

# ДИНАМИКА СИНТЕЗА БЕЛКА ТЕПЛОВОГО ШОКА 70 В ЛЕГКИХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СТАДИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА

**Пруткина Е.В., Сепп А.В., Цыбиков Н.Н.**

*ГБОУ ВПО «Читинская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Чита, Россия*

**Резюме.** На крысах воспроизводили острый респираторный дистресс-синдром путем эндотрахеального введения лизата нейтрофилов (способ защищен патентом РФ). В каждую стадию синдрома иммуногистохимическим методом определяли экспрессию HSP-70 клетками легких. Обнаружили, что в экссудативную фазу происходит значительное увеличение экспрессии HSP-70 всеми клетками; самое большое – альвеолоцитами 1 типа, наименьшее – эндотелием. В пролиферативную стадию во всех клетках происходит снижение экспрессии HSP-70. При этом самой высокой она по-прежнему остается в нейтрофилах и альвеолоцитах 1 типа, самой низкой – в эндотелии. В фибротическую стадию синтез HSP-70 в нейтрофилах, макрофагах, фибробластах и альвеолоцитах 1 типа сохраняется на уровне предыдущей стадии; в эндотелии и альвеолоцитах 2 типа вновь увеличивается, но значений первой стадии синдрома не достигает.

*Ключевые слова:* HSP-70, экспериментальный дистресс-синдром, клетки легких

---

**Адрес для переписки:**

Пруткина Елена Владимировна  
к.м.н., доцент кафедры патологической  
физиологии ГБОУ ВПО «Читинская  
государственная медицинская академия»  
672090, Россия, г. Чита, ул. Горького, 39а.  
Тел.: 8 (3022) 32-18-59.  
Факс: 8 (3022) 32-30-58.  
E-mail: lenap75@mail.ru

---

**Авторы:**

Пруткина Е.В. – к.м.н., доцент кафедры  
патологической физиологии ГБОУ ВПО  
«Читинская государственная медицинская  
академия», г. Чита  
Сепп А.В. – ассистент кафедры патологической  
анатомии ГБОУ ВПО «Читинская  
государственная медицинская академия», г. Чита  
Цыбиков Н.Н. – д.м.н., профессор, заведующий  
кафедрой патологической физиологии ГБОУ  
ВПО «Читинская государственная медицинская  
академия», г. Чита

Поступила 10.01.2013

Принята к печати 29.01.2013

# DYNAMICS OF HEAT SHOCK PROTEIN-70 SYNTHESIS IN LUNGS DEPENDS ON THE STAGE OF EXPERIMENTAL RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

Prutkina E.V., Sepp A.V., Tsybikov N.N.

*Chita State Medical Academy, Chita, Russian Federation*

**Abstract.** Acute respiratory distress syndrome (ARDS) was reproduced in a rat model, by means of intratracheal instillation of granulocyte lysates (a method protected by Russian patent). Expression of HSP-70 in lung cells was determined by immunohistochemical technique at each ARDS stage. A significant increase of HSP-70 expression by all cell types was revealed during exudative stage, being more intensive in alveolocytes type 1, and less expressed in endothelium. During proliferative stage of the disorder, a decreased HSP-70 expression was noted in all cell populations. At these terms, it proved to be high in neutrophils and alveolocytes type 1, whereas lower expression was registered in endothelium. At fibrotic stage, HSP-70 synthesis remained at high levels in neutrophils, macrophages, fibroblasts and alveolocytes type 1. Endothelium and alveolocytes type 2 exhibited a recurrent increase at fibrotic stage of ARDS, however it did not reach the values typical to the initial stage of the syndrome. (*Med. Immunol.*, 2013, vol. 15, N 4, pp 335-342)

*Keywords: respiratory distress syndrome, experimental, lung cells, HSP-70*

---

**Address for correspondence:**

Prutkina Elena V.  
PhD, Associate Professor, Department of Pathological Physiology, Chita State Medical Academy  
672090, Russian Federation, Chita, Gorkogo str., 39a.  
Phone: 7 (3022) 32-18-59.  
Fax: 7 (3022) 32-30-58.  
E-mail: lenap75@mail.ru

---

**Authors:**

Prutkina E.V., PhD (Medicine), Associate Professor, Department of Pathological Physiology, Chita State Medical Academy, Chita  
Sepp A.V., PhD, Assistant Professor, Department of Pathological Anatomy, Chita State Medical Academy, Chita  
Tsybikov N.N., PhD, MD (Medicine), Professor, Chief, Department of Pathological Physiology, Chita State Medical Academy, Chita

Received 10.01.2013

Accepted 29.01.2013

---

## Введение

Острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС) является наиболее частым осложнением жизнеугрожающих состояний, летальность при котором достигает 80% и более. В последние годы выделяют его раннюю и, что важно, обратимую стадию — острое повреждение легких (ОПЛ). В связи с полиэтиологичностью синдрома механизмы перехода ОПЛ в последующие фазы процесса исследованы недостаточно, что делает фундаментальные изыскания в этом направлении особенно актуальными [6, 7].

Ключевым звеном развития ОПЛ/ОРДС является аккумуляция нейтрофилов в капиллярах и ткани легких, ведущая к повреждению альвеоло-капиллярной мембраны с развитием некардиогенного отека. Считается, что в фазу ОПЛ происходит альтерация эндотелиоцитов легочных капилляров, а при ОРДС к этим изменениям присоединяется повреждение альвеолярного эпителия [7]. При этом не ясно, почему, несмотря на непереносимое образование нейтрофильных агрегатов в легочных капиллярах при шоках, сепсисе и других состояниях, ОПЛ/ОРДС развивается далеко не во всех случаях.

Универсальным ответом живой клетки на воздействие повреждающих факторов является синтез цитопротекторных белков теплового шока — HSP. Принцип «повышение уровня HSP-70 — увеличение устойчивости клетки» работает практически без исключений [2-5, 8]. В связи с этим **целью нашей работы** стало изучение синтеза HSP-70 клетками легких в зависимости от стадии развития экспериментального ОПЛ/ОРДС.

## Материалы и методы

ОПЛ/ОРДС воспроизводили по оригинальной методике на половозрелых нелинейных крысах-самцах путем эндотрахеального введения лизата 45-55 тысяч крысиных нейтрофилов в 0,15-0,20 мл физиологического раствора [9]. Контрольной группе в трахею инъецировали эквивалентный объем стерильного физиологического раствора. Животных выводили из эксперимента путем передозировки кетамина на первые (по  $n = 30$  в опыте и контроле), третьи (по  $n = 27$ ) и шестые (по  $n = 25$ ) сутки. Развитие ОПЛ/ОРДС во всех случаях подтверждали морфологически.

Отобранный аутопсийный материал фиксировали в 10% забуференном растворе формалина (рН 7,1-7,2) в течение 12 часов, после чего проводили заливку фрагментов в парафин. Иммуногистохимическое исследование выполняли на парафиновых срезах легочной паренхимы био-

тин-стрептавидиновым иммунопероксидазным методом. В качестве первичных использовали видоспецифичные козы антитела к HSP-70 («Santa Cruz biotechnology», США). В качестве вторичных применяли биотинилированные антикозы антитела в составе рекомендованной производителем системы визуализации ABS Staining System («Santa Cruz biotechnology», США) с 3,3-диаминобензидаина тетрахлоридом в качестве хромогена. Дополнительную докраску срезов проводили водным раствором гематоксилина Гarrisона.

Величину экспрессии HSP-70 в срезе определяли для всех продуцирующих клеток отдельно: при 400-кратном увеличении производился подсчет не менее 100 целевых клеточных элементов в 10 случайно выбранных полях зрения. В каждом поле количественную оценку экспрессии антигена проводили в баллах по следующей шкале: отрицательный уровень — если позитивных клеток было менее 10% в поле зрения; 1 балл — при наличии 10-25% клеток; 2 балла — 25-50% клеток; 3 балла — 50-75% клеток; 4 балла — в случае окрашивания более 75% клеток [10].

Статистический анализ результатов проводили с использованием пакета программ BIostat версии 3.03. При сравнении групп использовали критерий  $\chi^2$ , различия считали значимыми при  $p < 0,05$ . Результаты представлены в виде процента полей зрения с соответствующим уровнем экспрессии антигена по отношению к исследованному числу полей в срезе.

## Результаты и обсуждение

При развитии экспериментального ОПЛ/ОРДС, так же как и в контрольной группе, HSP-70 в разной степени экспрессировали нейтрофилы, макрофаги, фибробласты, эндотелиоциты и альвеолоциты 1 и 2 типов.

При морфологическом исследовании легких животных контрольной группы, вне зависимости от временных промежутков эксперимента, в единичных случаях отмечались признаки острого нарушения микроциркуляции (полнокровие, агрегаты форменных элементов крови). Зафиксированные спорадические отклонения мы связываем с особенностями танатогенеза подопытных животных. Через 24 ч после введения физиологического раствора экспрессия HSP-70 всеми вышеречисленными клетками была одинаковой: 1-2 балла в 8-16% полей зрения ( $p > 0,05$ ). В нейтрофилах, фибробластах, эндотелиоцитах и альвеолоцитах 1 типа она оставалась неизменной во все временные точки эксперимента (при всех сопоставлениях  $p > 0,05$ ). В макрофагах и альвеолярном эпителии 2 типа через 3 суток синтез белка уменьшился и составил 1-2 балла уже в 4% по-

лей зрения ( $p = 0,026$  и  $p = 0,01$  соответственно), сохраняясь на этом уровне и на 6 сутки ( $p = 0,68$  и  $p = 0,13$ ).

В опытной группе через 24 ч определялась острая (экссудативная) стадия развития синдрома – морфологический эквивалент непосредственно ОПЛ [6, 7]. В срезах легких отмечалась картина «острого неинфекционного диффузного альвеолита» с накоплением в альвеолах нейтрофилов, мононуклеарных клеток, десквамированного эпителия, отежной жидкости, эритроцитов. В просвете сосудов отмечались множественные агрегаты полиморфноядерных лейкоцитов. На этом фоне наибольшая экспрессия HSP-70 была зафиксирована в альвеолоцитах 1 типа; несколько менее выраженная – в нейтрофилах, макрофагах и альвеолоцитах 2 типа; самая низкая – в фибробластах и эндотелии (табл. 1). При этом во всех клетках уровень экспрессии HSP-70 был много выше, чем в контроле (при всех сопоставлениях  $p = 0,000$ ).

На 3 сутки эксперимента в легких животных опытной группы морфологически отмечались характерные черты пролиферативной фазы ОРДС

[6, 7]: разрешение от отека, формирование множественных мелкоочаговых ателектазов, миграция мононуклеарных лейкоцитов, пролиферация фибробластов и синтез коллагена. В эту стадию, по сравнению с предыдущей, экспрессия HSP-70 альвеолоцитами 1 типа снизилась ( $p = 0,000$ ) и стала сопоставимой с нейтрофилами, синтез белка в которых также уменьшился ( $p = 0,044$ ). Макрофаги, фибробласты и альвеолярный эпителий 2 типа экспрессировали белок в равной степени, но по сравнению с 1 фазой синдрома синтез протеина в них значительно уменьшился (во всех случаях  $p = 0,000$ ). В клетках эндотелия, по сравнению с фазой ОПЛ, синтез HSP-70 также значительно снизился ( $p = 0,000$ ), став наименьшим (табл. 2).

При сопоставлении уровня экспрессии HSP-70 во 2 фазу ОПЛ/ОРДС с контролем оказалось, что в большинстве клеток легких животных опытной группы синтез белка по-прежнему был значительно выше (при всех сравнениях  $p < 0,01$ ). Исключение составили эндотелиоциты: синтез протеина в них не отличался от контроля ( $p = 0,74$ ).

**ТАБЛИЦА 1. УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ HSP-70 В 1 (ЭКССУДАТИВНУЮ) ФАЗУ ОРДС (n = 30, 300 ПОЛЕЙ ЗРЕНИЯ)**

Клетки	0 баллов (% полей зрения)	1-2 балла (% полей зрения)	3-4 балла (% полей зрения)	Значение различий между группами
нейтрофилы	24	75	1	
макрофаги	23	77	0	$p = 1,0$
эндотелий	45	55	0	$p = 0,006^*$ $p_1 = 0,004^*$
фибробласты	38	51	11	$p = 0,000^*$ $p_1 = 0,050^*$ $p_2 = 0,41$
альвеолоциты 1 типа	9	83	8	$p = 0,003^*$ $p_1 = 0,015^*$ $p_2 = 0,000^*$ $p_3 = 0,000^*$
альвеолоциты 2 типа	33	60	7	$p = 0,045^*$ $p_1 = 0,19$ $p_2 = 0,15$ $p_3 = 0,39$ $p_4 = 0,000^*$

**Примечание.**  $p$  – значение различий в сравнении с нейтрофилами;  $p_1$  – значение различий в сравнении с макрофагами;  $p_2$  – значение различий в сравнении с эндотелием;  $p_3$  – значение различий в сравнении с фибробластами;  $p_4$  – значение различий в сравнении с альвеолоцитами 1 типа, \* – значимые различия.

ТАБЛИЦА 2. УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ HSP-70 ВО 2 (ПРОЛИФЕРАТИВНУЮ) ФАЗУ ОРДС (n = 27, 270 ПОЛЕЙ ЗРЕНИЯ)

Клетки	0 баллов (% полей зрения)	1-2 балла (% полей зрения)	3-4 балла (% полей зрения)	Значение различий между группами
нейтрофилы	40	56	4	
макрофаги	66	34	0	p = 0,002*
эндотелий	93	7	0	p = 0,000* p <sub>1</sub> = 0,000*
фибробласты	80	29	0	p = 0,000* p <sub>1</sub> = 0,07 p <sub>2</sub> = 0,039*
альвеолоциты 1 типа	39	54	0	p = 1,0 p <sub>1</sub> = 0,000* p <sub>2</sub> = 0,000* p <sub>3</sub> = 0,000*
альвеолоциты 2 типа	74	26	0	p = 0,000* p <sub>1</sub> = 0,39 p <sub>2</sub> = 0,003* p <sub>3</sub> = 0,45 p <sub>4</sub> = 0,000*

**Примечание.** p – значение различий в сравнении с нейтрофилами; p<sub>1</sub> – значение различий в сравнении с макрофагами; p<sub>2</sub> – значение различий в сравнении с эндотелием; p<sub>3</sub> – значение различий в сравнении с фибробластами; p<sub>4</sub> – значение различий в сравнении с альвеолоцитами 1 типа, \* – значимые различия.

Через 6 суток после введения лизата фиксировались морфологические маркеры фибротической фазы ОРДС [6, 7]: увеличение объема соединительной ткани в интерстиции легких, утолщение стенок альвеол, в том числе и за счет реэпителизации и пролиферации альвеолоцитов. Кроме того, определялись изменения в интима артериол в виде гипертрофии мышечного слоя, в единичных случаях вплоть до их полной облитерации. На этом фоне наибольшая экспрессия HSP-70 все также наблюдалась в нейтрофилах и альвеолоцитах 1 типа (табл. 3), при этом ее интенсивность сохранилась на уровне 2 фазы процесса (при обоих сравнениях p > 0,05). Остальные клетки синтезировали белок в равной степени, но по сравнению с предыдущей стадией ОРДС динамика экспрессии протеина в них имела отличия. В макрофагах и фибробластах синтез HSP-70 оставался на уровне 2 фазы (p = 0,77 и p = 0,17 соответственно). В клетках эндотелия и альвеолярного эпителия 2 типа экспрессия белка, по сравнению с пролиферативной

стадией синдрома, вновь увеличилась (p = 0,000 и p = 0,05 соответственно), но уровня экссудативной фазы не достигла (p = 0,015 и p = 0,008). При сравнении синтеза HSP-70 между фибротической стадией синдрома и контролем оказалось, что при ОРДС все без исключения клетки экспрессировали белок намного активнее (во всех случаях p < 0,01).

Как и ожидалось, при развитии ОРДС вне зависимости от стадии процесса происходило увеличение синтеза HSP-70 всеми клетками легких. Известно, что одним из важнейших эффектов внутриклеточного HSP-70 является защита ингибитора фактора транскрипции IκB от протеаз. Дополнительное введение шаперона снижает экспрессию транскрипционного фактора NF-κB, что ведет к угнетению синтеза провоспалительных цитокинов и препятствует избыточной аккумуляции нейтрофилов в легких [11]. Низкая экспрессия HSP-70 эндотелиоцитами в фазу обратимого ОПЛ и в начале развития пролиферативных явлений, с одной стороны, является одним из механизмов их большей уязвимости в этот

ТАБЛИЦА 3. УРОВЕНЬ ЭКСПРЕССИИ HSP-70 В 3 (ФИБРОТИЧЕСКУЮ) ФАЗУ ОРДС (n = 25, 250 ПОЛЕЙ ЗРЕНИЯ)

Клетки	0 баллов (% полей зрения)	1-2 балла (% полей зрения)	3-4 балла (% полей зрения)	Значение различий между группами
нейтрофилы	23	70	7	
макрофаги	70	30	0	p = 0,000*
эндотелий	67	33	0	p = 0,000* p <sub>1</sub> = 0,84
фибробласты	68	32	0	p = 0,000* p <sub>1</sub> = 1,0 p <sub>2</sub> = 1,0
альвеолоциты 1 типа	25	75	0	p = 1,0 p <sub>1</sub> = 0,000* p <sub>2</sub> = 0,000* p <sub>3</sub> = 0,000*
альвеолоциты 2 типа	57	43	0	p = 0,000* p <sub>1</sub> = 0,18 p <sub>2</sub> = 0,35 p <sub>3</sub> = 0,26 p <sub>4</sub> = 0,000*

**Примечание.** p – значение различий в сравнении с нейтрофилами; p<sub>1</sub> – значение различий в сравнении с макрофагами; p<sub>2</sub> – значение различий в сравнении с эндотелием; p<sub>3</sub> – значение различий в сравнении с фибробластами; p<sub>4</sub> – значение различий в сравнении с альвеолоцитами 1 типа, \* – значимые различия.

момент, способствует повреждению и формированию интерстициального отека. С другой – эндотелиоциты становятся активными продуцентами медиаторов воспаления, стимулируя избыточную инфильтрацию паренхимы легких полиморфноядерными лейкоцитами.

При трансформации обратимого ОПЛ в последующие фазы ОРДС мы обнаружили значительное уменьшение синтеза HSP-70 альвеолярным эпителием, при этом в большей степени – альвеолоцитами 2 типа. Сохранность альвеолярного эпителия является необходимой для адекватного клиренса бронхоальвеолярной жидкости. Вероятно, именно это звено патогенеза является «точкой приложения» противоотечного эффекта HSP-70, обнаруженного при экспериментальном сепсис-индуцированном ОРДС [12]. Меньшая защищенность альвеолярного эпителия 2 типа против механизмов вторичной альтерации способствует формированию внутриальвеолярного отека, потенцирует нарушения синтеза сурфактанта с формированием множественных микроателектазов и, как следствие, фатальную гипоксию.

В последние годы активно проводятся экспериментальные исследования потенциальных лекарственных средств на основе HSP-70, а также препаратов, механизмом действия которых является индукция синтеза белков теплового шока. Доказан их положительный эффект на моделях болезни Альцгеймера, инсульта, эпилепсии, атеросклероза [1, 2, 5, 13]. Результаты нашего исследования показывают, что ОПЛ/ОРДС может пополнить список процессов, при которых необходима направленная индукция синтеза HSP-70.

## Заключение

Одним из механизмов развития ОПЛ/ОРДС является сравнительно низкий синтез HSP-70 некоторыми клетками: в фазу ОПЛ эндотелиоцитами легочных капилляров, а при трансформации обратимого ОПЛ в последующие стадии процесса – альвеолоцитами 2 типа. Причины этих нарушений требуют дальнейшего изучения.

## Список литературы

1. Басканьян И.А., Михайлова Н.А., Мельникова В.А., Арзуманян А.О. Стрессовые белки бактерий при болезнях человека // Иммунология. – 2010. – № 6. – С. 304-310.
2. Евдонин А.Л., Медведева Н.Д. Внеклеточный белок теплового шока 70 и его функции // Цитология. – 2009. – Т. 51, № 2. – С. 130-137.
3. Егорова Е.В., Пересторонин В.И., Цыбиков Н.Н. Участие шаперона HSP-70 и аутоантител к нему в развитии хронического гнойного риносинусита [Электронный ресурс] // Забайкальский медицинский вестник. – 2012. – № 2. – С. 20-22. – Режим доступа: <http://medacadem.chita.ru/zmv>
4. Малайцев В.В., Богданова И.М., Макарова О.В. Белки теплового шока и их роль в развитии патологических процессов // Архив патологии. – 2008. – Т. 70, № 6. – С. 31-38.
5. Маргулис Б.А., Гужова И.В. Двойная роль шаперонов в ответе клетки и всего организма на стресс // Цитология. – 2009. – Т. 51, № 3. – С. 219-228.
6. Мороз В.В., Голубев А.М., Марченков Ю.В., Городовикова Ю.А., Зорина Ю.Г., Лысенко Д.В., Сундуков Д.В., Шаман П. Морфологические признаки острого повреждения легких различной этиологии (экспериментальное исследование) // Общая реаниматология. – 2010. – Т. VI, № 3. – С. 29-34.
7. Острый респираторный дистресс-синдром: практическое руководство / Под ред. Б.Р. Гельфанда, В.Л. Кассиля. – М.: Литтера, 2007. – 232 с.
8. Пшенникова М.Г., Зеленина О.М., Круглов С.В., Подкидышев Д.А., Шимкович М.В., Малышев И.Ю. Синтез белков теплового шока (HSP70) в лейкоцитах крови как показатель устойчивости к стрессорным повреждениям // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2006. – Т. 142, № 12. – С. 614-617.
9. Цыбиков Н.Н., Пруткина Е.В., Сепп А.В., Исакова Н.В. Способ моделирования острого повреждения легких: пат. 2456677 РФ: МПК G09B23/28. – Опубл. 20.07.2012, Бюллетень № 20. – 11 с.

Ссылки 10-13 см. в References (стр. 341-342). See References for numbers 10-13 at pp. 341-342.

## References

1. Baskan`yan I.A., Mikhaylova N.A., Mel`nikova V.A., Arzumanyan A.O. Stressovye belki bakteriy pri boleznyakh cheloveka [Bacterial stress proteins in human diseases]. *Immunologiya – Immunology*, 2010, no. 6, pp. 304-310.
2. Evdonin A.L., Medvedeva N.D. Vnekletochnyy belok teplovogo shoka 70 i ego funktsii [The extracellular heat shock protein 70 and its functions]. *Tsitologiya – Cytology*, 2009, vol. 51, no. 2, pp. 130-137.
3. Egorova E.V., Perestoronin V.I., Tsibikov N.N. Uchastie shaperona NSP-70 i autoantitel k nemu v razvitii khronicheskogo gnoynogo rinosinusita. Elektronnyy resurs [Role of shaperon HSP-70 and autoantibodies to him into chronic purulent sinusitis development. Epub]. *Zabaykal'skiy meditsinskiy vestnik – Transbaikalian Medical Bulletin*, 2012, no. 2, pp. 20-22. Available at: <http://medacadem.chita.ru/zmv>
4. Malaytsev V.V., Bogdanova I.M., Makarova O.V. Belki teplovogo shoka i ikh rol' v razvitii patologicheskikh protsessov [Heat shock proteins and their role in the development of pathological processes]. *Arkhiv patologii – Pathology Archive*, 2008, vol. 70, no. 6, pp. 31-38.
5. Margulis B.A., Guzhova I.V. Dvoynaya rol' shaperonov v otvete kletki i vsego organizma na stress [Dual role of chaperones in the response of a cell and of a whole organism to stress]. *Tsitologiya – Cytology*, 2009, vol. 51, no. 3, pp. 219-228.
6. Moroz V.V., Golubev A.M., Marchenkov Yu.V., Gorodovikova Yu.A., Zorina Yu. G., Lysenko D.V., Sundukov D.V., Shaman P. Morfologicheskie priznaki ostrogo povrezhdeniya legkikh razlichnoy etiologii (eksperimental'noe issledovanie) [Morphological Signs of Acute Lung Injury of Varying Etiology (Experimental Study)]. *Obshchaya reanimatologiya – General Reanimatology*, 2010, vol. VI, no. 3, pp. 29-34.
7. Ostryy respiratornyy distress-sindrom: prakticheskoe rukovodstvo. Pod redaktsiey Gel`fanda B.R., Kassilya V.L. [Acute respiratory distress syndrome: practical guide. Ed.: Gel`fand B.R., Kassil' V.L.]. *Moscow, Littera*, 2007. 232 p.
8. Pshennikova M.G., Zelenina O.M., Kruglov S.V., Podkidyshev D.A., Shimkovich M.V., Malyshev I.Yu. Sintez belkov teplovogo shoka (HSP70) v leykotsitakh krovi kak pokazatel' ustoychivosti k stressornym povrezhdeniyam [Heat-shock protein (HSP70) synthesis in peripheral blood leukocytes as stress damage resistance indicator]. *Byulleten' eksperimental'noy biologii i meditsiny – Bulletin of Experimental Biology and Medicine*, 2006, vol. 142, no. 12, pp. 614-617.
9. Tsibikov N.N., Prutkina E.V., Sepp A.V., Isakova N.V. Sposob modelirovaniya ostrogo povrezhdeniya legkikh: pat. 2456677 RF: МПК G09V23/28 [Lung acute damage modeling technique. Patent N2456677, RF:MPK G09B23/28]. *Publ. 20.07.2012, Bulletin' – Bulletin*, no. 20, 11 p.
10. Aschkenasy G., Bromberg Z., Raj N., Deutschman C.S., Weiss Y.G. Enhanced Hsp70 Expression Protects against Acute Lung Injury by Modulating Apoptotic Pathways. *PLoS ONE*, 2011, vol. 6, no. 11, pp. 1-10. Access mode: <http://plosone.org>

11. Bromberg Z., Raj N., Goloubinoff P., Deutschman C.S., Weiss Y.G. Enhanced expression of 70-kilodalton heat shock protein limits cell division in a sepsis-induced model of acute respiratory distress syndrome. *Crit. Care Med.*, 2008, vol. 36, no. 1, pp. 246-255.
12. Ganter M.T., Ware L.B., Howard M., Roux J., Gartland B., Matthay M.A., Fleshner M., Pittet J-F. Extracellular heat shock protein 72 is a marker of the stress protein response in acute lung injury. *Amer. J. Physiol. Lung. Cell. Mol. Physiol.*, 2006, vol. 291, pp. 354-361.
13. Oberbeck R., Deckert H., Bangen J. Dehydroepiandrosterone: a modulator of cellular immunity and heat shock protein 70 production during polymicrobial sepsis. *Intensive Care Medicine*, 2007, vol. 33, no. 12, pp. 2207-2213.