism with cardiovascular diseases. *Vascul. Pharmacol.*, 2016, Vol. 87, pp. 30-37.
27. Srivastava K., Narang R., Bhatia J., Saluja D. Expression of heat shock protein 70 gene and its correlation with inflammatory markers in essential hypertension. *PLoS ONE*, 2016, Vol. 11, no. 3, pp. 1-15.
28. Teague H.L., Ahlman M.A., Alavi A., Wagner D.D., Lichtman A.H., Nahrendorf M., Swirski F.K., Nestle F., Gelfand J.M., Kaplan M.J., Grinspoon S., Ridker P.M., Newby D.E., Tawakol A., Fayad Z.A., Mehta N.N. Unraveling vascular inflammation: from immunology to imaging. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2017, Vol. 70, no. 11, pp. 1403-1412.
29. Vogt S., Portig I., Kusch B., Pankuweit S., Sirat A.S., Troitzsch D., Maisch B., Moosdorf R. Detection of anti-hsp70 immunoglobulin G antibodies indicates better outcome in coronary artery bypass grafting patients suffering from severe preoperative angina. *Ann. Thorac. Surg.*, 2004, Vol. 78, no. 3, pp. 883-889.
30. Wallin R.P.A., Lundqvist A., Moré S.H., von Bonin A., Kiessling R., Ljunggren H.G. Heat-shock proteins as activators of the innate immune system. *Trends Immunol.*, 2002, Vol. 23, no. 3, pp. 130-135.
31. Wenzel U., Turner J.E., Krebs C., Kurts C., Harrison D.G., Ehmke H. Immune mechanisms in arterial hypertension. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2016, Vol. 27, no. 3, pp. 677-686.
32. Xiao L., Liu Y., Wang N. New paradigms in inflammatory signaling in vascular endothelial cells. *AJP Hear. Circ. Physiol.*, 2014, Vol. 306, no. 3, pp. H317-H325.
33. Zhang X., Tanguay R.M., He M., Deng Q., Miao X., Zhou L., Wu T. Variants of HSPA1A in combination with plasma Hsp70 and anti-Hsp70 antibody levels associated with higher risk of acute coronary syndrome. *Cardiology*, 2011, Vol. 119, no. 1, pp. 57-64.

Авторы:

Ганковская Л.В. — д.м.н., профессор, заведующая кафедрой иммунологии МБФ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Понасенко О.А. — студент-дипломник кафедры иммунологии МБФ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Свитич О.А. — д.м.н., член-корр. РАН, заведующая лабораторией молекулярной иммунологии ФГБНУ «Научно-исследовательский институт вакцин и сывороток имени И.И. Мечникова»; ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Authors:

Gankovskaya L.V., PhD, MD (Medicine), Professor, Head, Department of Immunology, Medico-Biological Faculty, N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Ponassenko O.A., Graduate Student, Department of Immunology, Medico-Biological Faculty, N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Svitich O.A., PhD, MD (Medicine), Corresponding Member, Russian Academy of Sciences, Head, Laboratory of Molecular Immunology, I. Mechnikov Research Institute of Vaccines and Sera; N. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation

Поступила 05.05.2018
Принята к печати 21.05.2018

Received 05.05.2018
Accepted 21.05.2018