

Белки теплового шока — потенциальные биомаркеры сердечной недостаточности

Тимофеев Ю.С.¹, Афаунова А.Р.¹, Метельская В.А.^{1,2}, Иванова А.А.¹,
Джиоева О.Н.¹, Драпкина О.М.¹

¹ФГБУ "Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины" Минздрава России. Москва; ²ФГБУ "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Минздрава России. Москва, Россия

Количество пациентов с сердечной недостаточностью (СН) за последние десятилетия заметно выросло и продолжает увеличиваться. Во время патологического ремоделирования сердца при СН срабатывают порочные циклы клеточного стресса. Настоящий обзор посвящен группе белков теплового шока (БТШ), стимулируемых клеточным стрессом, что позволяет рассматривать их как потенциальные биомаркеры сердечно-сосудистых заболеваний, в т.ч. СН. В обзоре приведены особенности наиболее изученных низкомолекулярных и высокомолекулярных БТШ, которые могут дополнить спектр неинвазивной лабораторной диагностики и клинические данные, необходимые при постановке диагноза, а также помочь в оценке прогноза и выборе терапевтической тактики, направленной на улучшение качества жизни пациента и снижение сердечно-сосудистых событий при СН.

Цель обзора — анализ публикаций, посвященных биохимическим исследованиям БТШ у больных с СН в качестве диагностических маркеров.

Ключевые слова: белки теплового шока, БТШ27, БТШ60, БТШ70, кардиоваскулярный белок теплового шока, сердечная недостаточность, биомаркеры.

Отношения и деятельность: нет.

Поступила 31/01-2024

Рецензия получена 21/02-2024

Принята к публикации 29/03-2024



Для цитирования: Тимофеев Ю.С., Афаунова А.Р., Метельская В.А., Иванова А.А., Джиоева О.Н., Драпкина О.М. Белки теплового шока — потенциальные биомаркеры сердечной недостаточности. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2024; 23(4):3938. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3938. EDN HCVPTH

Heat shock proteins as potential biomarkers of heart failure

Timofeev Yu. S.¹, Afaunova A. R.¹, Metelskaya V. A.^{1,2}, Ivanova A. A.¹, Dzhioeva O. N.¹, Drapkina O. M.¹

¹National Medical Research Center for Therapy and Preventive Medicine. Moscow; ²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. Moscow, Russia

The number of patients with heart failure (HF) has increased markedly over the past decades and continues to increase. During pathological cardiac remodeling in HF, vicious cycles of cellular stress are triggered. This review is devoted to a group of heat shock proteins (HSPs) stimulated by cellular stress, which make it possible to consider them as potential cardiovascular biomarkers, including for HF. The review presents the features of the most studied low-molecular-weight and high-molecular-weight HSPs, which can complement the range of non-invasive laboratory diagnostics and clinical data required when making a diagnosis. This will also help assessing the prognosis and choosing therapeutic strategy aimed at improving the patient's quality of life and reducing cardiovascular events in HF.

The review aim is to analyze publications on biochemical studies of HSPs as diagnostic markers in HF patients.

Keywords: heat shock proteins, HSP27, HSP60, HSP70, cardiovascular heat shock protein, heart failure, biomarkers.

Relationships and Activities: none.

Timofeev Yu. S. ORCID: 0000-0001-9305-6713, Afaunova A. R. ORCID: 0009-0007-3933-5798, Metelskaya V. A. ORCID: 0000-0001-8665-9129, Ivanova A. A.* ORCID: 0000-0002-2812-959X, Dzhioeva O. N. ORCID: 0000-0002-5384-3795, Drapkina O. M. ORCID: 0000-0002-4453-8430.

*Corresponding author:
annaivanova12121@yandex.ru

Received: 31/01-2024

Revision Received: 21/02-2024

Accepted: 29/03-2024

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

e-mail: annaivanova12121@yandex.ru

[Тимофеев Ю.С. — к.м.н., с.н.с., руководитель лаборатории изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний им. Н.В. Перовой отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-9305-6713, Афаунова А.Р. — аспирант отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0009-0007-3933-5798, Метельская В.А. — д.б.н., профессор, г.н.с. лаборатории изучения биохимических маркеров риска хронических неинфекционных заболеваний им. Н.В. Перовой отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0001-8665-9129, Иванова А.А.* — м.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-2812-959X, Джиоева О.Н. — д.м.н., в.н.с. отдела фундаментальных и прикладных аспектов ожирения, ORCID: 0000-0002-5384-3795, Драпкина О.М. — д.м.н., профессор, академик РАН, директор, ORCID: 0000-0002-4453-8430].

For citation: Timofeev Yu. S., Afaunova A. R., Metelskaya V. A., Ivanova A. A., Dzhioeva O. N., Drapkina O. M. Heat shock proteins as potential

biomarkers of heart failure. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2024;23(4):3938. doi: 10.15829/1728-8800-2024-3938. EDN HCVPTH

БТШ — белки теплового шока, квБТШ — кардиоваскулярный белок теплового шока, ИМ — инфаркт миокарда, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, ОКС — острый коронарный синдром, СН — сердечная недостаточность, СНсФВ — СН с сохраненной фракцией выброса, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФВ ЛЖ — фракция выброса левого желудочка, BNP — мозговой натрийуретический пептид, NT-proBNP — N-концевой промозговой натрийуретический пептид, NYHA — New-York Heart Association (Нью-Йоркская ассоциация сердца).

Ключевые моменты

Что известно о предмете исследования?

- "Золотым" стандартом лабораторной диагностики сердечной недостаточности (СН) в настоящее время является анализ уровня N-концевого фрагмента предшественника мозгового натрийуретического пептида, однако данный биомаркер обладает рядом ограничений.
- Белки теплового шока — группа перспективных биомаркеров клеточного стресса, изучение которых может дополнить спектр неинвазивной лабораторной диагностики различных заболеваний.

Что добавляют результаты исследования?

- Проанализированы данные, свидетельствующие об ассоциации повышенных сывороточных концентраций белка теплового шока (БТШ) 27 с более тяжелым течением и неблагоприятным исходом СН.
- В экспериментальных работах показано, что "аномальные" концентрации кардиоваскулярного БТШ связаны со стадией СН, при этом кардиоспецифичность данного белка позволяет рассматривать его как цель для дальнейших исследований на клиническом материале.
- Высокомолекулярные БТШ60 и БТШ70 в сыворотке крови больных СН являются факторами, связанными с течением заболевания, его декомпенсацией и неблагоприятным прогнозом.

Key messages

What is already known about the subject?

- The "gold" standard for laboratory diagnosis of heart failure (HF) is currently the assessment of N-terminal pro-brain natriuretic peptide, but this biomarker has a number of limitations.
- Heat shock proteins are a group of promising biomarkers of cellular stress, the study of which can complement the range of non-invasive laboratory diagnostics of various diseases.

What might this study add?

- We analyzed data indicating the association of elevated serum heat shock protein (HSP) 27 with more severe HF and poorer outcome.
- Experimental studies have shown that abnormal concentrations of cardiovascular HSP are associated with the heart failure stage, while the cardiac specificity of this protein makes it possible to consider it as a target for further research on clinical material.
- High-molecular-weight HSP60 and HSP70 in the serum of HF patients are factors associated with the course, decompensation and poor prognosis of HF.

Введение

Сердечная недостаточность (СН) является серьезной проблемой общественного здравоохранения, значение которой растет в последние годы. Несмотря на достижения современной медицины, отмечается рост заболеваемости и смертности от СН во всем мире, обусловленный увеличением продолжительности жизни и распространённостью сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Так, по данным 20-летнего наблюдения распространённость СН в РФ увеличилась с 6,1 до 8,2%, а по мировым данным распространённость СН составляет 1-2% [1-3].

В качестве основного метода исследования для диагностики СН используется эхокардиография с оценкой систолической и диастолической функций (ЛЖ). Вместе с тем, наряду с инструментальными исследованиями, при СН важное зна-

чение имеет клиническая лабораторная диагностика. Циркулирующие биологические активные соединения различной природы, с одной стороны, характеризуют важнейшие метаболические пути в нормальных физиологических условиях, а с другой — отражают активность различных патофизиологических процессов, участвующих в развитии и прогрессировании СН; именно поэтому они могут выступать в качестве скрининговых биомаркеров для выявления и ранней диагностики заболевания. Наиболее изученными и широко используемыми в лабораторной диагностике СН и оценке прогноза ее течения являются мозговой натрийуретический пептид (BNP) и N-концевой промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP).

Несмотря на широко используемые инструментальные методы и разнообразие лабораторных маркеров, диагностика СН остается не до

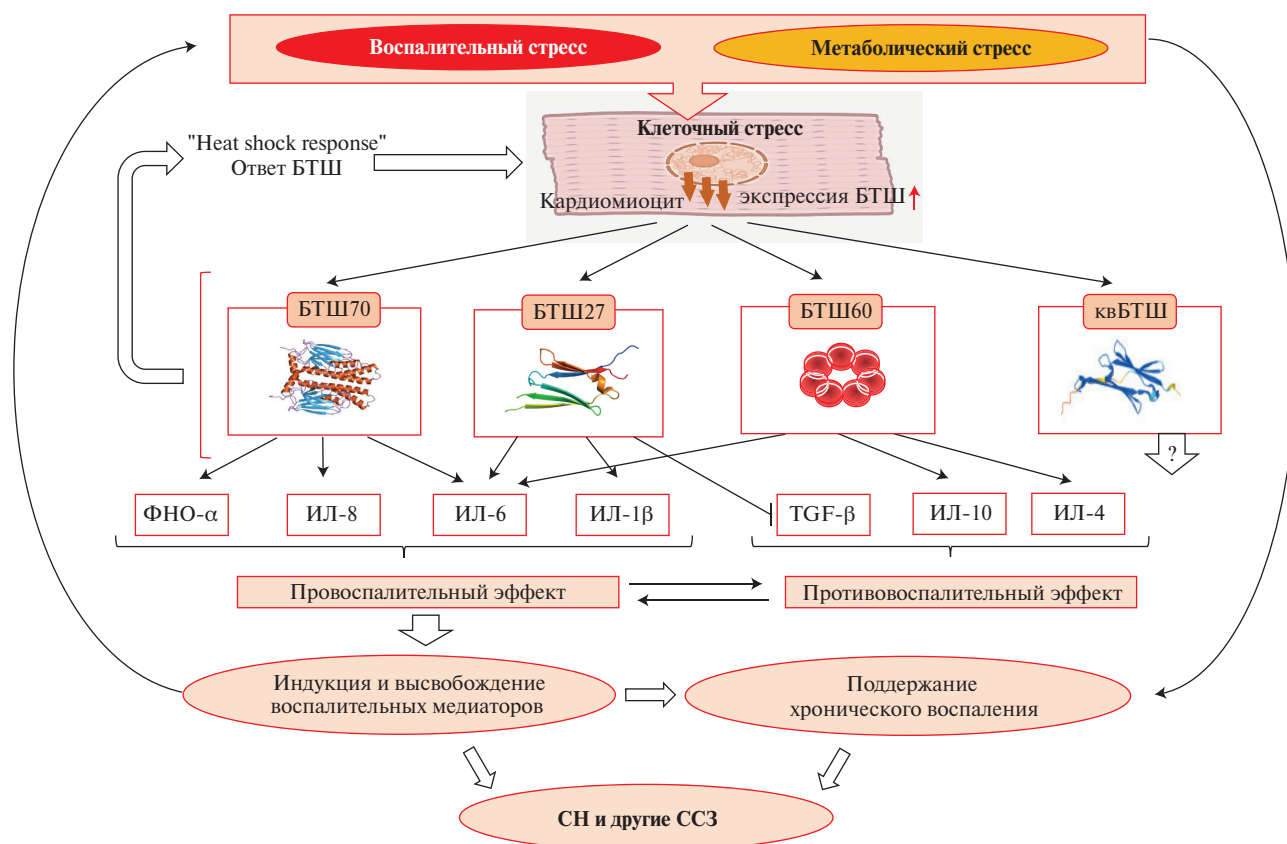


Рис. 1 Молекулярные механизмы клеточного стресса и БТШ.

Под действием метаболических и провоспалительных факторов развивается клеточный стресс; в ответ происходит гиперэкспрессия БТШ, с помощью которых клетка в физиологических условиях сохраняет целостность структуры белков и регулирует баланс воспалительных и противовоспалительных реакций, а в патологических — запуская порочный круг, дополнительно индуцирующий воспаление, которое является патогенетическим звеном развития СН и других ССЗ.

Примечание: БТШ — белок теплового шока, квБТШ — кардиоваскулярный БТШ, ИЛ — интерлейкин, СН — сердечная недостаточность, ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания, ФНО-α — фактор некроза опухоли альфа, TGF-β — transforming growth factor β (трансформирующий фактор роста бета).

конца решенной клинической задачей, особенно для выявления пациентов с сохраненной фракцией выброса (СНсФВ) ЛЖ и оценки прогноза заболевания. Это обусловлено отсутствием четко установленных алгоритмов диагностики СНсФВ. Так, в большинстве случаев в протоколах эхокардиографии нет всех необходимых параметров для определения наличия структурных и функциональных изменений сердца, что связано с организационными проблемами и сложностью проведения тканевой доплерографии. В ряде случаев для уточнения диагноза СНсФВ требуется проведение малодоступных дополнительных инструментальных исследований, таких как диастолический стресс-тест. Определение концентрации циркулирующих натрийуретических пептидов для диагностики СНсФВ также сопряжено с рядом ограничений. Влияние на уровень натрийуретических пептидов таких факторов, как возраст, пол, индекс массы тела (ИМТ), функция почек, а также наличие ложноотрицательных результатов при СНсФВ затрудняет диагностику СН и делает необходимым

поиск и изучение новых высокочувствительных и специфичных биомаркеров, менее зависимых от указанных преаналитических факторов и связанных с патогенезом заболевания [4-6].

Одним из патофизиологических механизмов развития СН является клеточный стресс, который развивается на внутриклеточном уровне независимо от ее этиологии [7, 8]. Были идентифицированы митохондриально-опосредованные механизмы, которые приводят к прогрессированию СН. Во время патологического ремоделирования сердца срабатывает порочный круг, включающий в себя окислительно-восстановительный дисбаланс, модификацию белков, нарушение митохондриального гомеостаза Ca^{2+} и другие механизмы [9].

Перспективной группой биомаркеров, ассоциированных с различными ССЗ, включая СН, являются белки теплового шока (БТШ), heat shock proteins (HSP), которые в последнее время активно изучаются в формате экспериментальных и клинических исследований. БТШ являются классом белков, реагирующих на возникновение клеточно-

го стресса, развивающегося под действием таких факторов, как повышение температуры, действие окислителей, цитокинов, факторов роста и других биологически активных соединений. Предполагаемые общие механизмы вовлеченности БТШ в патогенез ССЗ, включая СН, схематически отображены на рисунке 1. В нормальных физиологических условиях БТШ внутри клетки выполняют цитопротективную функцию, однако при декомпенсации заболевания запускается "порочный круг", способный ухудшать тяжесть его течения и прогноз. В ответ на воспалительный и метаболический стресс усиливается экспрессия БТШ, реализующих ответ на клеточный стресс (Heat Shock Response, HSR), в ходе которого данные белки выполняют свои шаперонные функции, предотвращая повреждение клеточных белков, их необратимую агрегацию и способствуя восстановлению их конформации. В патологических условиях гиперэкспрессия БТШ сопровождается их выходом во внеклеточную среду, где они в свою очередь вовлекаются в сложную систему взаимодействий с интерлейкинами и факторами роста, оказывая как провоспалительный, так и противовоспалительный эффекты. При сдвиге баланса в провоспалительную сторону происходит усиление воспалительного компонента клеточного стресса, что в свою очередь способствует еще большей экспрессии БТШ, тем самым замыкая патологический *circulus vitiosus* [7, 8, 10-14]. В настоящем обзоре рассмотрим свидетельства, посвященные исследованию конкретных БТШ при СН, с фокусом на их изучение в качестве неинвазивных циркулирующих маркеров.

Цель обзора — анализ публикаций, посвященных биохимическим исследованиям БТШ у больных с СН в качестве диагностических маркеров.

Материал и методы

Проведен поиск и анализ источников в базах данных E-Library и PubMed по ключевым словам: "сердечная недостаточность, СН" (heart failure, HF), "биомаркер" (biomarker), "белки теплового шока" (heat shock protein, HSP). Целенаправленно проводился поиск по каждому биологическому маркеру, приведенному в обзоре: "кардиоваскулярный белок теплового шока" (cardio-vascular heat shock protein, cvHsp, HspB7) "белок теплового шока 27" (heat shock protein 27, HSP27) "белок теплового шока 60" (heat shock protein 60, HSP60), "белок теплового шока 70" (heat shock protein 70, HSP70). Глубина поиска составила 15 лет для зарубежных источников и 20 лет для отечественных работ. Таким образом, в обзор включено 43 источника: актуальных экспериментальных, лабораторных и клинических исследований и систематических обзоров.

Результаты

Клиническая картина СН характеризуется типичными симптомами, однако неспецифичность

этих симптомов и признаков может вызывать определенные затруднения в диагностике СН, особенно на ранних стадиях [15]. В последние годы в мире активно изучается участие БТШ в патогенезе ССЗ и СН, в частности. Одно из первых исследований БТШ в нашей стране были проведено Драпкиной О. М. и др. у пациентов с постинфарктным кардиосклерозом и СН, в котором были показаны ассоциации уровней БТШ72i в лимфоцитах периферической крови с течением и прогнозом заболевания [16].

Биологическая характеристика БТШ. БТШ относятся к крайне "консервативному" семейству белков, которые присутствуют и функционируют сходным образом в различных организмах — от прокариот до эукариот. В клетках БТШ проявляют шаперонную активность, участвуя в организации вторичной и третичной структуры белков, в процессах репарации или элиминации патологических и денатурированных белков. Помимо поддержания гомеостаза белков внутри клеток, некоторые БТШ локализируются во внеклеточном пространстве и стабилизируют клеточную мембрану, взаимодействуя с липидами. Таким образом, БТШ играют существенную роль в сохранении стабильности внутриклеточных структур, поддерживая конформацию молекул и активность ферментов, а также противодействуя механизмам апоптоза [17-21].

Отличительной особенностью БТШ является их гиперэкспрессия под влиянием таких стрессовых факторов, как тепловое воздействие, интоксикация, воспалительная реакция и тканевая гипоксия [22]. Впервые БТШ были описаны в 1950-е гг, когда у личинок дрозофил в ответ на повышение температуры окружающей среды наблюдалось усиление синтеза специфической группы белков. Именно эта реакция на температуру и обусловила название данной группы соединений. Впоследствии выяснилось, что сигналом для активации экспрессии БТШ может быть не только температурное воздействие, но и ряд других факторов, включая растворители, тяжелые металлы, а также гормоны и факторы роста. Таким образом, в настоящее время БТШ рассматривают как биологические маркеры клеточного стресса — комплекса биохимических и биологических реакций, протекающих в патологических условиях на клеточном уровне [23-25].

По молекулярной массе БТШ делятся на малые (small HSP, sHSP) с молекулярной массой от 12 до 43 кДа и высокомолекулярные соединения с молекулярной массой >43 кДа [26]. По механизму активации синтеза и функциональной активности БТШ классифицируют на конститутивные, синтез которых происходит непрерывно, и индуцибельные, для активации синтеза которых требуется действие повреждающего "стрессового" агента. При этом

такое функциональное деление достаточно условно, т.к. в ряде случаев тот или иной белок может проявлять свойства индуцибельного или конститутивного БТШ в зависимости от типа клеток [7]. К малым БТШ относятся белки, присутствующие в цитоплазме и ядре клеток, выполняющие функции стабилизаторов цитоскелета и проявляющие антиоксидантную активность в патологических условиях. Особенностью действия малых БТШ является их способность препятствовать необратимой агрегации поврежденных белков без участия аденозинтрифосфата (АТФ), после чего они осуществляют транспорт этих белков к высокомолекулярным БТШ. В свою очередь, высокомолекулярные БТШ, например, БТШ70, действуют уже по АТФ-зависимому механизму [27-29].

БТШ27 — наиболее изученный малый БТШ. Одним из наиболее значимых и хорошо изученных малых БТШ является БТШ27 (HSP27). БТШ27 относится к конститутивным белкам, т.е. постоянно экспрессируется в различных тканях. В миоцитах поперечнополосатой мускулатуры, включая кардиомиоциты, БТШ27 располагается рядом с активными микрофиламентами, оказывая шаперон-подобный эффект, закрывая и стабилизируя концы молекул данных микрофиламентов. На фоне стрессового воздействия — повышения температуры, действия токсичных соединений, окислителей, цитокинов, факторов роста, пептидных гормонов — происходит гиперэкспрессия БТШ27 и его фосфорилирование. Фосфорилированный БТШ27 меняет свою олигомерную структуру, что приводит к реорганизации микрофиламентов. Таким образом, внутри клетки БТШ27 выполняет защитную функцию, обеспечивая ее выживание в условиях стресса [30].

В исследовании, проведенном Traxler D, et al., где оценивался уровень циркулирующих БТШ27 в плазме крови у пациентов со стабильной хронической СН, было показано, что по уровню БТШ27 различий между пациентами с сохраненной (медиана 3406 пг/мл), умеренно сниженной (3855 пг/мл) и низкой (3963 пг/мл) фракцией выброса (ФВ) ЛЖ не было. БТШ27 является независимым предиктором сердечно-сосудистой смерти или незапланированной госпитализации, связанной с СН (при уровне БТШ27 > медианы 3820 пг/мл). Уровни БТШ27 были значительно выше у пациентов, перенесших сердечно-сосудистое событие (4214 пг/мл), относительно больных без событий (3444 пг/мл). Не найдено корреляции БТШ27 с демографическими данными, возрастом, полом, не получено корреляций и с уровнем NT-proBNP [11]. В другом исследовании, проведенном Liu S, et al. [31], измерялся уровень циркулирующего БТШ27 в плазме у 50 пациентов с СНсФВ и контрольной группы без заболеваний сердца (n=50). Оказалось, что в группе больных СН средняя концентрация

БТШ27 (2601,02 пг/мл) была выше, чем в контрольной (923,61 пг/мл). В этой же работе [31] в отличие от исследования, проведенного Traxler D, et al. [11], продемонстрирована связь уровня циркулирующих белков с концентрацией NT-proBNP.

В исследовании Jaroszynski A, et al. исследовали пациентов, находящихся на гемодиализе. Пациенты с низким уровнем БТШ27 характеризовались более низкой ФВ ЛЖ. Более того, низкий уровень БТШ27 в сыворотке крови был ассоциирован со смертью от ССЗ и внезапной сердечной смертью [32]. В то же время, в работе Li Z, et al. значимой связи БТШ27 с СН выявлено не было, хотя у этих же пациентов имелись ассоциации СН с высокими концентрациями высокомолекулярных БТШ [33]. В целом, БТШ27 характеризуется как достаточно неоднозначный фактор, имеющий разнонаправленную динамику при СН. Несмотря на то, что в большинстве исследований концентрации данного фактора ассоциированы с более тяжелым течением и неблагоприятным исходом СН, есть и работы, показывающие противоположные результаты.

Кардиоваскулярный БТШ (квБТШ). Особый интерес представляет так называемый кардиоваскулярный БТШ (квБТШ, *сvHSP*, HSPb7), который экспрессируется исключительно в сердечных и скелетных мышцах. Показано, что квБТШ может участвовать в регуляции эмбрионального развития миокарда и физиологической регуляции сердечной и скелетной мускулатуры [30]. Описано несколько мутаций в гене *HSPB7*, связанных с ССЗ, а именно с дилатационной кардиомиопатией и СН [34]. КвБТШ взаимодействует с большим количеством актин-связывающих белков и вовлечен в сборку актиновых филаментов и поддержание их функциональной активности. На экспериментальных моделях животных было показано, что снижение уровня квБТШ в кардиомиоцитах ведет к неконтролируемой элиминации актиновых филаментов и образованию их атипичных пучков. Такие изменения приводят к различным порокам сердца и ранней эмбриональной гибели лабораторных мышей [34]. В работе Chiu TF, et al., выполненной на людях, было показано, что концентрация квБТШ в плазме крови значительно выше у пациентов с острым коронарным синдромом (ОКС), чем у пациентов с некардиальной болью в груди. КвБТШ в плазме крови обнаруживался уже через 1-3 ч после появления симптомов ОКС, что позволило его рассматривать в качестве потенциального раннего биомаркера ОКС [35].

Благодаря своей кардиоспецифичности, квБТШ привлекает значительное внимание исследователей, однако его изучение при СН в настоящее время находится на стадии доклинических и экспериментальных исследований. В экспериментальной работе, проведенной Rüdebusch J, et al., были опи-

саны различия в концентрации квБТШ в сыворотке крови в зависимости от стадии СН. Увеличение уровня белка по сравнению с контролем отмечалось уже на ранней стадии заболевания, на основании чего был сделан вывод, что данный белок является не только маркером острого повреждения и некроза миокарда, но и маркером ремоделирования миокарда на субклинической стадии СН [36]. Таким образом, исследование квБТШ в сыворотке крови больных СН различных фенотипов позволит оценить возможности его клинического применения в качестве кардиоспецифического маркера клеточного стресса.

БТШ60 — представитель высокомолекулярных БТШ. БТШ60 — белок, который экспрессируется в виде незрелой формы — так называемого "наивного" БТШ60, после чего в митохондриях трансформируется в зрелую форму. Примечательно, что митохондриальная форма обладает меньшей стабильностью, но обладает высокой биологической активностью, участвует в посттрансляционных модификациях митохондриальных белков, а также регулирует деградацию денатурировавших протеинов [37]. Имеющиеся на сегодняшний момент данные свидетельствуют о том, что БТШ60 способен индуцировать ускоренное развитие атеросклероза, а также вызывать апоптоз кардиомиоцитов [38]. По другим данным, при недостатке БТШ60 развивается митохондриальная дисфункция с последующим формированием дилатации камер сердца и СН [14].

В работе Bonanad C, et al. исследовались пациенты, госпитализированные в стационар с острой декомпенсацией СН. Было обнаружено, что повышенный уровень БТШ60 ассоциируется с более высоким риском повторной госпитализации и последующей смерти по поводу СН. У пациентов, перенесших сердечно-сосудистое событие, медиана значений БТШ60 была статистически значимо выше, чем у пациентов без сердечно-сосудистых событий ($6,15$ vs $4,71$ нг/мл) [39].

В исследовании, проведенном Niizeki T, et al., определяли уровень БТШ60 в сыворотке крови у пациентов с СН и в контрольной группе; было показано, что концентрация БТШ60 у пациентов с СН выше по сравнению с контролем и увеличивается с повышением функционального класса СН по NYHA (New-York Heart Association, Нью-Йоркской ассоциации сердца). При этом у пациентов с более высокими концентрациями БТШ60 было зарегистрировано больше сердечно-сосудистых событий при среднесрочном наблюдении в течение 19 ± 16 мес. [40].

Имеющиеся в литературе данные о роли БТШ60 при СН свидетельствуют о возможности рассмотрения БТШ60 как прогностически неблагоприятного фактора, ассоциированного с функциональным классом СН и наличием декомпенсации у больных с СН.

БТШ70 — наиболее изученный при СН высокомолекулярный БТШ. Непосредственно БТШ-70 (HSP70) по своей химической структуре представляет собой димерный протеин, обладающий 8-ю изоформами, который способен формировать в клетке олигомерные комплексы с различными клеточными структурами. БТШ-70 относится к индуцибельным белкам, при этом под действием факторов клеточного стресса начинается его экспрессия и накопление в ядре и цитоплазме [25]. Биологическая роль БТШ заключается в защите процессов синтеза белка, а также поддержании целостности структуры клеточных белков. Имеются данные об участии БТШ70 в процессах восстановления дезоксирибонуклеиновой кислоты [41].

Значение БТШ70 как маркера клеточного стресса рассматривалось в работе Котовой Ю.А. и др. у 336 пациентов с ишемической болезнью сердца с различной выраженностью атеросклеротических изменений. Было показано, что у больных ишемической болезнью сердца с ожирением уровень БТШ70 и его шаперонной активности были ниже, чем у больных с нормальной массой тела [8]. БТШ70, запуская провоспалительный каскад, участвуют в воспалительных процессах при ССЗ. Показана корреляция уровней циркулирующих БТШ70 с основными маркерами воспаления, окислительного стресса и эндотелиальной дисфункции. Таким образом, участие БТШ70 в патогенезе ССЗ можно считать достоверным фактом [13], однако являются ли его изменения причинным фактором или следствием ССЗ, остается не до конца понятным.

Еще одним представителем белков класса БТШ70 является БТШ72i (HSP72i). В работах Драпкиной О.М. и др. была выявлена ассоциация уровня БТШ72i в лимфоцитах периферической крови с течением и прогнозом инфаркта миокарда (ИМ) и хронической СН. Согласно полученным данным, прогностическое значение имела динамика БТШ72i в первые двое суток ИМ. В свою очередь, выраженность угнетения индуцированного синтеза данного белка под действием температуры (42°C в течение часа) в первый день после ИМ коррелирует с благоприятным прогнозом заболевания, отражая, тем самым, адаптивные возможности организма [16, 42].

В работе Li Z, et al. было показано, что концентрации БТШ70 в плазме крови у пациентов с СН значительно выше, чем в группе без СН и структурного поражения сердца ($2,52 \pm 0,59$ нг/мл), и зависели от тяжести СН (стадия А: $3,14 \pm 0,91$ нг/мл, стадия В: $3,86 \pm 1,61$ нг/мл, стадия С: $4,94 \pm 1,46$ нг/мл) даже при исключении факторов, которые могут влиять на концентрацию БТШ70, включая возраст, диабетический статус, уровень мочевой кислоты, клиренс креатинина и прием лекарств. Уровень БТШ70 положительно коррелировал с концентра-

цией NT-proBNP, при этом данная зависимость была характерна для бессимптомной СН [33].

Как было показано в работе Gombos T, et al., уровни БТШ70 в сыворотке крови ассоциировались с тяжестью СН. В исследовании оценивали уровень БТШ70 у 167 пациентов с СН и ФВ ЛЖ <45%. Более высокие уровни БТШ70 выявлены у пациентов с III-IV функциональным классом СН по NYHA по сравнению с группой NYHA I-II. Уровни БТШ70 коррелировали с ФВ ЛЖ, уровнем билирубина, аспаратаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, γ -глутамилтранспептидазы у пациентов с тяжелой СН, тогда как корреляции между БТШ70 и уровнем С-реактивного белка, фактора некроза опухоли- α или интерлейкина-6 не наблюдалось [43]. Иными словами, БТШ70 и другие члены данного подсемейства, такие как БТШ72i, связаны с СН и ее осложнениями. Повышенные сывороточные концентрации БТШ70 являются неблагоприятным фактором, связанным с более тяжелым течением заболевания, а его относительная независимость от концентраций NT-proBNP и цитокинов позволяет рассматривать его использование в качестве альтернативного биомаркера СН.

Итак, результаты накопленных к настоящему времени данных клинических и экспериментальных исследований позволяют сформулировать положение о целесообразности комплексного изучения ключевых БТШ в патогенезе СН и оценки их сочетанного использования в качестве мультимаркерного инструмента для диагностики, оценки прогноза и подбора терапии, исходя из индивидуальных особенностей пациента. Дальнейшие исследования позволят рассчитать конкретные диагностические или прогностические пороговые уровни БТШ в сыворотке крови, которые могут стать потенциальными диагностическими или прогностическими критериями, дополняющими клинические и инструментальные методы стратифи-

кации риска, оценки степени тяжести заболевания и выбора терапевтической тактики при СН.

Заключение

В настоящее время быстрое прогрессирование лабораторных технологий позволяет идентифицировать новые потенциальные биохимические маркеры ССЗ, в т.ч. СН. С помощью биохимических маркеров неинвазивно (или малоинвазивно) определяемых в сыворотке крови, можно без значительных рисков для пациента получить объективную информацию, которая отражает нарушения, связанные с развитием и прогрессированием заболевания, а также дополняет клинические данные, необходимые при постановке диагноза, оценке прогноза и выборе терапевтической тактики.

В последние годы появляется большое количество стандартизованных иммуноферментных тест-систем, обладающих высокой аналитической чувствительностью и специфичностью, применение которых позволит провести изучение различных форм БТШ у больных СН на высоком научно-методическом уровне и оценить возможности их использования в качестве биомаркеров в диагностике, оценке и стратификации риска СН и других ССЗ. Следует обратить внимание, что если такие белки, как БТШ27, БТШ60 и БТШ70 исследовались у больных с СН и была показана их ассоциация с тяжестью течения заболевания и его прогнозом, то кардиоспецифический квБТШ изучался главным образом в экспериментах на животных, продемонстрировавших его перспективность как кардиоспецифического маркера клеточного стресса, который только предстоит исследовать в циркулирующем кровотоке у больных СН.

Отношения и деятельность: все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

Литература/References

1. Polyakov DS, Fomin IV, Belenkov YuN, et al. Chronic heart failure in the Russian Federation: what has changed over 20 years of follow-up? Results of the EPOCH-CHF study. *Kardiologiya*. 2021;61(4):4-14. (In Russ.) Поляков Д. С., Фомин И. В., Беленков Ю. Н., и др. Хроническая сердечная недостаточность в Российской Федерации: что изменилось за 20 лет наблюдения? Результаты исследования ЭПОХА-ХСН. *Кардиология*. 2021;61(4):4-14. doi:10.18087/cardio.2021.4.n1628.
2. Drapkina OM, Boitsov SA, Omelyanovsky VV, et al. Socio-economic impact of heart failure in Russia. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(6):4490. (In Russ.) Драпкина О. М., Бойцов С. А., Омеляновский В. В. и др. Социально-экономический ущерб, обусловленный хронической СН, в Российской Федерации. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(6):4490. doi:10.15829/1560-4071-2021-4490.
3. McDonagh T, Metra M. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Russian Journal of Cardiology*. 2023;28(1):5168. (In Russ.) McDonagh T, Metra M. 2021 Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности. *Российский кардиологический журнал*. 2023;28(1):5168. doi:10.15829/1560-4071-2023-5168.
4. Gumanova NG, Klimushina MV, Bogdanova NL, et al. Valid cardiac biochemical markers. Part II. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2020;19(5):2588. (In Russ.) Гуманова Н. Г., Климушина М. В., Богданова Н. Л. и др. Валидные кардиоспецифические биохимические маркеры. Часть II. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2020;19(5):2588. doi:10.15829/1728-8800-2020-2588.
5. Kozhevnikova MV, Belenkov Yu N. Biomarkers in Heart Failure: Current and Future. *Kardiologiya*. 2021;61(5):4-16. (In Russ.)

- Кожевникова М. В., Беленков Ю. Н. Биомаркеры СН: настоящее и будущее. Кардиология. 2021;61(5):4-16. doi:10.18087/cardio.2021.5.n1530.
6. Ivanova AA, Dzhiyeva ON, Lavrenova EA, et al. Diagnostic challenges of heart failure with preserved ejection fraction: focus on echocardiography. Cardiovascular Therapy and Prevention. 2023;22(5):3565. (In Russ.) Иванова А. А., Джиоева О. Н., Лавренова Е. А. и др. Сложные вопросы диагностики сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса: фокус на эхокардиографические исследования. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2023;22(5):3565. doi:10.15829/1728-8800-2023-3565.
7. Rodríguez-Iturbe B, Johnson RJ. Heat shock proteins and cardiovascular disease. Physiol Int. 2018;105(1):19-37. doi:10.1556/2060.105.2018.1.4.
8. Kotova YuA, Zuikova AA. Study of markers of endothelial damage, oxidative and cellular stress in patients with IHD and concomitant obesity. Journal of New Medical Technologies. 2021;28(2):25-8. (In Russ.) Котова Ю. А., Зуйкова А. А. Изучение маркеров повреждения эндотелия, окислительного и клеточного стресса у больных ИБС и сопутствующим ожирением. Вестник новых медицинских технологий. 2021;28(2):25-8. doi:10.24412/1609-2163-2021-2-25-28.
9. Zhou B, Tian R. Mitochondrial dysfunction in pathophysiology of heart failure. J Clin Invest. 2018;128(9):3716-26. doi:10.1172/JCI120849.
10. Liu S, Yi L, Ling M, et al. HSP70L1-mediated intracellular priming of dendritic cell vaccination induces more potent CTL response against cancer. Cell Mol Immunol. 2018;15(2):135-45. doi:10.1038/cmi.2016.33.
11. Traxler D, Lainscak M, Simader E, et al. Heat shock protein 27 acts as a predictor of prognosis in chronic heart failure patients. Clin Chim Acta. 2017;473:127-32. doi:10.1016/j.cca.2017.08.028.
12. Pan C, Zhang H, Ma Q, et al. Role of ethylene biosynthesis and signaling in elevated CO₂-induced heat stress response in tomato. Planta. 2019;250(2):563-72. doi:10.1007/s00425-019-03192-5.
13. Gankovskaya LV, Ponasenko OA, Svitich OA. Role of heat shock protein 70 in pathogenesis of cardiovascular pathology. Medical Immunology. 2019;21(2):201-8. (In Russ.) Ганковская Л. В., Понасенко О. А., Свитич О. А. Роль белка теплового шока 70 в патогенезе сердечно-сосудистой патологии. Медицинская иммунология. 2019;21(2):201-8. doi:10.15789/1563-0625-2019-2-201-208.
14. Duan Y, Tang H, Mitchell-Silbaugh K, et al. Heat Shock Protein 60 in Cardiovascular Physiology and Diseases. Front Mol Biosci. 2020;7:73. doi:10.3389/fmolb.2020.00073.
15. 2020 Clinical practice guidelines for Chronic heart failure. Russian Journal of Cardiology. 2020;25(11):4083. (In Russ.) Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал. 2020;25(11):4083. doi:10.15829/1560-4071-2020-4083.
16. Drapkina OM. The specific features of synthesis of heat shock proteins in patients with postinfarct cardiosclerosis. Klin Med (Mosk). 2004;82(9):25-8. (In Russ.) Драпкина О. М. Особенности синтеза белков теплового шока у больных постинфарктным кардиосклерозом. Клиническая медицина. 2004; 82(9):25-8. EDN OJRIHJ.
17. Shan Q, Ma F, Wei J, et al. Physiological Functions of Heat Shock Proteins. Curr Protein Pept Sci. 2020;21(8):751-60. doi:10.2174/138920372066619111113726.
18. Dubrez L, Causse S, Borges Bonan N, et al. Heat-shock proteins: chaperoning DNA repair. Oncogene. 2020;39(3):516-29. doi:10.1038/s41388-019-1016-y.
19. Kovács D, Kovács M, Ahmed S, et al. Functional diversification of heat shock factors. Biol Futur. 2022;73(4):427-39. doi:10.1007/s42977-022-00138-z.
20. Mymrikov EV, Seit-Nebi AS, Gusev NB. Large potentials of small heat shock proteins. Physiol Rev. 2011;91(4):1123-59. doi:10.1152/physrev.00023.2010.
21. Balogi Z, Multhoff G, Jensen TK, et al. Hsp70 interactions with membrane lipids regulate cellular functions in health and disease. Prog Lipid Res. 2019;74:18-30. doi:10.1016/j.plipres.2019.01.004.
22. Hu C, Yang J, Qi Z, et al. Heat shock proteins: Biological functions, pathological roles, and therapeutic opportunities. MedComm (2020). 2022;3(3):e161. doi:10.1002/mco2.161.
23. Bascos NAD, Landry SJ. A History of Molecular Chaperone Structures in the Protein Data Bank. Int J Mol Sci. 2019; 20(24):6195. doi:10.3390/ijms20246195.
24. Farhan Y Almalki A, Arabdin M, Khan A. The Role of Heat Shock Proteins in Cellular Homeostasis and Cell Survival. Cureus. 2021;13(9):e18316. doi:10.7759/cureus.18316.
25. De Maio A, Hightower LE. Heat shock proteins and the biogenesis of cellular membranes. Cell Stress Chaperones. 2021;26(1):15-8. doi:10.1007/s12192-020-01173-2.
26. Jee H. Size dependent classification of heat shock proteins: a mini-review. J Exerc Rehabil. 2016;12(4):255-9. doi:10.12965/jer.1632642.321.
27. Haslbeck M, Weinkauff S, Buchner J. Small heat shock proteins: Simplicity meets complexity. J Biol Chem. 2019;294(6):2121-32. doi:10.1074/jbc.REV118.002809.
28. Kurop MK, Huyen CM, Kelly JH, et al. The heat shock response and small molecule regulators. Eur J Med Chem. 2021;226:113846. doi:10.1016/j.ejmech.2021.113846.
29. Khokhlova AV, Boichenko PK, Vostrikov AA, et al. The role of heat shock proteins in the pathogenesis of some components of metabolic syndrome. Pathological Physiology and Experimental Therapy. 2022;66(2):102-7. (In Russ.) Хохлова А. В., Бойченко П. К., Востриков А. А. и др. Роль белков теплового шока в патогенезе ряда компонентов метаболического синдрома. Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2022; 66(2):102-7. doi:10.25557/0031-2991.2022.02.102-107.
30. Muranova LK, Shatov VM, Gusev NB. Role of Small Heat Shock Proteins in the Remodeling of Actin Microfilaments. Biochemistry (Mosc). 2022;87(8):800-11. doi:10.1134/S0006297922080119.
31. Liu S, Iskandar R, Chen W, et al. Soluble Glycoprotein 130 and Heat Shock Protein 27 as Novel Candidate Biomarkers of Chronic Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Heart Lung Circ. 2016;25(10):1000-6. doi:10.1016/j.hlc.2016.02.011.
32. Jaroszyński A, Jaroszyńska A, Zaborowski T, et al. Serum heat shock protein 27 levels predict cardiac mortality in hemodialysis patients. BMC Nephrol. 2018;19(1):359. doi:10.1186/s12882-018-1157-1.
33. Li Z, Song Y, Xing R, et al. Heat shock protein 70 acts as a potential biomarker for early diagnosis of heart failure. PLoS One. 2013;8(7):e67964. doi:10.1371/journal.pone.0067964.
34. Wu T, Mu Y, Bogomolovas J, et al. HSPB7 is indispensable for heart development by modulating actin filament assembly. Proc Natl Acad Sci USA. 2017;114(45):11956-61. doi:10.1073/pnas.1713763114.
35. Chiu TF, Li CH, Chen CC, et al. Association of plasma concentration of small heat shock protein B7 with acute coronary syndrome. Circ J. 2012;76(9):2226-33. doi:10.1253/circj.cj-12-0238.
36. Rudebusch J, Benkner A, Poesch A, et al. Dynamic adaptation of myocardial proteome during heart failure development. PLoS One. 2017;12(10):e0185915. doi:10.1371/journal.pone.0185915.

37. Bavisotto CC, Alberti G, Vitale AM, et al. Hsp60 Post-translational Modifications: Functional and Pathological Consequences. *Front Mol Biosci.* 2020;7:95. doi:10.3389/fmolb.2020.00095.
38. Grundtman C, Kreutmayer SB, Almanzar G, et al. Heat shock protein 60 and immune inflammatory responses in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(5):960-8. doi:10.1161/ATVBAHA.110.217877.
39. Bonanad C, Núñez J, Sanchis J, et al. Serum heat shock protein 60 in acute heart failure: a new biomarker? *Congest Heart Fail.* 2013;19(1):6-10. doi:10.1111/j.1751-7133.2012.00299.x.
40. Niizeki T, Takeishi Y, Watanabe T, et al. Relation of serum heat shock protein 60 level to severity and prognosis in chronic heart failure secondary to ischemic or idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2008;102: 606-10. doi:10.1016/j.amjcard.2008.04.030.
41. Costa-Beber LC, Heck TG, Fiorin PBG, et al. HSP70 as a biomarker of the thin threshold between benefit and injury due to physical exercise when exposed to air pollution. *Cell Stress Chaperones.* 2021;26(6):889-915. doi:10.1007/s12192-021-01241-1.
42. Drapkina OM. Ashikhmin YaI, Ivashkin VT. Role of chaperones in pathogenesis of cardiovascular diseases and cardioprotection. *Russian medical news.* 2008;13(1):56-69. (In Russ.) Драпкина О.М., Ашихмин Я.И., Ивашкин В.Т. Роль шаперонов в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний и кардиопротекции. *Российские медицинские вести;* 2008;13(1):56-69.
43. Gombos T, Föhréc Z, Pozsonyi Z, et al. 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. doi:10.1007/s12192-007-0001-5.