

© Коллектив авторов, 2022

УДК 616-092

Хохлова А.В.¹, Бойченко П.К.², Востриков А.А.³, Магомедов М.У.⁴

Роль белков теплового шока в патогенезе ряда компонентов метаболического синдрома

¹ГОУ ВО ЛНР «Луганский государственный педагогический университет»,

Луганск, ул. Оборонная, д. 2;

²ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки»,

91045, Луганск, квартал 50-летия Обороны Луганска, д. 1г;

³ГУ ЛНР «Луганский республиканский Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф»,

Луганск, ул. Щаденко, д. 10а;

⁴ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»,

Москва, Россия, ул. Щепкина, д. 61/2

Проблема изучения метаболического синдрома (МС) на протяжении долгого времени остается крайне важной. Масштабы и темпы распространения входящих в синдром патологических состояний таких как: ожирение, артериальная гипертензия (АГ), сахарный диабет 2 типа (СД 2), дислипидемия, гиперинсулинемия и пр., придали МС статус пандемии XXI века. В последнее время большинство исследований направлено на поиск маркеров риска развития МС с целью предиктивной и превентивной диагностики. Обзор посвящен анализу возможного участия белков теплового шока (БТШ) в различных патологических процессах, сопровождающих МС. Знание молекулярных механизмов патогенеза МС играет важную роль в разработке персонализированного подхода к ведению таких пациентов, а дальнейшее углубленное исследование БТШ может позволить использовать данные белки в качестве одной из возможных мишеней при разработке методов лечения МС.

Ключевые слова: белки теплового шока; метаболический синдром; сахарный диабет 2-го типа; малые белки теплового шока; полиморфизм; сердечно-сосудистые заболевания

Для цитирования: Хохлова А.В., Бойченко П.К., Востриков А.А., Магомедов М.У. Роль белков теплового шока в патогенезе ряда компонентов метаболического синдрома. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2022; 66 (2): 102-107.

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.02.102-107

Участие авторов: концепция дизайна исследования – Хохлова А.В., Бойченко П.К.; сбор материала – Хохлова А.В., Магомедов М.У.; анализ и интерпретация данных – Хохлова А.В., Бойченко П.К., Востриков А.А., Магомедов М.У.; написание текста – Хохлова А.В.; редактирование текста – Бойченко П.К., Востриков А.А. Утверждение окончательного варианта статьи, ответственность за целостность всех частей статьи — все соавторы.

Для корреспонденции: *Востриков Алексей Андреевич*, e-mail: seruj_strag@mail.ru

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 26.03.2021

Принята к печати 31.03.2022

Опубликована 27.05.2022

Khokhlova A.V.¹, Boichenko P.K.², Vostrikov A.A.³, Magomedov M.U.⁴

The role of heat shock proteins in the pathogenesis of some components of metabolic syndrome. Literature review

¹Lugansk State Pedagogical University,
Oboronnaya 2, Luhansk²Saint Luka Lugansk State Medical University,
50th Anniversary of Luhansk Defense Quarter, Luhansk;³Luhansk Republic Center for Emergency Medical Aid and Catastrophe Medicine,
Shchadenko St. 10a, Luhansk;⁴Vladimirsky Moscow Regional Research Clinical Institute,
Shchepkina St. 61/2, Moscow, Russian Federation

Studying metabolic syndrome (MS) has remained extremely important for a long time. The magnitude and increasing prevalence of pathological conditions that comprise this syndrome, such as obesity, arterial hypertension (AH), type 2 diabetes mellitus (T2DM), dyslipidemia, hyperinsulinemia, etc., have given MS a status of pandemic of the 21st century. Recently, for prevention

and prognosis, most studies have focused on identifying risk factors for MS. This review analyzes the participation of heat shock proteins (HSPs) in various pathological processes emerging in MS. The knowledge of molecular mechanisms of MS pathogenesis plays an important role in developing a personalized approach for managing MS patients. Detailed studies of HSPs may allow using these proteins as possible targets in the development of MS treatments.

Keywords: HSP; metabolic syndrome; Type 2 diabetes mellitus; heat shock proteins; polymorphism; cardiovascular disease

For citation: Khokhlova A.V., Boichenko P.K., Vostrikov A.A., Magomedov M.U. The role of heat shock proteins in the pathogenesis of some components of metabolic syndrome. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental' naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2022; 66(2): 102-107. (in Russian).

DOI:10.25557/0031-2991.2022.02.102-107

Author's contribution: concept and design – Khokhlova A.V., Boichenko P.K.; collection of material – Khokhlova A.V., Magomedov M.U.; analysis and interpretation of data – Khokhlova A.V., Boichenko P.K., Vostrikov A.A., Magomedov M.U.; writing of the text – Khokhlova A.V.; editing of the text – Boichenko P.K., Vostrikov A.A. Approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article – all authors.

For correspondens: Vostrikov A.A., e-mail: seruj_strag@mail.ru

Financing. The study had no sponsorship.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Information about the authors:

Khokhlova A.V., <https://orcid.org/0000-0002-9569-8928>; SPIN:6970-0037

Boichenko P.K., <https://orcid.org/0000-0000-0000-0000>

Vostrikov A.A., <https://orcid.org/0000-0002-0638-2375>; SPIN: 2403-4230

Magomedov M.U., <https://orcid.org/0000-0002-5790-281X>

Received 26.03.2021

Accepted 31.03.2022

Published 27.05.2022

Список сокращений

АГ – артериальная гипертензия

БТШ – белки теплового шока

БТШ70 – белки теплового шока 70

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИР – инсулинорезистентность

МС – метаболический синдром

СД 2 – сахарный диабет 2 типа

СД – сахарный диабет

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

мБТШ – малые белки теплового шока

Состояние проблемы. Термин «метаболический синдром» – отражает набор факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в основе которых лежит инсулинорезистентность (ИР). В 2005 г. Международная федерация сахарного диабета определила сочетание абдоминального ожирения, ИР, дислипидемии, артериальной гипертонии (АГ), нарушений системы гемостаза, гипергликемии и хронического субклинического воспаления как метаболический синдром (МС) [1].

В общей популяции распространенность МС достаточно высока и колеблется от 15 до 25%, при этом имея тенденцию к росту. В возрасте 19 – 28 лет МС ди-

агностируется у 7% лиц, в диапазоне 59-70 лет этот показатель превышает 44%, а у пациентов старше 70 лет составляет 42% [2]. Частота встречаемости МС в разных странах варьирует в широких пределах и четко коррелирует с образом жизни и возрастом. Так среди взрослого населения в США МС встречается более чем у 23%, в Китае – 11%, а в Российской Федерации до 23%. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) примерно 1,7 млрд человек на планете имеют ожирение или избыточную массу тела. Повсеместно возросла частота ожирения более чем на 75% за последнее десятилетие, а согласно прогнозам к 2025 г. ожирением будут страдать 51% женщин и 42% мужчин [3].

Рядом популяционных исследований продемонстрировано, что сочетание нескольких факторов МС суммарно составляют высокий риск развития ССЗ и атеросклероза, что в свою очередь приводит к фатальному течению инсульта головного мозга и инфаркта миокарда [4, 5]. Сахарный диабет 2 типа (СД 2) в комплексе с АГ встречается более чем у 80% больных МС, что повышает риск летальных исходов более чем в 3 раза по сравнению с пациентами, имеющими одно из этих заболеваний в контексте синдрома [6]. Таким образом, проблема отсутствия сочетанного алгоритма в диагностике МС и своевременной персона-

лизированной профилактики является приоритетной и актуальной, что в свою очередь требует углубленно-го изучения патогенеза этого синдрома.

Белки теплового шока (БТШ) – представляют собой белки, вырабатываемые в клетках как ответ на стрессовые воздействия (гипертермия, этанол, гипоксия, свободные радикалы и пр.) и являются важным звеном клеточной системы репарации [7, 8]. Они обеспечивают правильную сборку белка, формирование его третичной структуры, функционируя как молекулярные шапероны. БТШ также принимают участие в транспорте протеинов в клеточные компартменты, контролируют процесс апоптоза и клеточный цикл. БТШ классифицируются в зависимости от своей молекулярной массы, что отражено в их названии, они кодируются генами, расположенными в коротком плече шестой хромосомы человека (*bp21.3*) [9]. В 2003 г. ученые А. Rockley и соавт. опубликовали работу, которая была посвящена роли БТШ в патогенезе атеросклероза. Полученные данные наглядно продемонстрировали, что БТШ70, представляющие собой обширное семейство белков массой 70 000 дальтон, участвующие преимущественно в презентации антигенов и защите клетки, ассоциированы с развитием атеросклероза у пациентов с уже диагностированной АГ [10]. Подобные исследования имеются и у других авторов, что позволяет назвать БТШ70 одними из ключевых молекул, которые принимают непосредственное участие в развитии АГ [11, 12]. Существует 3 гена, кодирующие молекулы БТШ70: БТШ70-1 (*HSPA1A*), БТШ70-2 (*HSPA1B*) и БТШ70-hom (*HSPA1L*). БТШ70-1 и БТШ70-2 кодируют белок, синтезирующийся при тепловом шоке, то есть при аномально высокой температуре, а БТШ70-hom кодирует нечувствительную к тепловому шоку форму [13].

Белки теплового шока и СД. Диабет остается одной из основных причин смертности во всем мире и согласно прогнозам Международной Диабетической Федерации (IDF), к 2035 г. будет выявлен у 592 млн человек [14]. В ряде исследований было продемонстрировано, что у больных СД 2 уровень БТШ70 значительно снижается в скелетных мышцах, а его пониженная экспрессия, возможно, коррелирует со степенью инсулинорезистентности (ИР) [15, 16]. В 2014 г. L. Chichester и соавт. подтвердили, что уровень БТШ70 значительно снижен в чувствительных к инсулину тканях у больных СД 2 на фоне МС [17]. Восстановление уровня БТШ70 у белых лабораторных крыс с СД существенно понижало степень диабетических осложнений, а снижение степени системного воспаления нивелировало сердечно-сосудистые риски [18].

Гипергликемия, возникающая при сахарном диабете (СД) неизбежно сопровождается развитием карбонильного стресса, а также накоплением различных продуктов гликирования белков. Это приводит к нарушению нормального функционирования ферментов и формированию агрегатов денатурированных белков. С целью предотвращения этих неблагоприятных процессов и происходит активация сложной системы шаперонов, которые препятствуют агрегации денатурированных белков и их полной или частичной ренатурации. БТШ70 и малые белки теплового шока (мБТШ) являются компонентами системы шаперонов, и нарушение в их работе может являться одним из факторов в патогенезе СД 2. Следовательно, БТШ обладают высоким потенциалом для изучения, спорным остается вопрос о том, являются ли они причиной или следствием в патогенезе как сердечно-сосудистой патологии, так и некоторых компонентов МС [19].

При СД происходит активация сложной системы шаперонов препятствующих агрегации денатурированных белков. Одним из компонентов системы шаперонов являются малые белки теплового шока (мБТШ). Мономеры данных белков имеют молекулярную массу 12-43 кДа и склонны к образованию гетеро- и гомо-олигомерных комплексов. В организме человека синтезируются 10 различных мБТШ (мБТШ В1-10) [20]. В крупном проспективном исследовании у пациентов с диабетом первого типа было установлено, что течение заболевания сопровождалось повышением уровня мБТШ-В1 в периферической крови, и авторами было предложено использование этого белка в качестве маркера диабетической нейропатии [21]. При похожем исследовании, у больных СД 2 были получены абсолютно противоположные результаты, а уровень мБТШ-В1 был статистически значимо ниже, чем у соматически здоровых лиц [22].

В связи с этим существует гипотеза, что увеличение мБТШ внутри клетки должно улучшить общее состояние больных диабетом [23–25]. Различные способы повышения внутриклеточной концентрации мБТШ могут оказаться перспективными при лечении СД, т.к. повышение их уровня существенно защищает клетку от окислительного стресса, способствует передаче сигнала от инсулинового рецептора внутрь клетки, а также ингибирует процессы апоптоза [25].

БТШ70 и сердечно-сосудистые заболевания. Основной причиной смерти во всем мире по данным ВОЗ являются ССЗ, высокая летальность при которых прослеживается как в развитых, так и в развивающихся странах [26, 27]. Для более точного понимания патогенеза ССЗ большие возможности представляет исследова-

ние различных молекулярных взаимодействий. Особое место отведено изучению роли БТШ70, который принимает участие в таких процессах, как АГ, ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт миокарда и др. Доказанным является факт, что значительное количество БТШ70 циркулирующих в периферической крови коррелирует с основными маркерами воспаления и способны спровоцировать развитие атеросклероза [28].

В одном из исследований в 2017 г. была произведена оценка уровня сывороточных БТШ70 у пациентов с атеросклерозом магистральных сосудов. Критерием наличия атероматозных бляшек были взяты средние значения толщины комплекса интима-медиа сонных артерий больных. В результате было доказано, что более значительное увеличение толщины комплекса интима-медиа наблюдались у пациентов с более высоким уровнем циркулирующих БТШ70 [29]. В крупном рандомизированном исследовании «The EURODIAB Study» (3250 пациентов) G. Gruden и соавт. наглядно показали, что антитела против БТШ70 могут выступать предиктивным маркером при оценке риска возникновения микро- и макрососудистых осложнений, а непосредственно молекулы БТШ70 способны каким-либо образом участвовать в развитии повреждения сосудов [30]. R. Heads и соавт. продемонстрировали, что кардиомиобласты, эндотелиальные клетки и первичная культура кардиомиоцитов, трансфицированные постоянно БТШ70, обладали большей устойчивостью к повреждающим воздействиям, чем обычные клетки [31].

В патогенезе АГ, атеросклероза, коронарной сердечной недостаточности БТШ70 принято выделять как один из основных кардиопротекторных стрессовых белков [32, 33]. Достаточно хорошо освещен в литературе кардиопротективный эффект экспрессии БТШ при ишемическом инфаркте и инсульте [34, 35].

Некоторые полиморфизмы белков теплового шока.

Был проведен целый ряд исследований, где анализировалась ассоциация полиморфизма БТШ70-1 с ССЗ, включая и инфаркт миокарда [36, 37]. У пациентов пожилого возраста выявлена ассоциация полиморфизма БТШ70-2 с ишемией [38], а генотипов кодирующих БТШ70-hom и БТШ70-2 – у пациентов с повышенным риском высокогорной болезни сердца [39]. При изучении ассоциированности аллельного полиморфизма генов кодирующих БТШ70-2 и БТШ70-hom у больных европеоидного происхождения, перенесших острый инфаркт миокарда с классическими факторами риска его развития, были обнаружены статистически значимые различия между пациентами с индексом массы тела

выше 25 и здоровыми по частотам генотипов кодирующих БТШ70-hom [40]. Немаловажным является изучение однонуклеотидных замен генов, кодирующих молекулу БТШ70, которые способны влиять на функционирование данного белка в контексте развития ССЗ. X. Zhang и соавт. выявили, 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 [41]. В другом исследовании получены достоверные данные, 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* позволяет сделать вывод о возможной ассоциации аллельного варианта *AA* полиморфного маркера +1267A/G гена *HSPA1B* с наличием сердечно-сосудистых осложнений у пациентов [42].

Прослеживается четкая взаимосвязь полиморфизмов генов, кодирующих белки теплового шока БТШ70-2 и БТШ70-hom с развитием ожирения и нарушением толерантности к глюкозе, а также выявлена ассоциация аллельных вариантов полиморфного маркера +1267A/G гена *HSPA1B* с ожирением по абдоминальному типу [40, 43]. У людей с высоким индексом массы тела, которые подвержены в ряду ССЗ, чаще других встречался аллельный вариант 1267 БТШ70-2 [44].

Заключение

Таким образом, БТШ обладает большим потенциалом для изучения патогенеза, как некоторых компонентов МС, так и сердечно-сосудистых катастроф. *HSP70* принимает активное участие в воспалительных процессах при атеросклерозе и увеличение уровня его экспрессии, может служить прогностическим признаком и быть ассоциированным с повышенным риском развития некоторых компонентов МС и ряда ССЗ.

В этиопатогенезе таких мультифакториальных заболеваний, как СД, ожирение, ИБС, АГ основываясь на индивидуальных генетических особенностях структуры кодирующих последовательностей генов белков теплового шока, можно не только расширить понимание механизмов развития данных патологий, но и прогнозировать степень риска развития их осложнений, а также проводить ранние профилактические мероприятия. Поэтому анализ стандартных факторов риска заболеваемости и смертности в комплексе с поли-

морфизмами генов-кандидатов, кодирующих БТШ является актуальным.

Литература

(п.п. 2; 4–24; 28; 30–39; 41–43 см. References)

1. Плавинская С.Н., Плавинский С.Л. Метаболический синдром, его компоненты и смертность в длительном проспективном исследовании. *Российский семейный врач*. 2010; 14(1): 24–32.
3. Мамедов М.Н. Эпидемиологические аспекты метаболического синдрома. *Кардиология*. 2004; 9: 4–8.
25. Судницyna М.В., Гусев И.Б. Малые белки теплового шока и диабет. *Вестник Московского университета. Серия 16: Биология*. 2015; 2: 24–30.
26. Исаков Е.Б. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицина и экология*. 2017; 2: 19–28.
27. Научно-организационный комитет проекта ЭССЕ-РФ. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний в различных регионах России (ЭССЕ-РФ). Обоснование и дизайн исследования. *Профилактическая медицина*. 2013; 16(6): 25–34.
29. Исаков Е.Б. Эпидемиология сердечно-сосудистых заболеваний. *Медицина и экология*. 2017; 2: 19–28.
40. Шевченко А.В., Голованова О.В., Коненков В.И., Воевода М.И., Максимов В.Н. Особенности полиморфизма HSP-70 и HSP70-НОМ генов у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе. *Медицинская иммунология*. 2011; 13(1): 87–92.

References

1. Plavinskaja S.N., Plavinskij S.L. Metabolic syndrome, its components and mortality in a long-term prospective study. *Russian family doctor*. 2010; 14(1): 24–32. (in Russian)
2. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2016; 37: 2315–81.
3. Mamedov M.N. Epidemiological aspects of metabolic syndrome. *Cardiologiya*. 2004; 9: 4–8. (in Russian)
4. Haffner S. Relationship of proinsulin and insulin to cardiovascular risk factors in nondiabetic subjects. *Diabetologia*. 1993; 42: 1297–302.
5. Novakovich B. Occurrence of the metabolic syndrome in the population of the town of Novi Sad. *Med. Pregl*. 2001; 54: 17–20.
6. Grundy S.M. Metabolic syndrome: a multiplex cardiovascular risk factor. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92: 399–404. doi:10.1210/jc.2006-0513
7. 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; 8(18): 2177–83.
8. Schlesinger M.J. Heat shock proteins. *J. Biol. Chem*. 1990; 265(21): 12111–4.
9. Kim Y.E., Hipp M.S., et al. Molecular chaperone functions in protein folding and proteostasis. *Annu. Rev. Biochem*. 2013; 82(1): 323–55.
10. Pockley A.G., Georgiades A., et al. Serum heat shock protein 70 levels predict the development of atherosclerosis in subjects with established hypertension. *Hypertension*. 2003; 42(3): 235–8.

11. Cai W.-F., Zhang X.-W., et al. Intracellular or extracellular heat shock protein 70 differentially regulates cardiac remodelling in pressure overload mice. *Cardiovasc. Res*. 2010; 88(1): 140–9.
12. 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; 11(3): 1–15.
13. Bielecka-Dabrowa A., Barylski M., et al. HSP 70 and atherosclerosis – protector or activator? *Expert Opin. Ther. Targets*. 2009; 13(3): 307–17.
14. Kondo T., Sasaki K., Matsuyama R., et al., 2012. Hyperthermia with mild electrical stimulation protects pancreatic beta-cells from cell stresses and apoptosis. *Diabetes*. 2012; 61(4): 838–47.
15. Kurucz I., Morva A., Vaag A., et al. Decreased expression of heat shock protein 72 in skeletal muscle of patients with type 2 diabetes correlates with insulin resistance. *Diabetes*. 2002; 51: 1102–9.
16. Bruce C.R., Carey A.L., Hawley, M.A. Febbraio Intramuscular heat shock protein 72 and heme oxygenase-1 mRNA are reduced in patients with type 2 diabetes: evidence that insulin resistance is associated with a disturbed antioxidant defense mechanism. *Diabetes*. 2003; 52: 2338–45.
17. Chichester L., Wylie A.T., Craft S., Kavanagh K. Muscle heat shock protein 70 predicts insulin resistance with aging. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015; 70(2): 155–62. doi:10.1093/gerona/glu015
18. Koga T, Kai Y, Fukuda R, et al. Mild electrical stimulation and heat shock ameliorates progressive proteinuria and renal inflammation in mouse model of Alport syndrome. *PLoS One*. 2012; 7(8): 43852. doi: 10.1371/journal.pone.0043852
19. Basha E., O’Neill H., Vierling E. Small heat shock proteins and alpha-crystallins: dynamic proteins with flexible functions. *Trends Biochem*. 2012; 37(3): 106–117.
20. Gruden G., Bruno G., et al. Group E.P.C.S. Serum heat shock protein 27 and diabetes complications in the EURODIAB prospective complications study: a novel circulating marker for diabetic neuropathy. *Diabetes*. 2008; 57(7): 1966–70.
21. Pourhamidi K., Dahlin L.B., Boman K., Rolandsson O. Heat shock protein 27 is associated with better nerve function and fewer signs of neuropathy. *Diabetologia*. 2011; 54(12): 3143–9.
22. Hooper P.L., Balogh G., Rivas E., Kavanagh K., Vigh L. The importance of the cellular stress response in the pathogenesis and treatment of type 2 diabetes. *Cell Stress Chaperones*. 2014; 19(4): 447–44.
23. McCarty M.F. Induction of heat shock proteins may combat insulin resistance. *Med. Hypotheses*. 2006; 66(3): 527–34.
24. Simar D., Jacques A., Caillaud C. Heat shock proteins induction reduces stress kinases activation, potentially improving insulin α -ing in monocytes from obese subjects. *Cell Stress Chaperones*. 2012; 17(5): 615–21.
25. Sudnicyna M.V., Gusev I.B. Small proteins of heat shock and diabetes. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 16: Biologiya*. 2015; 2: 24–30. (In Russian)
26. Isakov E.B. Epidemiology of cardiovascular diseases. *Meditsina i ekologiya*. 2017; 2: 19–28. (In Russian)
27. Scientific Organizing Committee of the ESSE-RF project. Epidemiology of cardiovascular diseases in various regions of Russia (ESSE-RF). Rationale and design of the study. *Profilakticheskaya meditsina*. 2013; 16(6): 25–34. (In Russian)
28. 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; 11(3): 1–15.

29. Iskakov E.B. Epidemiology of cardiovascular diseases. *Meditsina i ekologiya*. 2017; 2: 19-28. (In Russian)
30. Gruden G., Bruno G., et al. ANTI-HSP60 and ANTI-HSP70 antibody levels and micro/ macrovascular complications in type 1 diabetes: The EURODIAB Study. *J. Intern. Med.* 2009; 266(6): 527-36.
31. Heads R.J., Latchman D.S., Yellon D.M. Differential stress protein mRNA expression during early ischemic preconditioning in the rabbit heart and its relationship to adenosine receptor function. *J Mol Cell Cardiol.* 1995; 27: 2133-48.
32. Jayakumar J., Suzuki K., et al. Gene transfer for myocardial protection: transfection of donor hearts with heat shock protein 70 gene protects cardiac function against ischemia-reperfusion injury. *Circulation.* 2000; 102(3): 302-6.
33. Jong P.R., Schadenberg A.W.L., et al. Hsp70 and cardiac surgery: molecular chaperone and inflammatory regulator with compartmentalized effect. *Cell Stress and Chaperones.* 2009; 14: 117-31.
34. Meng X., Harken A.H. The interaction between HSP70 and TNF- α expression: a novel mechanism for protection of the myocardium against postinjury depression. *Shock.* 2002; 17(5): 345-53.
35. Suzuki K., Sawa Y., et al. Reduction in myocardial apoptosis associated with over expression of heat shock protein 70. *Basic Res Cardiol.* 2000; 95: 397-403.
36. Bolla M.K., Miller G.J., et al. Analysis of the association of a heat shock protein70-1 gene promoter polymorphism with myocardial infarction and coronary risk traits. *Dis Markers.* 1998; 13: 227-35.
37. He M., Guo H., et al. Functional SNPs in HSPA1A Gene Predict Risk of Coronary Heart Disease. *PLoS ONE.* 2009; 4(3): 4851.
38. Giacconi R., Cipriano C., et al. Involvement of -308 TNF- α and 1267 Hsp70-2 polymorphisms and zinc status in the susceptibility of coronary artery disease (CAD) in old patients. *Biogerontology.* 2006; 7(5-6): 347-56.
39. Zhou F., Wang F., et al. Association of hsp70-2 and hsp-hom gene polymorphisms with risk of acute high-altitude illness in a Chinese population. *Cell Stress Chaperones.* 2005; 10 (4): 349-56.
40. Shevchenko A.V., Golovanova O.V., Kononov V.I., Voevoda M.I., Maksimov V.N. Features of HSP-70 and HSP70-HOM gene polymorphism in patients with a history of myocardial infarction. *Meditsinskaya immunologiya.* 2011; 13(1): 87-92. (In Russian)
41. Xiao L., Liu Y., Wang N. New paradigms in inflammatory signaling in vascular endothelial cells. *AJP Hear. Circ. Physiol.* 2014; 306(3): 317-25.
42. Poon P.Y.K., Szeto C.C., et al. Relationship between HSP70-2 A+1267G polymorphism and cardiovascular events of chinese peritoneal dialysis patients. *Nephron. Clin. Pract.* 2014; 128(1-2): 153-8.
43. Mardan-Nik M., Pasdar A., et al. Association of heat shock protein70-2 (HSP70-2) gene polymorphism with obesity. *Ann. of Hum. Biol.* 2016; 43: 542-6.

Сведения об авторах:

Хохлова Александра Викторовна, аспирант ГОУ ВО ЛНР «ЛГПУ»;

Бойченко Павел Константинович, доктор мед. наук, проф., ГУ ЛНР «ЛГМУ им. Св. Луки»;

Востриков Алексей Андреевич, начальник лаб. клинической нейрофизиологии и нейромодуляции ГУ ЛНР «ЛРЦЭМП и МК» e-mail: seruj_strag@mail.ru;

Магомедов Мурад Умарович, мл. науч. сотр. отд-ния оториноларингологии отдела головы и шеи ГБУЗ МО «МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского».