

## БЕЛКИ ТЕПЛОВОГО ШОКА. СВОЙСТВА. РОЛЬ В АДАПТАЦИИ. МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ОПРЕДЕЛЕНИЮ

Н.Е. Максимович, Е.И. Бонь\*

УО «Гродненский государственный медицинский университет»  
230009, Республика Беларусь, Гродно, ул. Горького, д. 80

Цель данного обзора — обобщение и систематизация данных литературы о свойствах, роли в адаптации и методиках изучения в эксперименте белков теплового шока. Синтез белков теплового шока является универсальным ответом на стресс и играет важную роль в защите клеток от негативных воздействий. Белки теплового шока принимают большое участие в реализации фундаментальных клеточных процессов, и изменение их экспрессии может служить важным диагностическим маркером реакции клетки на повреждения.

**Ключевые слова:** белки теплового шока, методические подходы, определение

**Конфликт интересов:** авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

**Для цитирования:** Максимович Н.Е., Бонь Е.И. Белки теплового шока. Свойства. Роль в адаптации. Методические подходы к определению. *Биомедицина*. 2020;16(2):60–67. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-2-60-67>

Поступила 09.01.2020

Принята после доработки 20.01.2020

Опубликована 10.06.2020

## HEAT SHOCK PROTEINS. PROPERTIES. ROLE IN ADAPTATION. METHODOLOGICAL APPROACHES TO DEFINITION

Nataliya Ye. Maksimovich, Elizaveta I. Bon\*

Grodno State Medical University  
230009, Republic of Belarus, Grodno, Gorkogo str., 80

The aim of this review article is to generalize and systematize literature data on the properties of heat shock proteins, as well as their role in adaptation processes and experimental methods of their investigation. The synthesis of heat shock proteins is a universal response to stress, which plays an important role in protecting cells from negative external impacts. Heat shock proteins participate in fundamental cellular processes. Altered expression of heat shock proteins can serve as an important diagnostic marker of cellular responses to damage.

**Keywords:** heat shock proteins, methodological approaches, definition

**Conflict of interest:** the authors declare no conflict of interest.

**For citation:** Maksimovich N.Ye., Bon E.I. Heat Shock Proteins. Properties. Role in Adaptation. Methodological Approaches to Definition. *Journal Biomed*. 2020;16(2):60–67. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-16-2-60-67>

Submitted 09.01.2020

Revised 20.01.2020

Published 10.06.2020

Белки теплового шока (англ. *HSP, Heat shock proteins*) — это класс функционально сходных белков, экспрессия которых возрастает при повышении температуры или при других стресс-воздействиях на клетку.

Большая часть ферментативных систем обладает оптимальной активностью в достаточно узком диапазоне температур, и при отклонении температуры тела даже на небольшую величину их активность может существенно изменяться. Тепловым шоком является реакция клеток и систем на температуру, превышающую нормальные для организма значения. Белки теплового шока являются основными молекулярными маркерами как непосредственно теплового шока, так и практически любого экзогенного стресса [3].

**Цель** данного обзора — обобщение и систематизация данных литературы о свойствах, роли в адаптации и методиках изучения в эксперименте белков теплового шока.

### Синтез белков теплового шока

Повышение экспрессии генов, кодирующих HSP, регулируется на этапе транскрипции. Белки теплового шока синтезируются в различных клетках, во многих внутриклеточных структурах (в цитоплазме, ядре, эндоплазматическом ретикулуме и митохондриях) у всех многоклеточных организмов при воздействии стрессовых факторов: действии тяжелых металлов, аминокислот, вирусных, бактериальных и паразитарных инфекциях, воспалении, злокачественной трансформации, аутоиммунных реакциях, а также в ответ на ростовые факторы, клеточную дифференцировку и гормональную стимуляцию. Даже в покоящихся клетках до 2% всех белков могут составлять представители этого семейства. Синтез HSP является универсальным неспецифическим ответом клетки на стресс. В некоторых случаях содержание HSP в клетках может достигать 20% всех растворимых цитоплазматических белков [4].

### Функции белков теплового шока

Белки теплового шока являются универсальными молекулярными шаперонами (от англ. *chaperon* — сопровождать), т. е. белками, связывающимися с другими молекулами и в таком комплексе выполняющими определенные функции.

Основной функцией HSP считается контроль образования новых белков и формирование их третичной структуры (фолдинг). Связываясь с растущими пептидными цепями на рибосоме, HSP предотвращают их неспецифическую агрегацию, предохраняют от преждевременного протеолитического распада и способствуют правильному и своевременному сворачиванию полипептида в третичную структуру. HSP также связывают измененные белки или белки, третичная структура которых уже сформировалась неправильно, защищая клетку от их воздействия.

При воздействии стрессорных факторов активность HSP резко возрастает. Они интенсивно связываются с денатурированными белками и поддерживают их в состоянии, способном к последующему восстановлению. HSP присутствуют в цитоплазме в комплексе со специальным транскрипционным фактором HSF (от англ. *heat shock factor* — фактор теплового шока). При стрессорном воздействии HSF отделяется от HSP, приобретает ДНК-связывающую активность и накапливается в ядре, где активирует транскрипцию новых шаперонов и подавляет транскрипцию других генов. По окончании стрессорного воздействия освободившиеся HSP связывают HSF и переходят в исходное состояние [26, 29].

Белки теплового шока принимают участие в транспортировке белковых молекул через мембраны митохондрий и ядерную оболочку, в процессинге белков до антигенных пептидов и их связывании с молекулами главного комплекса гистосовместимости (Major histocompatibility complex — МНС) I класса [5, 12].

Белки теплового шока участвуют в защите клеток от стресс-индуцируемого апоптоза, ингибируя пути его активации и стабилизируя клеточные структуры. Предполагается участие HSP в процессах некроза и очищения организма от некротизированных клеток. Высвобождение внутриклеточных HSP происходит только в случае гибели клетки путем некроза [9].

Взаимодействуя с рецепторами стероидных гормонов, HSP предотвращают включение стрессорных программ клетки до наступления стресса. В условиях же его развития — смягчают избыточную стимуляцию данными гормонами. Блокада рецепторов стероидных гормонов уменьшает апоптотический эффект последних, благодаря чему некоторые клетки при стрессе (например, лимфоциты) увеличивают продолжительность жизни. Таким образом, HSP является своеобразным связующим звеном сопряжения стресса на уровне целостного организма и стрессового ответа отдельных клеток. Отсюда их другое название — «стрессовые белки» [10].

HSP осуществляют поддержку нативной конформации белков и сопровождение их

после синтеза в различные отсеки клетки, тем самым предохраняя белки от агрегации и денатурации.

Мигрируя в ядро и связываясь с хроматином и ядрышком, HSP тем самым предохраняют появление мутаций и обеспечивают условия для восстановления повреждений ДНК [17].

Взаимодействуя с микротрубочками и микрофиламентами, HSP стабилизируют цитоскелет, что увеличивает устойчивость клетки к механическому повреждению, денатурации и агрегации белков клетки [15, 16].

### Классификация белков теплового шока

Белки теплового шока классифицируют в пять классов: HSP33, HSP60, HSP70, HSP90, HSP100 и малые белки теплового шока (sHSPs) (табл.).

Выделяют четыре основных семейства HSP:

- 1) малые HSP (HSPs), молекулярная масса которых варьирует от 15 до 30 кДа;
- 2) HSP70 — семейство белков с молекулярной массой около 70 кДа, наиболее широко распространенные;

**Таблица.** Белки теплового шока в эукариотических клетках

**Table.** Heat shock proteins in eukaryotic cells

Ориентировочная молекулярная масса, кДа	Эукариотические белки	Функция
10 кДа	Hsp10	Участвуют в формировании перекрестной резистентности, в восстановлении нативной конформации белковых молекул и активности ферментов, в синтезе гликопротеинов. Являются одним из обязательных звеньев неспецифического ответа на повреждение
20–30 кДа	Группа HspB включает 10 представителей, в том числе Hsp27	Шапероны, играют роль в реализации апоптоза и реорганизации микрофиламентов, участвуют в сокращении гладкой мускулатуры
40 кДа	Hsp40	Кофактор Hsp70
60 кДа	Hsp60	Участвует в фолдинге белков после их посттрансляционного транспорта в митохондрию
70 кДа	Группа HspA. Включает Hsp71, Hsp70, Hsp72, Grp78 (BiP)	Принимает участие в сворачивании и разворачивании белков, обеспечивает клетке устойчивость к нагреванию. Предотвращает сворачивание белков в ходе посттрансляционного транспорта в митохондрии
90 кДа	Группа HspC включает Hsp90, Grp94	Обеспечивает поддержание структуры стероидных рецепторов и факторов транскрипции
100 кДа	Hsp104, Hsp110	Обеспечивает устойчивость к повышению температуры

3) HSP90 — группа высокомолекулярных HSP, имеющих молекулярную массу 90 кДа, наиболее изученным является Grp94 (англ. glucose-regulated protein — белок, регулируемый глюкозой) или gp96 (англ. glycoprotein — гликопротеин);

4) высокомолекулярные HSP, представителем которых является gp110. Несмотря на общую задачу белков по обеспечению выживания клетки в условиях стресса, их функции и тканеспецифичность различны как в нормальных условиях, так и при стрессе.

Названия белков теплового шока соответствуют их молекулярным массам, наиболее изученные белки теплового шока — Hsp60, Hsp70 и Hsp90 — относятся к семействам белков с молекулярными массами 60, 70 и 90 кДа, соответственно [20, 21].

**sHsp.** Повышенный синтез sHsp наблюдается в клетках при скоплении в них неправильно свернутых белков, устойчивых к протеолизу. Белковые агрегаты, или  $\beta$ -амилоидные структуры, образуются при ряде заболеваний: катаракта, цирроз печени, нейродегенеративные заболевания, некоторые виды миопатий и энцефалопатий. sHsp участвуют в формировании перекрестной резистентности и адаптационной стабилизации структур, в восстановлении нативной конформации белковых молекул и активности ферментов, участвуют в синтезе гликопротеинов. Также sHsp взаимодействуют с антиоксидантной системой и системой генерации оксида азота и являются одним из обязательных звеньев неспецифического ответа клетки на повреждение. Оксидативный стресс сопровождается усиленным синтезом sHsp — они активируют или стабилизируют глюкозо-6-фосфат дегидрогеназу, фермент, продуктом которого является НАДН. Повышение уровня НАДНДГ увеличивает активность глутатион-редуктазы, что обеспечивает поддержание нормального уровня вос-

становленного глутатиона, фактора антиоксидантной защиты [11, 22, 28].

Повышенный их синтез может активировать эндонуклеазы и приводить к фрагментации хроматина, протеолизу циклина, что останавливает размножение дефектных клеток. Посредством активации (через протеолиз) белка p53 (белок-супрессор, останавливающий клеточное деление при повреждении ДНК) нередко срабатывает программа апоптоза [11].

**Hsp27.** Hsp27 локализуется рядом с актиновыми филаментами в сердечных, скелетных и гладких мышцах. Он существует в виде больших олигомеров, которые предположительно обладают шаперон-подобной активностью, и в виде меньших олигомеров, которые закрывают конец микрофиламента и стабилизируют его. Показано, что Hsp27 играет важную роль в реализации апоптоза и реорганизации микрофиламентов при ответе на ростовые факторы или стресс, а также участвует в сокращении гладкой мускулатуры. В ответ на тепловой шок или воздействие цитокинов, факторов роста и пептидных гормонов происходит фосфорилирование Hsp27. Оно обусловлено активацией сигнального пути p38 MAP-киназы с непосредственным участием киназа-активируемого протеина киназы-2 (MAPKAPK-2). Прямым следствием фосфорилирования Hsp27 является снижение олигомеризации и изменение локализации этого белка с актиновыми филаментами [11].

**HSP70** является наиболее изученным представителем белков теплового шока и содержит два главных домена: АТФ-связывающий сайт и пептид-связывающую область. АТФ-связывающий сайт ассоциирован со слабой АТФ-азной активностью, является наиболее консервативной областью HSP70. Кроме того, HSP70 имеют высокую степень сродства к гидрофобным пептидам, и это сродство увеличивается после гидролиза АТФ. После взаимодейст-

вия HSP70 с гидрофобными частями белков обретает АТФ-азную активность. Сродство к пептидным лигандам возрастает при гидролизе АТФ до АДФ. АТФ-азная активность HSP70 стимулируется HSP40. После превращения АДФ в АТФ под влиянием шаперона Grp-E f3 происходит высвобождение полипептидов, которые направляются в клеточный аппарат сборки белков. Во время стресса HSP70 взаимодействует с гидрофобной частью белков, которые появляются на поверхности белковой молекулы при повышении температуры. Когда клетка возвращается в нормальное состояние, денатурированные полипептиды собираются заново при помощи шаперонов или подвергаются действию внутриклеточных протеолитических ферментов [2, 8, 10].

Представители семейства HSP70 обладают свойствами фермента, исправляющего неправильно сформировавшиеся белки с помощью энергии АТФ. В клетках млекопитающих транскрипция генов HSP70 возникает очень быстро после стресса, и их матрицы транслируются с более высокой эффективностью. Уровни экспрессии генов HSP70 зависят от типа клеток и возрастают в следующей последовательности: печень → кишечник → селезенка → почка → легкое → сердце → мозг [7, 22].

**Hsp70B** — это вид Hsp70, являющийся продуктом гена, который лишен интронов. Последовательность гена Hsp70B на 77% идентична гену Hsp70 (идентичность по кодирующей ДНК — 70%). В отличие от Hsp70, Hsp70B' экспрессируется только при тепловом шоке [8, 14, 19].

**Hsp100** очень близок по функциям и структуре к Hsp70 [18].

**Hsp90** обычно существует в виде димеров и во многом функционально подобен Hsp70. Hsp90 образуют сложный комплекс с несколькими вспомогательными белками — т. н. «кошаперонами». Такой комплекс взаимодействует с рецепторами стероидных гормонов, обеспечивает их эффективное

связывание с рецепторами и последующий перенос гормон-рецепторного комплекса в ядро. Помимо этого, Hsp90 участвуют в направленном переносе нескольких типов протеинкиназ к участкам их функционирования. В условиях теплового шока высокий уровень Hsp90 необходим для эффективной реактивации денатурированных нагреванием белков [6, 13, 14].

**Hsp60** — это молекулярный шаперон, который участвует в фолдинге и сборке митохондриальных белков и облегчает протеолитическую деградацию неправильно свернувшихся или денатурированных белков. Hsp60 зависит от своего кошаперона — Hsp10, который связывается с ними и регулирует его субстрат-связывающую и АТФ-азную активности. Hsp60 кодируется ядерной ДНК и синтезируется в виде большого предшественника, содержащего N-концевую последовательность, необходимую для переноса в митохондрии, а затем расщепляющегося на митохондриальном матриксе до зрелой формы белка. Кроме митохондрий, Hsp60 был выявлен на цитолемме [23].

### Методики определения HSP

Перед определением экспрессии HSP необходима его очистка. Для этого используют гомогенаты тканей. Известные традиционные методы очистки Hsp являются многостадийными и включают несколько видов хроматографии: гидрофобную, ионообменную в сочетании с гель-фильтрацией и абсорбционную на колонке с гидроксилпатитом [24, 25, 27, 30]. Одним из эффективных способов очистки Hsp является тиофильная хроматография, которая позволяет получать нативный функционально активный Hsp из тканей различных видов животных с чистотой 97–99%. Высокая чистота Hsp достигается уже на стадии хроматографии на Т-геле, что позволяет рассматривать этот носитель в качестве высокоспецифичного сорбента для очистки Hsp. Полный

цикл очистки включает следующие этапы: гомогенизацию ткани, осветление гомогената центрифугированием, осаждение, тиофильную и ионообменную хроматографии [1].

Впервые синтез HSP был осуществлен с помощью анализа вновь синтезированных белков, включивших радиоактивную аминокислоту-предшественник. Метод заключается в том, что клетки или ткань инкубируются с аминокислотами, меченными изотопами  $^{14}\text{C}$  или  $^{35}\text{S}$ . Меченые аминокислоты попадают в клетки и включаются далее во вновь синтезирующиеся полипептиды. В этом случае метятся только те белки, синтез которых нужен клетке в период инкубации с меткой; именно в число этих белков попадают HSP. Затем обрабатываемый материал подвергают электрофорезу и экспонируют на рентгеновской пленке, на которой после экспозиции видны зоны, которые соответствуют полипептидам, синтезированным в период мечения.

Кроме методов определения индукции HSP, используются технологии определения количества HSP в клетке. Уровень накопления белка оценивают с помощью иммуноблоттинга, ИФА или теста иммунопреципитации.

Метод иммуноблоттинга (вестерн-блот-анализ) включает в себя электрофоретическое разделение клеточных белков, перенос их на нитроцеллюлозную мембрану, инкубацию последней с антителами, узнающими определенный белок, и со вторыми антителами, связанными с ферментативной или радиоактивной меткой и направленными против первых антител. В зависимости от типа метки блот далее помещают в раствор, содержащий субстрат фермента и хромоген. С помощью иммуноблоттинга

можно выявить пикограммовые количества белка и мельчайшие изменения уровня последнего в клетках под воздействием стрессорного фактора.

Наиболее подходящим для точного количественного анализа уровня HSP является метод ИФА. Существует ряд разновидностей ИФА, но наиболее чувствительным является набор типа «сэндвич», в котором молекулы антигена захватываются антителами, связанными с твердой подложкой, и узнаются другими антителами, направленными к альтернативному эпитопу и конъюгированными с ферментом.

Для определения анти-HSP60-IgG используется метод твердофазного ИФА (Enzyme-linked immynosorbent assay — ELISA). Тест иммунопреципитации можно использовать для определения мощности синтеза HSP и уровня их накопления, но из-за трудоемкости метод используется крайне редко. Для выявления белков, связанных с антигеном, часто применяют комбинацию иммунопреципитации и иммуноблоттинга.

Для определения динамики экспрессии HSP на клеточно-тканевом уровне обычно используются методы иммуноцитотомии или гистохимии, а для анализа уровня HSP в клеточной популяции — проточная флуорометрия.

## Заключение

Синтез белков теплового шока является универсальным ответом на стресс и играет важную роль в защите клеток от негативных воздействий. Белки теплового шока принимают большое участие в реализации фундаментальных клеточных процессов, и изменение их экспрессии может служить важным диагностическим маркером реакции клетки на повреждения.



## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Снигирева А.В., Врублевская В.В., Скарга Ю.Ю., Евдокимовская Ю.В., Моренков О.С. Разработка метода очистки белка теплового шока 90 (hsp90) из тканей животных. *Современные проблемы науки и образования*. 2013;2:67–70. [Snigireva A.V., Vrublevskaya V.V., Skarga Yu.Yu., Evdokimovskaya Yu.V., Morenkov O.S. Razrabotka metoda oчитki belka teplovogo shoka 90 (hsp90) iz tkaney zhivotnykh [Development of a method for purifying heat shock protein 90 (hsp90) from animal tissues]. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya* [Modern problems of science and education]. 2013;2:67–70. (In Russian)].
2. Asea A., Rehli M., Kabingu E. Novel signal transduction pathway utilized by extracellular HSP70: role of toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4. *J. Biol. Chem.* 2002;277:15028–15034.
3. Belli F., Testori A., Rivoltini L. Vaccination of metastatic melanoma patients with autologous tumor-derived heat shock protein gp96-peptide complexes: clinical and immunologic findings. *J. Clin. Oncol.* 2002;20:4169–4180.
4. Berwin B., Hart J.P., Pizzo S.V., Nicchitta C.V. Cutting Edge: CD91-Independent Cross Presentation of GRP94(gp96)-Associated Peptides. *J. Immunol.* 2002;168:4282–4286.
5. Berwin B., Rosser M.F., Brinker K.G., Nicchitta C.V. Transfer of GRP94(gp96)-associated peptides onto endosomal MHC class I molecules. *Traffic.* 2002;3:358–366.
6. Binder R.J., Han D.K., Srivastava P.K. CD91: a receptor for heat shock protein gp96. *Nat. Immunol.* 2000;1:151–158.
7. Binder R.J., Harris M.L., Menoret A., Srivastava P.K. Saturation, competition and specificity in interaction of heat shock proteins (hsp) gp96, hsp90 and hsp70 with CD11b+ cells. *J. Immunol.* 2000;165:2582–2587.
8. Castelli C., Ciupitu A.M., Rini F. Human heat shock protein 70 peptide complexes specifically activate anti-melanoma T cells. *Cancer Res.* 2001;61:222–227.
9. Cho B.K., Palliser D., Guillen E. A proposed mechanism for the induction of cytotoxic T lymphocyte production by heat shock fusion proteins. *Immunity.* 2000;12:263–272.
10. Ciupitu A., Peterson M., O'Donnell C. Immunization with a lymphocytic choriomeningitis virus peptide mixed with heat shock protein 70 results in protective antiviral immunity specific cytotoxic T lymphocytes. *J. Exp. Med.* 1998;187:685–690.
11. Cui Y., Wang M., Yin X., Xu G., Song S., Li M., et al. OsMSR3, a Small Heat Shock Protein, Confers Enhanced Tolerance to Copper Stress in *Arabidopsis thaliana*. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;3:20–23.
12. Doody A.D.H., Kovalchin J.T., Mihalyo M.A. Glycoprotein 96 can chaperone both MHC class I- and class II-restricted epitopes for in vivo presentation, but selectively primes CD8+ T cell effector function. *J. Immunol.* 2004;172:6087–6091.
13. Fabczak H., Osinka A. Role of the Novel Hsp90 Co-Chaperones in Dynein Arms' Preassembly. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20:24–29.
14. Gupta A., Bansal A., Hashimoto-Torii K. HSP70 and HSP90 in neurodegenerative diseases. *Neurosci. Lett.* 2020;18:716–720.
15. Hilf N., Singh-Jasuja H., Schild H. The heat shock protein gp96 links innate and specific immunity. *Int. J. Hyperthermia.* 2002;18:521–533.
16. Levey D.L., Brander C., Srivastava P.K. The potential of heat shock protein-peptide complexes as a therapeutic vaccine. *J. HIV Ther.* 2005;10:56–59.
17. Li Z. Combination of imatinib mesylate with autologous leukocyte-derived heat shock protein and chronic myelogenous leukemia. *Clin. Cancer Res.* 2005;11:12–17.
18. Manjili M.H., Henderson R., Wang X.Y. Development of a recombinant HSP110-HER-2/neu vaccine using the chaperoning properties of HSP110. *Cancer Res.* 2002;62:1737–1742.
19. Massa C., Guiducci C., Arioli I. Enhanced efficacy of tumor cell vaccines transfected with secreted hsp70. *Cancer Res.* 2004;64:1502–1508.
20. Mazzaferro V., Coppa J., Carabba M. Vaccination with autologous tumor-derived heat-shock protein gp96 after liver resection for metastatic colorectal cancer. *Clin. Cancer Res.* 2003;9:3235–3245.
21. Menoret A., Li Z., Niswonger M.L. An Endoplasmic Reticulum Protein Implicated in Chaperoning Peptides to Major Histocompatibility of Class I is an Aminopeptidase. *J. Biol. Chem.* 2001;276:33313–33318.
22. Min H.J., Choe J.W., Chang M.Y., Kim K.S., Lee S.Y., Mun S.K. The expression and correlation of Hsp 70 and Hsp 27 in serous middle ear effusion fluids of pediatric patients — a preliminary study. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2017;101:145–149.
23. Mo Z.T., Li W.N., Zhai Y.R., Gao S.Y. The effects of icariin on the expression of HIF-1 $\alpha$ , HSP-60 and HSP-70 in PC12 cells suffered from oxygen-glucose deprivation-induced injury. *Pharm. Biol.* 2017;55:848–852.
24. Navaratnam M., Deshpande M.S., Hari-Haran M.J. Heat shock protein-peptide complexes elicit cytotoxic T-lymphocyte and antibody responses specific for bovine herpesvirus 1. *Vaccine.* 2001;19:1425–1434.
25. Novellino L., Parmiani G., Castelli C. A listing of human tumor antigens: March 2004 update. *Cancer Immunol. Immunother.* 2004;7:78–83.
26. Oh E., Lee B., Choi Y.M. Associations of Heat-Shock Protein Expression with Meat Quality and Sensory Quality Characteristics in Highly Marbled *Longissimus Thoracis* Muscle from Hanwoo Steers

- Categorized by Warner-Bratzler Shear Force Value. *Foods*. 2019;8:12–18.
27. Oki Y. Experience with heat shock protein-peptide complex 96 vaccine therapy in patients with indolent non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*. 2007;109:77–83.
28. Shekhawat S.D., Purohit H.J., Taori G.M., Dagainawala H.F., Kashyap R.S. Evaluation of host Hsp(s) as potential biomarkers for the diagnosis of tuberculous meningitis. *Clin. Neurol. Neurosurg*. 2016;140:47–51.
29. Srivastava P. Interaction of heat shock proteins with peptides and antigen presenting cells: chaperoning of the innate and adaptive immune responses. *Annu. Rev. Immunol.* 2002;20:395–401.
30. Vogen S., Gidalevitz T., Biswas C. Radicicol-sensitive peptide binding to the N-terminal portion of GRP94. *J. Biol. Chem.* 2002;277:40742–40750.

---

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

---

**Максимович Наталия Евгеньевна**, д.м.н., проф., УО «Гродненский государственный медицинский университет»;  
e-mail: [mne@grsmu.by](mailto:mne@grsmu.by)

**Nataliya Ye. Maksimovich**, Dr. Sci. (Med.), Prof., Grodno State Medical University;  
e-mail: [mne@grsmu.by](mailto:mne@grsmu.by)

**Бонь Елизавета Игоревна\***, к.б.н., УО «Гродненский государственный медицинский университет»;  
e-mail: [asphodela@list.ru](mailto:asphodela@list.ru)

**Elizaveta I. Bon\***, Cand. Sci. (Biol.), Grodno State Medical University;  
e-mail: [asphodela@list.ru](mailto:asphodela@list.ru)

---

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author