

УДК 616.831-005.4-03:616.24

## ВЛИЯНИЕ ГЛИБЕНКЛАМИДА НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ЛЕГКИХ ПРИ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Ю.Х.-М. Шидиков, Г.И. Горохова, О.В. Волкович, С.С. Сатиев, Д.З. Жанузакоев

Проведено исследование глибенкламида, внедренного с 2001 г. в неврологическую практику с целью профилактики отека мозга при лечении сахарного диабета 2-го типа. Отмечено, что внепанкреатические и внемозговые действия глибенкламида слабо исследованы, также известно, что результаты лечения и исход церебральных нарушений зависят не только от характера и тяжести повреждения мозга, но и от реперкуссивных изменений внутренних органов, в частности такого шокового органа, как легкие. Мишенью глибенкламида являются АТФ-зависимые калиевые каналы гладких мышц сосудов, состоящих из субъединиц, формирующих калиевый канал Kir 6.1 и рецептора сульфонилмочевины SUR 2B. Глибенкламид модифицирует структуру и функцию этих каналов, благотворно влияет на ремоделирование гистофизиологии кровеносного русла, воздухоносных путей и респираторного аппарата легких при ишемии головного мозга. Приведены данные исследования действия глибенкламида на ремоделирование легких при ишемии головного мозга.

*Ключевые слова:* ишемия головного мозга; глибенкламид; воздухоносные пути; кровеносные сосуды; паренхима легких.

---

## БАШ МЭЭНИН ИШЕМИЯСЫНДА ӨПКӨНҮ РЕМОДЕЛДӨӨГӨ ГЛИБЕНКЛАМИДДИН ТИЙГИЗГЕН ТААСИРИ

Ю.Х.-М. Шидиков, Г.И. Горохова, О.В. Волкович, С.С. Сатиев, Д.З. Жанузакоев

Бул макалада экинчи типтеги кант диабетин дарылоодо мээнин шишип кетүүсүн алдын алуу максатында, 2001-жылдан тартып неврологиялык практикага киргизилген глибенкламидке изилдөө жүргүзүлдү. Глибенкламиддин панкреатиттен жана мээден тышкары таасири кеңири изилдөөгө алынган эмес, церебралдык бузулууларды дарылоонун натыйжасы мээни жабыркашынын мүнөзү жана оордугу менен гана аныкталбастан, ошондой эле ички органдардагы өзгөрүүлөрдөн, тактап айтканда өпкөдөгү өзгөрүүлөрдөн көз каранды болот. Глибенкламиддин негизи бутасы АТФ – калий каналын Kir 6.1 жана сульфонилмочевинаны SUR 2B түзүүчү суббирдиктерден турган кан-тамырлардын жылмакай булчуңдарынын көз каранды болгон калий каналдары эсептелет. Глибенкламид бул каналдардын түзүмүн жана функциясын модифициялайт, мээнин ишемиясында өпкөнүн кан-тамырларынын гистофизиологиясын, аба өтүүчү жолдорун жана респиратордук аппаратын ремоделдөөгө жагымдуу таасирин тийгизет. Бул макалада мээнин ишемиясында өпкөнү ремоделдөөдө глибенкламиддин тийгизген таасири изилдөөгө алынды.

*Түйүндүү сөздөр:* мээнин ишемиясы; глибенкламид; аба өтүүчү жолдор; кан-тамырлар; өпкөнүн паренхимасы.

---

## INFLUENCE OF GLIBENCLAMIDE ON REMODELING OF LUNGS AT BRAIN ISCHEMIA

Yu.H.-M. Shidakov, G.I. Gorokhova, O.V. Volkovich, S.S. Satiev, D.Z. Zhanuzakov

The research of glibenclamide introduced since 2001 in neurologic practice for the purpose of prevention of wet brain at treatment of a diabetes mellitus of the 2nd type is conducted. It is noted that extra pancreatic and extra brain effects of glibenclamide are poorly investigated, it is also known that results of treatment and the result of cerebral disturbances depend not only on character and weight in injury of brain, but also from the repercussive changes of internals, in particular such shock body as lungs. A target of glibenclamide are ATP-dependent potassium channels of unstriated muscles of the vessels consisting of subunits, forming potassium channel of Kir 6.1 and a receptor of SUR 2B sulphonylurea. Glibenclamide modifies structure and function of these channels, well influences remodeling of the histophysiology of the circulatory course, pneumatic ways and the respiratory device of lungs at brain ischemia. These researches of effect of glibenclamide on remodeling of lungs at brain ischemia are given.

*Keywords:* brain ischemia; glibenclamide; pneumatic ways; blood vessels; parenchyma of lungs.

Глибенкламид – с 1969 г. «золотой стандарт» в лечении сахарного диабета 2-го типа. С 2001 г. он внедрен в неврологическую практику с целью профилактики отека мозга при его ишемии и черепно-мозговой травме (ЧМТ) [1, 2]. Механизм действия препарата в этих случаях хорошо изучен на молекулярном уровне [3]. В то же время внепанкреатические и внеозговые действия глибенкламида остаются слабо исследованными. Между тем клиника, результаты лечения и исход церебральных нарушений зависят не только от характера и тяжести повреждения мозга, но и от реперкуссивных изменений внутренних органов, в частности такого шокового органа, как легкие.

**Целью** настоящего сообщения является изменение результатов исследования действия глибенкламида на ремоделирование легких при ишемии головного мозга (ИГМ).

**Материал и методы.** Работа выполнена на белых беспородных крысах-самцах массой  $m = 250\text{--}270$  г, которые составили 2 группы: первая – с ИГМ без применения глибенкламида; вторая – с ИГМ с его применением. ИГМ моделировалась двусторонней окклюзией общих сонных артерий, а глибенкламид вводился в дозе  $10 \text{ мкг/кг per os}$ . Через трое суток после моделирования ИГМ крысы выводили из опыта. Кровеносные сосуды инъецировались черной тушью на 10%-м нейтральном формалине в разведении 1:4. После макроскопического обследования проводился забор материала для изготовления гистологических срезов, которые окрашивались гематоксилин-эозином и по Ван-Гизону. Препараты изучались под световым микроскопом Olympus BX40 с одновременной серийной фотосъемкой и протоколированием.

#### Результаты и обсуждение

**Гистофизиология здоровых легких.** К внутрилегочным воздухоносным путям относятся крупные, средние бронхи и терминальные бронхиолы. Крупные бронхи снабжены пластинками гиалинового хряща; мышечной пластинкой, состоящей из двух спиралевидных лент гладкомышечных клеток; слизистой оболочкой, содержащей белково-слизистые железы и покрытой многоядерным реснитчатым призматическим эпителием [4]. В эпителии различают несколько типов клеток:

- 1) базальные – наименее дифференцированные и активно делящиеся митотически;
- 2) вставочные, или переходные, имеющие признаки секреторных или реснитчатых клеток;
- 3) бокаловидные, реснитчатые и «щеточные» клетки [5] (рисунок 1).

Средние бронхи наделены всего лишь островками эластического хряща и мышечной пластинкой, состоящей из двух спиралевидно

ориентированных лент гладкомышечных клеток. Многорядный реснитчатый призматический эпителий содержит реснитчатые и бокаловидные клетки.

Мелкие бронхи теряют хрящевые структуры белково-слизистых желез и содержат очень мало бокаловидных клеток. В качестве опорной структуры выступают пучки гладкомышечных клеток, покрытые однослойным двухрядным призматическим либо кубическим эпителием (рисунок 2).

Таким образом, на гистологических препаратах основным отличием бронхов разной генерации выступает опорный скелет, тогда как остальные структуры различаются слабо. Крупные и средние бронхи наделены белково-слизистыми железами, которые в последующих генерациях отсутствуют.

Терминальные бронхиолы (диаметр менее 0,5 мм) снабжены пучками гладкомышечных клеток, покрыты однослойным кубическим эпителием.

Респираторный отдел легких состоит из респираторных бронхиол, альвеолярных ходов и альвеол. Респираторные бронхиолы содержат лишь отдельные пучки гладкомышечных волокон, покрыты одним слоем кубического эпителия, а в стенке появляются альвеолы. Альвеолярные ходы покрыты однослойным плоским эпителием и содержат большое количество альвеол, пневмоциты I и II типов, пылевые клетки.

Наконец, альвеолы покрыты однослойным плоским эпителием, как и альвеолярные ходы, наделены пневмоцитами I и II типов и пылевыми клетками [4].

Кроме альвеолярных клеток в межальвеолярных перегородках залегают эндотелиоциты кровеносных капилляров, фибробласты, гистиоциты, тучные клетки, соединительно-тканые элементы, мигрирующие клетки крови.

Таким образом, все бронхи, начиная с главных и кончая конечными бронхиолами, составляют единое бронхиальное дерево, служащее для проведения струи воздуха при вдохе и выдохе. Дыхательные бронхиолы, альвеолярные ходы и альвеолярные мешочки с альвеолами составляют единое альвеолярное дерево, или дыхательную паренхиму легкого. Эти структуры, происходящие из одной конечной бронхиолы, образуют функционально-анатомическую единицу – ацинус. Альвеолярные ходы и мешочки, относящиеся к одной дыхательной бронхиоле последнего порядка, составляют первичную дольку легкого.

Итак, легкие состоят из долей, доли – из сегментов, сегменты – из долек, дольки – из ацинусов. Каждое подразделение легких включает соответствующие пути вентиляции и циркуляции.

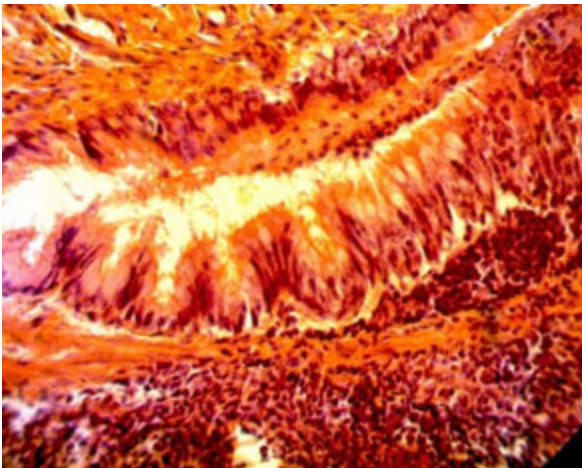


Рисунок (микрофото) 1 – Поперечный срез среднего внутрилегочного бронха. Заливка в парафин,  $\times 400$ . Слизистая оболочка представлена многорядным призматическим реснитчатым эпителием. Собственная пластинка слизистой оболочки окружена двумя слоями гладкомышечных клеток

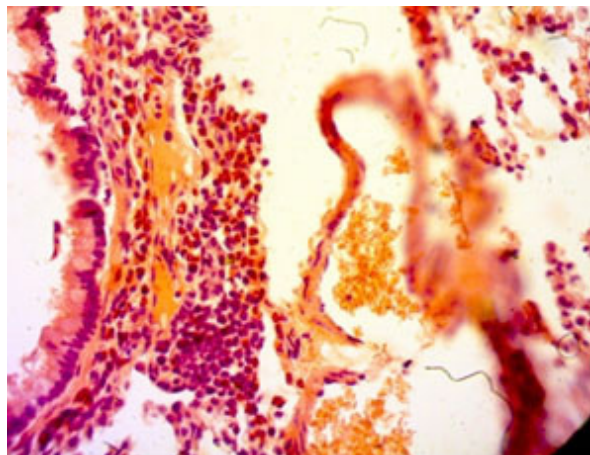


Рисунок (микрофото) 2 – Поперечный срез мелкого бронха. Заливка в парафин,  $\times 400$ . Просвет бронха выстлан однорядным кубическим эпителием. Снаружи она окружена пучками гладкомышечных клеток

Объем циркулирующей крови (ОЦК) у крысы в мл составляет 7–8 % массы тела в граммах. Следовательно, ОЦК у крыс весом 230–280 г, которые были задействованы в наших экспериментах, составляет около 18–22 мл и вся эта кровь в течение минуты протекает через легкие, весом в среднем 2 г. Иначе говоря, количество крови, протекающее через легкие в 7–8 раз превышает их собственный вес. Такое возможно только при наличии определенных особенностей сосудов малого круга кровообращения [6].

Принято выделять три типа артерий: крупные (эластические), средние (мышечные) и артериолы. На практике идентифицировать артериальное русло малого круга кровообращения по этому принципу довольно сложно. Поэтому еще в прошлом веке было предложено [7] «классифицировать артерии легких не по их диаметру, а по уровню деления бронхиального дерева, которые сопровождают ветви легочной артерии. К мышечным артериям легких относятся артерии уровня терминальных и респираторных бронхиол», следовательно, мышечные артерии располагаются на границе между бронхиальным и альвеолярным деревьями, а до этого уровня кровь течет по артериям эластического и эласто-мышечного типа.

Сопоставив строение стенки бронхов и идущих с ними в паре артерий, нетрудно установить: артерии мышечного типа сопровождают дыхательные пути, опорные структуры, которых построены из пучков гладкомышечных клеток (рисунок 3).

По данным [7], «на уровне третьего порядка респираторных бронхов или дистальных (отмечается индивидуальная вариабельность) они переходят в артериолы. Соответственно этому в стенках бронхиол также преобладают мышечные клетки, способные значительно менять просвет бронхиол. Сокращение их всегда сопровождается сокращением ветвей легочной артерии, гипертрофия последних – гипертрофией гладкомышечных клеток бронхиол». Автор подчеркивает еще одну важную особенность, которая относится к строению, где располагаются бронхи и ветви легочной артерии эластического или эласто-мышечного типа и бронхиолы, идущие в паре с ветвями мышечного типа, а также артериолами. Строма, в которой лежат эти отделы, также различна. В проводящем отделе преобладают коллагеновые волокна, в респираторном – ретикулярные. Стенка альвеол также представлена в основном ретикулярной стромой, включающей эластические волокна и небольшое количество коллагеновых».

Таким образом, ветви легочной артерии и соответствующие им генерации бронхиального дерева обеспечивают респираторный отдел легких необходимым объемом воздуха и потоком крови.

Бронхи и паренхима легких снабжаются артериальной кровью бронхиальными артериями, отходящими от вогнутой стороны дуги аорты, задних межреберных и подключичных артерий. Бронхиальные артерии отличаются от легочных более выраженным разнообразием строения в зависимости



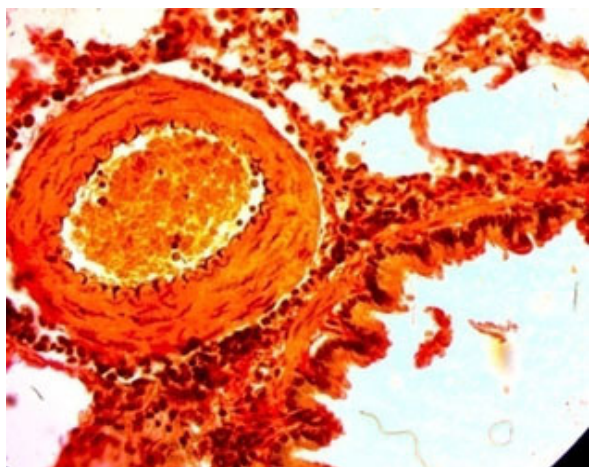


Рисунок (микрофото) 3 – Поперечный срез бронхиальной артерии мышечного типа сопровождает бронх, опорная структура которой построена из пучков гладкомышечных клеток. Заливка в парафин, × 400

от их отношения к различным генерациям бронхиального дерева. Бронхиальные артерии, не имеющие тесного контакта с бронхами, имеют округлую конфигурацию; а стенка – типичное для артерий мышечного типа строение.

Наружная оболочка бронхиальных артерий представлена рыхлой волокнистой соединительной тканью, содержащей эластические, коллагеновые волокна, незначительное количество гладкомышечных клеток и сосудов.

Средняя оболочка состоит из нескольких слоев гладкомышечных клеток, расположенных циркулярно или по спирали. Здесь проходит незначительное количество ретикулярных, коллагеновых и эластических волокон.

Внутренняя оболочка выстлана эндотелиоцитами, выпячивающимися в просвет сосуда. Эндотелиоциты лежат на базальной мембране, под которой имеется рыхлая волокнистая соединительная ткань.

По обе стороны мышечной оболочки располагаются внутренняя (лучше развитая) и наружная (развитая хуже) эластичные мембраны.

В просвете сосудов всегда содержится достаточное количество крови.

Бронхиальные артерии, расположенные вблизи бронхов, теряют свою округлость, приобретают самые разные очертания, а также разное вдоль периметра строение сосудистой стенки. Обычно на стороне, прилежащей к бронху, стенка сосуда толще, чем на противоположной. Здесь наряду с гладкомышечными клетками, хорошо просматриваются эластический каркас и продольные мышечные волокна.

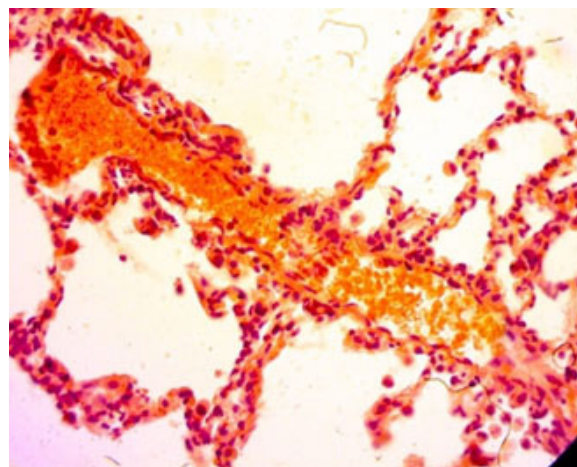


Рисунок (микрофото) 4 – Поперечный срез легочной вены и продольный срез впадающей в нее ветви. Заливка в парафин, × 400

Рядом с мелкими бронхами и терминальными бронхиолами встречаются бронхиальные артерии замыкающего типа, которым отводится роль регулятора кровотока.

Отток крови из легких, как и артериальный приток, реализуется по венам большого и малого кругов кровообращения. Из капиллярной сети, образованной ветвями бронхиальных артерий, формируются бронхиальные вены, которые впадают в парную, полунепарную и легочные вены. Следовательно, легочные и бронхиальные вены имеют между собой развитую сеть анастомозов.

Сосудистая стенка внутриорганных вен легких богата продольно и циркулярно распределенными гладкомышечными слоями, а также эластическим каркасом (рисунок 4).

Бронхи разного порядка отличаются не только структурной организацией, но и характером физиологической регенерации. «В эпителии трахеи, крупных и средних бронхов митозы обнаруживаются только исключительно в базальных клетках» [5]. В эпителии мелких бронхов бокаловидных клеток мало, и митозы обнаруживаются уже в дифференцированных клетках.

Изложенное дает основание полагать, что ремоделирование бронхов разного порядка при ИГМ будет неравнозначным.

**Ремоделирование гистофизиологии легких при ИГМ.** «В легких имеется шесть трубчатых систем: бронхи, легочные артерии и вены, бронхиальные артерии и вены, лимфатические сосуды» [8]. Все они при ИГМ подвергаются ремоделированию,

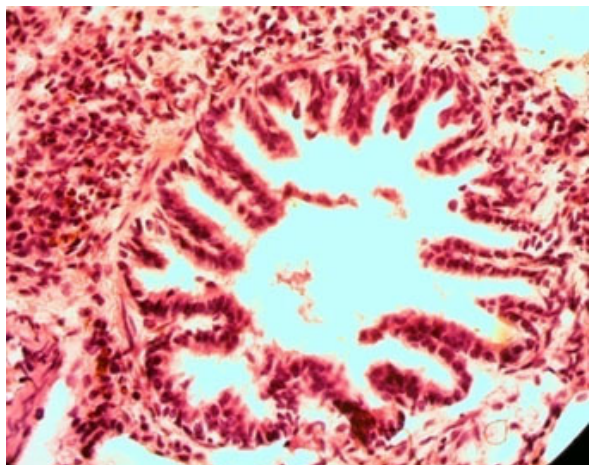


Рисунок (микрофото) 5 – Поперечный срез мелкого бронха крысы с ишемией головного мозга. Слизистая оболочка представлена одно- и двухрядным эпителием, характеризуется складками, частоколом, выступающим в просвет бронха. В просвете бронха располагаются оторгнутые клетки эпителия. Заливка в парафин,  $\times 400$

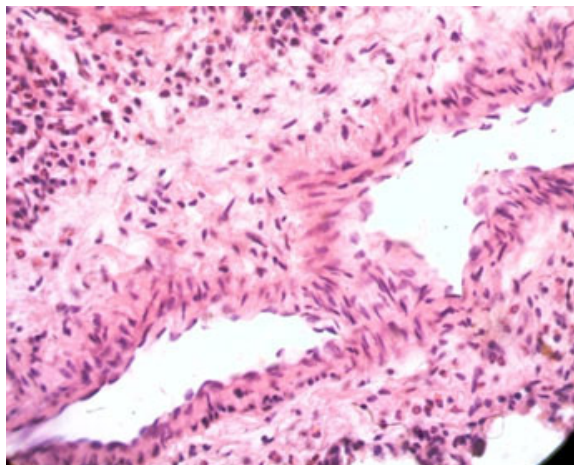


Рисунок (микрофото) 6 – Продольный срез легочной артерии мышечного типа. Просвет артерии перекрыт перемычкой. Заливка в парафин,  $\times 400$

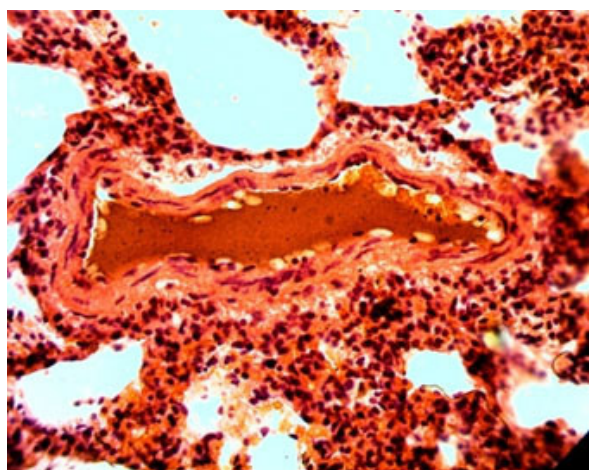


Рисунок (микрофото) 7 – Поперечный срез деформированной легочной артерии с гравитационно-рассеянной кровью в просвете и выраженной паравазальной инфильтрацией. Заливка в парафин,  $\times 400$

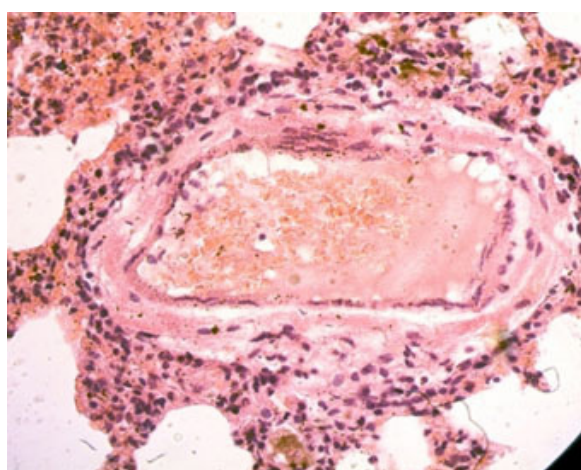


Рисунок (микрофото) 8 – Поперечный срез легочной артерии в состоянии дистонии сосудистой стенки с участками нарушения эндотелия и сгустком агглютинированной крови в просвете. Заливка в парафин,  $\times 400$



степень, которой зависит от их структурной организации и функциональной специализации.

В крупных и средних бронхах установлены отечность мышечной пластинки, фиброзной стромы, активация секреторной функции белково-слизистых желез и бокаловидных клеток, уплотнение щеточной каемки слизистой оболочки. В отдельных экземплярах наблюдается отторжение и выпадение участков эпителия в просвет бронха.

В мелких бронхах выявляется деформация, иногда и разрывы пучков гладкомышечных волокон. Слизистая, состоящая из однослойного двухрядного призматического либо однослойного кубического эпителия, характеризуется наличием большого числа складок, которые языкообразно выдаются в просвет (рисунок 5). Щеточная каемка складок отличается разрежением ресничек. В толще щеточной каемки свободно располагаются клетки, потерявшие связь с базальной мембраной.

В терминальных бронхиолах часто наблюдается разрыхление пучков гладкомышечных волокон на отдельные лоскуты. В отдельных случаях отмечается отторжение однослойного кубического эпителия от базальной мембраны.

В ретикулярной строме обнаружены клеточная инфильтрация и отечность.

Внутренние легочные артерии характеризуются мозаичностью ремоделирования. Одни из них обескровлены, перекрыты интимальными перемычками и приставшими к ним тромбами (рисунок 6). Другие содержат сепарированные кровяные сгустки, прикрепленные фибриновыми нитями к сосудистой стенке. Вокруг них располагаются массивные паравазальные инфильтраты (рисунок 7). Третьи находятся в состоянии дистонии с нарушением целостности эндотелия и наличием агглютинированной крови (рисунок 8), четвертые – в состоянии облитерации. В целом, ремоделирование легочных артерий напоминает структурные основы гиповолемии (см. рисунок 8).

Напротив, бронхиальные артерии находятся в состоянии гиперфункции, о чем свидетельствует увеличение числа бронхопульмональных и гломусных анастомозов, сосудов замыкающего типа.

Легочные вены дилатированы, заполнены обычной кровью, иногда с признаками стаза. Их стенка утолщена, скорее всего, из-за плазморрагии и пропитывания отечной жидкостью. Особых изменений стенки бронхиальных вен не отмечается. На уровне микроциркуляторного русла легких отмечаются застойные явления и паравазальные кровоизлияния (рисунок 9).

В паренхиме легких обнаруживаются очаги жировой инфильтрации, разрастание молодой

соединительной ткани, множество лимфатических узелков и пылевых клеток.

**Влияние глибенклаида на ремоделирование гистофизиологии легких при ИГМ.** По сравнению с данными опытов с ИГМ без использования глибенклаида (контроль), в обсуждаемой серии обнаружены следующие отличия. Так, чаще встречаются бронхопульмональные анастомозы. Как отмечает О.В. Алексеев, «поток крови, вступающий в микроциркуляторную единицу, делится на уровне артериол на две неравные части – нутритивный (капиллярный) и шунтовой. Уровень деления зависит от соотношения сопротивлений на пути этих потоков и существенно меняется при различии гемодинамических условий» [9]. В нашем случае энергия потока крови из большого круга кровообращения по бронхиальным артериям под высоким давлением передается малому кругу кровообращения, стимулируя гемодинамику от легких в левое предсердие. В итоге явления отека легких проявляются в меньшей степени, чем в контроле. Следовательно, часть крови, протекающей по бронхиальным артериям, послужила для поддержания кровообращения в малом круге кровообращения.

Относительно часто наблюдаются бронхиальные и легочные артерии замыкающего типа (рисунок 10). Бронхиальные артерии замыкающего типа наделены мощной мышечной оболочкой и едва различимым просветом в отличие от легочных артерий замыкающего типа. По мнению Г.С. Крючковой, замыкающие артерии многофункциональны, но наиболее вероятна функция повышения сопротивления до полного перекрытия просвета [10]. На наш взгляд, замыкающие артерии – это участки перемычек, встречающихся на продольных срезах бронхиальных и легочных сосудов, которые полностью либо частично перекрывают их просвет (рисунок 11). Между этими перемычками кровь направляется по более мелким ветвям в отдельные модули микроциркуляторного русла легких и тем обеспечивается их перемежающаяся активность.

На отдельных препаратах обнаруживаются сосуды с «подушечным» зажатием с резкой неравномерностью стенки. В некоторых случаях напротив подушек располагается сфинктеробразующая структура, которая, видимо, регулирует отток крови от материального источника.

Наблюдаются структурные основы гиперфункции анастомозов гломусного типа. По данным Г.С. Крючковой, «выделение клетками этих анастомозов вазоактивных веществ типа ацетилхолина способствует понижению давления в участках, расположенных ниже гломусных анастомозов» [10].

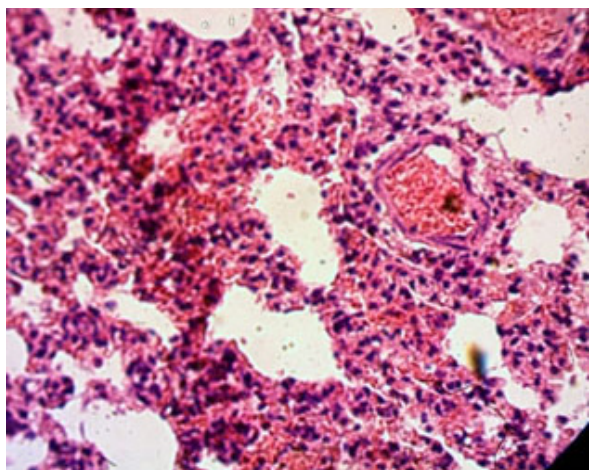


Рисунок (микрофото) 9 – Паренхима легкого с явлениями застоя и кровоизлияниями. Заливка в парафин,  $\times 400$

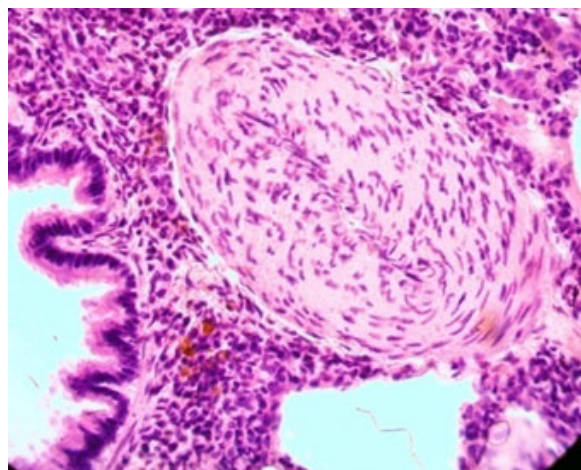


Рисунок (микрофото) 10 – Бронхиальная артерия замыкающего типа. Заливка в парафин,  $\times 400$

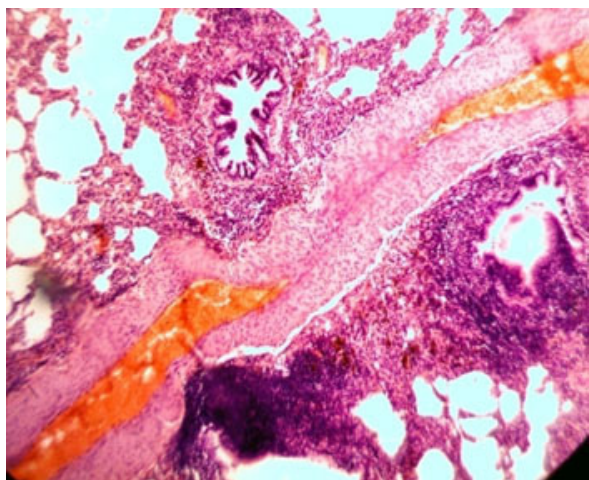


Рисунок (микрофото) 11 – Продольный срез бронхиальной артерии с перемычками. Заливка в парафин,  $\times 400$

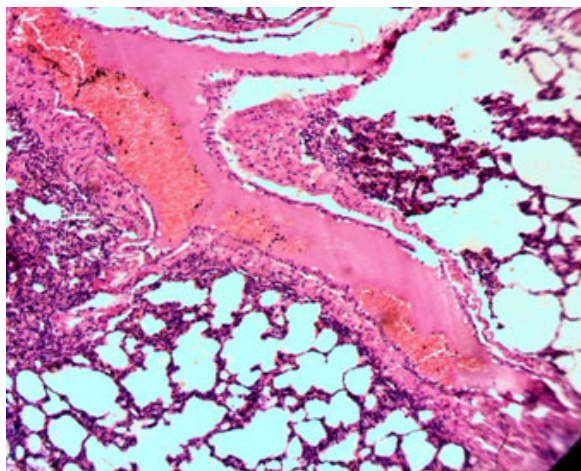


Рисунок (микрофото) 12 – Продольный срез легочной вены с притоками и гравитационно-расслоенной кровью, волнами сокращения мышечной оболочки. Заливка в парафин,  $\times 400$

Характерным проявлением является гравитационно-расслоенный кровоток в легочных венах, мышечная оболочка которых приобретает волны сокращения (рисунок 12).

Параллельно идет ремоделирование бронхов, стенка которых становится гиперемированной, эпителий отечным, лишенным щеточной каемки. В просвете бронхов часто встречается густая слизь с примесью эпителиальных клеток.

Паренхима легких отличается частым чередованием участков активной вентиляции с участками слабой вентиляции. И в тех и в других участках межальвеолярная перегородка гиперемирована.

#### **Вывод**

Из изложенного следует, что действие глибенкламида отражается на пути гемодинамики более отчетливо, чем на пути вентиляции. Интерпретировать механизм действия препарата кровоснабжения сосудов легких – задача не из легких. Учитывая, что мишенью глибенкламида являются АТФ-зависимые калиевые каналы гладких мышц сосудов, восходящих из субъединицы, формирующей калиевый канал Kir  $6 \times 1$  и рецептора сульфаниламидов SUR 2B, можно полагать, что препарат модифицирует структуру и функцию этих каналов.

**Литература**

1. *Chen M., Simard J.M.* Cell Swelling and a internal  $Ca^{++}$  and ATF in native active astrocytes from adult rat brain // *J. Neurosci.* 2001. Vol. 21. P. 6512–6521.
2. *Simard J.M., Chen M., Tarasov K.V., Bhatta S., Ivanova S., Melnitchenko L., Tymbalyuk N., Wed G.A., Gerzanieba V.* Meliates cerebral edema artlierishemia stroke // *Nat. Med.* April. 2006. Vol. 12. № 3. P. 433–440.
3. *Шидаков Ю.Х.-М.* Влияние глибенкламида на ремоделирование почки при церебральной патологии в высокогорье / Ю.Х.-М. Шидаков, Г.И. Горохова, Н.В. Тимушкина, Л.Д. Даниярова // *Вестник КРСУ.* 2019. Т. 19. № 1. С. 106–111.
4. *Гартнер Л.Н., Хайатт Дж.Л.* Цветной атлас гистологии / Л.Н. Гартнер, Дж.Л. Хайатт; пер. с англ.; под ред. В.С. Сапрыкина М., 2008. 480 с.
5. *Романова Л.К.* Дыхательная система / Л.К. Романова // Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций. М.: Медицина, 1987. С. 263–284.
6. *Иванов К.П.* Морфологический анализ системы микроциркуляции в легких (прижизненные морфологические исследования) / К.П. Иванов, Н.Н. Мельникова // *Морфология.* 2011. Т. 139. № 3. С. 63–66.
7. *Есипова И.К.* Патологическая анатомия легких / И.К. Есипова. М.: Медицина, 1976. С. 17.
8. *Привес М.Г.* Анатомия человека / М.Г. Привес, Н.К. Лысенко, В.И. Бушкевич. М.: Медицина, 1985. 315 с.
9. *Алексеев О.В.* Микроциркуляторный гомеостаз / О.В. Алексеев // *Гомеостаз.* М.: Медицина, 1976. С. 280.
10. *Крючкова Г.С.* Адаптационные структуры в стенке кровеносных сосудов / Г.С. Крючкова // *Очерки по гемодинамической перестройке сосудистой стенки.* М.: Медицина, 1971. С. 160–174.