

А. В. Борисов, А. Е. Семак, А. В. Чураков

РОЛЬ ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИИ В ПАТОГЕНЕЗЕ АТЕРОСКЛЕРОЗА И ИНФАРКТА МОЗГА

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

В мировой литературе постоянно возрастает количество данных, свидетельствующих о том, что некоторые инфекционные возбудители являются факторами, способствующими развитию атеросклероза и острой цереброваскулярной патологии. Существует ряд механизмов, с помощью которых хламидийная инфекция может привести к возникновению атеросклероза с последующим развитием инфаркта мозга.

Ключевые слова: факторы риска, инсульт, атеросклероз, инфаркт мозга, *Chlamydia pneumoniae*.

В мировой литературе постоянно возрастает количество данных, свидетельствующих о том, что некоторые инфекционные возбудители являются факторами, способствующими развитию атеросклероза и острой цереброваскулярной патологии (главным образом, ишемической). К ним относятся, в частности, хронический бронхит, стоматологические инфекции (главным образом, пародонтит), инфекция *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae*, ВИЧ-инфекция, а также герпетическая инфекция [5, 7, 25-27, 36, 43].

Первичная острая инфекция может повышать риск атеротромбоза путем индукции

воспалительного и иммунного ответа, причем, чем сильнее ответ – тем выше риск [46]. Существует также множество патогенетических механизмов, связывающих хроническую инфекцию с атеротромботическими событиями. Микробные патогены могут оказывать прямое влияние на атерогенез, попадая в сосудистую стенку; их перенос происходит, как правило, с помощью циркулирующих моноцитов.

Эти эффекты, вызванные непосредственным инфицированием клеток сосудов, включают в себя: 1) активацию пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, 2) ингибирование апоптоза с накоплением клеток внутри атеросклеротического очага, 3) повышение отложения холестерина и его эфиров в макрофагах и гладкомышечных клетках, 4) развитие дисфункции эндотелия, заключающейся в активизации процессов свертывания и нарушении выработки оксида азота, опосредующего вазодилатацию, 5) повышение экспрессии провоспалительных цитокинов, хемокинов, молекул адгезии и активных форм кислорода, 6) повышение активности металлопротеиназ, благодаря чему происходит разрыв бляшки [16].

Вместе с тем, существуют и опосредованные эффекты острой и хронической инфекции, независимые от микробной инвазии в сосудистую стенку. К ним можно отнести: 1) системную воспалительную реакцию, способствующую повреждению сосудистой стенки вследствие повышенной выработки цитокинов и протеаз и развитию прокоагулянтного статуса [4]; 2) иммуноопосредованные механизмы – например, молекулярную мимикрию, при которой происходят перекрестные реакции антител к бактериальным антигенам (в т.ч. белкам теплового шока) с аутоантигенами организма [45]; 3) повторяющиеся эпизоды бактериемии, например, при пародонтитах, вызывающие активацию тромбоцитов и

свертывающей системы крови [11]; 4) модификацию иных факторов риска атеросклероза/инсульта, например, изменение профиля липидов крови [5].

Еще одним механизмом, связывающим инфекцию с сосудистой патологией, является образование иммунных комплексов [1]. Роль иммунных комплексов в патогенезе сосудистых заболеваний и, в частности, атеросклероза, демонстрировалась неоднократно в экспериментах на животных. Было показано, что отложение иммунных комплексов в сосудистой стенке иммунизированных животных сопровождалось: 1) активацией системы комплемента и усиленной дегрануляцией базофилов, 2) повышенной пролиферацией гладкомышечных клеток и более активным синтезом глюкозаминогликанов и коллагеновых волокон, 3) инфильтрацией сосудистой стенки моноцитами и лимфоцитами, привлекаемыми в нее из системной циркуляции. Подтверждение роли иммунных комплексов в атерогенезе было получено и в исследованиях на людях [19, 20].

Показано, что нередко в составе циркулирующих иммунных комплексов можно обнаружить холестерин, хотя сами инфекционные агенты и синтезируемые ими токсины также могут являться триггерами усиленного образования иммунных комплексов. Так, например, присутствие в крови иммунных комплексов, содержащих хламидийный липополисахарид, неоднократно отмечалось у пациентов, перенесших острую ишемическую сердечно-сосудистую патологию [24].

Роль бактериальных инфекционных агентов в патогенезе атеросклероза активно обсуждается в течение последних десятилетий [35, 38]. Среди бактерий наибольшая роль в патогенезе атеросклероза и инсульта отводится *Chlamydia pneumoniae*, грам-негативному внутриклеточному патогену, широко распространенному по всему миру. В более чем 40 исследованиях различными методами (включая полимеразную цепную реакцию, иммуногистохимические методы и электронную микроскопию) *C. pneumoniae* обнаруживали в атеросклеротических бляшках коронарных и сонных артерий, в то время как в стенках неизмененных сосудов этот возбудитель обнаруживался реже, либо вовсе отсутствовал [21].

Необходимо заметить, что уровень различий по данному признаку между пораженными атеросклерозом и здоровыми сосудами широко варьировал в различных исследованиях [14, 22, 28], причем были и такие работы, в которых ассоциации между обнаружением хлами-

дийной инфекции и атеросклерозом обнаружено не было [34].

В некоторых исследованиях установлена ассоциация *S. pneumoniae* с наиболее тяжелым атеросклеротическим поражением, а также с тромбозом атеросклеротических бляшек. В ряде случаев было показано присутствие *S. pneumoniae* также в атеросклеротических бляшках внутримозговых артерий [44]. В части работ подтверждалась жизнеспособность выделенных из бляшек бактерий путем определения специфической мРНК [24] или культивирования патогена [8], другим авторам не удавалось выделить жизнеспособные микроорганизмы [44]. На сегодняшний день известно, что *S. pneumoniae* способна инфицировать эндотелиальные клетки, макрофаги и гладкомышечные клетки сосудистой стенки [24].

Как предполагается, *S. pneumoniae* может индуцировать проатерогенные и протромботические изменения сосудистой стенки, активируя экспрессию в инфицированных клетках транскрипционного фактора NF-κB [33]. Показано, что аспирин, широко применяемый для профилактики сосудистых нарушений, ингибирует индуцированную хламидиями активацию NF-κB, равно как и рост хламидий [41]. В атеросклеротических бляшках сонных артерий было показано присутствие *S. pneumoniae*-реактивных Т-лимфоцитов. Существует гипотеза о том, что кросс-реактивность Т-клеток на человеческий и хламидийный белки теплового шока-60 (heat shock protein, HSP-60) может играть роль в атерогенезе [9]. Кроме того, известно, что хламидийный HSP-60 индуцирует продукцию ФНО-α и матриксных металлопротеиназ макрофагами бляшек, что может способствовать разрыву стенки бляшки и последующему тромбозу, а также вызывает внутриклеточное окисление липопротеидов низкой плотности. Ряд клинических данных подтверждают, что присутствие *S. pneumoniae* в участках стеноза сонных артерий повышает риск тромбоза и инфаркта мозга (ИМ) [42], хотя не все результаты согласуются с этой гипотезой.

Обратившись к сероэпидемиологическим исследованиям, заметим, что большинство из них [17], хотя и не во всех [12], подтверждается наличие взаимосвязи между инфекцией *S. pneumoniae* в анамнезе и бессимптомным атеросклерозом сонных артерий, либо утолщением интимы-медии. В одном из проспективных клинических исследований была показана независимая ассоциация между серопозитивностью к *S. pneumoniae* и прогрессирующим увеличением толщины интимы-медии, а также ишемическими событиями, причем ассоциация эта особенно отчетливо проявлялась у пациентов с повышенным уровнем С-реактивного белка (СРБ) [11]. Ряд исследований по методу «случай-контроль» обнаруживали ассоциацию антихламидийных антител (в основном, IgA) с повышенным риском инсульта [15, 29], хотя в большом популяционном исследовании, где оценивался уровень только IgG-антител к *S. pneumoniae*, такая взаимосвязь не подтвердилась [23].

В двух проспективных исследованиях было показано, что серопозитивность к *S. pneumoniae* в некоторой степени предопределяет риск будущего инсульта/инфаркта миокарда [37], однако в двух других исследова-

ниях аналогичного дизайна были получены отрицательные результаты, причем в одном из них измерялись только уровни IgG-антител [5], а на результаты другого могла повлиять эпидемическая вспышка хламидийной инфекции [19, 20]. В 2006 году Corrado E. et al. (2006) было проведено проспективное исследование, в котором у пациентов с начальными стадиями атеросклероза сонных артерий методом мультивариантного анализа оценивалась прогностическая роль традиционных ФР, маркеров воспаления и инфекций для оценки риска острой цереброваскулярной патологии. Исследователи обнаружили, что серопозитивность к *S. pneumoniae*, высокие уровни фибриногена и СРБ, а также общая инфекционная нагрузка являются предикторами инфаркта миокарда и другой острой сердечно-сосудистой патологии [13].

В ряде исследований роль *S. pneumoniae* в патогенезе инсульта оценивалась по обнаружению самого возбудителя в кровяном русле. Так, имеются данные о том, что у пациентов, перенесших инсульт, антиген *S. pneumoniae* в составе циркулирующих иммунных комплексов обнаруживается достоверно чаще, чем у лиц, не имеющих инсультов/инфарктов миокарда в анамнезе [40]. Сообщается также о более частом обнаружении ДНК *S. pneumoniae* в циркулирующих лейкоцитах у пациентов с каротидным стенозом по сравнению с контрольной группой [18].

До сих пор остается неясным, какой способ исследования – серологический, либо выявление антигенов возбудителя – в большей степени коррелирует с обнаружением патогена внутри атеросклеротических бляшек (последний критерий является «золотым стандартом», однако сложен в исполнении и неприменим к рутинной практике). Кроме того, и тот, и другой способ, устанавливая наличие ассоциации, не могут помочь в понимании причинно-следственной связи между присутствием в организме (в стенках сосудов) инфекции и развитием атеросклеротических изменений.

В установлении этиопатогенетической роли хламидийной инфекции при атеросклерозе/инсульте на помощь приходят исследования на животных. Так, например, сообщается о том, что интраназальное введение *S. pneumoniae* мышам инициирует развитие изменений в стенках сосудов, сходных с таковыми при начальных стадиях атеросклероза [31]. У животных, предрасположенных к развитию атеросклероза вследствие применения специфической диеты или генетических факторов, инфицирование *S. pneumoniae* ускоряет атерогенез, причем данный эффект блокируется применением антибиотиков [32].

В клиническом ретроспективном исследовании показано, что употребление антибиотиков с антихламидийной активностью в спектре действия уменьшает частоту встречаемости инфаркта миокарда, хотя другое аналогичное исследование подобной взаимосвязи не подтвердило [30]. Также по данным трех небольших проспективных исследований сообщается об уменьшении риска острых коронарных событий при применении антибиотиков [39]. Длительность антибиотикотерапии также может иметь значение. Так, в одном из исследований терапия в течение 1 месяца снижала риск инфаркта

в течение 30 дней после ее окончания. По результатам других исследований, трехмесячный курс антибиотиков снижал риск коронарных событий на период до 18 мес. [10]. По данным ПЦР-исследований ткани интимы и атеросклеротических бляшек, полученной при каротидной эндартерэктомии, антибиотикотерапия достоверно снижает количество *S. pneumoniae* в пораженной сосудистой стенке сонной артерии [31]. Вместе с тем, хламидийная инфекция циркулирующих моноцитов оказалась рефрактерной к антибиотикам при стандартном курсе лечения [28].

Результаты собственных исследований показали, что у пациентов с ИМ отмечалось существенное повышение уровня антител к *S. pneumoniae* [2, 3, 6]. В экспериментальной группе антитела к данному инфекционному возбудителю были выявлены у 41 (78,0%) пациента с острыми нарушениями мозгового кровообращения (ОНМК), что было статистически достоверно чаще, чем у лиц контрольной группы ($p < 0,05$). Среди пациентов с ИМ с умеренным или высоким уровнем иммуноглобулинов в большинстве случаев отмечался атеротромботический подтип инсульта-81,6% случаев, у 7,5% пациентов наблюдался лакунарный, а у 5,7%-кардиоэмболический ИМ, у 5,2% больных патогенетический вариант не был достоверно установлен.

Следует отметить, что наиболее высокие показатели титра антител к *Chlamydia pneumoniae* были зафиксированы в первые 24 ч от начала ОНМК. Наблюдались отличия в уровне антител к *Chlamydia pneumoniae* у больных разного возраста. Достоверно чаще повышение антител к этому микроорганизму отмечалось среди лиц молодого и среднего возраста, чем у больных пожилого возраста ($p < 0,05$), что объясняется, вероятно, большей активностью иммунного ответа среди пациентов этих возрастных групп.

Таким образом, существует ряд механизмов, с помощью которых хламидийная инфекция может привести к возникновению атеросклероза с последующим развитием острой цереброваскулярной патологии. К ним относятся как непосредственное инфицирование сосудистой стенки, так и опосредованное воздействие: системная воспалительная реакция, изменения в иммунного статуса, модификация других факторов риска инсульта. Результаты большинства исследований подтверждают роль *Chlamydia pneumoniae* в патогенезе атеросклероза и ИМ. Однако до настоящего времени остается не решенным вопрос насколько велико значение *S. pneumoniae* и других инфекционных возбудителей как ФР инсульта по сравнению с уже известными факторами (артериальная гипертензия, атеросклероз и др.), а также должны ли использоваться в терапии инсульта препараты, действующие на эти инфекционные агенты и связанные с ними иммуно-воспалительные процессы.

Литература

1. Аракелян, А. А., Бояджян А. С., Петрек М. Роль цитокинов при ишемическом инсульте // Клиническая медицина: Научно-практический журнал. – 2005. – Т. 83., № 10. – С. 22 – 24.
2. Борисов, А. В., Семак А. Е., Мотузова Я. М. Уровень С-реактивного белка у пациентов с инсультом // Медицинский журнал: рецензируемый научно-практический журнал. – 2006. – № 2. – С. 25 – 27.
3. Борисов, А. В., Семак А. Е., Мотузова Я. М., Лурье Т. В. С-

реактивный белок как фактор риска инсульта // Сборник тезисов XI Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Молодые ученые в медицине». – Казань, 2006. – С.38.

4. Жданов, Г. Н., Герасимова М.М. Динамика содержания интерлейкина-1 α в сыворотке крови больных с ишемическим инсультом // Материалы Всероссийской конференции посвященной 80 – летию профессора Е. И. Бабиченко. – Саратов, 2004. – С. 136 – 138.

5. Линдсберг, П. Дж., Грау А. Дж. Инфекционно-воспалительные процессы как факторы риска развития ишемического инсульта // Stroke: Российское издание: Научно-практический медицинский журнал. – 2004. – № 5. – С. 77 – 92.

6. Семак, А. Е., Борисов А. В., Карнацевич Ю. С., Петрович И. А., Цитович Н. О. Инфекции как фактор риска мозговых инсультов // Материалы съезда неврологов и нейрохирургов Республики Беларусь – Минск, 2003. – С. 57 – 59.

7. Alexandri, N. M., Tavernarakis A., Potagas C. Ischemic stroke and herpes simplex virus type-1 associated meningoencephalitis // Rev. Neurol. (Paris). – 2004. – Vol. 160. – P. 579 – 581.

8. Apfalter, P., Loidl M., Nadrchal R. Isolation and continuous growth of *Chlamydia pneumoniae* from arterectomy specimens // Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 19. – P. 305 – 308.

9. Ausiello, C. M., Palazzo R., Spensieri F., Cassone A. 60-kDa heat shock protein of *Chlamydia pneumoniae* is a target of T-cell immune response // J. Biol. Regul. Homeost. Agents. – 2005. – Vol. 19. № 3 – 4. – P. 136 – 140.

10. Blum, A., Khazim K., Merei M. The stroke trial – can we predict clinical outcome of patients with ischemic stroke by measuring soluble cell adhesion molecules (CAM)? // Eur. Cytokine Netw. – 2006. – Vol. 17., № 4. – P. 295 – 298.

11. Cabala, A., Chomyszyn-Gajewska M., Drozd W. The impact of periodontal infection on systemic inflammatory process and atherosclerosis // Przegl. Lek. – 2006. – Vol. 63., № 8. – P. 681 – 684.

12. Coles, K. A., Plant A. J., Riley T. V. Lack of association between seropositivity to *Chlamydia pneumoniae* and carotid atherosclerosis // Am. J. Cardiol. – 1999. – Vol. 84. – P. 825 – 828.

13. Corrado, E., Rizzo M., Tantillo R. Markers of inflammation and infection influence the outcome of patients with baseline asymptomatic carotid lesions: a 5-year follow-up study // Stroke. – 2006. – Vol. 37., № 2. – P. 482 – 486.

14. Dobrilovic, N., Vadlamani L., Meyer M. *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerotic carotid artery plaques: high prevalence among heavy smokers // Am. Surg. – 2001. – Vol. 67. – P. 589 – 593.

15. Elkind, M. S., Cole J. W. Do common infections cause stroke? // Semin. Neurol. – 2006. – Vol. 26., № 1. – P. 88 – 99.

16. Epstein, S. E., Zhou Y. F., Zhu J. Infection and atherosclerosis: emerging mechanistic paradigms // Circulation. – 1999. – Vol. 100. – P. e20 – e28.

17. Espinola – Klein, C., Rupprecht H. J., Blankenberg S. Impact of infectious burden on extent and long – term prognosis of atherosclerosis // Circulation. – 2002. – Vol. 105. – P. 15 – 21.

18. Gieffers, J., Fullgraf H., Jahn J. *Chlamydia pneumoniae* infection circulating human monocytes is refractory to antibiotic treatment // Circulation. – 2001. – Vol. 103. – P. 351 – 356.

19. Glader, C. A., Boman J., Saikku P. The proatherogenic properties of lipoprotein(a) may be enhanced through the formation of circulating immune complexes containing *Chlamydia pneumoniae* – specific IgG antibodies // Eur. Heart. J. – 2000. – Vol. 21. – P. 639 – 646.

20. Glader, C. A., Stegmayr B., Boman J. *Chlamydia pneumoniae* antibodies and high lipoprotein(a) levels do not predict ischemic cerebral infarctions: results from a nested case control study in Northern Sweden // Stroke. – 1999. – Vol. 30. – P. 2013 – 2018.

21. Grayston, J. T. Background and current knowledge of *Chlamydia pneumoniae* and atherosclerosis // J. Infect. Dis. – 2000. – Vol. 181. – P. S402 – S410.

22. Guech – Ongey, M., Brenner H., Twardella D. Role of cytomegalovirus sero-status in the development of secondary cardiovascular

☆ **Обзоры и лекции**

- events in patients with coronary heart disease under special consideration of diabetes // *Int. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 111., № 1. – P. 98 – 103.
23. *Heuschmann, P. U., Neureiter D., Gesslein M.* Association between infection with *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* and risk of ischemic stroke subtypes: results from a population-based case-control study // *Stroke.* – 2001. – Vol. 32. – P. 2253 – 2258.
24. *Johnston, S. C., Messina L. M., Browner W. S.* C-reactive protein levels and viable *Chlamydia pneumoniae* in carotid artery atherosclerosis // *Stroke.* – 2001. – Vol. 32. – P. 2748 – 2752.
25. *Kiechl, S., Egger G., Mayr M.* Chronic infections and the risk of carotid atherosclerosis: prospective results from a large population study // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 1064 – 1070.
26. *Kis, Z., Sas K., Gyulai Z., Tresó B.* Chronic infections and genetic factors in the development of ischemic stroke // *New. Microbiol.* – 2007. – Vol. 30., № 3. – P. 213 – 220.
27. *Kowalski, M., Pawlik M., Konturek J.W.* *Helicobacter pylori* infection in coronary artery disease // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 57., Suppl 3. – P. 101 – 111.
28. *LaBiche, R., Koziol D., Quinn T. C.* Presence of *Chlamydia pneumoniae* in human symptomatic and asymptomatic carotid atherosclerotic plaque // *Stroke.* – 2001. – Vol. 32. – P. 855 – 860.
29. *Madre, J. G., Garcia J. L., Gonzalez R. C.* Association between seropositivity to *Chlamydia pneumoniae* and acute ischaemic stroke // *Eur. J. Neurol.* – 2002. – Vol. 9. – P. 303 – 306.
30. *Meier, C. R., Derby L. E., Jick S. S.* Antibiotics and risk of subsequent first-time acute myocardial infarction // *JAMA.* – 1999. – Vol. 281. – P. 427 – 431.
31. *Melissano, G., Blasi F., Esposito G.* *Chlamydia pneumoniae* eradication from carotid plaques: results of an open, randomized study // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 1999. – Vol. 18. – P. 355 – 359.
32. *Moazed, T. C., Campbell L. A., Rosenfeld M. E.* *Chlamydia pneumoniae* infection accelerates the progression of atherosclerosis in apolipoprotein (Apo E)-deficient mice // *J. Infect. Dis.* – 1999. – Vol. 180. – P. 238 – 241.
33. *Ngeh, J., Anand V., Gupta S.* *Chlamydia pneumoniae* and atherosclerosis – what we know and what we don't // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2002. – Vol. 8., № 1. – P. 2 – 13.
34. *Ong, G. M., Coyle P. V., Barros D'Sa A. A.* Non-detection of *Chlamydia* species in carotid atheroma using gene primers by nested PCR in a population with a high prevalence of *Chlamydia pneumoniae* antibody // *BMC Infect. Dis.* – 2001. – Vol. 1 – P. 12.
35. *Ouchi, K., Fujii B., Kudo S., et al.* *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerotic and nonatherosclerotic tissue // *J. Infect. Dis.* – 2000. – Vol. 181., suppl 3. – P. S441 – S443.
36. *Prasad, A., Zhu J., Halcox J. P.* Predisposition to atherosclerosis by infections: role of endothelial dysfunction // *Circulation.* – 2002. – Vol. 106. – P. 164 – 166.
37. *Romero – Corral, A., Sierra-Johnson J., Lopez-Jimenez F.* Relationships between leptin and C-reactive protein with cardiovascular disease in the adult general population // *Nat. Clin. Pract. Cardiovasc. Med.* – 2008. – Apr 22. [Epub ahead of print]
38. *Sander, D., Winbeck K., Klingelhofer J.* Enhanced progression of early carotid atherosclerosis is related to *Chlamydia pneumoniae* (Taiwan acute respiratory) seropositivity // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 1390-1395.
39. *Sinisalo, J., Mattila K., Valtonen V.* Effect of 3 months of antimicrobial treatment with clarithromycin in acute non-Q-wave coronary syndrome // *Circulation.* – 2002. – Vol. 105. – P. 1555 – 1560.
40. *Tarnacka, B., Gromadzka G., Czlonkowska A.* Increased circulating immune complexes in acute stroke: the triggering role of *Chlamydia pneumoniae* and cytomegalovirus // *Stroke.* – 2002. – Vol. 33. – P. 936 – 940.
41. *Tiran, A., Gruber H. J., Graier W. F.* Aspirin inhibits *Chlamydia pneumoniae*-induced nuclear factor- κ B activation, cytokine expression, and bacterial development in human endothelial cells // *Thromb. Vasc. Biol.* – 2002. – Vol. 22. – P. 1075 – 1080.
42. *Vainas, T., Kurvers A. J. M., Mess W. H.* *Chlamydia pneumoniae* serology is associated with thrombosis-related but not with plaque-related microembolization during carotid endarterectomy // *Stroke.* – 2002. – Vol. 33. – P. 1249 – 1254.
43. *Valassina, M., Miglorini L., Sansoni A.* Search for *Chlamydia pneumoniae* genes and their expression in atherosclerotic plaques of carotid arteries // *J. Med. Microbiol.* – 2001. – Vol. 50. – P. 228 – 232.
44. *Virok, D., Kis Z., Karai L.* *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerotic middle cerebral artery // *Stroke.* – 2001. – Vol. 32. – P. 1973 – 1976.
45. *Xu, Q., Schett G., Perschinka H.* Serum soluble hea shock protein 60 is elevated in subjects with atherosclerosis in a general population // *Circulation.* – 2000. – Vol. 102. – P. 14 – 20.
46. *Zhu, Y. C., Cui L. Y., Hua B. L.* Correlation between fibrinogen level and cerebral infarction // *Chin. Med. Sci. J.* – 2006. – Vol. 21., № 3. – P. 167 – 170.