

УДК 392.16

Е.В. ЛОСКУТОВА, Х.М. ВАХИТОВ

Казанский государственный медицинский университет МЗ РФ, г. Казань

Перспектива определения уровня стрессовых белков в качестве маркеров нарушения адаптации у новорожденных детей

Контактная информация:**Лоскутова Екатерина Васильевна** — ассистент кафедры госпитальной педиатрии**Адрес:** 420012 г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49, **тел.:** +7-987-421-86-85, **e-mail:** loskutovakate@mail.ru

В представленном обзоре литературы обобщены и проанализированы современные сведения о роли белков теплового шока в генезе физиологических и патологических состояний человека и животных. Отмечена их важная роль в контроле процесса правильной укладки белка в пространственную структуру, что имеет ключевое значение в течении адаптивных реакций. По данным ряда источников, белки теплового шока выполняют также защитную роль по отношению к митохондриальным и ядерным структурам клеток различных органов и систем. Имеются данные об участии белков теплового шока в системе цитокиновой регуляции, процессах перекисного гомеостаза, энергообмена и др. Авторы предполагают, что изучение их уровня у недоношенных новорожденных создаст более полное представление о характере течения стрессовых реакций и их особенностях в ранний неонатальный период.

Ключевые слова: белки теплового шока, стресс, адаптация.

(Для цитирования: Лоскутова Е.В., Вахитов Х.М. Перспектива определения уровня стрессовых белков в качестве маркеров нарушения адаптации у новорожденных детей. Практическая медицина. 2020. Т. 18, № 6, С. 79-82)

DOI: 10.32000/2072-1757-2020-6-79-82

E.V. LOSKUTOVA, Kh.M. VAKHITOV

Kazan State Medical University, Kazan

Prospects of measuring stress proteins levels as markers of impaired adaptation in newborns

Contact details:**Loskutova E.V.** — Assistant Lecturer of the Department of Hospital Pediatrics**Address:** 49 Butlerov St., Russian Federation, Kazan, 420012, **tel.:** +7-987-421-86-85, **e-mail:** loskutovakate@mail.ru

The present literature review summarizes current information on the role of heat shock proteins in the genesis of physiological and pathological states in humans and animals. Their important role in controlling the process of proper protein folding into a spatial structure is noted, which is of key importance for the course of adaptive reactions. According to a number of sources, heat shock proteins also play a protective role in relation to the mitochondrial and nuclear structures of cells of various organs and systems. There is evidence of the heat shock proteins participation in the cytokine regulation system, the processes of peroxide homeostasis, energy exchange, etc. The authors suggest that studying their level in a premature newborn will create a more complete picture of the nature of stress reactions course and characteristics in the early neonatal period.

Key words: heat shock proteins, stress, adaptation.

(For citation: Loskutova E.V., Vakhitov Kh.M. Prospects of measuring stress proteins levels as markers of impaired adaptation in newborns. Practical medicine. 2020. Vol. 18, № 6, P. 79-82)

Белки теплового шока (БТШ, Heat shock protein) — группа цитопротективных белков, активная выработка которых начинается в стрессовых для организма ситуациях. В 1962 г. Ritossa обнаружил, что при инкубации личинок мушки дрозофилы при повышенной температуре происходит увеличе-

ние, набухание некоторых локусов хромосом [1, 2]. Похожие изменения в хромосомах насекомых были описаны Kroger в 1963 г. при помещении их в аномальные условия внешней среды. Лишь в 1974 г. Tissieres с соавт., также в ходе эксперимента, выделили особые белки, синтезирующиеся в хромосо-



мах дрожophil при нагревании, получившие название «белки теплового шока». В настоящее время имеется большое количество работ, посвященных изучению их функций и возможности применения их в медицине [3].

Известно, что белки теплового шока являются «высококонсервативными» с точки зрения эволюции, то есть обнаруживаются во всех живых организмах от одноклеточных прокариот до эукариотических клеток млекопитающих и выполняют фундаментальные клеточные функции. Их экспрессия всегда активируется внешними неблагоприятными факторами [4].

В настоящее время известно, что основой всех физиологических реакций является рибосомальный синтез белка. Процесс правильной укладки, сворачивания полипептидной цепочки в определенную пространственную (третичную) структуру называется фолдингом. Способствуют этому процессу молекулярные шапероны, к которым относятся белки теплового шока (БТШ). Следует отметить, что данные субстраты не только контролируют синтез правильных нативных конформаций, но также препятствуют формированию искаженных третичных и, как следствие, четвертичных структур белка. При обнаружении патологической структуры шапероны сначала разворачивают ее в полипептидную цепочку, а затем способствуют формированию правильной его пространственной формы [5].

В физиологических условиях белки теплового шока обнаруживаются в небольшом количестве в клетке. В цитоплазме и ядре они находятся в неактивном, связанном с фактором теплового шока состоянии. Во время воздействия стрессового агента БТШ высвобождается и начинает выявлять неправильно сформированные и денатурированные белки. Одновременно с этим факторы теплового шока активируют синтез новых БТШ. Белки, не подлежащие восстановлению, шапероны сопровождают до лизосом, тем самым опосредуя внутриклеточную транспортную функцию [6].

Цитопротекторное действие БТШ также проявляется в ингибировании процессов апоптоза. Воздействие какого-либо агента на мембранные рецепторы клетки (при внешнем сигнальном пути) активирует синтез многочисленных ферментов (каскад каспаз, матриксных металлопротеиназ), интерлейкинов, под действием которых происходит дезорганизация экстрацеллюлярного матрикса и запускается процесс апоптоза. Внутренний сигнальный путь апоптоза реализуется через митохондрии путем синтеза цитохрома С, катализирующего последние ферментативные реакции по саморазрушению клетки. Белки теплового шока могут блокировать внешний и внутренний сигнальный путь, стабилизировать клеточные структуры, тем самым защищая клетку от гибели. Защитная функция БТШ также проявляется в транспортировке белковых молекул в ядро и митохондрии клетки при попадании в неблагоприятные условия внешней среды [7].

Современная классификация белков теплового шока основывается на их молекулярной массе. Выделяют 7 классов БТШ: small Hsp (с молекулярной массой 15–30 кДа), Hsp40, Hsp60, Hsp70, Hsp90, Hsp100, Hsp110 [8]. Наиболее изученными среди них являются белки семейства Hsp70.

На сегодняшний день установлено, что повышением уровня белков семейства Hsp70 живой организм реагирует на многие внешние стрессор-

ные факторы: окислительный и гемодинамический стресс, гипоксию, повышение температуры, инфекции, воспаление, мутагены, канцерогены, радиацию. Различают конститутивные Hsp70, которые всегда присутствуют в клетке, даже в спокойном состоянии, и индуцибельные, синтезирующиеся только на фоне неблагоприятного внешнего воздействия [9].

Вышеописанные свойства и функции белков теплового шока вызывают интерес для дальнейшего изучения в медицинском аспекте. Большое количество работ посвящено исследованию БТШ при опухолевых процессах. Установлено, что белки теплового шока с цитопротекторной целью вырабатываются не только здоровой дифференцированной клеткой, но также и опухолью. При этом БТШ выступают в качестве «защитника» аномальной клетки, что может значительно снизить эффективность радио- и химиотерапии. Одновременно с этим отмечается выход БТШ и осаждение их на стенке опухолевой клетки и в межклеточном пространстве в качестве дополнительных антигенов, что способствует стимуляции врожденного противоопухолевого иммунитета (NK-клеток). В настоящее время в онкологии рассматриваются несколько путей применения БТШ: стимулирование их синтеза с целью защиты здоровых клеток, ингибирование синтеза шаперонов опухолевых клеток, введение рекомбинантного БТШ 70 и БТШ 90 с целью активации противоопухолевого иммунитета [10–12]. Имеются публикации о разработке вакцин на основе белков теплового шока при хроническом миелолейкозе, меланоме, астроцитоме, менингиоме, глиобластоме, раке молочной железы [13].

Исследование уровня белков теплового шока применяется в кардиологии в качестве критерия риска развития ишемической болезни сердца. Показана прямая зависимость количества Hsp70 от степени выраженности атеросклероза. При этом наибольшая концентрация Hsp70 отмечается в некротизированном центре бляшки. Некоторые авторы предлагают использование определения БТШ при подозрении на ишемию миокарда, так как ввиду их быстрой реактивности на гипоксию появляется возможность предотвращения гибели кардиомиоцитов [14–16].

Н.Н. Цыбиков с соавт. пришли к выводу, что при пародонтите в сыворотке крови и зубодесневой жидкости повышается уровень про- и противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1α, ИЛ-8, ИЛ-10) и Hsp70. Авторы также указывают на наличие в организме механизма, регулирующего процесс воспаления и синтез защитных белков — это выработка антител к цитокинам и Hsp70, элиминирующих эти соединения [17].

Проводилось исследование уровня белка теплового шока в моче, сыворотке, тканях почки при хроническом гломерулонефрите. Повышение БТШ 70 происходило пропорционально степени активности воспалительного процесса при почечной патологии и расценивалось как защитный механизм органа от повреждения. Также предложено применять исследование уровня антител к БТШ 70 в качестве прогнозирования течения хронического гломерулонефрита [18].

Имеются работы по исследованию уровня экспрессии БТШ 90 на поверхности нейтрофилов при атопическом дерматите. Кроме прямой зависимости между степенью повышения БТШ 90 и тяже-



стью течения заболевания, выявлена также способность БТШ стимулировать выработку некоторых цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-1 β) [19].

Описаны случаи применения БТШ в качестве диагностического маркера и критерия эффективности проводимой терапии при остром аппендиците. Уровни БТШ значительно повышались у больных с осложненным течением острого аппендицита, кроме того, в этой группе отмечено более медленное их снижение в ответ на стандартное лечение [20].

Интересным представляется исследование М.А. Кабалыка по оценке реактивности БТШ при остеоартрозе. Установлено, что при данной патологии происходит значительное снижение уровня БТШ 70 по сравнению с контрольной группой. При прогрессировании заболевания отмечается дальнейшее падение уровня шаперонов. Автор также отмечает, что снижение БТШ сопровождается ростом восприимчивости тканей хряща к действию провоспалительных цитокинов [21].

Проведен анализ динамики показателей шаперонов у пациентов с дегенеративными заболеваниями позвоночника. Показано, что при данной патологии информативным является определение уровня Hsp60 в крови — происходит увеличение данного показателя по мере прогрессирования заболевания и в послеоперационный период. С целью объективизации предложено использование Hsp60 в качестве критерия выраженности радикулоалгии, так как Hsp70 при данной патологии в сыворотке крови выявлен не был [22, 23].

Ведутся исследования по изучению роли БТШ в процессах компенсации сахарного диабета. Установлено, что шаперон sHsp способен улучшать передачу сигнала от инсулинового рецептора внутрь клетки, при этом наблюдается увеличение уровня шаперонов в сердце, сетчатке, головном мозге, почках. Однако данная проблема требует дальнейшего изучения [24].

Важную роль играют БТШ в патогенезе открытоугольной глаукомы. Вследствие повышения внутриглазного давления развивается ишемия зрительного нерва и нарастает уровень БТШ 70 во внутриглазной жидкости, что, возможно, обуславливает выработку аутоантител к указанному шаперону и формирование иммунных комплексов с развитием местных васкулитов. Этот процесс может усугублять течение заболевания [25].

Показана ведущая роль шаперонов в процессах развития дегенеративных заболеваний нервной системы (болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона, хорея Гентингтона). Известно, что при данных заболеваниях наблюдается накопление в головном мозге аномальных белков, что напрямую связано с основной функцией БТШ — распознаванием и коррекцией белковых субстратов с измененной третичной структурой. Учитывая вышеизложенное, можно предположить, что дальнейшее изучение БТШ при нейродегенеративных нарушениях поможет лучше понять патогенез этих заболеваний и оптимизирует их диагностику и лечение [26].

Таким образом, в литературе имеется множество подтверждений вовлеченности БТШ в большинство основных процессов жизнедеятельности организма. Однако лишь относительно небольшое количество публикаций посвящено изучению функций данных стрессорных белков в организме плода и новорожденного внутриутробно и в первые сутки жизни. Так, Yung с соавт. (2014) в своей работе отметили, что при исследовании плацент женщин, страдаю-

щих преэклампсией, наибольшая активация провоспалительных и стресс-опосредующих белков (в том числе БТШ 70) отмечалась у матерей с ранним (до 34 недель гестации) началом заболевания. Появление же признаков преэклампсии после 34 недель гестации не влекло за собой значимых изменений в плаценте [27].

Проводились исследования по поиску маркеров преждевременных родов (Park и соавт., 2013). Оказалось, что уровень фосфорилированного БТШ 27 в пуповинной крови недоношенных новорожденных был значительно выше, чем в пуповинной крови доношенных детей. По мнению авторов, дальнейшее изучение функций стрессовых белков во время беременности позволит прогнозировать преждевременные роды [28].

В экспериментальных работах Schwenkel с соавт. (2020) было установлено, что введение в амниотическую жидкость различных концентраций БТШ беременным самкам мышей не влияло на частоту преждевременных родов. Однако инфузия растворов с большей концентрацией сопровождалась задержкой внутриутробного развития плодов, а также более высокими показателями неонатальной смертности мышат [29].

Опубликованы работы по изучению реактивности стрессовых белков при легочной патологии. Проводилось исследование уровня БТШ при респираторном дистресс-синдроме в эксперименте на крысах-самцах. Выявлено, что при данном состоянии в фазу острого повреждения легких отмечается быстрое и значительное повышение выработки белков теплового шока альвеолоцитами 1 и 2 типа, эндотелиоцитами, фибробластами, что свидетельствует о повышении защитных функций организма. Однако на 6 сутки синтез шаперонов альвеолоцитами 2 типа значительно снижается, что может привести к формированию отека легких, нарушению синтеза сурфактанта и, как следствие, к гипоксии [30].

Имеются исследования, посвященные изучению защитных функций БТШ при воздействии на легкие новорожденных мышат высоких концентраций кислорода. Tokuriki с соавт. (2017) показали, что дополнительное стимулирование выработки БТШ 70 альвеолоцитами сопровождалось повышением их устойчивости к воздействию «агрессивных» параметров искусственной вентиляции легких. Все это в конечном счете приводило к уменьшению числа случаев бронхо-легочной дисплазии в исследуемой группе. Авторы также указывают на снижение уровней сывороточных БТШ 70 у недоношенных новорожденных, что является фактором, усугубляющим повреждение незрелой легочной ткани [31].

Schmidt с соавт. (2014) проводили эксперимент по изучению способности различных групп белков в легких новорожденных овец реагировать на воспалительный процесс при хориоамнионите. Отмечено, что введение растворов липополисахаридов в амниотическую жидкость значительно повышало экспрессию провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-8), но никак не влияло на концентрацию БТШ-70 в альвеолярной ткани. В связи с чем можно предположить, что внутриутробное инфицирование не сопровождается выраженным ростом уровня белков теплового шока [32].

В эксперименте на животных изучалось участие БТШ в развитии одного из часто встречающегося у недоношенных детей заболевания — некротического энтероколита. Afrazi с соавт. (2012) в своем исследовании отметили, что у новорожденных мышат,



имеющих признаки некротического энтероколита, были значительно снижены уровни БТШ 70 по сравнению с контрольной группой здоровых особей. Также авторами отмечено, что экзогенное введение БТШ способствовало улучшению клинической картины некротического энтероколита и ускоряло сроки выздоровления у исследуемых мышат, что позволяет рассматривать возможность применения БТШ для лечения указанного состояния [33].

Заключая приведенный выше анализ литературных данных, можно говорить о больших перспективах использования определения БТШ в различных областях медицины в качестве диагностического маркера и лечебного субстрата. Ввиду наличия выраженных защитных функций шаперонов представляется интересным изучение их уровня в организме недоношенных новорожденных в ранний неонатальный период и характера взаимодействия с другими регулирующими системами. Это, на наш взгляд, создаст более полное представление о характере течения стрессовых реакций и их особенностях у новорожденных различного гестационного возраста.

Лоскутова Е.В.

<https://orcid.org/0000-0002-1818-3234>

Вахитов Х.М.

<https://orcid.org/0000-0001-9339-2354>

ЛИТЕРАТУРА

- Шахнович П.Г., Моргулис Б.А., Свистов А.С., Черкашин Д.В., Ухаботин А.С. Внеклеточный пул белка теплового шока в структуре сердечно-сосудистого континуума: биохимический маркер повреждения или новый модифицируемый фактор риска? // Новые Санкт-петербургские врачебные ведомости. — 2012. — № 4. — С. 78–81.
- Miller D.J., Fort P.E. Heat Shock Proteins Regulatory Role in Neurodevelopment // *Frontiers in neuroscience*. — 2018. — Vol. 12. — P. 1–15.
- Евдокимова О.В., Городецкая И.В. Влияние йодсодержащих тиреоидных гормонов на синтез белков теплового шока в головном мозге крыс при стрессе и адаптации // *Вестник ВГМУ*. — 2015. — № 14 (1). — С. 18–25.
- Козеко Л.Е. Белки теплового шока 90 кДа: разнообразие, структура и функции // *Цитология*. — 2010. — № 11. — С. 893–909.
- Чеботарева Н.В., Непринцева Н.В., Бобкова И.Н., Козловская Л.В. Исследование белка теплового шока молекулярной массой 70 кД в сыворотке крови и моче у больных хроническим гломерулонефритом // *Терапевтический архив*. — 2014. — № 6. — С. 18–23.
- Bakthisaran R., Tangirala Ch., Rao M. Small heat shock proteins: Role in cellular functions and pathology // *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) — Proteins and Proteomics*. — 2015. — Vol. 1854 (4). — P. 291–319.
- Zhang X.H., Wu H., Tang S., Li Q.N., Xu J., Zhang M. et al. Apoptosis in response to heat stress is positively associated with heat-shock protein 90 expression in chicken myocardial cells in vitro // *J Vet Sci*. — 2017. — Vol. 18 (2). — P. 129–140.
- Chen W., Feng P., Liu T., Jin D. Recent advances in machine learning methods for predicting heat shock proteins // *Curr Drug Metab*. — 2019. — Vol. 20 (3). — P. 224–228.
- Белан Д.В., Екимова И.В. Белки теплового шока при конформационных болезнях головного мозга // *Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова*. — 2019. — № 105 (12). — С. 1465–1485.
- Михайлова Т.В., Барышникова М.А., Бурова О.С., Морозова Л.Ф., Михайлова И.Н., Барышников А.Ю. Сравнение уровня экспрессии HSP70 на клеточных линиях меланомы // *Российский биотерапевтический журнал*. — 2010. — № 9 (1). — С. 43–47.
- Кудрявцев В.А., Хохлова А.В., Мосина В.А., Кабаков А.Е. Ингибирование активности белка теплового шока 90: подходы к селективной радиосенсибилизации опухолей // *Радиация и риск*. — 2016. — № 25 (2). — С. 57–66.
- Евдокимовская Ю.В., Скарга Ю.Ю., Снигирева А.В., Врублевская В.В., Моренков О.С. Секрция белков теплового шока опухолевыми клетками человека in vitro // *Международный научно-исследовательский журнал*. — 2013. — № 6. — С. 28–30.
- Черников В.А., Гороховец Н.В., Савватеева Л.В., Северин С.Е. Исследование процесса комплексообразования рекомбинантных HSP70 человека с опухолассоциированными пептидами // *Биомедицинская химия*. — 2012. — № 58 (6). — С. 651–661.
- Шахнович П.Г., Маргулис Б.А., Свистов А.С., Черкашин Д.В., Онохин К.В., Овчинников Ю.В., Фисун А.Я., Макиев Р.Г., Чумаков А.В., Рахимова О.Ю. Цитопротективная роль эндогенных белков теплового шока при лечении больных с острым коронарным синдромом // *Клиническая медицина*. — 2014. — № 7. — С. 37–41.
- Шевченко А.В., Голованова О.В., Коненков В.И., Воевода М.И., Максимов В.Н. Особенности полиморфизма HSP70-2 и HSP70-НОМ генов у пациентов с инфарктом миокарда в анамнезе // *Медицинская иммунология*. — 2011. — № 13 (1). — С. 87–92.
- Лямина Н.П., Карпова Э.С., Котельникова Е.В. Адаптация к гипоксии и ишемическое прекодиционирование: от фундаментальных исследований к клинической практике // *Клиническая медицина*. — 2014. — № 2. — С. 23–29.
- Цыбиков Н. Н., Баранов С. В., Кузник Б. И., Малевич Л. П., Исакова Н. В. Уровень белка теплового шока 70, цитокинов и аутоантител к ним в сыворотке крови, ротовой и зубодесневой жидкости при пародонтите // *Стоматология*. — 2014. — № 93 (1). — С. 16–18.
- Чеботарева Н.В., Непринцева Н.В., Бобкова И.Н., Козловская Л.В. Исследование протективных белков теплового шока в моче, сыворотке крови и ткани почки у больных с хроническим гломерулонефритом // *Нефрология*. — 2015. — № 19 (2). — С. 55–62.
- Елистратова И.В., Морозов С.Г., Захарова И.А. Экспрессия белков теплового шока HSP90 на нейтрофилах периферической крови больных атопическим дерматитом // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. — 2016. — № 19 (3). — С. 151–154.
- Цыбиков М.Н., Лиханов И.Д., Цепелев В.Л., Борщевский В.С., Кузник Б.И., Цыбиков Н.Н., Масло Е.Ю. Содержание антител к белкам теплового шока при неосложненном и осложненном течении острого аппендицита // *Вестник хирургии*. — 2012. — № 171 (5). — С. 37–40.
- Кабалык М.А., Гельцер Б.И., Осипов А.Л., Фадеев М.Ф. Белки теплового шока – участники патогенеза остеоартроза // *Казанский медицинский журнал*. — 2016. — № 97 (5). — С. 744–749.
- Кислицын Ю.В., Васютин К.А., Вожегова Н.П., Стражников М.Р. Изменение уровня белков теплового шока сыворотки крови у оперированных больных с дегенеративными заболеваниями позвоночника // *Вятский медицинский вестник*. — 2011. — № 3–4). — С. 6–8.
- Кабалык М.А. Клинико-патогенетическое значение белков теплового шока с массой 70 и 27 кДа при остеоартрите // *Научно-практическая ревматология*. — 2017. — № 55 (2). — С. 187–191.
- Судницына М.В., Гусев Н.Б. Малые белки теплового шока и диабет // *Вестник московского университета. Сер. 16 Биология*. — 2015. — № 2. — С. 24–30.
- Цыбиков Н.Н., Юдина Н.А. Содержание белка теплового шока-70 и аутоантител к нему у больных с открытоугольной глаукомой // *Сибирский медицинский журнал*. — 2012. — № 8. — С. 72–74.
- Гришкова М.В., Кутузова Н.М. Роль молекулярных шаперонов в развитии нейродегенеративных заболеваний // *Земский врач*. — 2013. — № 19 (2). — С. 26–28.
- Yung H.W., Atkinson D., Campion-Smith T., Olovsson M., Charnock-Jones D.S., Burton G.J. Differential activation of placental unfolded protein response pathways implies heterogeneity in causation of early- and late-onset pre-eclampsia // *J. Pathol*. — 2014. — Vol. 234 (2). — P. 262–276.
- Park M.R., Park J.Y., Kwon D.N., Cho S.G., Park C., Seo H.G. et al. Altered protein profiles in human umbilical cords with preterm and full-term delivery // *Electrophoresis*. — 2013. — Vol. 34 (4). — P. 493–500.
- Schwenkel G., Romero R., Slutsky R., Motomura K., Hsu C.D., Gomez-Lopez N. HSP70: an alarmin that does not induce high rates of preterm birth but does cause adverse neonatal outcomes // *J Matern Fetal Neonatal Med*. — 2020. — Vol. 6. — P. 1–9.
- Пруткина Е.В., Сепп А.В., Цыбиков Н.Н. Динамика синтеза белка теплового шока 70 в легких в зависимости от стадии экспериментального респираторного дистресс-синдрома // *Медицинская иммунология*. — 2013. — Vol. 15 (4). — P. 335–342.
- Tokuriki S., Igarashi A., Okuno T., Ohta G., Naiki H., Ohshima Y. Treatment with Geranylgeranylacetone Induces Heat Shock Protein 70 and Attenuates Neonatal Hyperoxic Lung Injury in a Model of Bronchopulmonary Dysplasia // *Lung*. — 2017. — Vol. 195 (4). — P. 469–476.
- Schmidt A.F., Kannan P.S., Kemp M.W., Kramer B.W., Newnham J.P., Jobe A.H. Intra-amniotic LPS modulates expression of antimicrobial peptides in the fetal sheep lung // *Pediatr Res*. — 2014. — Vol. 76 (5). — P. 441–447.
- Afrazi A., Sodhi C.P., Good M., Jia H., Siggers R., Yazji I. Intracellular heat shock protein-70 negatively regulates TLR4 signaling in the newborn intestinal epithelium // *J Immunol*. — 2012. — Vol. 188 (9). — P. 4543–4557.