

УДК 615.3/017



БЕЛОК ТЕПЛООВОГО ШОКА HSP70 – ПРЕДПОСЫЛКИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В КАЧЕСТВЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА

В.М. Покровский¹, Е.А. Патраханов¹, О.В. Анциферов¹, И.М. Колесник¹, А.В. Белашова¹,
В.А. Солдатова¹, О.Н. Покопейко², А.Ю. Карагодина¹, И.С. Архипов¹, Д.Г. Воронина¹, Д.Н. Сушкова¹

¹ Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Белгородский государственный национальный исследовательский университет»
308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, 85

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова»
(Сеченовский Университет)
119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, 8/2

E-mail: vmpokrovsky@yandex.ru

Получено 11.09.2021

Принята к печати 15.10.2021

Белок теплового шока Hsp70 является одним из основных компонентов цитопротекции при действии различных внешних раздражителей. Анализ литературных данных показывает, что на сегодняшний день исследователями сформированы многочисленные доказательства роли HSP70 в качестве биологической мишени для разработки лекарственных средств, однако, представления о его использовании в качестве лекарственного средства зачастую разнонаправлены. **Цель.** Обобщить и проанализировать данные литературы об особенностях физиологических функций белка теплового шока Hsp 70 и обозначить возможности его применения с целью фармакологической коррекции различных патологических состояний.

Материалы и методы. В процессе подбора материала для написания обзорной статьи использовали такие базы данных, как: Google Patents, Science Research Portal, Google Scholar, ScienceDirect, CiteSeer, Publications, ResearchIndex, Ingenta, PubMed, KEGG и др. Параметрами для отбора литературы были выбраны следующие слова и словосочетания: Hsp70, Hsp70 stroke, Hsp70 neuroprotection, Hsp70 cytoprotection, recombinant drugs.

Результаты. В данном обзоре мы сфокусировались на фармакологии одного из ключевых представителей данного семейства – Hsp70. Литературный анализ подтверждает, что данная молекула является эндогенным регулятором многих физиологических процессов и демонстрирует тканезащитные эффекты при моделировании ишемических, нейродегенеративных и воспалительных процессов. Применение рекомбинантного экзогенного Hsp70 имитирует эндогенную функцию белка, свидетельствуя об отсутствии ряда типичных ограничений, характерных для фармакотерапии высокомолекулярными соединениями, таких как иммуногенность, быстрое разрушение протеазами или низкая степень прохождения через гистогематические барьеры.

Заключение. Таким образом, Hsp70 может стать перспективным агентом для клинических испытаний в качестве препарата для лечения пациентов неврологического, иммунологического и кардиоваскулярного профилей.

Ключевые слова: Hsp 70; цитопротекция; шаперон; нейропротекция; рекомбинантные препараты

Список сокращений: ЛС – лекарственные средства; БАС – боковой амиотрофический склероз; Hsp – белки теплового шока; HSF1 – фактор транскрипции – фактора теплового шока 1; HSEs – элементы теплового шока; TNF – фактор некроза опухоли; PRRs – рецепторы распознавания образов; SBDa – сфинголипид связывающий домен альфа; NBD – нуклеотидсвязывающий домен; NEF – фактор обмена нуклеотидов; DISC – комплекс, индуцирующий смерть; BAG-1 – Регулятор семейства молекулярных шаперонов BAG 1; CHIP – карбоксильный конец Hsp70 – взаимодействующего белка; E3 – убиквитин-протеин-изопептидная лигаза; TRAIL – TNF-связанный лиганд, индуцирующий апоптоз; BID – проапоптотический член семейства Bcl-2; FANCC – группа комплементации фанконианемии; PKR – протеинкиназа R; MCA – средняя мозговая артерия; 17-DMAG – 17-деметоксигельданамицин; NF-κB – ядерный фактор-каппа B; AIF –

Для цитирования: В.М. Покровский, Е.А. Патраханов, О.В. Анциферов, И.М. Колесник, А.В. Белашова, В.А. Солдатова, О.Н. Покопейко, А.Ю. Карагодина, И.С. Архипов, Д.Г. Воронина, Д.Н. Сушкова. Белок теплового шока HSP70 – предпосылки использования в качестве лекарственного средства. *Фармация и фармакология.* 2021;9(5):346-355. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-5-346-355

© В.М. Покровский, Е.А. Патраханов, О.В. Анциферов, И.М. Колесник, А.В. Белашова, В.А. Солдатова, О.Н. Покопейко, А.Ю. Карагодина, И.С. Архипов, Д.Г. Воронина, Д.Н. Сушкова, 2021

For citation: V.M. Pokrovsky, E.A. Patrakhanov, O.V. Antsiferov, I.M. Kolesnik, A.V. Belashova, V.A. Soldatova, O.N. Pokopeiko, A.Yu. Karagodina, I.S. Arkhipov, D.G. Voronina, D.N. Sushkova. Heat shock protein HSP70: prerequisites for use as a medicinal product. *Pharmacy & Pharmacology.* 2021;9(5):346-355. DOI: 10.19163/2307-9266-2021-9-5-346-355

фактор вызывающий апоптоз; UPS – убиквитин-протеасомная система; JNK – N-концевая киназа Jun; Hip – хантинг-взаимодействующий белок; Нор – хантинг организующий белок; Hsp70-1t – белок теплового шока 70 кДа белок 1; DR4 – рецептор смерти 4; DR5 – рецептор смерти 5; p53 – белок p53; rhHsp70 – рекомбинантный человеческий белок теплового шока 70; NMDA – N-метил-D аспартат рецептор; IL-6 – интерлейкин 6; FNO-α – фактор некроза опухоли-альфа; IL-1β – интерлейкин 1β; MCP-1 – хемотаксический белок моноцитов; TLR – толл-подобные рецепторы; DAMP – молекулярная структура, связанная с повреждением; FasR – Fas рецептор; SMAC – второй митохондриальный активатор каспазы; MAPK – активируемая митогеном протеинкиназа; ICAD – ингибитор каспазо-активируемой ДНКазы; IKK – киназа ингибитора κB; Apaf 1 – клеточный цитозольный белок; MMPs – матриксные металлопротеиназы; Mcl-1 – белок дифференцировки миелоидноклеточного лейкоза 1; ASK-1 – киназа, регулирующая сигнал к апоптозу; BBB – гематоэнцефалический барьер; Casp 9 – каспаза 9; FADD – белок, взаимодействующий с доменом смерти Fas-рецептора.

HEAT SHOCK PROTEIN HSP70: PREREQUISITES FOR USE AS A MEDICINAL PRODUCT

V.M. Pokrovsky¹, E.A. Patrakhanov¹, O.V. Antsiferov¹, I.M. Kolesnik¹, A.V. Belashova¹,
V.A. Soldatova¹, O.N. Pokopeiko², A.Yu. Karagodina¹, I.S. Arkhipov¹, D.G. Voronina¹, D.N. Sushkova¹

¹Belgorod State National Research University (NRU "BelSU")
85, Pobeda St., Belgorod, Russia, 308015

²First Moscow State Medical University n. a. I.M. Sechenov (Sechenov University)
Bldg. 2, 8, Trubetskaya St., Moscow, Russia, 119991

E-mail: vmpokrovsky@yandex.ru

Received 11 Sep 2021

Accepted 15 Oct 2021

Heat shock protein Hsp70 is one of the main cytoprotection components under the action of various external stimuli. The analysis of the literature data shows that nowadays, the researchers' overwhelming evidence has proven the role of Hsp70 as a biological target for the drug development; however, the ideas about its use as a drug are often multidirectional.

The aim of the article is to analyze and generalize the literature data on the features of the physiological functions of heat shock protein Hsp 70, and indicate the possibilities of its use for the pharmacological correction of various pathological conditions.

Materials and methods. In the process of selecting material for writing this review article, such databases as Google Patents, Science Research Portal, Google Scholar, ScienceDirect, CiteSeer, Publications, ResearchIndex, Ingenta, PubMed, KEGG, etc. were used. The following words and word combinations were selected as markers for identifying the literature: Hsp70, Hsp70 stroke, Hsp70 neuroprotection, Hsp70 cytoprotection, recombinant drugs.

Results. In this review, the pharmacology of one of the key members of this family, Hsp70, was focused on. The literary analysis confirms that this molecule is an endogenous regulator of many physiological processes and demonstrates tissue protective effects in modeling ischemic, neurodegenerative and inflammatory processes. The use of recombinant exogenous Hsp70 mimics the endogenous function of the protein, indicating the absence of a number of typical limitations characteristic of pharmacotherapy with high molecular weight compounds, such as immunogenicity, a rapid degradation by proteases, or a low penetration of histohematogenous barriers.

Conclusion. Thus, Hsp70 may become a promising agent for clinical trials as a drug for the treatment of patients with neurological, immunological, and cardiovascular profiles.

Keywords: Hsp 70; cytoprotection; chaperone; neuroprotection; recombinant drugs

Abbreviations: MPs – medicinal products; ALS – amyotrophic lateral sclerosis; Hsp – heat shock protein; HSF1 – heat protein factor 1 / heat shock factor 1; HSEs – heat shock elements; TNF – tumor necrosis factor; PRRs – pattern recognition receptor; SBDa – sphingolipid binding domain alpha; NBD – nucleotide binding domain; NEF – nucleotide exchange factor; DISC – DISC-death-inducing signaling complex; BAG-1 – BAG family molecular chaperone regulator 1; CHIP – carboxyl terminus of Hsc70-interacting protein; E3 – ubiquitin-protein isopeptide ligase; TRAIL – TNF-related apoptosis-inducing ligand; BID – pro-apoptotic member of the Bcl-2 family; FANCC – Fanconianemia complementation group C; PKR – protein kinase R; MCA – middle cerebral artery; 17-DMAG – 17-demethoxygeldanamycin; NF-κB – nuclear factor-kappa B; AIF – apoptosis inducing factor; UPS – ubiquitin- proteasome system; JNK – Jun N-terminal kinases; Hip – hunting interacting protein; Hop – hunting interacting protein; Hsp 70-1 – Heat shock 70 kDa protein 1; DR4 – death receptor 4; DR5 – death receptor 5; p53 – protein p53; rhHsp70 – recombinant human heat shock protein 70; NMDA – N-methyl-D-aspartate receptor; IL-6 – Interleukin 6; TNF-α – Tumor necrosis factor-alpha; IL-1β, – Interleukin 1β; MCP-1 – monocyte chemotactic protein; TLRs – Toll-like receptors; DAMP – damage-associated molecular pattern; FasR – Fas-receptor; SMAC – the second mitochondrial activator of caspase; MAPK mitogen-activated protein kinase; ICAD – inhibitor of caspase-activated DNase; IKK – kappa B inhibitor kinase; Apaf 1 – apoptosis protease activating factor-1; CCP – cellular cytosolic protein; MMPs – matrix metalloproteinases; Mcl-1 – myeloid Cell Leukemia differentiation protein 1; ASK1 – apoptosis signal-regulating kinase 1; BBB – blood-brain barrier; Casp 9 – caspase 9; FADD – Fas-associated death domain.

ВВЕДЕНИЕ

Белковый гомеостаз в организме млекопитающих поддерживается многокомпонентной системой белков-регуляторов метаболических процессов, зависящей от условий окружающей среды. Предположение о существовании семейства белков теплового шока, первое упоминание о которых датируется 1962 годом, было выдвинуто на основании открытия феномена толерантности тканей млекопитающих к высоким температурам после резкого нагревания этого же участка тканей до сублетальных температур [1].

В настоящее время проведено множество исследований, направленных на изучение пространственной формы, молекулярных взаимодействий и физиологических функций белков теплового шока [2, 3]. Описана протеомика большого семейства шаперонов, функция которых традиционно связана с укладкой и сборкой белков. Молекулярные шапероны играют важную роль в протеостазе. В частности, Hsp70 играет важную роль в свертывании, дезагрегации и деградации белка [4]. Посредством субстрат-связывающих доменов Hsp70 взаимодействует с широким спектром молекул, обеспечивая цитопroteкцию при клеточных стрессах различной этиологии. Многообразие функций белков теплового шока побуждает необходимость изучения их поведения при различных патологических состояниях. В клетках эукариот в физиологическом и патологическом смыслах существует четыре основных пути деградации белка: убиквитин-протеасомная система и три типа аутофагии: макроаутофагия, микроаутофагия и шаперон-опосредованная аутофагия [5]. Hsp70 обеспечивает специфичность выбора субстрата для всех типов выше перечисленных процессов. В литературе можно встретить разные варианты названия этого белка: белок теплового шока кДа 70, Hsp70, шаперон Hsp70, Hsp73.

Множество физиологических функций Hsp70 обуславливает интерес исследователей к изучению возможностей его применения при различных патологических состояниях. Во всем многообразии белков-фолдеров в организме млекопитающих белки теплового шока занимают одно из важных положений. В тоже время, использование данных шаперонов затруднено вследствие высокой стоимости их получения с помощью штаммов бактерий продуцентов. Рекombинантные препараты – это субстанции, полученные искусственным способом при помощи генной инженерии. На данный момент в классификации рекombинантных препаратов фармакологи выделяют 2 основные группы: белковые рекombинантные препараты и гормональные рекombинантные препараты. С помощью рекombинантных ДНК клонировано более 400 генов (в основном в виде кДНК) различных белков человека, которые являются или могут стать лекарственными средствами. Анализ рынка биотехнологий показывает, что ежегодный объем мирового рынка ЛП на основе белков челове-

ка составляет около 150 млрд. долларов и постоянно растет [6]. Преимущество биофармацевтических препаратов заключается в высокой таргетности их действия, что связано с пониженным риском возникновения побочных эффектов в сравнении с обычными низкомолекулярными препаратами [7]. Биотехнологические препараты нашли применение при лечении пациентов с ярко выраженными побочными реакциями на традиционные синтетические препараты [8]. Современные методы создания трансгенных животных продуцентов рекombинантных белков, открывает новые перспективы для их использования с целью фармакологической коррекции патологических состояний, связанных с нарушением структурной организации белковых молекул. В настоящем мини-обзоре отражены основные механизмы функционирования и молекулярного взаимодействия Hsp70 с известными науке эффекторными молекулами при различных патологических каскадах. С учетом имеющихся литературных данных обсуждаются перспективы использования данной субстанции в качестве лекарственного средства, обладающего нейропротективной и цитопroteктивной активностью.

ЦЕЛЬ. Обобщить и проанализировать данные литературы об особенностях физиологических функций белка теплового шока Hsp70 и обозначить возможности его применения с целью фармакологической коррекции различных патологических состояний.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В процессе подбора материала для написания обзорной статьи использовали базы данных Google Patents, Science Research Portal, Google Scholar, ScienceDirect, CiteSeer, Publications, ResearchIndex, Ingenta, PubMed, KEGG и др. Параметрами для отбора литературы были выбраны следующие слова и словосочетания: Hsp70, Hsp70 stroke, Hsp70 neuroprotection, Hsp70 cytoprotection, recombinant drugs.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Базисная биология HSP 70

Семейство белков Hsp70 человека включает 13 молекул, которые отличаются друг от друга уровнем экспрессии, субклеточным расположением и составом аминокислот. Они кодируются многогенным семейством, включающим до 17 генов и 30 псевдогенов [9]. Функциональные гены, кодирующие белки Hsp70 человека сопоставляются с несколькими хромосомами. Основные шапероны Hsp70s, индуцируемые стрессом, включают в себя белки Hsp70-1 (HspA1A) и Hsp70-2 (HspA1B), в совокупности называемые Hsp70 или Hsp70-1 и отличающиеся друг от друга только двумя аминокислотами. Экспрессия базальной мРНК HSPA1A/B варьируется в большинстве тканей и превышает уровни экспрессии других изоформ Hsp70 у людей. Hsp70-1t (Heat shock 70 kDa protein 1) является конститутивным, неиндуцируемым шапероном, который на 90% идентичен Hsp70-1 [10].

Известно, что Hsp70 состоит из двух основных доменов: N-концевой нуклеотидсвязывающий домен (NBD) (45 кДа) и домен, связывающий субстрат (SBD) (25 кДа). Первый представляет собой V-образную структуру, состоящую из двух поддоменов (долей), окружающих сайт связывания АТФ. Второй, также состоит из двух поддоменов: субстрат связывающий домен бета (SBD β) и субстрат связывающего домена альфа – (SBD α) [11].

Более поздние данные показали, что шапероны выполняют двойную функцию в протеостазе, внося свой вклад в реализацию основных этапов деградации белка [12]. Взаимодействие конкретного шаперона с другими шаперонами или кошаперонами определяет судьбу первого через один из общих путей деградации белка, убиквитин-протеасомную систему (UPS) или аутофагию. Hsp70 у эукариот взаимодействует с двумя кошаперонами: J – доменным кошапероном, Hsp40 и фактором обмена нуклеотидов NEF. Известно, что Hsp40 стимулирует гидролиз АТФ Hsp70 и может участвовать в представлении субстратов Hsp70 [13, 14]. NEF способствует обмену нуклеотидов с помощью Hsp70, вызывая высвобождение АДФ (рис. 1) [15].

Доказано, что в норме Hsp70 играет несколько ролей в сигнальных каскадах, участвующих в росте и дифференцировке клеток. Молекулярный механизм регуляции индукции Hsp70 зависит от активности уникального фактора транскрипции теплового шока 1 (HSF1), который связывается с 5'-промоторными областями всех генов Hsp и запускает транскрипцию. В гомеостатических условиях Hsp70 находится внутриклеточно и связан с HSF1 [16]. Высокая температура, ишемия и другие причины накопления развернутых белков, приводит к диссоциации Hsp70 от HSF, оставляя его свободным для связывания целевых белков. В напряженной клетке диссоциированный HSF транспортируется в ядро, где он фосфорилируется, возможно, протеинкиназой С, с образованием активированных тримеров. Образовавшиеся тримеры связываются с высоко консервативными регуляторными последовательностями гена теплового шока, известного как элементы теплового шока (HSEs). HSEs связываются с промоторной областью индуцибельного гена Hsp70, что приводит к увеличению генерации Hsp70 [17]. Hsp90, посредством связи с HSF1 также может влиять на Hsp70 – когда Hsp90 диссоциирует с HSF1, последний высвобождается для связывания HSEs и приводит к еще большей индукции Hsp70 [18].

Вновь сгенерированный Hsp70 в сочетании с АТФ, Hsp40 и Hsp90 связывает денатурированные белки и действует как молекулярный шаперон, способствуя восстановлению, свертыванию и транспортировке поврежденных пептидов внутри клетки. В дальнейшем образуется комплекс в состав которого входят протеины Hip (хантинг-взаимодействующий белок) и Hop (хантинг-организующий белок) связанные с N и

С концевыми доменами соответственно, за счет чего происходит свертывание, а затем рефолдинг денатурированных структур [19]. Если свертывание не происходит, BAG-1 связывается с N-концом Hsp70, а CHIP E3-убиквитин-лигазы связывается с C-концом Hsp70. Этот комплекс затем взаимодействует с денатурированным белком и рекрутирует его в протеасому [20]. Таким образом, Hsp70 участвует в рефолдинге поврежденных протеинов.

Взаимодействие hsp70 с некоторыми из про- и антиапоптотических белков

Стресс-индуцированная экспрессия Hsp70 позволяет клеткам справляться с большим количеством развернутых и/или денатурированных белков, образующихся в результате внешних стрессовых воздействий. Традиционно под такими типовыми патологическими процессами принимают воспаление, гипоксию, апоптоз, опухолевый рост [21].

Апоптоз, как реакция организма на патологические изменения, чувствует в патогенетических звеньях многих заболеваний таких как инсульт, гипоксия новорожденных, дегенеративные заболевания сетчатки, отторжение трансплантата, болезнь Альцгеймера и другие нейродегенеративные заболевания [21, 22].

Выделяют каспазозависимый и каспазозависимый пути апоптоза. Каспазозависимый путь апоптоза делится на внутренний и внешний. В клетке происходят сложные сигнальные пути от инициации до запуска каскада сигнальных молекул, включающие множество белков. Очевидно, что воздействие на любой элемент этого каскада может являться терапевтической мишенью для фармакологической коррекции процессов апоптоза. Например, факторы роста нервов ингибируют апоптоз и, по-видимому, удовлетворяют терапевтическим потребностям при заболеваниях с обширным аутолизом. Увеличение экспрессии Bcl-2 может ингибировать патологический апоптоз нейронов в ответ на нейротоксические факторы. Кроме того, было доказано, что низкомолекулярные ингибиторы каспаз, например, Z-VAD-FMK, эффективны при лечении бокового амиотрофического склероза животных [23].

Апоптоз необходим для поддержания клеточного гомеостаза. Экспрессия Hsp70, повышает выживаемость клеток в условиях стресса. Клетки с нокдауном Hsp70 чувствительны к аутолизу [24], в то время как сверхэкспрессия Hsp70 ингибирует апоптоз, действуя либо по внутреннему Akt/PKB митохондриально-зависимому, либо по внешнему рецептор-зависимому пути [25].

Внешний апоптоз инициируется плазматическими мембраносвязанными белками семейства рецепторов TNF, которые приводят к активации каспазы-8/10 в сигнальном комплексе, индуцирующем смерть (DISC) [26]. Hsp70 также может ингибировать сборку сигнального комплекса DISC, ингибируя апоп-

тоз, индуцированный Fas, TRAIL и TNF. После индуцированного TNF образования DISC и активации каспазы 8 Hsp70 может ингибировать активацию BID [27]. При взаимодействии с внеклеточным лигандом мембранные рецепторы передают сигналы о смерти во внутриклеточное пространство через свои цитоплазматические домены. Мембранные рецепторы, участвующие в апоптозе, принадлежат к суперсемейству рецепторов фактора некроза опухоли (TNF), активация которых зависит от двух основных лигандов: TNF и Fas. TNF и его рецепторы, а именно TNFR-1 и TNFR-2, отвечают за иницирование основного пути апоптоза – пути TNF. Было показано, что взаимодействие между TNF и его рецепторами передает сигнал о смерти посредством рекрутирования двух адаптивных белков: домена смерти, связанного с рецепторами TNF (TRADD), и белка домена смерти, связанного с Fas (FADD). Каскад этих процессов влияет на запрограммированную гибель клеток через действие каспаз. Лиганды FNO образуют гомотримеры, которые связываются с рецепторами FNO на мембране [28]. При TNF- α -индуцированном апоптозе Hsp70 взаимодействует с белком FANCC (Fanconianemia complementation group C, ингибитор PKR) через его АТФазный домен и образует тройной комплекс с FANCC и PKR [29,30]. Он также сопротивляется индуцированному TRAIL апоптозу и образованию сигнального комплекса, вызывающего смерть, с рецепторами смерти DR4 и DR5 [31]. Функция Hsp70 в Fas-индуцированном апоптозе плохо изучена, однако неблагоприятные эффекты зависят от клеточного контекста [32].

Внутренний апоптотический путь иницируется путем высвобождения различных факторов из митохондрий клетки. В ответ на повреждение головного мозга и на возникающий в результате этого окислительный стресс в митохондриях образуется переходная пора проницаемости, которая приводит к выделению цитохрома С в цитозоль, где ряд проапоптотических молекул в конечном итоге вызывают активацию эффекторных каспаз. Среди этих молекул есть белки семейства Bcl-2, некоторые из которых являются проапоптотическими. Эти молекулы являются основными регуляторами мембраны митохондрий. Bcl2 и Вах являются мишенями белка-супрессора опухоли p53. В ответ на повреждение ДНК транскрипция Bcl2 репрессируется, а Вах индуцируется [33, 34]. Опухолевые клетки часто имеют мутированный p53, который образует стабильный комплекс с Hsp70/Hsc70. Стресс-опосредованная экспрессия Hsp70 ингибирует ядерный импорт p53 [35]. Однако, как Hsp70 регулирует NF-kB-функцию, до сих пор плохо изучено. Цитозольный Hsp70 может ингибировать экспрессию NF-kB, а мембраносвязанный Hsp70 может индуцировать этот фактор транскрипции [36]. В нейрональных стволовых клетках индукция Hsp70 рекомбинационной плазмидой rEGFP-C2-HSP70 значительно блокирует каспазу-3 и снижает нейронную цитотоксичность, включая потерю нейронов

и повреждение синапсов, в кокультурных клетках [37]. После воспалительного стимула клетки-предшественники олигодендроцитов и зрелые олигодендроциты мышей с дефицитом Hsp70 вступают в апоптоз, вызванный активацией каспазы-3 [38]. На рисунке 2 представлены некоторые апоптотические белки, с которыми взаимодействует Hsp70.

Опыт фармакологического применения рекомбинантного Hsp70 Нейропротективное действие

Исследования, подтверждающие нейропротективную роль эндогенных белков теплового шока [39], стимулировали разработку фармакологических стратегий, основанных на применении рекомбинантного человеческого Hsp70 [40]. Так, Xinhua Zhan и соавт. продемонстрировали, что введение Fv-Hsp70 через 2 и 3 часа после очаговой церебральной ишемии приводило к уменьшению объема инфарктной зоны на 68% и значительно улучшало сенсомоторные функции по сравнению с контрольной группой [41]. Схожие результаты были представлены в публикации отечественной научной группы под руководством М.А. Шевцова. Авторы продемонстрировали, что как предварительное, так и постшемическое внутривенное введение rhHsp70 дозозависимо уменьшало зону. Более того, длительное лечение ишемизированных крыс препаратом rhHsp70 в форме альгинатных гранул с замедленным высвобождением белка дополнительно уменьшало объем инфаркта, а также зону апоптоза [42].

Схожим образом, в исследовании на мышах с фототромботическим инсультом интраназальное введение rhHsp70 приводило к двукратному уменьшению объема локальной ишемии в префронтальной коре головного мозга. Кроме того, интраназальное введение rhHsp70 снижало уровень апоптоза в ишемической пенумбре, стимулировало аксоногенез и увеличивало количество нейронов, продуцирующих синаптофизин. В изолированном механорецепторе речного рака, состоящем из одного сенсорного нейрона, окруженного глиальной оболочкой, экзогенный Hsp70 значительно снижал фотоиндуцированный апоптоз и некроз глиальных клеток [43].

Более того, rhHsp70 также демонстрирует высокий потенциал в качестве терапевтического агента для замедления нейродегенеративных процессов. В исследовании Gifondorwa и соавт. рекомбинантный человеческий Hsp70 отсрочил манифестацию паралича в мышинной модели бокового амиотрофического склероза, вызванного гиперэкспрессией мутантного гена SOD1. При введении внутрибрюшинно три раза в неделю, начиная с 50-го дня жизни, rhHsp70 привел к увеличению продолжительности жизни, отсрочке появления симптомов, сохранению двигательной функции, а также увеличению количества иннервируемых нервно-мышечных соединений по сравнению с контрольной тканью [44].

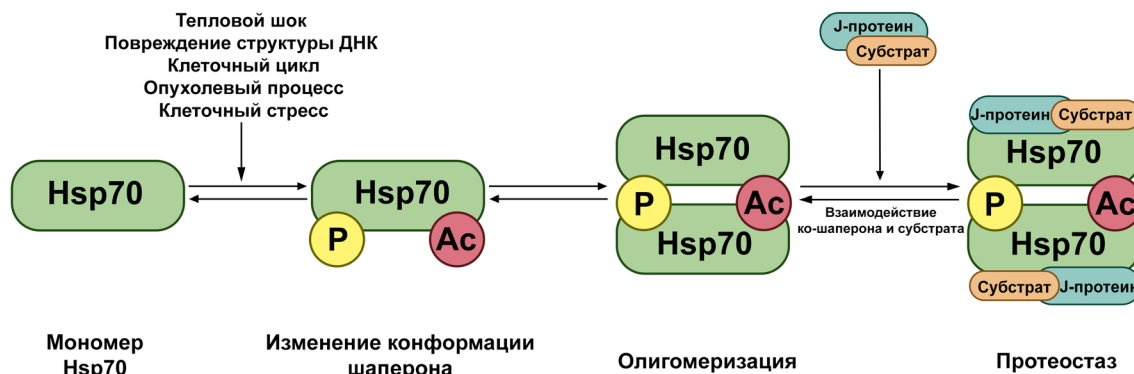


Рисунок 1 – Модель линии сборки олигомеризации Hsp70

Примечание: клеточный стресс изменяет конформацию шаперона, что способствует олигомеризации Hsp 70. Кошапероны и ассоциированные субстраты связываются с олигомером Hsp 70, образуя активный шаперонный комплекс

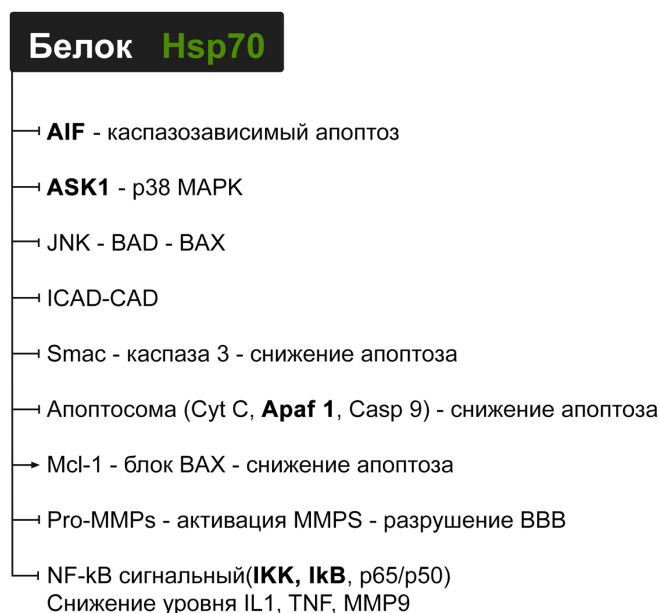


Рисунок 2 – Взаимодействие Hsp70 с белками-регуляторами апоптоза и воспаления

В трансгенной мышинной модели болезни Альцгеймера и у мышей с бульбэктомией, интраназально вводимый rhHsp70 быстро проникает в пораженные участки мозга и смягчает множественные морфологические и когнитивные аномалии, нормализуя плотность нейронов в гиппокампе и коре головного мозга и снижая накопление амилоида-β и амилоидных бляшек [45, 46].

Помимо прямой цитопротективной активности в отношении нейронов, rhHsp70 демонстрирует ГАМК-эргическое действие: предварительное интрацеребровентрикулярное введение Hsp70 снижает тяжесть судорог, вызванных NMDA- и пентилентетразолом. При этом, меченый Hsp70 в нейронах был совместно локализован с рецепторами NMDA, синаптофизинном и декарбоксилазой L-глутаминовой кислоты [47].

Противовоспалительная активность

Превентивное введение Hsp70 снизило токсическое влияние эндотоксина *E. coli* на организм крыс и значительно увеличило выживаемость животных во время эксперимента [48, 49]. Кроме того, в моделях сепсиса, вызванного введением липотейхоевой кислоты, было показано, что профилактическое введение экзогенного Hsp70 человека значительно ослабляет многочисленные гомеостатические и гемодинамические нарушения и частично нормализует нарушения со стороны системы свертывания и многие биохимические параметры крови, включая концентрации альбумина и билирубина [50, 51].

Было показано, что как внутри, так и внеклеточный Hsp70 модулирует активацию ключевого провоспалительного фактора NF-kB [52]. Так, сверхэкспрессированный Hsp70 блокирует активацию NF-kB

и ядерную транслокацию p50/p65 посредством ингибирования IKK-опосредованного фосфорилирования I κ B (ингибитор NF- κ B). Интересно, что противоположный эффект возникает, когда Hsp70 находится вне клетки. Предполагается, что внеклеточный Hsp70 может действовать как молекулярный сигнал опасности (damage-associated molecular pattern, DAMP) через рецепторы врожденного иммунитета TLR2 и TLR4 и, таким образом, запускать провоспалительные каскады. [53] Также было отмечено усиление экспрессии/секреции NF- κ B-зависимых провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин IL-1 β , IL-6 и FNO- α , в ответ на внеклеточный Hsp70 в клетках рака легких человека, дендритных клетках и моноцитах. [54] Однако другие исследования показали, что в культурах синовиоцитов, полученных от пациентов с ревматоидным артритом, внеклеточный Hsp70 ингибирует сигнальный путь NF- κ B, понижая уровень IL-6, IL-8 и MCP-1 [55]. Кроме того, было показано, что внеклеточный Hsp70 снижает продукцию провоспалительных цитокинов, таких как FNO- α и IL-6, в моноцитах, подвергнутых воздействию агонистов TLR, и способствует ослаблению воспалительной реакции [56].

Таким образом, результаты ряда исследований свидетельствуют о том, что Hsp70 проявляет преимущественно противовоспалительную активность, однако при некоторых условиях может активировать провоспалительные каскады.

Современные способы получения рекомбинантных форм Hsp70

В настоящее время известно о создании рекомбинантных форм Hsp70A1. В частности выделяют два источника: выделение его из биомассы бактериальной культуры *E.coli*, экспрессирующем его в повышенных количествах и из трансгенных мышей продуцентов. Для анализа его активности определяют следующие параметры: субстратно-связывающую активность, анализ восстанавливающей активности белков, способность вытеснять эндогенную субстанцию из клеток, способность снижать индуцированную эндотоксином продукцию АФК и способность стимулировать естественную активность киллеров по отношению к раковым клеткам *in vitro*. Известно, что гликозилирование белка в процессе производства может осложнить результат его введения пациентам, особенно когда в организме находятся клетки экспрессирующие нативную форму, вызывая аутоиммунный ответ. Модифицированная версия белка была названа rhHsp70.128, который принципиально отличается от дикого типа белка (rhHsp70.135) в пяти предполагаемых N-гликозилирования сайтах: QGDRTTPSY, YFNDAQRQA, DLNKAINPD, KRNSAIPTK, и ILNVAATDK. Шаперонную активность рекомбинантного Hsp70 оценивали с использованием карбоксиметилированного лактальбумина в качестве белка-субстрата. Было показано, что активность мо-

дифицированного белка соответствует активности эталонной версии дикого типа и связывает денатурированный лактальбумин с аналогичной эффективностью. Следующей тест заключался в измерении активности люциферазы после ее денатурации и восстановления с помощью препарата Hsp70 с целью анализа ее свертываемости. Данные показывают, что все три исследованных образца были почти одинаково активны. Была также проведена серия экспериментов, подтверждающая способность модифицированного рекомбинантного Hsp70 вытеснять его эндогенный аналог из клеток. Модифицированный rhHsp70.128 а также зонд дикого типа вошли в клетки и вытеснили эндогенный Hsp70. Альтернативным способом получения рекомбинантного белка Hsp, аналогичный с созданным таковому в *E. coli*, явилось создание линии самок продуцентов, экспрессирующих его в молочных железах с содержанием 1–2 мг/мл протеина в молоке в зависимости от животного. Исследование его экспрессии осуществляли методом иммуноблотинга. Было показано, что мутантный белок может быть эффективно выделен с использованием колонок АТФ в отличие от дикого типа, реагируя на коммерческие антитела. На основании полученных данных очевидно, что секреторная продукция белка технологически более выгодна по сравнению с цитоплазматической за счет простоты его очистки [57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Шапероны являются ключевыми регуляторами клеточного гомеостаза, выполняющими плейотропные функции с вовлечением широкого спектра сигнальных путей. При этом белки теплового шока, наиболее изученное семейство шаперонов, обладают высоким фармакотерапевтическим потенциалом для лечения целого ряда заболеваний, связанных с воспалением, апоптозом и накоплением неправильно свернутых белков. В данном обзоре мы сфокусировались на фармакологии одного из ключевых представителей данного семейства – Hsp70. Литературный анализ подтверждает, что данная молекула является эндогенным регулятором многих физиологических процессов и демонстрирует тканезащитные эффекты при моделировании ишемических, нейродегенеративных и воспалительных процессов. Применение рекомбинантного экзогенного Hsp70 имитирует эндогенную функцию белка, свидетельствуя об отсутствии ряда типичных ограничений характерных для фармакотерапии высокомолекулярными соединениями, таких как иммуногенность, быстрое разрушение протеазами или низкая степень прохождения через гистогематические барьеры. Таким образом, Hsp70 может стать перспективным агентом для клинических испытаний в качестве препарата для лечения пациентов неврологического, иммунологического и кардиоваскулярного профилей.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Данное исследование поддержано грантом Белгородской области на оказание государственной поддержки внедрения в производство инновационных технологий в рамках технологических проектов полного цикла.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

В.М. Покровский – планирование статьи, обзор литературных источников, написание статьи; Е.А. Патраханов – обзор литературных источников, формирование списка литературы; О.В. Анциферов – обзор литературных источников, формирование списка литературы; И.М. Колесник – обзор литературных источников, формирование списка литературы; А.В. Белашова – обзор литературных источников, формирование списка литературы; В.А. Солдатова – обзор литературных источников, формирование списка литературы; О.Н. Покопейко – обзор литературных источников, формирование списка литературы; А.Ю. Карагодина – обзор литературных источников, формирование списка литературы; И.С. Архипов – обзор литературных источников, формирование списка литературы; Д.Г. Воронина – обзор литературных источников, формирование списка литературы; Д.Н. Сушкова – обзор литературных источников, формирование списка литературы.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Schlesinger M.J. Heat Shock Proteins // The Journal of biological chemistry. – 1990. – Vol. 265, No. 21. – P. 12111–12114.
- Ferat-Osorio E., Sánchez-Anaya A., Gutiérrez-Mendoza M., Boscó-Gárate I., Wong-Baeza I., Pastelin-Palacios R., Pedraza-Alva G., Bonifaz L.C., Cortés-Reynosa P., Pérez-Salazar E., Arriaga-Pizano L., López-Macías C., Rosenstein Y., Isibasi A. Heat shock protein 70 down-regulates the production of toll-like receptor-induced pro-inflammatory cytokines by a heat shock factor-1/constitutive heat shock element-binding factor-dependent mechanism // J Inflamm (Lond). – 2014. – Vol. 11. – Art. No.19. DOI: 10.1186/1476-9255-11-19.
- Meng W., Clerico E.M., McArthur N., Gierasch L.M. Allosteric landscapes of eukaryotic cytoplasmic Hsp70s are shaped by evolutionary tuning of key interfaces. Proceedings of the National Academy of Sciences. – 2018. – Vol. 115, No.47. – P. 11970–11975. DOI: 10.1073/pnas.1811105115.
- Fernández-Fernández M.R., Gragera M., Ochoa-Ibarrola L., Quintana-Gallardo L., Valpuesta J.M. Hsp70 – a master regulator in protein degradation // FEBS Lett. – 2017. – Vol. 591, No.17 – P. 2648–2660. DOI: 10.1002/1873-3468.12751.
- Acebron S.P., Fernandez-Saiz V., Taneva S.G., Moro F., Muga A. DnaJ recruits DnaK to protein aggregates // J Biol Chem. – 2008. – Vol. 283, No.3. – P. 1381–1390. DOI: 10.1074/jbc.M706189200.
- Оценка Прогноза социально-экономического развития Российской Федерации на период 2019–2024 годов // Финансы: теория и практика. – 2018. – Т. 22, № 6. – С. 153–156. DOI: 10.26794/2587-5671-2018-22-6-153-156.
- Mitragotri S., Burke P.A., Langer R. Overcoming the challenges in administering biopharmaceuticals: formulation and delivery strategies // Nat Rev Drug Discov. – 2014. – Vol. 13, No.9. – P. 655-672. DOI: 10.1038/nrd4363.
- Craik D.J., Fairlie D.P., Liras S., Price D. The future of peptide-based drugs // Chem Biol Drug Des. – 2013. – Vol. 81, No.1. – P. 136–147. DOI: 10.1111/cbdd.12055.
- Brocchieri L., de Conway M.E., Macario A.J. Hsp70 genes in the human genome: conservation and differentiation patterns predict a wide array of overlapping and specialized functions // BMC Evol Biol. – 2008. – Vol. 8 – Art. No.19. DOI: 10.1186/1471-2148-8-19.
- Daugaard M., Jäättelä M., Rohde M. Hsp70-2 is required for tumor cell growth and survival // Cell Cycle. – 2005. – Vol. 4, Issue 7. – P. 877–880. DOI: 10.4161/cc.4.7.1838.
- Taylor I.R., Ahmad A., Wu T., Nordhues B.A., Bhullar A., Gestwicki J.E., Zuiderweg E.R.P. The disorderly conduct of Hsc70 and its interaction with the Alzheimer's-related Tau protein. // J Biol Chem. – 2018. – Vol. 293, No.27. – P. 10796–10800. DOI:10.1074/jbc.RA118.002234.
- Doyle S.M., Genest O., Wickner S. Protein rescue from aggregates by powerful molecular chaperone machines // Nat Rev Mol Cell Biol – 2013. – Vol. 14. – P. 617–629. DOI: 10.1038/nrm3660.
- Acebron S.P., Fernandez-Saiz V., Taneva S.G., Moro F., Muga A. DnaJ recruits DnaK to protein aggregates // J Biol Chem. – 2008. – Vol. 283, No.3. – P. 1381–1390. DOI: 10.1074/jbc.M706189200.
- Ahmad A., Bhattacharya A., McDonald R.A., Cordes M, Ellington B, Bertelsen EB, Zuiderweg ER. Heat shock protein 70 kDa chaperone / DnaJ cochaperone complex employs an unusual dynamic interface // Proc Natl Acad Sci USA. – 2011. – Vol. 108, No.47. – P. 18966–18971. DOI: 10.1073/pnas.1111220108.
- Bracher A., Verghese J. The nucleotide exchange factors of Hsp70 molecular chaperones // Front Mol Biosci. – 2015. – Vol. 2. – Art. No.10. DOI: 10.3389/fmolb.2015.00010.
- Gao T., Newton A.C. The turn motif is a phosphorylation switch that regulates the binding of Hsp70 to protein kinase C // J Biol Chem. – 2002. – Vol. 277, No.35. – P. 31585–31592. DOI: 10.1074/jbc.M204335200.
- Wang M.L., Tuli R., Manner P.A., Sharkey P.F., Hall D.J., Tuan R.S. Direct and indirect induction of apoptosis in human mesenchymal stem cells in response to titanium particles // J Orthop Res. – 2003. – Vol. 21, No.4. – P. 697–707. DOI: 10.1016/S0736-0266(02)00241-3.
- Zhao H., Michaelis M.L., Blagg B.S. Hsp90 modulation for the treatment of Alzheimer's disease // Adv Pharmacol. – 2012. – Vol. 64. – P. 1–25. DOI: 10.1016/B978-0-12-394816-8.00001-5.
- Lanneau D., Wettstein G., Bonniaud P., Garrido C. Heat shock proteins: cell protection through protein triage // ScientificWorldJournal. – 2010. – Vol. 10. – P. 1543–1552. DOI: 10.1100/tsw.2010.152.
- Alberti S., Demand J., Esser C., Emmerich N., Schild H., Hohfeld J. Ubiquitylation of BAG-1 suggests a novel regulatory mechanism during the sorting of chaperone substrates to the proteasome // J Biol Chem. – 2002. – Vol. 277, No.48. – P. 45920–45927. DOI: 10.1074/jbc.M204196200.
- Okafor C.C., Haleem-Smith H., Laqueriere P., Manner P.A., Tuan R.S. Particulate endocytosis mediates biological

- responses of human mesenchymal stem cells to titanium wear debris // *J Orthop Res.* – 2006. – Vol. 24, No.3. – P. 461–473. DOI: 10.1002/jor.20075.
22. Kobayashi S.D., Voyich J.M., Whitney A.R., DeLeo F.R. Spontaneous neutrophil apoptosis and regulation of cell survival by granulocyte macrophage-colony stimulating factor // *J Leukoc Biol.* – 2005. – Vol. 78, No.6. – P. 1408–1418. DOI: 10.1189/jlb.0605289.
23. Lavrik I.N., Golks A., Krammer P.H. Caspases: pharmacological manipulation of cell death // *J Clin Invest.* – 2005. – Vol. 115, No.10. – P. 2665–2672. DOI: 10.1172/JCI26252.
24. Schmitt E., Parcellier A., Gurbuxani S., Cande C., Hammann A., Morales M.C., Hunt C.R., Dix D.J., Kroemer R.T., Giordano F., Jäättelä M., Penninger J.M., Pance A., Kroemer G., Garrido C. Chemosensitization by a non-apoptogenic heat shock protein 70-binding apoptosis-inducing factor mutant // *Cancer Res.* – 2003. – Vol. 63, No.23. – P. 8233–8240.
25. Matsumori Y., Northington F.J., Hong S.M., Kayama T., Sheldon R.A., Vexler ZS, et al. Reduction of caspase-8 and -9 cleavage is associated with increased c-FLIP and increased binding of Apaf-1 and Hsp70 after neonatal hypoxic/ischemic injury in mice overexpressing Hsp70 // *Stroke* – 2006. – Vol. 37 – P. 507–512. DOI: 10.1161/01.STR.0000199057.00365.20.
26. Guo F., Sigua C., Bali P., George P., Fiskus W., Scuto A., Annavarapu S., Mouttaki A., Sondarva G., Wei S., Wu J., Djeu J., Bhalla K. Mechanistic role of heat shock protein 70 in Bcr-Abl-mediated resistance to apoptosis in human acute leukemia cells // *Blood.* – 2005. – Vol. 105, No.3. – P. 1246–1255. DOI: 10.1182/blood-2004-05-2041.
27. Joly A.L., Wettstein G., Mignot G., Ghiringhelli F., Garrido C. Dual role of heat shock proteins as regulators of apoptosis and innate immunity // *J Innate Immun.* – 2010. – Vol. 2, No.3. – P. 238–247. DOI: 10.1159/000296508.
28. Pitti R.M., Marsters S.A., Ruppert S., Donahue C.J., Moore A., Ashkenazi A. Induction of apoptosis by Apo-2 ligand, a new member of the tumor necrosis factor cytokine family // *J Biol Chem.* – 1996. – Vol. 271, No.22. – P. 12687–12690. DOI: 10.1074/jbc.271.22.12687.
29. Pang Q., Keeble W., Christianson T.A., Faulkner G.R., Bagby G.C. FANCC interacts with Hsp70 to protect hematopoietic cells from IFN-gamma/TNF-alpha-mediated cytotoxicity // *EMBO J.* – 2001. – Vol. 20, No.16. – P. 4478–4489. DOI: 10.1093/emboj/20.16.4478.
30. Pang Q., Christianson T.A., Keeble W., Koretsky T., Bagby G.C. The anti-apoptotic function of Hsp70 in the interferon-inducible double-stranded RNA-dependent protein kinase-mediated death signaling pathway requires the Fanconi anemia protein, FANCC // *J Biol Chem.* – 2002. – Vol. 277, No.51. – P. 49638–49643. DOI: 10.1074/jbc.M209386200.
31. Thirstrup K., Sotty F., Montezinho L.C., Badolo L., Thougard A., Kristjánsson M., Jensen T., Watson S., Nielsen S.M. Linking HSP90 target occupancy to HSP70 induction and efficacy in mouse brain // *Pharmacol Res.* – 2016. – Vol. 104. – P. 197–205. DOI: 10.1016/j.phrs.2015.12.028.
32. Purandhar K., Jena P.K., Prajapati B., Rajput P., Seshadri S. Understanding the role of heat shock protein isoforms in male fertility, aging and apoptosis // *World J Mens Health.* – 2014. – Vol. 32, No.3. – P. 123–132. DOI: 10.5534/wjmh.2014.32.3.123.
33. Jiang B., Liang P., Deng G., Tu Z., Liu M., Xiao X. Increased stability of Bcl-2 in HSP70-mediated protection against apoptosis induced by oxidative stress // *Cell Stress Chaperones.* – 2011. – Vol. 16, No.2. – P. 143–152. DOI: 10.1007/s12192-010-0226-6.
34. Crowe D.L., Sinha U.K. p53 apoptotic response to DNA damage dependent on bcl2 but not bax in head and neck squamous cell carcinoma lines // *Head Neck.* – 2006. – Vol. 28, No.1. – P. 15–23. DOI: 10.1002/hed.20319.
35. Akakura S., Yoshida M., Yoneda Y., Horinouchi S. A role for Hsc70 in regulating nucleocytoplasmic transport of a temperature-sensitive p53 (p53Val-135) // *J Biol Chem.* – 2001. – Vol. 276, No.18. – P. 14649–14657. DOI: 10.1074/jbc.M100200200.
36. Tsukahara F., Maru Y. Identification of novel nuclear export and nuclear localization-related signals in human heat shock cognate protein 70 // *J Biol Chem.* – 2004. – Vol. 279, No.10. – P. 8867–8872. DOI: 10.1074/jbc.M308848200.
37. Lu D., Xu A., Mai H., Zhao J., Zhang C., Qi R., Wang H., Lu D., Zhu L. The synergistic effects of heat shock protein 70 and ginsenoside Rg1 against tert-butyl hydroperoxide damage model *in vitro* // *Oxid Med Cell Longev.* – 2015. – Vol. 2015. – Art. No.437127. DOI: 10.1155/2015/437127.
38. Manucha W., Carrizo L., Ruete C., Vallés P.G. Apoptosis induction is associated with decreased NHE1 expression in neonatal unilateral ureteric obstruction // *BJU Int.* – 2007. – Vol. 100, No.1. – P. 191–198. DOI: 10.1111/j.1464-410X.2007.06840.x.
39. Manucha W., Kurbán F., Mazzei L., Benardón M.E., Bocanegra V., Tosi M.R., Vallés P. eNOS/Hsp70 interaction on rosuvastatin cytoprotective effect in neonatal obstructive nephropathy // *Eur J Pharmacol.* – 2011. – Vol. 650, No.2–3. – P. 487–495. DOI: 10.1016/j.ejphar.2010.09.059.
40. Mansilla M.J., Costa C., Eixarch H., Tepavcevic V., Castillo M., Martin R., Lubetzki C., Aigrot M.S., Montalban X., Espejo C. Hsp70 regulates immune response in experimental autoimmune encephalomyelitis // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, No.8. – e105737. DOI: 10.1371/journal.pone.0105737.
41. Mazzei L., Docherty N.G., Manucha W. Mediators and mechanisms of heat shock protein 70 based cytoprotection in obstructive nephropathy // *Cell Stress Chaperones.* – 2015. – Vol. 20, No.6. – P. 893–906. DOI: 10.1007/s12192-015-0622-z.
42. Sharp F.R., Lu A., Tang Y., Millhorn D.E. Multiple molecular penumbras after focal cerebral ischemia // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2000. – Vol. 20, No.7. – P. 1011–1032. DOI: 10.1097/00004647-200007000-00001.
43. Doeppner T.R., Nagel F., Dietz G.P., Weise J., Tönges L., Schwarting S., Bähr M. TAT-Hsp70-mediated neuroprotection and increased survival of neuronal precursor cells after focal cerebral ischemia in mice // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2009. – Vol. 29, No.6. – P. 1187–1196. DOI: 10.1038/jcbfm.2009.44.
44. Hulina A., Grdić Rajković M., Jakšić Despot D., Jelić D., Dojder A., Čepelak I., Rumora L. Extracellular Hsp70 induces inflammation and modulates LPS/LTA-stimulated inflammatory response in THP-1 cells // *Cell Stress Chaperones.* – 2018. – Vol. 23, No.3. – P. 373–384. DOI: 10.1007/s12192-017-0847-0.
45. Zhan X., Ander B.P., Liao I.H., Hansen J.E., Kim C., Clements D., Weisbart R.H., Nishimura R.N., Sharp F.R. Recombinant Fv-Hsp70 protein mediates neuroprotection after focal cerebral ischemia in rats // *Stroke.* – 2010. – Vol. 41, No.3. – P. 538–543. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.572537.
46. Supko J.G., Hickman R.L., Grever M.R., Malspeis L. Preclinical pharmacologic evaluation of geldanamycin as an antitumor agent // *Cancer Chemother Pharmacol.* – 1995. – Vol. 36, No.4. – P. 305–315. DOI: 10.1007/BF00689048.
47. Porter J.R., Fritz C.C., Depew K.M. Discovery and development of Hsp90 inhibitors: a promising pathway for cancer therapy // *Curr Opin Chem Biol.* – 2010. – Vol. 14, No.3. – P. 412–420. DOI: 10.1016/j.cbpa.2010.03.019.
48. Doeppner T.R., Ewert T.A., Tönges L., Herz J., Zechariah A., ElAli A., Ludwig A.K., Giebel B., Nagel F., Dietz G.P., Weise J., Hermann D.M., Bähr M. Transduction of neural precursor cells with TAT-heat shock protein 70 chaperone: therapeutic

- potential against ischemic stroke after intrastriatal and systemic transplantation // *Stem Cells*. – 2012. – Vol. 30, No.6. – P. 1297–1310. DOI: 10.1002/stem.1098.
49. Liu T., Zhang L., Joo D., Sun S.C. NF- κ B signaling in inflammation // *Signal Transduct Target Ther*. – 2017. – Vol. 2. – Art. No.17023. DOI: 10.1038/sigtrans.2017.23.
 50. Christian F., Smith E.L., Carmody R.J. The Regulation of NF- κ B Subunits by Phosphorylation // *Cells*. – 2016. – Vol. 5, No.1. – Art. No.12. DOI: 10.3390/cells5010012.
 51. Hoesel B., Schmid J.A. The complexity of NF- κ B signaling in inflammation and cancer // *Mol. Cancer*. – 2013. – Vol. 12. – Art. No.86. DOI: 10.1186/1476-4598-12-86.
 52. Wang C.H., Chou P.C., Chung F.T. et al. Heat shock protein70 is implicated in modulating NF- κ B activation in alveolar macrophages of patients with active pulmonary tuberculosis // *Sci Rep*. – 2017. – Vol. 7. – Art. No.1214. DOI: 10.1038/s41598-017-01405-z
 53. Hulina-Tomašević A., Somborac-Bačura A., Grdić Rajković M., Bosnar M., Samaržija M., Rumora L. Effects of extracellular Hsp70 and cigarette smoke on differentiated THP-1 cells and human monocyte-derived macrophages // *Mol Immunol*. – 2019. – Vol. 111. – P. 53–63. DOI: 10.1016/j.molimm.2019.04.002.
 54. Somensi N., Brum P.O., de Miranda Ramos V., Gasparotto J., Zanotto-Filho A., Rostirolla D.C., da Silva Morrone M., Moreira J.C.F., Pens Gelain D. Extracellular HSP70 Activates ERK1/2, NF- κ B and Pro-Inflammatory Gene Transcription Through Binding with RAGE in A549 Human Lung Cancer Cells // *Cell Physiol Biochem*. – 2017. – Vol. 42, No.6. – P. 2507–2522. DOI: 10.1159/000480213.
 55. Luo X., Zuo X., Zhou Y., Zhang B., Shi Y., Liu M., Wang K., McMillian D.R., Xiao X. Extracellular heat shock protein 70 inhibits tumour necrosis factor- α induced proinflammatory mediator production in fibroblast-like synoviocytes // *Arthritis Res Ther*. – 2008. – Vol. 10, No.2. – R41. DOI: 10.1186/ar2399.
 56. Mortaz E., Redegeld F.A., Nijkamp F.P., Wong H.R., Engels F. Acetylsalicylic acid-induced release of HSP70 from mast cells results in cell activation through TLR pathway // *Exp Hematol*. – 2006. – Vol. 34, No.1. – P. 8–18. DOI: 10.1016/j.exphem.2005.10.012.
 57. Gurskiy Y.G., Garbuz D.G., Soshnikova N.V., Krasnov A.N., Deikin A., Lazarev V.F., Sverchinsky D., Margulis B.A., Zatschina O.G., Karpov V.L., Belzhelarskaya S.N., Feoktistova E., Georgieva S.G., Evgen'ev M.B. The development of modified human Hsp70 (HSPA1A) and its production in the milk of transgenic mice // *Cell Stress Chaperones*. – 2016. – Vol. 21, No.6. – P. 1055–1064. DOI: 10.1007/s12192-016-0729-x.

АВТОРЫ

Покровский Владимир Михайлович – студент 6-го курса, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID ID: 0000-0003-3138-2075. E-mail: vmpokrovsky@yandex.ru

Патраханов Евгений Александрович – студент 6-го курса Медицинского института, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID ID: 0000-0002-8415-4562. E-mail: pateval7@gmail.com

Анциферов Олег Владимирович – старший преподаватель кафедры факультетской терапии НИУ «БелГУ». ORCID ID: 0000-0001-6439-2419. E-mail: antsiferov@bsu.edu.ru

Колесник Инга Михайловна – доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». E-mail: kolesnik_inga@mail.ru

Белашова Анастасия Владимировна – студентка 6-го курса Медицинского института, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID ID: 0000-0001-9737-6378. E-mail: belashova_av@mail.ru

Солдатова Валерия Андреевна – аспирант кафедры фармакологии и клинической фармакологии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID ID: 0000-0002-9970-4109. E-mail: lorszoldatova@gmail.com

Покоейко Ольга Николаевна – студентка 4-го курса, Сеченовский Университет. E-mail: OPokorejko@mail.ru

Карагодина Анастасия Юрьевна – студентка 6-го курса Медицинского института, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID ID: 0000-0001-9440-5866. E-mail: anastasiavolmedic@gmail.com

Архипов Иван Александрович – студент 6-го курса Медицинского института, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID ID: 0000-0001-9440-5866. E-mail: iaarkhipovbsu@gmail.com

Воронина Диана Георгиевна – младший научный сотрудник НИИ Фармакологии живых систем. E-mail: diana0085@inbox.ru

Сушкова Дарья Николаевна – младший научный сотрудник НИИ Фармакологии живых систем. E-mail: maslova_d@bsu.edu.ru