

УДК 616.3

Сивкова А.А., Ларева Н.В., Лузина Е.В., Томина Е.А.

**РОЛЬ ЦИТОКИНОВ И БЕЛКОВ ТЕПЛОВОГО ШОКА
В ФОРМИРОВАНИИ РАЗЛИЧНЫХ КЛИНИЧЕСКИХ ФОРМ НЕАЛКОГОЛЬНОЙ
ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНИ ПЕЧЕНИ**

ГОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия, г. Чита

Исследование посвящено изучению провоспалительных (ФНО α , ИНФ γ , ИЛ6), противовоспалительных цитокинов (ИЛ4 и ИЛ10) и антител к белкам теплового шока с молекулярной массой 70 кДа у больных с неалкогольной жировой болезнью печени. Оказаюсь, что при развитии данной патологии у больных происходит повышение уровня ФНО α , ИЛ6, anti-HSP 70 и у больных с жировой дистрофией ИЛ10. Концентрация же ИНФ γ и ИЛ4 напротив снижалась у больных с НЖБП. Кроме того, установлено, что при повышении уровня anti-HSP 70 снижался уровень таких провоспалительных цитокинов как ИЛ6 и ИНФ γ .

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, цитокины, антитела к белкам теплового шока.

Sivkova A.A., Lareva N.V., Luzina E.V., Tomina E.A.

THE ROLE OF CYTOKINES AND SHOCK PROTEINS IN FORMATION

OF VARIOUS CLINICAL FORMS OF NONALCOHOLIC FATTY LIVER DISEASE

This research is devoted studying both proinflammatory, anti-inflammatory cytokines and antibodies to heat shock proteins with molecular mass 70 кДа in nonalcoholic fatty liver disease. It has appeared that increase TNF α , IL 6 and anti-HSP 70 levels took place in such patients. Significant IL 10 level increasing was observed in fatty dystrophy while in steatohepatitis it sharply decreased. Besides decrease IL 4 and INF γ levels has been established in nonalcoholic fatty liver disease.

Key words: nonalcoholic fatty liver disease, cytokines, antibodies to heat shock proteins

В последние годы особый интерес врачей различных специальностей (гастроэнтерологов, эндокринологов, кардиологов) всего мира привлекает неалкогольная жировая болезнь печени (НЖБП). Данная патология является одной из наиболее важных медико-социальных проблем, поскольку она приводит к ухудшению качества жизни, к инвалидизации и росту смертности этой категории больных [2, 7]. Так, если стеатоз печени протекает доброкачественно и бессимптомно, то неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) характеризуется повреждением гепатоцитов, воспалением и развитием соединительной ткани, что может привести к формированию цирроза печени и раку печени [12].

Общая распространенность НЖБП в популяции колеблется от 10 до 40%, тогда как частота НАСГ составляет 2-4% [1, 2, 11].

Понятие НЖБП объединяет спектр клинико-морфологических изменений печени, представленных стеатозом, НАСГ, фиброзом и циррозом, развивающихся у пациентов, не употребляющих алкоголь в гепатотоксических дозах (не более 40 г чистого этианола в сутки для мужчин и не более 20 г - для женщин) [11].

С точки зрения клинициста основное внимание целесообразно уделить стеатогепатиту, потенциально считающемуся причиной цирроза печени. В настоящее время основной теорией развития НЖБП считается теория двух толчков [1, 8].

"Первый толчок" - поступление липидов в гепатоциты, формирование стеатоза печени. "Второй толчок" - развитие воспаления, формирование стеатогепатита [12, 13]. Однако у большого числа пациентов жировой гепатоз никогда не прогрессирует до стадии стеатогепатита. Было высказано предположение, что для развития стеатогепатита требуется наличие каких-то дополнительных факторов; такими факторами считают эндотоксины, цитокины, роль которых в настоящее время активно изучаются [1, 11].

Несмотря на большое количество работ посвященных изучению цитокинового статуса при диффузных заболеваниях печени, они носят противоречивый характер и требуют дальнейшего изучения вопроса [8, 3, 6,].

Вероятно, что существуют еще какие-то механизмы, которые в стрессовых для организма условиях проявляют свои биологические эффекты. Независимо от этиологии воздействия, патогенез биологической реакции стресса является реализацией *in vivo* биологической функции адаптации. Биологическая реакция адаптации - филогенетически древняя. Реализуют ее в виде стресса даже одноклеточные, в силу этого специфичность адаптивной реакции низкая [16].

При разном строении одноклеточных и многоклеточных, вероятно, существуют моменты, определяющие общность биологических реакций стресса в безъядерных и прокариотических клетках [22, 23, 24, 16, 5, 4]. В последнее время установлено, что ее формируют протеины, участвующие в реализации биологической функции адаптации, биологической реакции стресса у всех без исключения животных клеток. Такие белки были названы белками теплового шока (HSP - Heat shock proteins) или белки-шапероны (от англ. shape - придавать форму) [16, 5, 25, 26].

В норме БШ содержатся преимущественно внутри клетки, благодаря чему к ним не развивается иммунологическая толерантность. Именно это свойство является причиной участия HSP в патогенезе аутоиммунных и системных сосудистых заболеваний [5, 9, 10, 18, 27, 26]. Практически

любое массированное повреждение тканей или инфекция приводят к выбросу БШ во внеклеточное пространство и, как следствие, к образованию анти-HSP-антител [19, 21].

Наиболее изученными в настоящее время считаются белки теплового шока с молекулярной массой 90 и 70 кДа. Однако в литературе не встречается работ посвященных изучению данных протеинов при НЖБП.

Целью нашего исследования явилась оценка роли ряда про-, противовоспалительных цитокинов (фактор некроза опухоли α - ФНО α , интерферон γ - ИНФ γ , интерлейкины 6, 4, 10 - ИЛ6, ИЛ4, ИЛ10) и антител к HSP70 в формировании клинических форм НЖБП.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось на базе ГУЗ "Краевая клиническая больница г. Читы" в 2009-2011гг. При работе с обследуемыми лицами соблюдались этические принципы Хельсинской декларации Всемирной Медицинской Ассоциации (1964г).

Диагноз НЖБП устанавливали на основании: наличия факторов риска (ожирения, нарушений углеводного обмена различной степени выраженности - нарушенная толерантность к глюкозе, сахарный диабет 2 типа в стадии компенсации); ультразвуковых признаков (увеличение размеров печени, затухания луча на периферии); увеличения размеров печени и нарушения распределения изотопа при радиоизотопном сканировании; а также морфологических изменений (крупнокапельная дистрофия гепатоцитов, наличие телец Маллори). Всем пациентам проводилось исследование пигментного обмена и активности ферментов (аспарагиновой и аланиновой трансаминаэз (АСТ и АСЛ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП) в сыворотке крови.

Критериями исключения из исследования явились вирусные, алкогольное и аутоиммунное поражения печени.

В исследовании приняли участие 109 человек. Больные были поделены на 2 группы в зависимости от активности

печеночных трансаминаз. Первую группу составили 37 человек (52,9%) с жировой дистрофией (ЖД) печени (уровень АЛТ и АСТ в пределах нормальных величин). Вторую группу - 33 человека (47,1%) с НАСГ (уровень АЛТ и АСТ превышал верхнюю границу нормы). Группа контроля состояла из 39 человек, в нее были включены здоровые люди. Группы были сопоставимы по полу и возрасту. Средний возраст обследуемых составил $50,4 \pm 7,3$ лет.

Концентрацию цитокинов в сыворотке крови - ФНО α , ИНФ γ , ИЛ6, ИЛ4, ИЛ10 - определяли методом иммуноферментного анализа с применением коммерческих тест-систем "ВЕКТОР-БЕСТ" (Россия).

Концентрацию антител к HSP70 (anti-HSP 70) также определяли с помощью метода иммуноферментного анализа с применением коммерческих тест-систем "Assay designs stressgen" (USA). Для статистической обработки полученных данных использовали методы описательной статистики (средняя, стандартное отклонение; медиана, 25 и 75 процентили). Межгрупповая разница оценивалась по критерию Манна-Уитни, взаимосвязь между изучаемыми параметрами - при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистическая обработка проводилась с помощью программы Statistica 6. Статистически значимыми считались различия при $p < 0,05$.

Результаты. При изучении таких провоспалительных цитокинов, как ФНО α и ИЛ6 установлено (табл. 1), что концентрация данных веществ повышается в 2 раза в сыворотке крови у всех больных неалкогольной жировой болезнью печени, независимо от наличия или отсутствия воспаления. Уровень ИЛ6 оказался также в 2 раза выше как при жировой дистрофии, так и при неалкогольном стеатогепатите, по сравнению с группой контроля. Концентрация ИНФ γ в сыворотке крови больных обеих групп оказалась практически в 2 раза ниже, чем в группе контроля.

Нами были изучены два противовоспа-

лительных цитокина - ИЛ4 и ИЛ10. Оказалось, что два цитокина, относящиеся к одному классу интерлейкинов, ведут себя по-разному у больных с НЖБП.

У больных как с жировой дистрофией печени, так и при развитии воспаления в печеночной ткани, отмечалась тенденция к снижению концентрации ИЛ4 в сыворотке крови по сравнению со здоровыми лицами, не достигшая, однако, статистической значимости. Уровень ИЛ4 у больных с жировой дистрофией составил 48% от его концентрации в группе контроля. Значение данного показателя у больных со стеатогепатитом составило 63,4% от такового в группе контроля.

Интересно, что уровень ИЛ10 в сыворотке крови больных с ЖД в 1,6 раза превышал таковой показатель в группе контроля, причем полученные данные статистически значимы. У больных с наличием признаков воспаления в печеночной ткани наблюдалось резкое снижение уровня ИЛ10: его уровень составил 27,1% от такового в группе контроля ($p < 0,05$).

Таблица 1.
Концентрация противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных НАЖБП $\text{pg}/\text{мл}$, Мe (25 и 75 процентиль)

| | ЖД | НАСГ | Контроль |
|--------------|-------------------------|--------------------------|------------------------|
| ФНО α | 24,23* (19,97; 29,7) | 24,45* (19,81; 36,52) | 11,52 (8,39; 18,01) |
| ИЛ6 | 12,48* (7,97; 15,32) | 12,61* (7,69; 17,14) | 5,92 (3,71; 9,88) |
| ИНФ γ | 3,83* (2,99; 7,81) | 3,52* (3,28; 7,74) | 6,93 (4,69; 12,04) |
| ИЛ4 | 0,59 (0,43; 1,13) | 0,78 (0,46; 1,07) | 1,22 (0,25; 5,09) |
| ИЛ10 | 21,00* (9,97; 26,37) | 3,47 * (0,51; 11,06) | 12,81 (8,00; 24,16) |

* - $p < 0,05$ по сравнению с группой контроля.

Анализируя содержание anti-HSP 70 в сыворотке крови больных с неалкогольной жировой болезнью печени, мы обнару-

жили, что его концентрация повышается как у больных с жировой дистрофией, так и у пациентов с неалкогольным стеатогепатитом по сравнению с группой контроля. У больных первой группы данный показатель составил 26,66 (22,3; 55,19) нг/мл, во второй группе - 28,78 (18,46; 43,93) нг/мл, в группе контроля - 21,61 (18,36; 30,30) нг/мл. Необходимо отметить, что уровень концентрации anti-HSP 70 у больных с НАСГ статистически значимо отличался от такового в группе контроля ($p=0,045$).

При оценке взаимосвязи между про-, противовоспалительными цитокинами и anti-HSP 70, было установлено, что у больных НЖБП имеется отрицательная корреляционная взаимосвязь уровня таких провоспалительных цитокинов, как ИЛ6 и ИНФ γ и содержания anti-HSP 70 в сыворотке крови (табл. 2).

Таблица 2.
Корреляционные взаимосвязи между уровнем антител к HSP 70 и про-, противовоспалительными цитокинами.

| Цитокины | Антитела к HSP 70 |
|--------------|-------------------|
| ФНО α | -0,24 |
| ИЛ6 | -0,41* |
| ИНФ γ | -0,36* |
| ИЛ4 | -0,26 |
| ИЛ10 | 0,04 |

* - $p<0,01$

Обсуждение полученных результатов. Любые физиологически значимые нарушения в продукции либо в рецепции цитокинов приводят к дисбалансу иммунных процессов и, как следствие, к снижению иммунологической резистентности, возникновению заболеваний как инфекционной, так и неинфекционной (аллергия, опухолевые, аутоиммунные заболевания и т.д.) природы. Доказано участие цитокинов в регуляции практически всех систем организма [14].

Лидирующее место среди цитокинов

по степени изученности принадлежит интерферонам (ИНФ). ИНФ продразделяются на два типа: кислотостабильные (ИНФ- α , β , δ и τ) и кислотолабильный (ИНФ- γ) [15]. Для ИНФ I типа характерно преимущественно противовирусное действие, в то время, как ИНФ II типа обладают выраженной иммуномодулирующей активностью [3, 15].

Основными отличиями ИНФ- γ , является тетramerная структура рецептора, участие во внутриклеточном каскаде только одного типа сигнальных молекул STAT1, иной спектр индуцируемых мРНК и активное воздействие на иммуноциты (NK-клетки, Т-лимфоциты, моноциты, макрофаги, гранулоциты). ИНФ- γ оказывает модулирующее воздействие на макрофагальную функцию и регулирует баланс цитокинов [3, 14]. В нашем исследовании мы наблюдали снижение ИНФ γ у больных с НЖБП, что, вероятно, приводило к усугублению дисбаланса в цитокиновой системе у данной категории больных.

Установлено, что фиброгенный потенциал синусоидных клеток регулируют также ИЛ6, простагландин Е2, простациклин, которые уменьшают активность фиброгенеза и усиливают действие коллагеназ, разрушающих коллаген [3, 15]. Основным вкладом ИЛ6 в патогенез воспаления является индукция синтеза острофазовых белков печени [14, 5]. Кроме того, ИЛ6 играет двойственную роль в развитии воспаления: являясь по своей природе провоспалительным цитокином, он оказывает противовоспалительное действие, ограничивая выработку других провоспалительных цитокинов [5]. Повышение уровня ИЛ6 может манифестировать переход воспалительного процесса печени в цирроз [15, 8].

В нашем исследовании мы наблюдали повышение уровня ИЛ6 как при ЖД, так и при НАСГ. Возможно, у данной категории больных повышение концентрации ИЛ6 в меньшей степени связано с развитием воспаления в печеночной ткани, нежели с прогрессированием фибротического процесса, что требует дальнейшего изучения.

ФНО_α стимулирует синтез гепатоцитами белков острой фазы воспаления, усиливает цитотоксичность макрофагов и NK-клеток. Вызывает в клетке разобщение окисления и фосфорилирования, повышает выработку молекул-окислителей, что сопровождается активацией ПОЛ [7, 3]. В нашем исследовании мы наблюдали значительное повышение данного цитокина при любой форме НЖБП, который, вероятно, можно использовать как более чувствительный маркер воспаления, чем уровень печеночных трансаминаз.

На ранних стадиях алкогольного повреждения печени наблюдается интенсивное воздействие ФНО_α на гепатоциты, инициирующие различные клеточные сигналы, которые повышают проницаемость митохондриальной мембраны. Это приводит к высвобождению активных форм кислорода и индуцирует апоптоз гепатоцитов [6].

Сывороточная концентрация ФНО_α и растворимых рецепторов к нему коррелирует со степенью эндотоксемии, стадией алкогольной болезни и госпитальной летальностью [6]. В связи с большой схожестью патогенеза развития алкогольной и неалкогольной болезней печени, можно предположить, что высокие значения данного цитокина при НЖБП могут служить неблагоприятным маркером для дальнейшего прогноза у данной категории больных.

Мамаев С.Н. с соавторами (2007 г.) при исследовании цитокиновой системы у больных с НАСГ, не установили достоверного изменения уровня ИЛ4 у больных с данной патологией. В нашем исследование мы также не получили достоверных данных, касающихся данного цитокина, хотя имелась четкая тенденция к снижению концентрации ИЛ4 у больных с НЖБП, что, вероятно, связано с разбалансировкой процессов в цитокиновой системе при развитии патологического процесса.

Важное значение в патогенезе поражений печени отводится ИЛ10. Данный цитокин продуцируется Т-хелперами 1-го и 2-го типа,

В-лимфоцитами, моноцитами, макрофагами и тучными клетками. Механизм действия - противоспалительный, иммуномодулирующий, иммуносупрессивный [3]. ИЛ 10 принимает активное участие в процессе фиброобразования печеночной ткани, следовательно, с увеличением синтеза ИЛ10 повышается риск развития цирроза печени [8, 15]. В нашем исследовании было установлено, что при ЖД уровень ИЛ10 резко возрастает, возможно, как проявление защитной реакции организма на повышенную выработку провоспалительных цитокинов, что иллюстрирует готовность печени заменить поврежденную ткань соединительной. В то же время при развитии неалкогольного стеатогепатита уровень данного цитокина резко снижается, что, возможно, связано с попыткой организма предотвратить прогрессирование фиброза. Вероятно, такие изменения концентрации ИЛ10 при различных формах НЖБП можно использовать как диагностический признак перехода одной формы в другую, что требует дальнейшего изучения.

Белки теплового шока оказывают выраженное противовоспалительное действие, предотвращая ответы клеток на такие воспалительные цитокины, как ФНО_α и ИЛ1 [5, 16, 17]. Так и в нашем исследовании было установлено, что чем при повышении уровня антител к HSP 70 происходит снижение концентрации в сыворотке крови ФНО_α и ИЛ6.

Известно, что при воспалении образуются реактивные формы кислорода за счет активации оксида азота (NO) и NADPH-оксидазы, причем NO возникает в ответ на выделение цитокинов. Синтезируемая закись азота реагирует с супероксидом, образуя высокотоксичный окислитель пероксинитрит, а HSP70 ингибирует экспрессию NO [9, 16, 27, 17].

В нашем исследовании, наблюдалось повышение уровня anti-HSP 70 у больных с НЖБП. Этот процесс является универсальным механизмом адаптации организма при развитии любого патологического процесса, и НЖБП не является исключением.

Выводы.

1. У больных любой формой НЖБП (ЖД и НАСГ) происходит разбалансировка между про- и противовоспалительными цитокинами.
2. Как при ЖД, так и при НАСГ происходит повышение концентрации ИЛ6 и ФНО α и снижение уровня ИНФ γ и ИЛ4
3. Изменение концентрации ИЛ10 у больных НЖБП носит противоречивый характер. У пациентов с ЖД уровень данного цитокина значительно повышается, при развитии же НАСГ резко падает.
4. У больных НЖБП, независимо от формы, происходит повышение в сыворотке крови концентрации антител к белкам теплового шока с молекулярной массой 70 кДа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буеверов А.О. Неалкогольная жировая болезнь печени: обоснование патогенетической терапии / А.О.Буеверов, П.О. Богомолов // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии, 2009. - № 1. - С. 3-9.
2. Елисеева С.Н. Особенности выявления неалкогольной жировой болезни печени в клинической практике / С.Н.Елисеев [и др.] // Российские медицинские вести, 2009. - Т. XIV. - №1. - С. 31-36.
3. Ешану В.С. Цитокины и их биологические эффекты при некоторых болезнях печени / В.С.Ешану // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии, 2004. - № 5. - С. 11-16.
4. Зенков Н.К., Меньшикова Е.Б., Шкурупий В.А. Старение и воспаление / Н.К.Зенков, Е.Б.Меньшикова, В.А.Шкурупий// Успехи современной биологии, 2010. - Т. 130. - № 1. - С. 20-37.
5. Кузник Б. И., Цыбиков Н.Н. Белки теплового шока, ДВС-синдром и тромбоз / Б.И.Кузник, Н.Н.Цыбиков // Проблемы клинической медицины, 2009. - №1. - С. 110-118.
6. Маевская М.В., Буеверов А.О. Цитокины в патогенезе алкогольного гепатита и возможности терапии / М.В.Маевская, А.О.Буеверов // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2009. - № 2. - С. 14-19.
7. Мамаев С.Н Цитокиновая система при неалкогольном стеатогепатите / С.Н.Мамаев [и др.] // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии, 2007. - № 4. - С. 35-39.
8. Мамаев С.Н. Регуляция воспаления и фиброза печени цитокинами при ее хронических поражениях / С.Н.Мамаев [и др.] // Иммунология, 2001. - № 12. - С. 37-39.
9. Маргулис Б.А. Двойная роль шаперонов в ответе клетки и всего организма на стресс / Б.А. Маргулис, И.В.Гужова // Цитология, 2009. - Т. 51. - № 3. - С. 219-228.
10. Меерсон Ф.З. Феномен адаптационной стабилизации структур и защита сердца / Ф.З.Меерсон, И.Ю.Малышев. - М.: Наука, 1993. - 158 с.
11. Мехтиев С.Н. Неалкогольная жировая болезнь печени: клиника диагностика лечение / С.Н. Мехтиев [и др.] // Лечащий врач, 2008. - № 2. - С. 29-31.
12. Павлов Ч. Диагностика неалкогольной жировой болезни печени с использованием методов неинвазивного скрининга / Ч. Павлов [и др.] // Врач, 2010. - № 12. - С. 13-19.
13. Подымова С.Д. Жировой гепатоз. Неалкогольный стеатогепатит (Эволюция представлений о клинико-морфологических особенностях, прогнозе, лечении) / С.Д.Подымова // Терапевтический архив, 2006. - № 4. - С. 32-38.
14. Симбирцев А.С. Роль цитокинов в регуляции иммунной системы / А.С. Симбирцев // Физиология и патология иммунной системы, 2004. - №10. - С. 3-9.
15. Сторожаков Г.И. Патогенетические аспекты фиброгенеза при хронических заболеваниях печени / Г.И. Сторожаков, А.Н. Ивкова // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии, 2009. - № 2. - С. 3-10.

16. Титов В.Н. Стress, белки-шапероны, нарушение биологической функции эндоэкологии и биологических реакций экскреции, воспаления и артериального давления / В.Н.Титов, В.В.Крылин // Клиническая и лабораторная диагностика, 2010. - № 5. - С. 20-37.
17. Amberger A. Co-expression of ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1 and HSP60 in human arterial and venous endothelial cells in respons to cytokines and oxidized low-density lipoproteins /A.Amberger [et all] // Cell Stress Chaperones, 1997. - V. 2. - № 2. - P. 94-103.
18. Benjamin I.J. Stress (Heat shock) Proteins. Molecular Shaperones in Cardiovascular Biology and Diseases/I.J.Benjamin, Mc. R.Millan // Circ.Res, 1998. - 83. - P. 117-132.
19. Conroy S.E. Incidence of antiHsp90 and 70 antibodies in children with SLE, juvenile dermatomiositis and juvenile chronic arthritis / S.E S.E.Conroy [et al.] // Cli.Exp.Rheumatol, 1996. -Vol.14. - N.1. - P. 99-104.
20. Deguchi Y. Spontaneous activation of heat shock protein gene transcription in peripheral blood mononuclear cells of individuals with active systemic lupus erythematosus / Y.Deguchi, S.Kishimoto // Clin.Rheumatol, 1990. - № 9. - P.182-185.
21. Minota S. Autoantibodies to constitutive 73-kD member of the hsp70 family of heat shock proteins in systemic lupus erythematosus / S.Minota [et al.] // J. Exp. Med, 1998. - Vol.168. - N.4. - P. 1475-1480.
22. Morimoto R.I. Cells in stress: transcriptional activation of heat shock genes /R.I.Morimoto // Science, 1993. - V. 259. - P. 1409-1410.
23. Schlesinger M.J. Heat shock proteins / M.J.Schlesinger // J. Biol. Chem, - 1990. - Vol. 265. P. 12111-12114.
24. Thompson C.B. Apoptosis in the patho-genesis of disease / C.B.Thompson // Sci, 1995. -Vol. 267. - P. 1456-1462.
25. Wong H.R. Potential protective role of the heat shock response in sepsis / H.R.Wong // New Horiz, 1998. - Vol.6. - N.2. - P.194-200.
26. Xu Q. Infections, heat shock proteins and atherosclerosis / Q.Xu // Cur. Opin. Cardiol, 2003. - № 4. - P. 1547-1549.
27. Xu Q. Role of heat shock proteins in atherosclerosis / Q.Xu // Throm. Vasc. Biol, 2002. - V. 22. - P. 1547-1549.