

УДК 575.21



Терапевтический потенциал HSP70 в коррекции когнитивного дефицита и его влияние на образование бета-амилоида при болезни Альцгеймера

Е.В. Кузубова, Ю.В. Степенко, А.И. Радченко, А.О. Румянцева, М.А. Ржевская, А.А. Апостол, Н.С. Жунусов, А.Ю. Адонина, Е.Б. Артюшкова, О.С. Гудырев, Л.В. Корокина

федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»), Россия, 308015, г. Белгород, ул. Победы, д. 85

E-mail: 1015artek1015@mail.ru

Получена 17.09.2025

После рецензирования 15.12.2025

Принята к печати 20.01.2026

Болезнь Альцгеймера (БА) характеризуется прогрессирующим накоплением бета-амилоида и нарушением когнитивных функций. Существующие методы лечения недостаточно эффективны, что требует поиска новых терапевтических стратегий, направленных на ключевые патогенетические механизмы.

Цель. Исследовать терапевтический потенциал внутриклеточной и внеклеточной форм белка теплового шока HSP70 для коррекции когнитивного дефицита и снижения амилоидной нагрузки при БА.

Материалы и методы. Исследование выполняли на трансгенных мышах линии APP^{swe}/PS1^{dE9}/Blg, моделирующих БА, и созданных на их основе линиях, экспрессирующих внутриклеточную (Tg_h) или внеклеточную (Tg_h_mod) формы человеческого HSP70. Для оценки когнитивных функций применяли поведенческие тесты: Открытое поле, Распознавание нового объекта, У-лабиринт, Лабиринт Барнса. Амилоидную нагрузку оценивали гистологическим методом.

Результаты. Внеклеточная форма HSP70 (Tg_h_mod) значительно снижала амилоидную нагрузку на 37% ($p=0.0033$) и демонстрировала выраженное когнитивное улучшение — на 40–45% в тестах У-лабиринт и Лабиринт Барнса, тогда как внутриклеточная форма (Tg_h) уменьшала амилоидоз на 23,6% ($p=0,0273$), но не показывала значимого восстановления памяти. Полученные результаты указывают на то, что нейропротекторный эффект внеклеточного HSP70, вероятно, опосредован не только шаперонной активностью, но и дополнительными механизмами, критически важными для синаптической функции.

Заключение. Впервые проведено сравнительное исследование эффективности внутриклеточной и внеклеточной форм HSP70 в коррекции как молекулярных, так и поведенческих нарушений в модели БА. Установлено, что модифицированная форма HSP70 обладает терапевтическим потенциалом. HSP70, особенно его внеклеточная форма, является перспективной мишенью для разработки терапии БА, оказывая комплексное воздействие на патологию амилоида и когнитивные функции.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; HSP70; амилоидные бляшки; когнитивные функции; нейропротекция

Список сокращений: БА — Болезнь Альцгеймера; A β — бета-амилоида; APP/PS1 — APP^{swe}/PS1^{dE9}/Blg; Tg_h_mod — C57Bl/6-Tg_h(HSPA1A)-/+mod; Tg_h — C57Bl/6-Tg_h(HSPA1A)-/+; HSPA1A — человеческий белок HSP70; WT — беспородные мыши; ИП — индекс предпочтения; ИД — индекс дискриминации.

Для цитирования: Е.В. Кузубова, Ю.В. Степенко, А.И. Радченко, А.О. Румянцева, М.А. Ржевская, А.А. Апостол, Н.С. Жунусов, А.Ю. Адонина, Е.Б. Артюшкова, О.С. Гудырев, Л.В. Корокина. Терапевтический потенциал HSP70 в коррекции когнитивного дефицита и его влияние на образование бета-амилоида при болезни Альцгеймера. *Фармация и фармакология*. 2026;14(1):97-108. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-1-97-108

© Е.В. Кузубова, Ю.В. Степенко, А.И. Радченко, А.О. Румянцева, М.А. Ржевская, А.А. Апостол, Н.С. Жунусов, А.Ю. Адонина, Е.Б. Артюшкова, О.С. Гудырев, Л.В. Корокина, 2026

For citation: E.V. Kuzubova, Yu.V. Stepenko, A.I. Radchenko, A.O. Rumyantseva, M.A. Rzhetskaya, A.A. Apostol, N.S. Zhunusov, A.Y. Adonina, E.B. Artyushkova, O.S. Gudyrev, L.V. Korokina. Therapeutic potential of HSP70 in correcting cognitive deficits and its effect on beta-amyloid formation in Alzheimer's Disease. *Pharmacy & Pharmacology*. 2026;14(1):97-108. DOI: 10.19163/2307-9266-2026-14-1-97-108

Therapeutic potential of HSP70 in correcting cognitive deficits and its effect on beta-amyloid formation in Alzheimer's Disease

E.V. Kuzubova, Yu.V. Stepenko, A.I. Radchenko, A.O. Rumyantseva, M.A. Rzhetskaya, A.A. Apostol, N.S. Zhunusov, A.Y. Adonina, E.B. Artyushkova, O.S. Gudyrev, L.V. Korokina

Belgorod National Research University,
85 Pobedy Str., Belgorod, Russia, 308015

E-mail: 1015artek1015@mail.ru

Received 17 Sep 2025

After peer review 15 Dec 2025

Accepted 20 Jan 2026

Alzheimer's disease (AD) is characterized by the progressive accumulation of beta-amyloid and impaired cognitive function. Existing treatments are not effective enough, it's necessary to search for new therapeutic strategies targeting key pathogenetic mechanisms.

The aim. To investigate the therapeutic potential of intracellular and extracellular forms of heat shock protein HSP70 for correcting cognitive deficits and reducing amyloid load in AD.

Materials and methods. The study was performed on APP^{swe}/PS1^{dE9}/Blg transgenic mice, modeling AD, and lines created on their basis expressing intracellular (Tg_h) or extracellular (Tg_h_mod) forms of human HSP70. Behavioral tests were used to assess cognitive functions: Open Field, Novel Object Recognition, Y-maze, Barnes Maze. Amyloid load was assessed by histological method.

Results. The extracellular form of HSP70 (Tg_h_mod) significantly reduced amyloid load by 37% ($p = 0.0033$) and demonstrated marked cognitive improvement — by 40–45% in the Y-maze and Barnes Maze tests, whereas the intracellular form (Tg_h) reduced amyloidosis by 23.6% ($p = 0.0273$) but did not show significant memory recovery. The results indicate that the neuroprotective effect of extracellular HSP70 is likely mediated not only by chaperone activity but also by additional mechanisms critical for synaptic function.

Conclusion. A comparative study of the effectiveness of intracellular and extracellular forms of HSP70 in correcting both molecular and behavioral disorders in an AD model was conducted for the first time. It was found that the modified form of HSP70 has therapeutic potential. HSP70, especially its extracellular form, is a promising target for the development of AD therapy, providing a comprehensive effect on amyloid pathology and cognitive functions.

Keywords: Alzheimer's disease; HSP70; amyloid plaques; cognitive functions; neuroprotection

Abbreviations: AD — Alzheimer's disease; A β — beta-amyloid; APP/PS1 — APP^{swe}/PS1^{dE9}/Blg; Tg_h_mod — C57Bl/6-Tg_h(HSPA1A)-/+mod; Tg_h — C57Bl/6-Tg_h(HSPA1A)-/+; HSPA1A — human protein HSP70; WT — wild-type mice; IP — preference index; ID — discrimination index.

ВВЕДЕНИЕ

Болезнь Альцгеймера (БА) остаётся наиболее распространённой причиной деменции в мире, представляя собой серьёзную медико-социальную проблему. В основе ее патогенеза лежит накопление в головном мозге внеклеточных сенильных бляшек, состоящих из бета-амилоида (A β) и внутринейрональных нейрофибрилярных клубков из гиперфосфорилированного тау-белка. Эти процессы запускают каскад нейродегенеративных изменений, включая синаптическую дисфункцию, хроническое нейровоспаление и гибель нейронов, что в конечном итоге приводит к прогрессирующему когнитивному дефициту [1].

Несмотря на прогресс в понимании молекулярных основ БА (амилоидная и тау-патология, нейровоспаление), большинство одобренных препаратов носят лишь симптоматический характер. Терапии, способной

существенно замедлить или остановить прогрессирование заболевания, на сегодняшний день не существует, что делает актуальным исследование подходов, направленных на ключевые звенья патогенеза, такие как нарушение протеостаза и накопление токсичных белковых агрегатов [2, 3].

В этой связи большое внимание уделяется поиску эндогенных нейропротекторных факторов, способных модулировать ключевые звенья заболевания. Одним из таких перспективных агентов является белок теплового шока 70 кДа — HSP70 [4, 5].

Белки теплового шока (HSP) участвуют в широком спектре процессов клеточного хозяйства, в том числе вновь синтезированный полипептид, рефолдинг метастабильных белков, сборка белковых комплексов, деградация неправильно свернутых белков и диссоциация белковых агрегатов. В нормальных условиях HSP составляют

5–10% от общего содержания клеточного белка и работают как интегрированная сеть для поддержания протеостаза [6]. В экстремальных условиях факторы транскрипции теплового шока активируются в ответ на стресс для смягчения, что приводит к транскрипции большого количества HSP. Основываясь на первичной функции молекулярного шаперона (они также участвуют во множестве процессов в эукариотических клетках), нарушение работы HSP связывают со многими заболеваниями [7, 8].

HSP90 / HSP70 играет важную роль в поддержании нормального физиологического состояния тау-белка, а также блокирует аномальное фосфорилирование и его накопление белка, участвует в патологическом процессе, связанном с белком тау и A β [9, 10].

При нейродегенеративных патологиях, таких как БА, болезнь Паркинсона и Хантингтона, HSP70 выступает основным защитным механизмом, корректируя сворачивание белков (включая α -синуклеин) и подавляя апоптоз, но в тоже время чрезмерная экспрессия может усугублять нейровоспаление через активацию TLR4 [11, 12]. Важно отметить, что HSP70 функционирует не только как внутриклеточный шаперон, но и как внеклеточный сигнальный медиатор, взаимодействуя с рецепторами (TLR2/4) и модулируя воспалительный ответ, что особенно значимо для долгоживущих нейронов, обеспечивая их устойчивость к стрессу и преждевременной гибели [13].

Часто HSP70 выделяется из клетки в условиях стресса и/или в трансформированных клетках. Согласно исследованиям, эндогенные HSP проявляют нейропротекторную активность на моделях болезни Хантингтона у грызунов [14].

ЦЕЛЬ. Определить воздействие внутриклеточного и внеклеточного HSP70 на накопление амилоидных бляшек в головном мозге и оценить влияние на когнитивные функции мышей с помощью комплекса поведенческих тестов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Дизайн исследования и условия содержания животных выбирали согласно рекомендациям Коллегии Евразийской экономической комиссии от 14.11.2023 № 33. В работе использовали половозрелых мышей. Начиная с 17 недели был проведён поведенческий скрининг для выявления нарушений краткосрочной и долгосрочной памяти с помощью следующих тестов: Открытое поле, Распознавание нового объекта, У-образный лабиринт, тест «Барнса». После окончания испытаний был проведён гистологический анализ накопления амилоидных бляшек в головном мозге.

Условия и продолжительность исследования

Экспериментальные и контрольные животные содержались в условиях беспатогенного вивария ФГАОУ ВО «Белгородского государственного национального исследовательского университета» (НИУ «БелГУ») в условиях искусственно регулируемого светового дня (12/12 часов) при температуре +22–26°C; имели свободный доступ к корму и воде. Исследование проводилось с января по сентябрь 2025 года.

Животные

В работе использовались следующие линии: APP^{swe}/PS1^{dE9}/Blg — сверхэкспрессирует кДНК мутантных генов APP и PSEN1 человека, линия C57Bl/6-Tg_h(HSPA1A)-/+mod — экспрессирует с молоком модифицированный белок HSP70 человека (HSPA1A), C57Bl/6-Tg_h(HSPA1A)-/+ — экспрессирует в клетках модифицированный белок HSP70 человека (HSPA1A). В эксперименте использовались скрещенные между собой линия APP^{swe}/PS1^{dE9}/Blg с линиями C57Bl/6-Tg_h(HSPA1A)-/+mod (Tg_h_mod) и C57Bl/6-Tg_h(HSPA1A)-/+ (Tg_h) ($n=11$). В качестве контроля использовались выщепленные из скрещиваний беспородные мыши (WT, $n=11$).

Этическая экспертиза

Работы с животными проводили в соответствии с «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации» от 01.04.2016 г. № 199н. Проведение исследования одобрено комиссией по контролю за содержанием и использованием лабораторных животных НИУ «БелГУ» (экспертное заключение № 01-01и/24 от 09.01.2024 г.).

Тест «Открытое поле»

Исследуемое животное помещали в установку «Открытое поле» (НПК Открытая Наука, Россия) и регистрировали передвижения животного. Установка представляет собой квадратную камеру с основанием 50×50 см, выполненную из непрозрачного оргстекла. Оценку поведения животного проводили по одному параметру, характеризующему поведение мышей — двигательная активность. Программное обеспечение EthoVision (Noldus Information Technology, Нидерланды) позволяет автоматически получать показатели выбранных для анализа параметров: пройденную дистанцию, активность, среднюю скорость всех передвижений в см/сек. Каждое животное тестировали в течение 5 мин при 40 люксах (домашнее освещение) [15].

Тест «Распознавание нового объекта»

Простой поведенческий тест, основанный на врожденном исследовательском поведении грызунов. Тест разделен на три фазы: привыкание,

обучение/адаптация и фаза тестирования. В первый день теста животное помещали на пустую арену 50×50 см для изучения арены на 5 мин при 40 люксах. Второй день теста — адаптация — когда животное помещается в ту же арену с двумя одинаковыми объектами. На третий день — тестирование — животное помещали на арену с одним из знакомых предметов из предыдущей фазы и с одним новым предметом [16]. Регистрируются следующие показатели: количество походов к новому и старому объекту и время, проведённое возле них; индекс предпочтения (ИП), рассчитанный по формуле 1; и индекс дискриминации (ИД), рассчитанный по формуле 2.

$$\text{ИП} = \left(\frac{T_n}{T_n + T_c} \right) \times 100, \quad (1)$$

$$\text{ИД} = \frac{T_n - T_c}{T_n + T_c}, \quad (2)$$

где ИП — индекс предпочтения; ИД — индекс дискриминации; T_n — время изучение нового объекта; T_c — время изучение старого объекта.

Тест «Лабиринт Барнса»

Данное тестирование используется для исследования пространственного обучения и памяти животного. Установка (НПК Открытая Наука, Россия) представляет собой поле диаметром 122 см, которое содержит 40 отверстий диаметром 5 см, одно из которых является выходом (убежище). Дистальные визуальные сигналы представляют из себя 4 черно-белые картинки с различными фигурами и узорами, которые расположены в разных частях света: север, юг, запад, восток. Видеофиксация производится в течении 5 минут. Проводят измерения общей дистанции животного, скорость передвижения, нахождение выхода за отведённый период.

Тренировочные дни (1–4 сут): животное знакомится в течение 3 мин с окружающей его обстановкой и запоминает место нахождения «убежища». При этом у каждой мыши есть 4 попытки в день с интервалом 15 мин.

Тестовый день (5 сут): зона «убежища» закрывается заслонкой. Животное находится на арене в течении 5 минут, во время которых фиксируется время нахождения выхода, количество подходов и время нахождения в этой зоне [17].

У-лабиринт

Рабочую память оценивали с помощью теста «У-лабиринт» (НПК Открытая Наука, Россия) с размерами плеч 32,5×8,5×15 см (Д×Ш×В). Тест проводился при домашнем освещении (40 люкс). Мышам разрешалось исследовать два рукава лабиринта в течение 5 мин, при этом третий рукав был заблокирован. После 30-минутного перерыва между испытаниями было

проведено второе испытание, в ходе которого животным было позволено исследовать все три рукава в течение 5 мин. Запись о том, что мышь попала в рукав, регистрировалась, когда более половины тела мыши пересекало границу между двумя рукавами. Регистрировалось количество переходов и время, проведённое в каждом рукаве. Анализ проводился по двум сценариям — все 5 минут теста, либо первые 2 минуты «активного исследования» [18].

Приготовление гистологических препаратов

Животных подвергали терминальной анестезии, диссектировали мозг и фиксировали в растворе Карнуа (6 частей 96% этилового спирта, 3 части хлороформа, 1 часть ледяной уксусной кислоты) в течение 12 часов. Дегидратировали ткань последовательным проведением по этиловым спиртам с увеличивающейся концентрацией: 75% — 1 час, 96% (I) — 5 минут, 96% (II) — 45 минут, 100% (I) — 5 минут, 100% (II) — 45 минут. Далее инкубировали 30 минут в смеси 100% этиловый спирт–хлороформ (1:1), 1 час хлороформ (I), оставляли на ночь в хлороформе (II), после чего ткани пропитывали парафином (3 смены по 1 часу) при 60°C. Парафиновые срезы толщиной 8 мкм монтировали на предметные стекла с полилизинным покрытием.

Депарафинизировали срезы 20 мин в ксилоле, регидратировали последовательной инкубацией в этиловом спирте: 10 минут в 100%, 5 минут 95%, 5 минут 50%, далее трижды промывали в деионизованной воде по 5 минут. Срезы окрашивали раствором красителя Конго красный (0,5% Конго красного в 50% этиловом спирте) в течение 5 минут и дифференцировали в растворе 0,2% гидроксида калия в 80% этиловом спирте 1 минуту, промывали трижды в деионизованной воде по 5 минут и заключали при помощи монтирующей среды Glasseal (ООО «Лабико», Россия) [19].

Микроскопия образцов проводилась с помощью микроскопа Nikon Eclipse Ti, оснащённого моторизованной подставкой. Панорамная визуализация срезов мозга мыши в режиме флуоресценции TRITC проводилась с помощью 10-кратного объектива с использованием программного обеспечения NIS Elements AR (версия 4.6), с объединением кадров в одно изображение, 10%-ным перекрытием и автоматической последующей обработкой. Полученные изображения были загружены в программное обеспечение QuPath (версия 0.5.1) для обнаружения и анализа агрегатов. Определение объекта проводилось на основе порогового значения яркости пятен амилоидной флуоресценции по отношению к базовой яркости

пятен в интактной ткани головного мозга. Морфометрические данные выражались в % площади бляшек/мм² коры головного мозга. После автоматического обнаружения объекта была проведена ручная проверка, чтобы исключить ложную идентификацию. С целью подтверждения воспроизводимости результатов два независимых исследователя также проводили ручные подсчёты [20].

Статистическая обработка

Статистическую обработку проводили с помощью программы GraphPad Prism Software 8.0 («GraphPad Software Inc.», США). Данные представлены в формате $M \pm SD$. В зависимости от типа распределения признаков и равенства дисперсий значимость полученных результатов оценивали с применением параметрического (ANOVA, тест Тьюки) или непараметрического (U-критерия Манна-Уитни) критерия. Для выявления различий при межгрупповых сравнениях использовали непарный *t*-критерий Стьюдента. Различия считали достоверными при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Влияние HSP70 на локомоторную активность

Для оценки общей локомоторной активности использовали тест «Открытое поле». Как видно из рисунка 1 статистически значимых отличий между контрольной группой животных и экспериментальными не наблюдалось, что говорит об отсутствии нарушений локомоторной функции у животных, и даёт нам право сравнивать показатели дальнейших тестов без каких-либо поправок [21].

Так же в данном тесте мы можем проанализировать тревожные состояния животных — по показателям нахождения в центре, либо на периферии поля, — так как эти два показателя являются взаимно заменяемыми. Нами рассмотрены показатели времени нахождения на периферии и количество переходов в данную зону. Статистически значимых различий в количестве переходов между двумя секторами нет, но имеются различия между контрольной группой и группой APP/PS1 ($F(3, 35)=3,860$; $p=0,0391$).

Влияние HSP70 на формирование краткосрочной памяти

Для оценки долгосрочной памяти был проведён тест «Распознавание нового объекта». За распознавание объекта и запоминание нахождения его в пространстве отвечает периренальная кора, нарушения в её структуре или функция выражается в отсутствии интереса к новому объекту [22]. Так мы видим, что количество подходов к «новой» игрушке увеличивается при её замене через 24 ч после первого ознакомления с

игрушками практически у всех линий мышей кроме положительного контроля и двойных трансгенных животных Tg_h. Процент заинтересованности в новом объекте статистически достоверно снижался между группой WT и группами APP/PS1 и Tg_h ($F(7, 70)=1,782$; $p=0,0108$ и $p=0,0319$). Можно наблюдать достоверное отличие в ИП, который указывает на степень предпочтения незнакомого объекта. У групп отрицательного контроля и Tg_h mod он выше 50%, у группы APP/PS1 и Tg_h значимо отличается на 23 и 22% соответственно ($F(3, 34)=4,526$; $p=0,0204$ и $p=0,0209$) от контрольной группы. Схожая картина наблюдается и для ИД ($F(3, 42)=3,874$; $p=0,0368$ и $p=0,0435$), что говорит нам о снижении функций долгосрочной памяти и физиологических изменениях в периренальной коре.

Для еще одного подтверждения нарушений в гиппокампе был проведён тест на анализ патологий в формировании краткосрочной памяти «У-лабиринт».

На рисунке 3 представлены данные по предпочтению нового рукава для исследования. Исследовательская активность обусловлена врождённым любопытством грызунов, которые стремятся изучить не посещённые места. Мышь с неповреждённой рабочей памятью и, следовательно, неповреждёнными функциями префронтальной коры будет помнить ранее посещённые рукава и будет стремиться войти в менее посещаемый рукав. Память о пространственных ориентирах, которая определяется гиппокампом, также задействована в данном тесте путем открытия нового рукава через полчаса после изучения двух рукавов. Как видно из процентного соотношения времени, затраченного животными на исследование нового рукава, отрицательный контроль показывает типичную картину для здоровых мышей с преобладанием времени, затраченного на исследование нового (35%), по сравнению со старым рукавом (29%). Положительный контроль также показывает нам типичную картину для мышей с БА, когда суммарное время изучения нового рукава не превышает 20%. Экспериментальная линия Tg_h mod имеют схожую картину с отрицательным контролем, а Tg_h, хоть и имеет выраженное различие посещения нового рукава и старого, но отличается более смазанной картиной изучения как «старого», так и «нового» рукава и различается лишь по времени пребывания в рукаве «посадки» от времени нахождения в «новом» рукаве. Процент захода в новый рукав снижается у положительного контроля на 14% ($p=0,0398$) по сравнению с отрицательным контролем, а группа Tg_h снижается на 28% ($p=0,0099$). Показатели группы Tg_h mod статистически достоверно повысились по сравнению с группой Tg_h на 40% ($p=0,0156$).

Влияние HSP70 на формирование долговременной памяти

Тест Барнса измеряет показатели пространственного обучения и памяти. Тест основан на отвращении грызунов к открытым пространствам, что мотивирует испытуемого искать убежище. Первые 4 дня являются обучающими: для постановки правильной траектории у мышей в поиске «убежища» и уменьшение процента ошибок спрятаться в ложных укрытиях, для выработки данной траектории мыши используют визуальные подсказки. Латентное время нахождения платформы указывает на скорость обучаемости мышей. Как видно из рисунка 4 прогресс в обучении положительного контроля наблюдается только на третий день, далее наблюдали практически идентичные показатели, что указывает на отсутствие прогресса в запоминание нахождения платформы. Такая же картина наблюдалась и у группы Tg_h — как видно из графика, процесс обучения у обеих групп происходит практически идентично. Отрицательный контроль имеет типичную картину для здоровых мышей, где есть тенденция к обучаемости каждый последующий день. Тенденция уменьшения латентного времени нахождения платформы у группы Tg_h_mod схожа с отрицательным контролем, но имеются не статистически значимые отличия на третий и четвертый день. Скорость отрицательного контроля увеличивается с каждым днем обучения, а дистанция уменьшается, что полностью коррелирует с тенденциями уменьшения затраченного времени на нахождение платформы. У положительного контроля имеется обратная тенденция с увеличением скорости и дистанции в тесте и увеличении времени нахождения платформы, что говорит об отсутствии процесса обучаемости у данной линии мышей. У группы Tg_h следует отметить снижение общей дистанции и уменьшение скорости в тесте за счёт чего латентное время нахождения убежища практически не изменяется, но в совокупности полученных данных можно сделать вывод, что процесс обучения у данной линии животных выражен слабо. Линия Tg_h_mod имеет скачкообразное изменение скорости и общей дистанции во второй день и практически неизменное значение данных показателей в 3 и 4 дни обучения, при этом мы видим уменьшение латентного времени нахождения платформы. В совокупности всех данных можно сказать о наличии высокой обучаемости в ходе теста.

В пятый день теста мы исследовали также обучаемость и пространственную память. Латентный период у обеих экспериментальных групп имеет промежуточный результат и статистически не отличается от контроля. Количество заходов в зону убежища у

положительного и отрицательного контроля имеют статистическое отличие ($p=0,0409$). Показатель общего времени, проведенного в зоне «убежища» у группы положительного контроля, статистически значимо отличался от группы Tg_h_mod ($p=0,0184$) и от группы отрицательного контроля ($p=0,0020$). Относительно группы WT данные показатели практически не отличаются у группы Tg_h, и увеличивается у группы Tg_h_mod на 45%.

Влияние HSP70 на образование амилоидных бляшек

Для подтверждения теории о замедлении развития БА, кроме исследования краткосрочной и долговременной памяти, проведён гистологический анализ в возрасте 5 месяцев амилоидных бляшек в коре и гиппокампе головного мозга мышей. Амилоидные скопления являются одним из ярких маркёров наличия данного заболевания, а их количество и площадь указывают на степень прогрессирования болезни. Обе исследуемые формы белка HSP70 достоверно снижали амилоидную нагрузку по сравнению с контрольной группой APP/PS1 в коре головного мозга (Рис. 5А). При этом внеклеточная форма HSP70 показала более выраженный эффект: разница средних рангов с контролем составила 10,00 ($p=0,0033$), тогда как для внутриклеточной формы этот показатель был равен 8,00 ($p=0,0273$). Критически важно, что прямое сравнение двух экспериментальных групп между собой не выявило статистически значимых различий (разница средних рангов -2,00, $p>0,9999$). Это указывает на то, что, хотя обе формы эффективны в уменьшении количества бляшек, их противодействие амилоидогенезу, вероятно, опирается на сходные или перекрывающиеся молекулярные механизмы.

Анализ распределения амилоидных отложений по размеру выявил избирательное и регион-специфичное действие HSP70. В коре головного мозга достоверное снижение под действием обеих форм белка наблюдалось исключительно в пуле мелких бляшек диаметром менее 100 мкм ($p=0,0104$ для внеклеточной и $p=0,0015$ для внутриклеточной формы). При этом между экспериментальными группами разница была незначима ($p=0,7061$). Количество бляшек среднего (100–500 мкм) и крупного (>500 мкм) размеров в коре статистически не отличалось ни от контроля, ни между собой. В гиппокампе картина была иной: внеклеточный HSP70 (Tg_h_mod) продемонстрировал наиболее выраженный эффект, значимо снизив количество как мелких бляшек (<100 мкм, $p=0,0013$), так и крупных конгломератов (>500 мкм, $p=0,028$). Внутриклеточная форма (Tg_h) в гиппокампе показала тенденцию к уменьшению мелких

отложенный ($p=0,0884$). Эти данные указывают, что нейропротекторный механизм, особенно для внеклеточного HSP70, может быть связан не только с общим снижением амилоидной нагрузки, но и с избирательным ингибированием ранних стадий агрегации (мелкие бляшки) в ключевой для памяти структуре — гиппокампе, что согласуется с лучшими когнитивными показателями именно в этой экспериментальной группе.

Оба варианта HSP70 (внеклеточный и внутриклеточный) значительно снижают амилоидную нагрузку по сравнению с контрольной группой APP/PS1.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведённое исследование демонстрирует комплексное нейропротекторное действие белка теплового шока HSP70 в контексте трансгенной модели БА. Полученные данные не только подтверждают ключевую роль HSP70 в поддержании протеостаза, но и выявляют принципиально важное различие в функциональных последствиях экспрессии его внутриклеточной и внеклеточной форм. Это различие ставит HSP70 в

ряд перспективных агентов с мультимодальным механизмом действия, что критически важно для разработки терапии сложных нейродегенеративных заболеваний.

Наиболее интригующим результатом работы является диссоциация между эффектом на нейропатологический маркер (амилоидные бляшки) и на когнитивный фенотип. Обе исследуемые формы HSP70 показали статистически значимое и сопоставимое снижение общей амилоидной нагрузки в коре головного мозга. Этот результат находится в полном согласии с канонической шапероновой функцией HSP70, заключающейся в предотвращении агрегации A β -пептида и стимуляции его клиренса, что также описано в литературе [23]. Однако детальный анализ распределения бляшек по размерам выявил важные нюансы: эффективное снижение наблюдалось преимущественно в пуле мелких бляшек (<100 мкм), что может указывать на ингибирование HSP70 ранних стадий агрегации A β или усиленный клиренс именно мелких, потенциально более токсичных олигомеров.

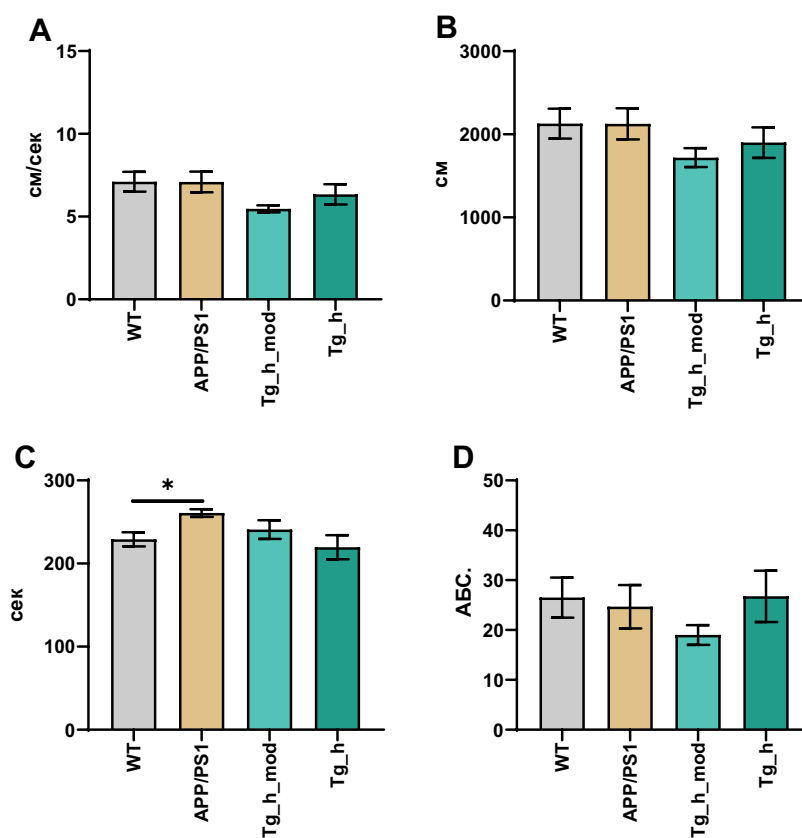


Рисунок 1 – Показатели в тесте «Открытое поле».

Примечание: А — скорость передвижения; В — пройденное расстояние за 5 минут; С — время, проведённое на периферии; D — количество переходов между секторами. * — $p < 0,05$ (тест Тьюки).

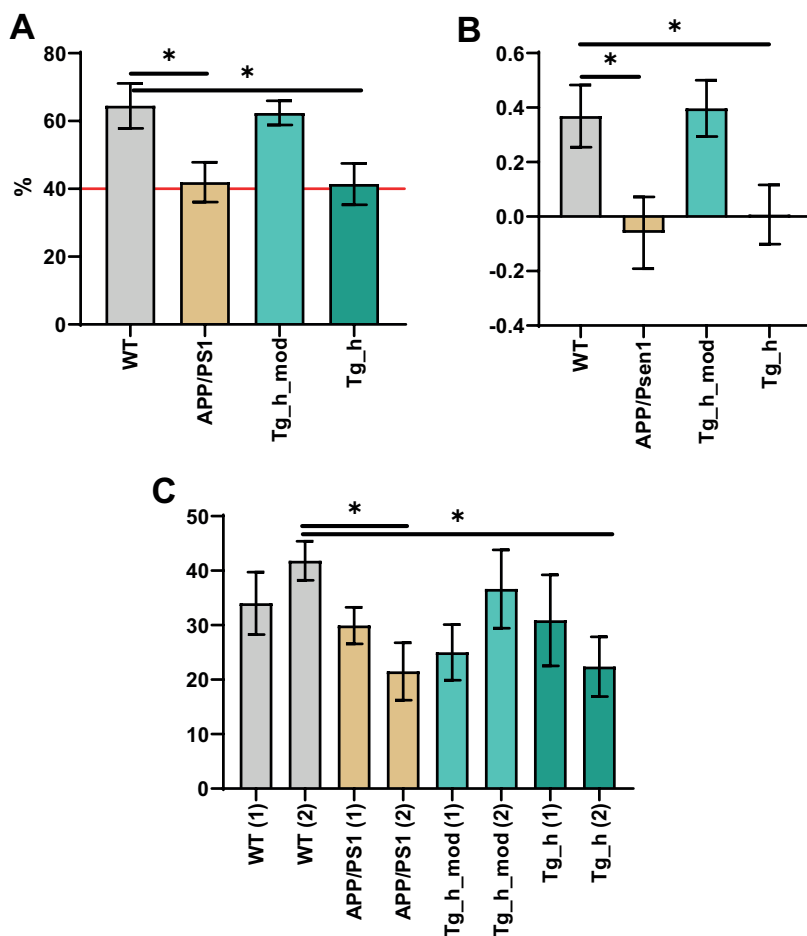


Рисунок 2 – Показатели активности в тесте «Распознавание нового объекта».

Примечание: А — индекс предпочтения; В — индекс дискриминации; С — количество подходов к новой игрушке (1-й день обучения, 2-й тестовый день). * — $p < 0,05$ (тест Тьюки).

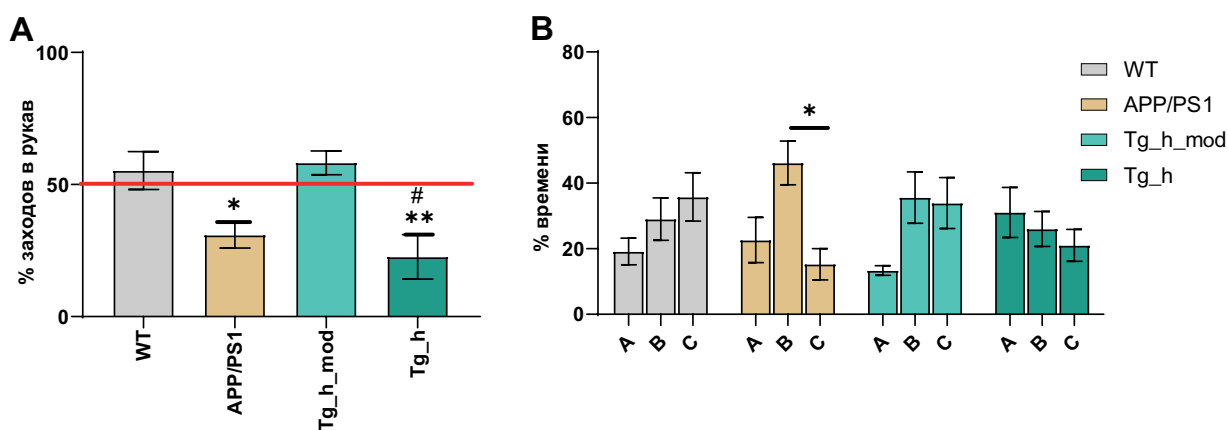


Рисунок 4 – Показатели теста «Барнса».

Примечание: А — количество заходов в зону убежища на 5 день; В — время нахождения в зоне убежища на 5 день; В — латентный период нахождения зоны убежища с 1 по 4 день обучения; * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ (тест Крускала-Уоллиса).

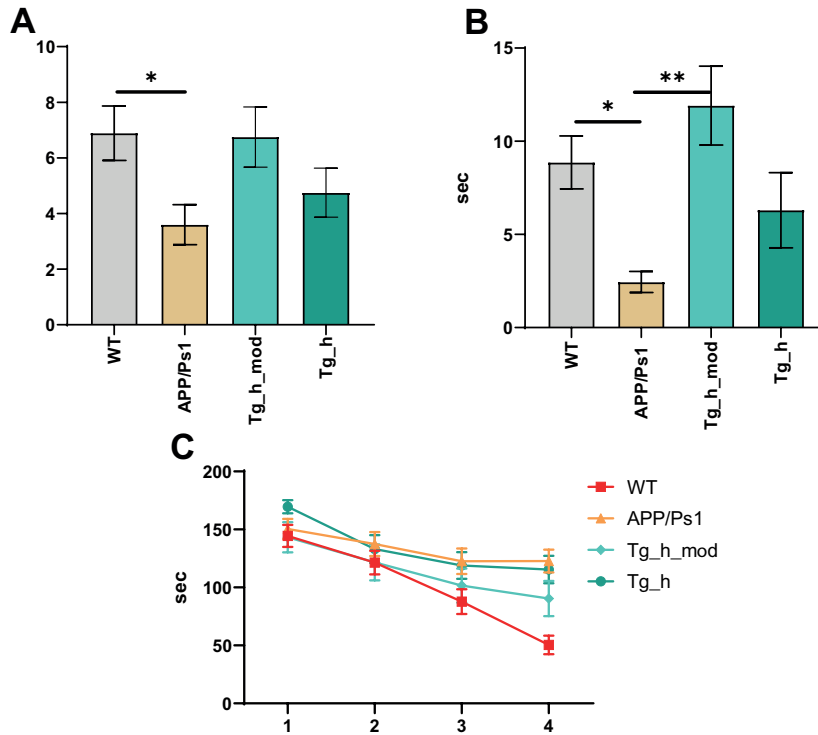


Рисунок 3 – Показатели предпочтения «нового» рукава в тесте «У-лабиринт».

Примечание: А — количество заходов в «новый» рукав; В — распределение времени нахождения в рукавах (С — новый рукав); * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ (тест Крускала-Уоллиса, сравнение с WT), # — $p < 0,05$ (тест Крускала-Уоллиса, сравнение с Tg_h_mod).

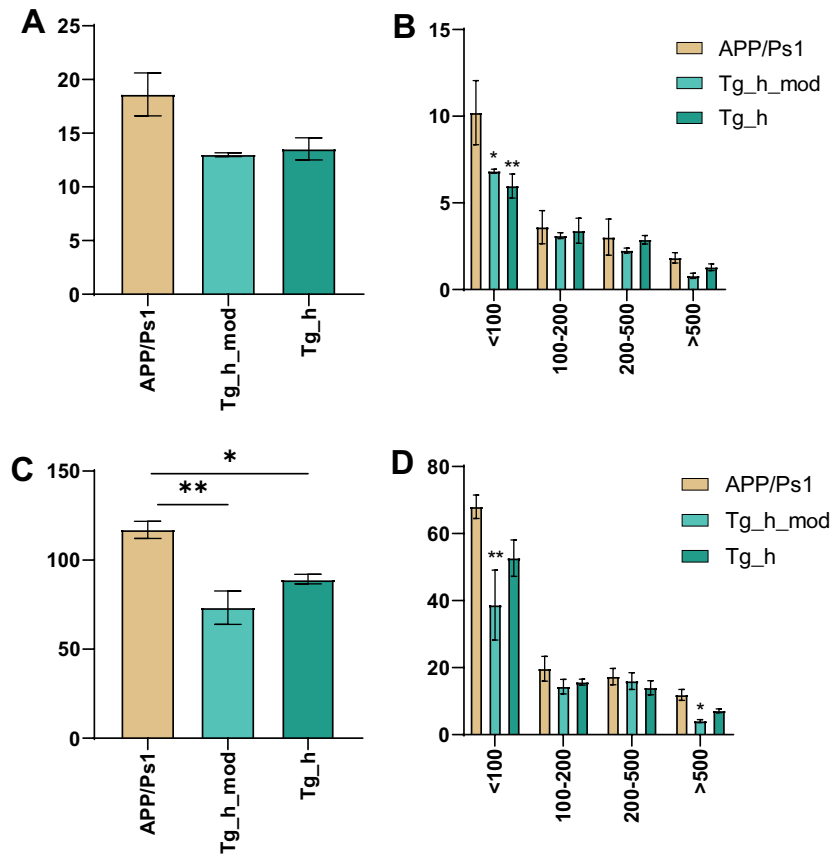


Рисунок 5 – Данные гистологического анализа.

Примечание: на рисунке отражено общее количество амилоидных бляшек в гиппокампе (А) и коре головного мозга (С); распределение отложений амилоида по размеру в гиппокампе (В) и коре головного мозга (D). * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$ (тест Крускала-Уоллиса).

Несмотря на схожую антиамилоидную эффективность, внеклеточная форма HSP70 (Tg_h_mod) продемонстрировала несопоставимо более выраженное положительное влияние на когнитивные функции во всех поведенческих тестах вплоть до показателей, близких к группе дикого типа (WT). В то же время мыши линии Tg_h, экспрессирующие внутриклеточный HSP70, хоть и имели меньшую амилоидную нагрузку, показывали лишь незначительное или частичное улучшение памяти и обучения. Это наблюдение имеет ключевое значение — только лишь уменьшения количества амилоидных бляшек недостаточно для восстановления синаптической передачи и функций нейронных сетей. Внеклеточный HSP70, вероятно, опосредует дополнительные защитные механизмы, критически важные для когнитивной функции. Внутриклеточный HSP70 может непосредственно препятствовать образованию олигомеров Аβ, в то время как секретированная форма, как показано в работах других авторов, способна модулировать нейровоспаление через взаимодействие с микроглией, стимулируя фагоцитоз и клиренс амилоида [24].

Особый интерес представляют данные теста «Лабиринт Барнса». Тот факт, что линия Tg_h_mod показала динамику обучения, сопоставимую с группой дикого типа (WT), свидетельствует о том, что HSP70 поддерживает функциональные резервы нейронных сетей, ответственных за навигацию и формирование пространственной памяти. Известно, что индукция HSP70 может ослаблять синаптические дефекты и улучшать передачу сигналов, зависящих от NMDA-рецепторов в гиппокампе, что является ключевым механизмом пространственного обучения [25].

В рамках проведённого исследования полученные статистические данные убедительно подтверждают основные выводы. В поведенческих тестах внеклеточная форма HSP70 (Tg_h_mod) показала статистически значимое преимущество в восстановлении когнитивных функций. В тесте «Распознавание нового объекта» ИП у данной группы был достоверно выше, чем у APP/PS1 и Tg_h — ($F(3, 34)=4,526$; $p=0,0204$ в сравнении с APP/PS1). В У-лабиринте группа Tg_h_mod не только значимо отличалась от положительного контроля ($p=0,0398$), но и демонстрировала на 40% лучший результат по проценту заходов в новый рукав в сравнении с группой Tg_h ($p=0,0156$, тест Крускала-Уоллиса). В тесте Барнса время нахождения в зоне убежища у Tg_h_mod было на 45% больше, чем у WT, и статистически значимо отличалось от APP/PS1 ($p=0,0184$). В то же время внутриклеточная форма (Tg_h) не показала значимых улучшений в большинстве тестов по сравнению с APP/PS1, за исключением тенденции к улучшению. Гистологические данные выявили иную картину: обе формы HSP70 значимо и примерно одинаково

снижали общую амилоидную нагрузку в коре по сравнению с контролем APP/PS1 ($p=0,0033$ для внеклеточной и $p=0,0273$ для внутриклеточной формы), при этом прямое сравнение их эффективности между собой не выявило различий ($p > 0,9999$). Однако анализ по размеру бляшек показал, что в гиппокампе только внеклеточный HSP70 значимо снижал количество как мелких (<100 мкм, $p=0,0013$), так и крупных бляшек (>500 мкм, $p=0,028$).

Примечательно, что во всех когнитивных тестах линия Tg_h_mod демонстрировала более выраженный положительный эффект по сравнению с линией Tg_h [26]. Это может быть связано с особенностями экспрессии или посттрансляционными модификациями белка в данной модели, которые повышают его стабильность, шаперонную активность или способность к секреции. Данное наблюдение имеет важное практическое значение, указывая на то, что терапевтическая эффективность HSP70 может быть оптимизирована за счет его целенаправленной модификации, что является перспективным направлением для разработки лекарственных средств [27, 28].

Ограничения исследования

Выводы сделаны на основе конкретной трансгенной линии мышей, которая моделирует преимущественно амилоидный путь патогенеза. Перенос результатов на спорадические формы БА у человека требует дополнительной проверки. Также в исследовании участвовала именно линия трансгенных животных, экспрессируемая с молоком модифицированный белок HSP70 человека, что является ограничивающим фактором для проецирования данного эффекта на экзогенный белок.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как видно из поведенческих тестов при скрещивании линии мышей с нейродегенеративным заболеванием с мышами, продуцирующими белок теплового шока, не происходит изменений в локомоторной функции, а также не происходит изменений в психологическом состоянии животных. Но как видно из тестов «Распознавание нового объекта», «У-лабиринт» и теста «Барнса» видны положительные изменения в процессе обучения, краткосрочной и долгосрочной памяти. Экспрессия внеклеточного белка HSP70 проявляет больший эффект на восстановление как краткосрочной, так и долгосрочной памяти, также происходит улучшение функций пространственной памяти. Экспрессия внутриклеточного белка HSP70 влияет на данные процессы в меньшей степени. Хотя по данным гистологического анализа оба белка практически в равном количестве влияют на замедление формирования амилоидных бляшек.

ФИНАНСОВАЯ ПОДДЕРЖКА

Работа выполнена при поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Федеральная научно-техническая программа развития генетических технологий на 2019–2030 годы, соглашение № 075-15-2025-558).

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ВКЛАД АВТОРОВ

Е.В. Кузубова, А.И. Радченко — руководство и проведение исследования; Ю.В. Степенко, А.О. Румянцева, Н.С. Жунусов — анализ данных, написание черновика рукописи; М.А. Ржевская, А.А. Апостол — проведение исследования; Е.Б. Артюшкова, А.Ю. Адонина — анализ данных, пересмотр и редактирование рукописи; О.С. Гудырев — визуализация; Л.В. Корокина — определение концепции, руководство исследованием. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства, согласно международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Pokrovsky V.M., Deikin A.V., Zhang T., Verlov N.A., Konevega A.L., Korokin M.V. The influence of exogenous recombinant HSP 70 on the alteration of membrane stiffness in hippocampal neurons following the modeling of neonatal hypoxic-ischemic injury in mice // *Research Results in Pharmacology*. – 2024. – Vol. 10, No. 4. – P. 87–97. DOI: 10.18413/rrpharmacology.10.547
- Kim J.Y., Barua S., Huang M.Y., Park J., Yenari M.A., Lee J.E. Heat Shock Protein 70 (HSP70) Induction: Chaperonotherapy for Neuroprotection after Brain Injury // *Cells*. – 2020. – Vol. 9, No. 9. – P. 2020. DOI: 10.3390/cells9092020
- Richter K., Haslbeck M., Buchner J. The heat shock response: life on the verge of death // *Mol Cell*. – 2010. – Vol. 40, No. 2. – P. 253–266. DOI: 10.1016/j.molcel.2010.10.006
- Rane M.J., Pan Y., Singh S., Powell D.W., Wu R., Cummins T., Chen Q., McLeish K.R., Klein J.B. Heat shock protein 27 controls apoptosis by regulating Akt activation // *J Biol Chem*. – 2003. – Vol. 278, No. 30. – P. 27828–27835. DOI: 10.1074/jbc.M303417200
- Rosenzweig R., Nillegoda N.B., Mayer M.P., Bukau B. The Hsp70 chaperone network // *Nat Rev Mol Cell Biol*. – 2019. – Vol. 20, No. 11. – P. 665–680. DOI: 10.1038/s41580-019-0133-3
- Hu C., Yang J., Qi Z., Wu H., Wang B., Zou F., Mei H., Liu J., Wang W., Liu Q. Heat shock proteins: Biological functions, pathological roles, and therapeutic opportunities // *MedComm* (2020). – 2022. – Vol. 3, No. 3. – P. e161. DOI: 10.1002/mco2.161
- Avdeeva N.V. Novel mGluR4 agonist Rapitalam ameliorates motor dysfunction in mice with tau-associated neurodegeneration // *Research Results in Pharmacology*. – 2020. – Vol. 6, No. 2. – P. 9–17. DOI: 10.3897/rrpharmacology.6.52098
- Bakthisaran R., Tangirala R., Rao Ch.M. Small heat shock proteins: Role in cellular functions and pathology // *Biochim Biophys Acta*. – 2015. – Vol. 1854, No. 4. – P. 291–319. DOI: 10.1016/j.bbapap.2014.12.019
- 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
- Mahat D.B., Salamanca H.H., Duarte F.M., Danko C.G., Lis J.T. Mammalian Heat Shock Response and Mechanisms Underlying Its Genome-wide Transcriptional Regulation // *Mol Cell*. – 2016. – Vol. 62, No. 1. – P. 63–78. DOI: 10.1016/j.molcel.2016.02.025
- Weiss C., Jebara F., Nisemblat S., Azem A. Dynamic Complexes in the Chaperonin-Mediated Protein Folding Cycle // *Front Mol Biosci*. – 2016. – Vol. 3. – P. 80. DOI: 10.3389/fmolb.2016.00080
- Bobkova N., Guzhova I., Margulis B., Nesterova I., Medvinskaya N., Samokhin A., Alexandrova I., Garbuz D., Nudler E., Evgen'ev M. Dynamics of endogenous Hsp70 synthesis in the brain of olfactory bulbectomized mice // *Cell Stress Chaperones*. – 2013. – Vol. 18, No. 1. – P. 109–118. DOI: 10.1007/s12192-012-0359-x
- Panza F., Lozupone M., Logroscino G., Imbimbo B.P. A critical appraisal of amyloid- β -targeting therapies for Alzheimer disease // *Nat Rev Neurol*. – 2019. – Vol. 15, No. 2. – P. 73–88. DOI: 10.1038/s41582-018-0116-6
- Almohmadi N.H., Al-Kuraishy H.M., Albuhadily A.K., Al-Gareeb A.I., Abdelaziz A.M., Alexiou A., Papadakis M., El-Saber Batiha G. Alzheimer disease: Amyloid peptide controversies and challenges of anti-A β immunotherapy // *J Pharmacol Exp Ther*. – 2025. – Vol. 392, No. 8. – P. 103639. DOI: 10.1016/j.jpvet.2025.103639
- Polikarpova A.V., Egorova T.V., Bardina M.V. Genetically modified animal models of hereditary diseases for testing of gene-directed therapy // *Research Results in Pharmacology*. – 2022. – Vol. 8, No. 2. – P. 11–26. DOI: 10.3897/rrpharmacology.8.82618
- Lysikova E.A., Kuzubova E.V., Radchenko A.I., Patrakhanov E.A., Chaprov K.D., Korokin M.V., Deykin A.V., Gudyrev O.S., Pokrovskii M.V. [APPswe/PS1dE9/Blg Transgenic Mouse Line for Modeling Cerebral Amyloid Angiopathy Associated with Alzheimer's Disease] // *Mol Biol (Mosk)*. – 2023. – Vol. 57, No. 1. – P. 85–94. Russian. DOI: 10.31857/S0026898423010081
- Kuzubova E., Radchenko A., Pokrovskii M., Shcheblykina O., Chaprov K., Nesterov A., Avtina T., Pokrovskii V., Korokin M. Sex-Dependent Phenotypic and Histomorphometric Biomarkers in the APPswe/PS1dE9/Blg Mouse Model of Alzheimer's Disease // *Brain Sciences*. – 2025. – Vol. 15, No. 11. – P. 1237. DOI: 10.3390/brainsci15111237
- Nikitina I.L., Gaisina G.G., Klen E.E., Tkachenko L.A. Assessment of the 3-substituted thietane-1,1-dioxide derivative antidepressant effect using rat model of depression induced by reserpine // *Research Results in Pharmacology*. – 2025. – Vol. 11, No. 1. – P. 13–26. DOI: 10.18413/rrpharmacology.11.542
- Shmigerova V.S., Stepenko Y.V., Kurbatova A.A.,

- Zhunusov N.S., Lyapkalov N.S., Sviridova M.S., Avtina T.V., Nesterov A.V., Popov A.A., Nesterova N.I., Goltsova M.I., Pokrovskaya T.G. Investigation of the pharmacological activity of the tetrapeptide HAEE, zinc, and human serum albumin in a transgenic mouse model with tau protein overexpression (P301S) // *Research Results in Pharmacology*. – 2025. – Vol. 11, No. 1. – P. 49–57. DOI: 10.18413/rrpharmacology.11.493
20. de Munter J.P.J.M., Tsoy A., Sitdikova K., Wolters E.C., Chaprov K., Yenkovyan K.B., Torosyan H., Askarova S., Anthony D.C., Strekalova T. Therapeutic Effects of Neuro-Cells on Amyloid Pathology, BDNF Levels, and Insulin Signalling in APPswe/PSd1E9 Mice // *Cells*. – 2025. – Vol. 14, No. 16. – P. 1293. DOI: 10.3390/cells14161293
 21. Evans C.G., Wisén S., Gestwicki J.E. Heat shock proteins 70 and 90 inhibit early stages of amyloid beta-(1-42) aggregation *in vitro* // *J Biol Chem*. – 2006. – Vol. 281, No. 44. – P. 33182–33191. DOI: 10.1074/jbc.M606192200
 22. Hoshino T., Murao N., Namba T., Takehara M., Adachi H., Katsuno M., Sobue G., Matsushima T., Suzuki T., Mizushima T. Suppression of Alzheimer's disease-related phenotypes by expression of heat shock protein 70 in mice // *J Neurosci*. – 2011. – Vol. 31, No. 14. – P. 5225–5234. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.5478-10.2011
 23. Kakimura J., Kitamura Y., Takata K., Umeki M., Suzuki S., Shibagaki K., Taniguchi T., Nomura Y., Gebicke-Haerter P.J., Smith M.A., Perry G., Shimohama S. Microglial activation and amyloid-beta clearance induced by exogenous heat-shock proteins // *FASEB J*. – 2002. – Vol. 16, No. 6. – P. 601–603. DOI: 10.1096/fj.01-0530fje
 24. Hachani K., Ghanem M., Pockley A.G., Wollenberg B., Bashiri Dezfouli A., Multhoff G. Heat shock protein 70 (Hsp70) as a target for advancing immunotherapy in solid tumors // *Cytokine Growth Factor Rev*. – 2025. – Vol. 86. – P. 83–95. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2025.09.002
 25. Bobkova N.V., Garbuz D.G., Nesterova I., Medvinskaya N., Samokhin A., Alexandrova I., Yashin V., Karpov V., Kukharsky M.S., Ninkina N.N., Smirnov A.A., Nudler E., Evgen'ev M. Therapeutic effect of exogenous hsp70 in mouse models of Alzheimer's disease // *J Alzheimers Dis*. – 2014. – Vol. 38, No. 2. – P. 425–435. DOI: 10.3233/JAD-130779
 26. Lu R.C., Tan M.S., Wang H., Xie A.M., Yu J.T., Tan L. Heat shock protein 70 in Alzheimer's disease // *Biomed Res Int*. – 2014. – Vol. 2014. – P. 435203. DOI: 10.1155/2014/435203
 27. Valle-Medina A., Calzada-Mendoza C.C., Ocharan-Hernández M.E., Jiménez-Zamarripa C.A., Juárez-Cedillo T. Heat shock protein 70 in Alzheimer's disease and other dementias: A possible alternative therapeutic // *J Alzheimers Dis Rep*. – 2025. – Vol. 9. – P. 25424823241307021. DOI: 10.1177/25424823241307021
 28. Turturici G., Sconzo G., Geraci F. Hsp70 and its molecular role in nervous system diseases // *Biochem Res Int*. – 2011. – Vol. 2011. – P. 618127. DOI: 10.1155/2011/618127

АВТОРЫ

Кузубова Елена Валерьевна — ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID ID: 0000-0003-2425-5027. E-mail: 1015artek1015@mail.ru

Степенко Юлия Владимировна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID ID: 0000-0002-7414-7326. E-mail: julia.v.stepenko@gmail.com

Радченко Александра Игоревна — ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID ID: 0000-0002-4554-2116. E-mail: sandrinkaradchenko@gmail.com

Румянцева Амина Олеговна — лаборант-исследователь НИИ Фармакологии живых систем, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID ID: 0009-0004-7592-0570. E-mail: aminarum36@gmail.com

Ржевская Марина Александровна — лаборант-исследователь НИИ Фармакологии живых систем, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID ID: 0009-0005-5390-9618. E-mail: m4bondarenko@yandex.ru

Апостол Алина Александровна — лаборант-исследователь лаборатории генетических технологий и геномного редактирования для

биомедицины и ветеринарии ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID ID: 0000-0003-3290-2917. E-mail: alinakum835@gmail.com

Жунусов Никита Сергеевич — ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID ID: 0000 0002-1969-3615. E-mail: nzhunu@mail.ru

Адолина Анастасия Юрьевна — студент 6 курса медицинского института, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID ID: 0009-0009-9127-6662. E-mail: astarte.ad2024@gmail.com

Артюшкова Елена Борисовна — доктор биологических наук, старший научный сотрудник НИИ Фармакологии живых систем, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID ID: 0000-0003-3777-6622. E-mail: eartyushkova@mail.ru

Гудырев Олег Сергеевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID ID: 0000-0003-0097-000X. E-mail: gudyrev@mail.ru

Корокина Лилия Викторовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии и клинической фармакологии, ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет». ORCID ID: 0000-0002-4115-1564. E-mail: korokina@bsuedu.ru