

УДК 616.714-001-03:616.018

## ВЛИЯНИЕ ГЛИБЕНКЛАМИДА НА РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ ГИСТОФИЗИОЛОГИИ ЛЕГКИХ ПРИ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЕ

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

Лаборатория экспериментального моделирования патологических процессов (зав. – академик Ю.Х.-М. Шидиков) Кыргызско-Российского Славянского университета (КРСУ) планомерно исследует влияние глибенкламида на ремоделирование гистофизиологии внутренних органов при черепно-мозговой травме (ЧМТ) и ишемии головного мозга (ИГМ) в предгорье и высокогорье согласно проекту 2.3.3. «Высокогорная травматология: лечение, профилактика осложнений» в рамках Программы развития КРСУ. В настоящем сообщении излагаются результаты исследования влияния глибенкламида на ремоделирование гистофизиологии кровеносного русла дыхательных путей легких при ЧМТ в предгорье. Показано снижение нарушения мукоцилиарного механизма в крупных и средних бронхах, структурных изменений в мелких бронхах, бронхиолах и альвеолах под действием глибенкламида при ЧМТ.

*Ключевые слова:* глибенкламид; гистофизиология легких; черепно-мозговая травма; предгорье.

---

## БАШ СӨӨК-МЭЭ ЖАРАКАТЫНДА ГЛИБЕНКЛАМИДДИН ӨПКӨНҮН ГИСТОФИЗИОЛОГИЯСЫН КАЛЫБЫНА КЕЛТИРҮҮГӨ ТИЙГИЗГЕН ТААСИРИ

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

Кыргыз-Россия Славян университетинин (КРСУ) Патологиялык процесстерди эксперименталдык моделдөө лабораториясы (башчысы – академик Ю.Х.-М. Шидиков) КРСУнун Өнүгүү программасынын алкагында 2.3.3. «Бийик тоолуу травматология: дарылоо, кабылдап кетүүлөрдүн алдын алуу» долбооруна ылайык тоо этегинде жана бийик тоолуу аймактарда баш сөөк-мээ жаракатында жана мээнин ишемиясында ички органдардын гистофизиологиясын калыбына келтирүүгө глибенкламиддин тийгизген таасирин пландуу изилдейт. Бул билдирүүдө тоо этектеринде баш сөөк-мээ жаракатында өпкөнүн дем алуу жолдорунун кан агымынын гистофизиологиясын калыбына келтирүүдө глибенкламиддин тийгизген таасирин изилдөөнүн жыйынтыктары баяндалат. Баш сөөк-мээ жаракатында глибенкламиддин тийгизген таасири менен ири жана орто бронхтордо мукоцилиардык механизмдин, майда бронхтордо, бронхиолдордо жана альвеолдордо түзүмдүк өзгөрүүлөрдүн төмөндөшү көрсөтүлдү.

*Түйүндүү сөздөр:* глибенкламид; өпкөнүн гистофизиологиясы; баш сөөк-мээ жаракаты; тоо этегинде.

---

## EFFECT OF GLIBENCLAMIDE ON REMODELING OF LUNG HISTOPHYSIOLOGY IN TRAUMATIC BRAIN INJURY

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

Laboratory of experimental modeling of pathological processes (head-academician Yu.H.-M. Shidakov) The Kyrgyz-Russian Slavic University (KRSU) is systematically investigating the effect of glibenclamide on remodeling the histophysiology of internal organs in craniocerebral trauma (TBI) and brain ischemia (IGM) in the foothills and highlands according to the project 2.3.3. "high-Altitude traumatology: treatment, prevention of complications" within the framework of the KRSU development Program. This report presents the results of a study of the effect of glibenclamide on remodeling the histophysiology of the bloodstream of the respiratory tract of the lungs in TBI in the foothills. Reduction of mucociliary mechanism disorders in large and medium bronchi, structural changes in small bronchi, bronchioles and alveoli under the action of glibenclamide in TBI was shown.

*Keywords:* glibenclamide; lung histophysiology; traumatic brain injury; foothills.

**Актуальность.** Травматическая эпидемия набирает обороты, в том числе в Кыргызстане. За последние 10 лет в стране только в результате ДТП погибло 11 тысяч 553 человека из них 958 – детей [1, с. 10]. За 9 месяцев (с января по ноябрь) 2019 г. произошло 4 тыс. 694 ДТП, что на 13 % больше чем в 2018 г. Автокатастрофы унесли жизни 529 человек. Различные травмы получили 7 тыс. 264 чел. [2].

В Российской Федерации травматизм занимает второе место среди причин смертности трудоспособного населения, в структуре которых черепно-мозговая травма (ЧМТ) занимает лидирующее место [3, с. 24–26; 4]. От ЧМТ погибают или становятся инвалидами лица молодого и среднего возраста [5, с. 99–101; 6, с. 77–84]. Смертность от тяжелой ЧМТ составляет 60–85 % и более [7].

В мире повреждение черепа и головного мозга составляет более 30 % от числа всех травм, и ежегодно их число возрастает, по данным ВОЗ, не менее чем на 2 % [8, с. 57–65].

ЧМТ вызывает морфологические изменения паренхимы мозга, от которых зависят характер и выраженность ее последствий [9, с. 95–99; 10, с. 3–6; 11, с. 38–42; 12, с. 61–65]. В результате ЧМТ из гипоталамо-гипофизарной системы возникают рефлекторные и гуморальные влияния на весь организм [13; 14, с. 226–230] с развитием синдрома полиорганной недостаточности [15].

Среди экстракраниальных нарушений при ЧМТ особое место занимает комплекс морфологических изменений в легких [16, с. 17–23], которые выражаются:

- 1) со стороны кровеносного русла и гемореологии: изменением ангиоархитектоники, венозным застоем, краевым стоянием лейкоцитов, скоплением клеток белой крови в крупных сосудах, сладжированием эритроцитов, сочетанием спазма одних и дистонией – других сосудов, комбинацией гипокоагуляции в первые часы с гиперкоагуляцией в последующем, наличием кровоизлияний под висцеральной плеврой и в альвеолах;
- 2) со стороны бронхиального дерева – обструкцией бронхиальным секретом, недостаточностью дренажной функции легких, гиперсекрецией бронхиального эпителия;
- 3) со стороны паренхимы легких – отеком, воспалением, тканевым лейкоцитозом, лейкоцитарной инфильтрацией и экссудацией, наличием микроателектаза и эмфиземы;
- 4) со стороны нервной системы органов дыхания – выключением кашлевого рефлекса, реактивными изменениями нервных волокон, их деструкцией, истончением, фрагментацией, развитием респираторного дистресс-синдрома (РДС).

В обзоре [16] отмечены особенности ремоделирования гистофизиологических нарушений в легких у больных, оперированных по поводу ЧМТ. Со стороны кровеносного русла легких наблюдается выраженная дилатация, полнокровие, «отмешивание» плазмы от форменных элементов крови, цитоплазматический отек, дистрофия эпителия, повышение проницаемости сосудистой стенки. В паренхиме легких наблюдаются серозный или серозно-геморрагический отек альвеол, пневмония, ателектаз. Другими словами, у больных оперированных по поводу ЧМТ, патологические изменения в легких имеют более выраженный характер. В связи с этим возникает вопрос о характере действия лекарственных средств, применяемых при ЧМТ, на состояние органов дыхания, на который в настоящее время нет однозначного ответа.

Учитывая изложенное, **целью** настоящего сообщения является обсуждение результатов исследования влияния глибенкламида на ремоделирование гистофизиологии легких при ЧМТ.

**Материал и методы.** Исследование выполнено на 15 половозрелых беспородных крысах-самцах, массой 240–300 г, содержащихся в условиях вивария на сбалансированном рационе. Животных разделили на 3 группы (по 5 особей в каждой): I группа – интактная, II – с ЧМТ и III – с ЧМТ в сочетании с применением глибенкламида.

ЧМТ моделировали путем нанесения удара металлическим грузиком 68 г с высоты 90 см в теменно-затылочную область с помощью специального устройства. Энергия воздействия составила 0,6 Дж.

Глибенкламид вводился в дозе 10 мкг/кг *per os*. Через трое суток животных под наркозом выводили из эксперимента. Суправитально кровеносные сосуды части животных инъецировались взвесью черной туши в 10%-м растворе нейтрального формалина в соотношении 1:4 через брюшную аорту.

Затем производился забор материала для изготовления просветленных и гистологических препаратов по общепринятым методикам.

Материал фиксировался в 10%-м нейтральном формалине, в дальнейшем обезжовивался в спиртах возрастающей концентрации. Готовились парафиновые блоки, а из них гистологические срезы толщиной 5–7 мкм с докраской гематоксилин-эозином и по Ван-Гизону. Просветленные и гистологические препараты изучались под японским микроскопом Olympus B × 40.

**Результаты и обсуждение.** Изменения в легких в нашей работе выражены в меньшей степени, чем в практике судебно-медицинской экспертизы ЧМТ [16].

В то же время они достаточны, чтобы отразиться на клинике и исходе ЧМТ. В крупных внутрилегочных бронхах усиливается секреция белково-слизистых желез, наблюдаются очажки десквамации ресничек многорядного реснитчатого призматического эпителия, уплотнение рядов бокаловидных клеток. В результате этого в просвете отдельных бронхов содержится смесь белково-слизистого секрета и отторгнутых ресничек с наличием фибриновых отростков, порой достигающих бронхиального эпителия (рисунок 1). В средних бронхах наблюдается наличие волн сокращения спиралевидно ориентированных лент гладкомышечных клеток, что не отмечалось в крупных бронхах. В результате этого средние бронхи на всем протяжении имеют неравномерный диаметр. В их просвете наблюдается скопление белково-слизистого секрета, смешанного с эпителиальными клетками, которые местами крепятся к бронхиальной стенке (см. рисунок 1). В целом, вырисовывается картина нарушения мукоцилиарного механизма, которая выражается растяжением ацинусов белково-слизистых желез слизью и частично бокаловидных клеток. В мелких бронхах нарушения ресничек на всей эпителиальной выстилке более выражены, чем в крупных и средних. Кроме того, в стенке мелких бронхов резко отмечается реакция лимфоидных и гистоцитарных элементов (рисунок 2).

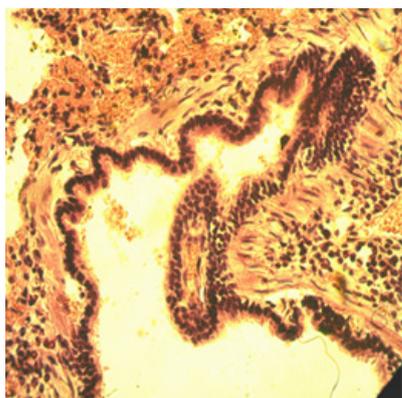


Рисунок (микрофото) 1 – Средний бронх с волнами сокращения лент гладко-мышечных клеток, неравномерным диаметром. В просвете бронха расположены белково-слизистый секрет, отторгнутые эпителиальные клетки. Вокруг бронха отмечается лимфоидная инфильтрация. Заливка в парафин. × 400

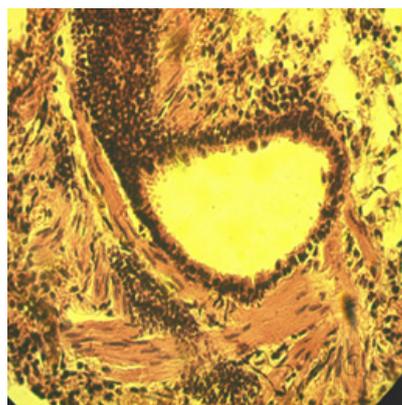


Рисунок (микрофото) 2 – Мелкий бронх, заполненный лимфоидными и гистоцитарными клетками. Разрастание ретикулярных волокон, между которыми располагаются лимфоидные инфильтраты. Заливка в парафин. × 400

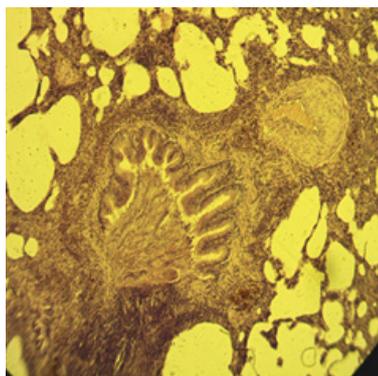


Рисунок (микрофото) 3 – Отек гладкомышечных опорных структур сдавливает терминальную бронхиолу. Эпителий бронхиолы складками вдаётся в просвет. Рядом с бронхиолой располагается спазмированная бронхиальная артерия. Заливка в парафин. × 400

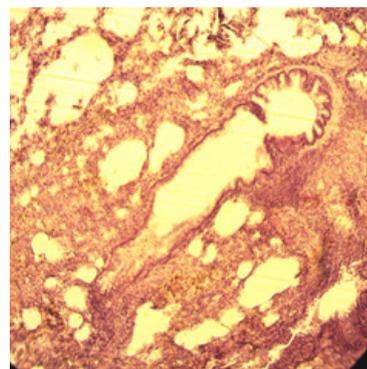


Рисунок (микрофото) 4 – Респираторная бронхиола в очаге ателектаза легких в панбронхиолита. Заливка в парафин. × 400

В терминальных бронхиолах, где в качестве опорных структур выступают всего лишь пучки гладкомышечных клеток, а эпителий однослойный кубический, наблюдается иная картина. Строма, в которой залегают терминальные бронхиолы, состоит преимущественно из ретикулярных волокон, что не препятствуют подвижности конечного звена воздухоносных путей легких. В этих условиях в норме терминальные бронхи не спадаются благодаря эластическим волокнам, сплетающимся с таковыми интерстиция. При ЧМТ ретикулярная строма подвергается отеку, который сдавливает терминальные бронхи, и их просвет суживается. В просвете бронхиол появляются множество макрофагов и другие клеточные элементы. В целом наблюдается картина панбронхиолита (рисунок 3).

Изменения респираторного отдела (респираторные бронхиолы, альвеолярные ходы, альвеолы) характеризуются мозаичностью, когда относительно здоровые участки легочной паренхимы чередуются с очагами ателектаза и эмфиземы (рисунок 4).

Формирование очагов ателектаза возможно вследствие сдавливания альвеол отечной жидкостью, расширенными полнокровными микрососудами, обструкцией терминальных и респираторных бронхиол накоплением в просвете продуктов нарушенного метаболизма, спазмом гладких мышц бронхов, окруженных ретикулярной стромой. В очагах ателектаза устья альвеолярных мешочков суживаются, альвеолярных – удлиняются, их стенка утолщается. Белки, скопившиеся в просвете терминальных и респираторных бронхиол, фибриновыми нитями приклеиваются к поверхности эпителия, вызывают синдром обструкции. Тинкториально они характеризуются эозинофилией. В отдельных очагах ателектаза в альвеолярных перегородках видны плазматические, лимфоидные клетки и макрофаги, что характерно для интерстициальной пневмонии [17].

Очаги эмфиземы отличаются от здоровых участков легких расширением полостей ацинусов, особенно диаметра терминальных и респираторных бронхов. Расширение входа в альвеолы объясняется ослаблением стенки респираторных бронхиол [17]. В полости вздутых альвеол встречаются эпителиальные клетки, форменные элементы крови, отечная жидкость, а также гиалиновые мембраны.

Очаги ателектаза и эмфиземы в сочетании с нарушением дренажной функции мерцательного эпителия, целостности межальвеолярных перегородок, вполне возможно, являются предвестниками дыхательной недостаточности.

Ремоделирование гистофизиологии гемодинамического русла легких при ЧМТ характеризуется обилием изменений гемореологии, сосудистой стенки и ее окружения. Прежде всего отметим, что состояние внелегочных воздухоносных и респираторных отделов легких тесно взаимосвязано

с изменением бронхиального и легочного кровообращения. Так, например, кровенаполнение кровеносных сосудов в очагах ателектаза более, и эмфиземы – менее выражено, чем в норме. В очагах ателектаза относительно чаще чем при эмфиземе встречаются венозная застой тромбогеморрагии, стаз крови в разных звеньях микроциркуляторного русла, краевое стояние лейкоцитов, скопление белых кровяных клеток, сладж эритроцитов. В очагах эмфиземы чаще чем в очагах ателектаза отмечается десквамация эндотелиоцитов, образование фибриновых нитей, плазматизация крови, агрегация эритроцитов.

Со стороны сосудистой системы наиболее характерными признаками являются спазм или дилатация, парез либо дистония, нарушение порозности и проницаемости капилляров, формирование шунтов между легочными и бронхиальными сосудами (рисунки 5, 6).

Независимо от очага поражения можно наблюдать диапедез эритроцитов, миграцию лейкоцитов за пределы сосудов, кровоизлияния, тканевой лейкоцитоз, паравазальный отек (рисунок 7).

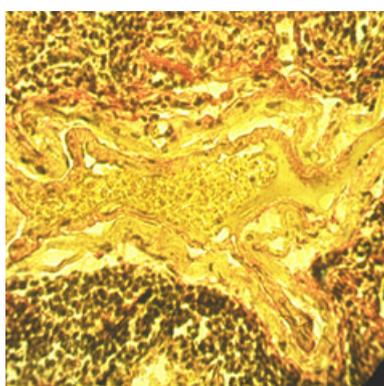


Рисунок (микрофото) 5 – Легочная вена в состоянии резкой дистонии. Очертания вены приобрели причудливую форму. В просвете содержится сепарированная кровь. Вокруг лимфоцитарная инфильтрация. Заливка в парафин. × 400

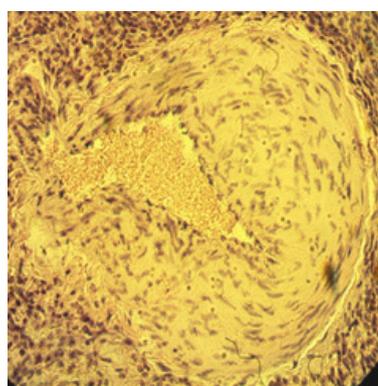


Рисунок (микрофото) 6 – Бронхиальная артерия замыкающего типа. Заливка в парафин. × 400

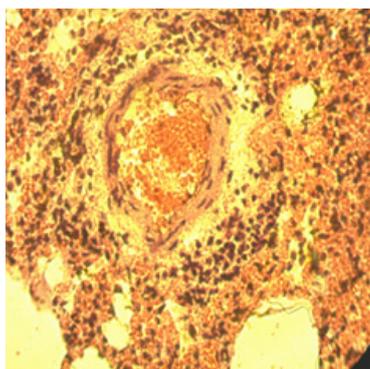


Рисунок (микрофото) 7 – Паравазальный отек и полиморфная инфильтрация. Заливка в парафин. × 400

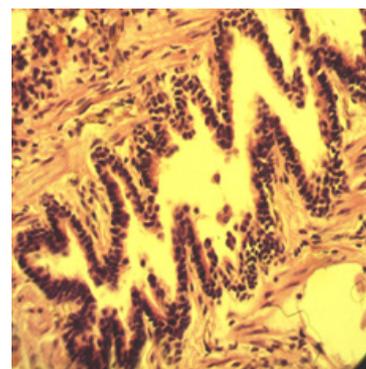


Рисунок (микрофото) 8 – Терминальная бронхиола с зигзагообразными очертаниями мышечной оболочки и эпителиального покрова. Заливка в парафин. × 400

В целом, изложенные факты являются характерными симптомами респираторного дистресс-синдрома, или «шокового легкого», а также паренхиматозной дыхательной недостаточности, что явилось причиной падежа 15 % животных с ЧМТ.

Влияние глибенкламида на ремоделирование гистофизиологии легких при ЧМТ в литературе не обсуждается, тогда как положительный сахароснижающий, нейро- и кардиотропный эффект препарата не вызывает сомнения.

Мало того, «критерии прогноза развития осложнения со стороны легких в зависимости от особенностей ЧМТ на современном этапе развития медицины не получили полного научного обоснования» [18, с. 72]. Учитывая, что глибенкламид значительно уменьшает отек мозга при его ишемии и травме и, тем самым, снижает летальность человека в клинике и животных – в эксперименте, можно было предположить, что препарат благотворно влияет на ремоделирование гистофизиологии легких при ЧМТ. Такое предположение вполне уместно, ибо нарушение работы жизненно важных органов при ЧМТ связано со степенью изменений центральной регуляции их функций [19, с. 275]. Чтобы подтвердить либо опровергнуть эти сомнения, проведена серия экспериментов, так как «только пройдя через огонь эксперимента, вся медицина становится тем, чем быть должна, т. е. сознательной, а следовательно, всегда и вполне целесообразно действующей» [20, с. 360–361]. В результате получены данные, свидетельствующие о неоднозначности действия глибенкламида на бронхиальное и альвеолярное дерево, легочные и бронхиальные сосуды, коллагеновую и ретикулярную основу, на воздушность и васкуляризацию легких при ЧМТ.

На уровне бронхиального дерева, в отличие от контрольных данных, полученных в опытах с моделированием ЧМТ без применения глибенкламида, установлены следующие сведения. В крупных бронхах нарушения мукоцилиарного механизма менее выражены, что обусловлено более адекватным функционированием белково-слизистых желез, бокаловидных клеток и ресничек цилиарного эпителия. В средних бронхах реже встречаются сгустки слизи в результате их более активной ретракции. Динамика мелких бронхов не столь однозначна. Спазм их сочетается с дилатацией. В первом случае просвет имеет звездчатую форму, слизистая и пучки гладкомышечных волокон приобретают зигзагообразное очертание (рисунок 8). Терминальные бронхиолы характеризуются сужением просвета и утолщением стенки в очагах ателектаза и их дилатацией – в очагах эмфиземы паренхимы легких. На отдельных гистологических препаратах истонченные стенки бронхов наделены сегментированными расширениями, напоминающими ретенционные бронхоэктазы.

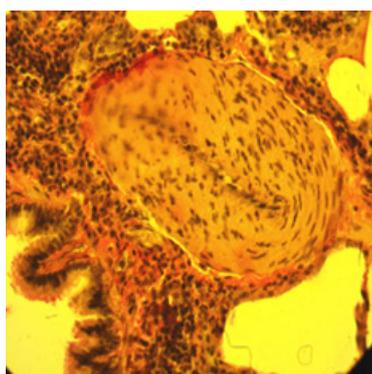


Рисунок (микрофото) 9 а – Бронхиальные артерии замыкающего типа, передающие энергию потока большого круга кровообращения в энергоемкую систему малого. Заливка в парафин. × 400

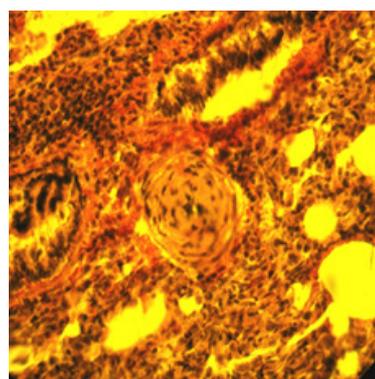


Рисунок (микрофото) 9 б – Бронхиальные артерии замыкающего типа, передающие энергию потока большого круга кровообращения в энергоемкую систему малого. Заливка в парафин. × 400

В пределах альвеолярного дерева различия между данными обсуждаемых экспериментов выражены гораздо меньше, чем на уровне бронхиального дерева. Здесь ремоделирование респираторных бронхиол, альвеолярных ходов и альвеол просто незначительно, оно менее представлено, чем в опытах без применения глибенкламида. При этом особняком стоит вопрос об отеке легких, который является одним из тяжелейших экспериментальных осложнений ЧМТ. По всей вероятности, он центрального происхождения. «Центральным отеком легких принято называть формы легочного отека, возникающие при различных нарушениях в головном мозге (травмы, оперативное вмешательство, осложнённое внутрицистеральной инфекцией, сосудистые нарушения, опухолевый или инфекционный процесс).

Вопрос о механизмах развития отека легких при ЧМТ остается нерешенным и не является предметом обсуждения на страницах настоящего сообщения. Нас интересует, каким образом глибенкламид снижает степень отека – путем прямого действия на кровеносные сосуды и паренхиму легких или рефлекторно, в результате нейропротекторного эффекта. В любом случае возникает необходимость изложения отличия структурной организации кровеносного русла легких от картины, полученной при ЧМТ без применения глибенкламида. В этом отношении прежде всего привлекают внимание адаптивные сосудистые формирования, одним из которых являются бронхиальные артерии замыкающего типа. Под их действием часть венозной крови легких сбрасывается по бронхиальным венам в систему большого круга кровообращения (рисунки 9, а и 9, б). Это в определенной мере способствует снижению застоя крови в микроциркуляторном русле и риску развития отека легких. В качестве других приспособительных устройств отмечается системность бронхопьюльмональных анастомозов, в том числе гломусного типа. Несомненно, эти устройства, передавая энергию потока системы большого в энергоемкую систему малого круга кровообращения, способствуют оттоку артериальной крови из легких по легочным венам в левое предсердие.

#### **Литература**

1. Гунгер В. Смертельная жатва на дорогах / В. Гунгер // Вечерний Бишкек. 2019. 23 августа. С. 10; Кельдибаев // Вечерний Бишкек. 2019. 1 ноября. № 130.
2. Ладейщиков В.М. Морфофункциональные изменения печени при черепно-мозговой травме / В.М. Ладейщиков, Г.Г. Фрейд, В.Н. Коротун // Вестник ВолГМУ. 2008. Вып. 2 (2-6).
3. Соколов В.А. Множественные и сочетанные травмы / В.А. Соколов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 510 с.
4. Шубина С.С. Морфологическая характеристика коры мозжечка белых крыс при экспериментальной травме / С.С. Шубина, М.В. Егорова // Здоровье и образование XXI века. 2016. № 6. Вып. 18.
5. Карахан И.Б. Травматические поражения центральной нервной системы. Болезни нервной системы / И.Б. Карахан, В.В. Крылов, В.В. Лебедев. М.: Медицина, 2001.
6. Воронков А.В. Моделирование черепно-мозговой травмы в условиях эксперимента у крыс / А.В. Воронков, С.А. Калашникова, Е.И. Хури, Д.И. Поздняков // Современные проблемы науки и образования. 2016. № 5.
7. Дзяк Л.А. Интенсивная терапия повреждений мозга и ранняя нейрореабилитация при политравме с превалированием тяжелой черепно-мозговой травмы. Опыт применения оригинального амантадина сульфата (ПК-Мерц®,» Мерц Фарма ГМбхиКО») / Л.А. Дзяк, Ю.Ю. Кобеляцкий, И.А. Йовенко, А.В. Царев // Медицина неотложных состояний. 2015. № 8 (71).
8. Шубина О.С. Морфологическое состояние нейронов коры полушарий мозжечка белых крыс при черепно-мозговой травме / О.С. Шубина, М.В. Егорова // Здоровье и образование в XXI веке. 2016. Вып. 18. № 9.
9. Лихтерман Л.Б. Клиническая классификация и концептуальные подходы к лечению последствий ЧМТ / Л.Б. Лихтерман, А.А. Потапов, А.Д. Кравчук // Вопросы нейрохирургии. 1999. № 3.
10. Макаров А.Ю. Последствия ЧМТ и их классификация / А.Ю. Макаров // Неврологический журнал. 2001. Т. 6. № 2.
11. Мякотных В.С. Клинические, патофизиологические и морфологические аспекты отдаленного периода закрытой ЧМТ / В.С. Мякотных, Н.З. Тачанкина, Т.А. Боровикова // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. 2002. Т. 102. № 4.
12. Царенко С.В. Нейротравматология. Интенсивная терапия черепно-мозговой травмы / С.В. Царенко. М.: Медицина, 2005. 352 с.

13. Янчук П.И. Нейрогуморальные механизмы гипоталамической регуляции кровообращения и тканевого дыхания в печени / П.И. Янчук, В.А. Цыбенко // Архив клинической и экспериментальной медицины. 2000. № 1.
14. Калиничев А.Г. Эндолимфатическая антибиотикотерапия в комплексе лечения воспалительных легочных осложнений ТЧМТ: дис. ... канд. мед. наук / А.Г. Калиничев. Омск, 1997. 132 с.
15. Винтер В.И. Морфологические изменения в легких у лиц, скончавшихся в стационаре от черепно-мозговой травмы / В.И. Винтер, О.Б. Долгова, Г.А. Вишневский, И.С. Валамина // Проблемы экспертизы в медицине. 2009. Т. 3.
16. Есипова И.К. Патологическая анатомия легких / И.К. Есипова. М.: Медицина, 1976. 181 с.
17. Долгова О.Б. Некоторые морфологические особенности легких у лиц, скончавшихся в лечебных учреждениях от закрытых черепно-мозговых травм / О.Б. Долгова // Материалы VI Всесоюз. съезда судебных медиков. М.; Тюмень, 2005.
18. Сундуков Д.В. Структурные изменения легких при изолированной и сочетанной черепно-мозговой травме / Д.В. Сундуков, А.М. Голубев, В.И. Алишевич [и др.] // Материалы VI Всесоюз. съезда судебных медиков. М.; Тюмень, 2005.
19. Павлов И.П. Полное собрание трудов / И.П. Павлов. М., 1946. Т. 11.
20. Серебровская А.А. Центрогенный отек легких / А.А. Серебровская, Я.А. Лазарис // Моделирование заболеваний. М.: Медицина, 1973.