СОСТОЯНИЕ КАПИЛЛЯРОВ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ГОЛОВНОГО МОЗГА В ОСТРОМ ПЕРИОДЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЧЕРЕПНО-МОЗГОВОЙ ТРАВМЫ

В. Е. Клименко, М. А. Молдованов, А. В. Полещук,
Н. А. Андреева, Т. В. Балашова, К. А. Дроздов, И. В. Дюйзен, В. Б. Шуматов

ГОУ ВПО Владивостокский государственный медицинский университет, кафедра реанимации, анестезиологии, интенсивной терапии с курсом СМП; ФПК и ППС; ЦНИЛ

Capillaries in the Brain Microcirculatory Bed in the Acute Period of Experimental Brain Injury

V. Ye. Klimenko, M. A. Moldovanov, A. V. Poleshchuk,
N. A. Andreyeva, T. V. Balashova, K. A. Drozdov, I. V. Dyuizen, V. B. Shumatov

Central Research Laboratory; Department of Reanimatology, Anesthesiology, Intensive Care with a Course of Emergency Medical Care, Faculty for Improving the Qualification and Professional Retraining of Specialists, Vladivostok State Medical University

Цель исследования **— дать морфохимическую оценку состояния капилляров микроциркуляторного русла головного мозга экспериментальных животных в острый период черепно-мозговой травмы. *Материал и методы*. Эксперимент выполнен на 40 половозрелых крысах линии Вистар. Дозированная черепно-мозговая травма (ЧМТ) наносилась путем удара падающего груза на правую теменно-височную область по методу Соколовой Т.Ф (1986). Животным выполнялась МРТ головного мозга через 1 час после нанесения травмы с целью определения размеров повреждения и его локализации. Морфологическое исследование головного мозга проводилось через 24, 72 часа и 7 суток после травмы. Идентификация капилляров проводилась инъекционным методом (наливка тушью). Оценка NO-продуцирующей функции эндотелиальных клеток осуществлялась с помощью гистохимического метода на NADPH-диафоразу. С целью изучения микроциркуляторных изменений у каждого животного сравнивали аналогичные участки мозга на стороне травмы и в интактном полушарии. Дан анализ изменения диаметра капилляров, объемной плотности микроциркуляторного русла, площади обменной поверхности и активности NADPH-диафоразы в стенке капилляра. Полученные в результате исследования данные обрабатывали методом вариационной статистики с определением средней арифметической, стандартной ошибки средней арифметической, критерия достоверности. Полученные результаты объясняют механизмы реализации вторичных ишемических повреждений в ранний период черепно-мозговой травмы. Одной из важнейших причин вторичного повреждения головного мозга могут быть NO-зависимая редукция кровотока в части капилляров, приводящая к гипоксии. Все изменения динамики микрососудов (их просвет и площадь) находятся в соответствии с активностью фермента. *Заключение*: изменения в головном мозге, касающиеся микроциркуляторного русла, и в особенности его капиллярного звена, при ТЧМТ проявляются не только в пределах очага травматического повреждения, но и затрагивают весь мозг в целом. *Ключевые слова:* головной мозг, черепно-мозговая травма, капилляры, оксид азота (NO).**

***Objective*: to provide a morphochemical evaluation of the capillaries in the brain microcirculatory bed of experimental animals in the acute period of brain injury (BI). *Materials and methods*. An experiment was carried out on 40 sexually mature Wister rats. Gradual BI was inflicted by a falling load blow on the right parietotemporal region, as described by T. F. Sokolova (1986). Brain magnetic resonance imaging was made in the animals an hour after injury infliction to define the extent of the damage and its site. Morphological studies of the brain were conducted 24 and 72 hours and 7 days after the injury. The capillaries were identified by the injection technique (Indian ink imbedding). The NO-producing function of endotheliocytes was evaluated using the NADPH-diaphorase histochemical technique. To study microcirculatory changes, the similar brain portions ipsilateral to the site of injury and in the intact hemisphere were compared in each animal. The changes in the diameter of capillaries, the volume density of the microcirculatory bed, the exchange surface area and activity of NADPH diaphorase in the capillary wall were analyzed. The findings were processed by the variation statistical method, by determining the arithmetic mean, the standard error of the arithmetic mean, and the test of significance. The findings give an insight into the mechanisms responsible for secondary ischemic lesions in the early period of brain injury. The NO-dependent capillary blood flow reduction leading to hypoxia may be one of the most important causes of secondary cerebral lesion. All changes in the dynamics of microvessels (their lumen and area) are in line with the activity of the enzyme. *Conclusion*. In severe BI, changes in the brain microcirculatory bed, its capillary link in particular, are manifested not only within a traumatic injury focus, but also involve the brain as a whole. *Key words:* brain, brain injury, capillaries, nitric oxide (NO).**

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Клименко Виктория Евгеньевна
E-mail: vikate@mail.ru

Проблема тяжелой черепно-мозговой травмы (ТЧМТ) привлекает внимание исследователей в течение многих лет. Важной проблемой экспериментальной и клинической нейробиологии является выяснение закономерностей структурно-функциональных изменений головного мозга при ТЧМТ и в посттравматическом периоде [1]. В процессе развития травматической болезни головного мозга, в области его поражения возникает сложный комплекс анатомических и патофизиологических процессов, как со стороны ткани мозга, так и со стороны сосудистой системы, что ведет к нарушениям его функций различной степени выраженности [2]. Вне зависимости от локализации и характера патологического процесса универсальным патогенным механизмом повреждения является ишемия и нарушение микроциркуляции. Известно, что нарушение микроциркуляции и, как следствие, гипоксия головного мозга, возникают при дискоординации физиологического цикла (сокращение — расслабление) гладкой мускулатуры микрососудов [3, 4].

Каждое звено микрососудистого русла играет определенную роль в периферическом кровообращении, тем не менее, центральное место в системе микроциркуляции занимает капиллярное звено, где осуществляется транскапиллярный обмен [5]. Согласно данным литературы за капилляры принимаются микрососуды диаметром менее 8 мкм [6]. Изменение капиллярной сети происходит при различных функциональных состояниях одного и того же органа. Это связано с наличием «функционирующих» и «нефункционирующих» капилляров, которые раскрываются и становятся функционирующими при повышении функциональной нагрузки ткани [7]. Число открытых капилляров определяет функциональную емкость капиллярного русла, а, следовательно, и размер площади капиллярной фильтрации, т. е. величину транскапиллярного обмена. Усиление обмена при функциональной нагрузке или патологическом состоянии обеспечивается в основном появлением большого числа новых активных капилляров, а не усилением функции имевшихся. Число активных капилляров определяется деятельностью прекапиллярных сфинктеров, которые управляются по принципу обратной связи тканевыми метаболитами и вазоактивными веществами [8]. Одним из основных среди них является оксид азота, количество и степень активности которого меняется при патологических состояниях организма. По мнению Крылова В. Е. с соавт., Кошева В. И., ранним и распространенным изменением капиллярного русла при воздействии раздражителя или травмирующего агента является набухание клеток эндотелия, появление различного рода микроворсинок, ресничек, выростов, то есть морфологических признаков усиленного экзоцитоза биологически активных вазорегуляторов [9, 10].

Несмотря на значительное число работ, посвященных строению и функциям различных звеньев микроциркуляторного русла, ряд вопросов, связанных с особенностями реакции капиллярного звена в динамике травмы головного мозга остаются нерешенными.

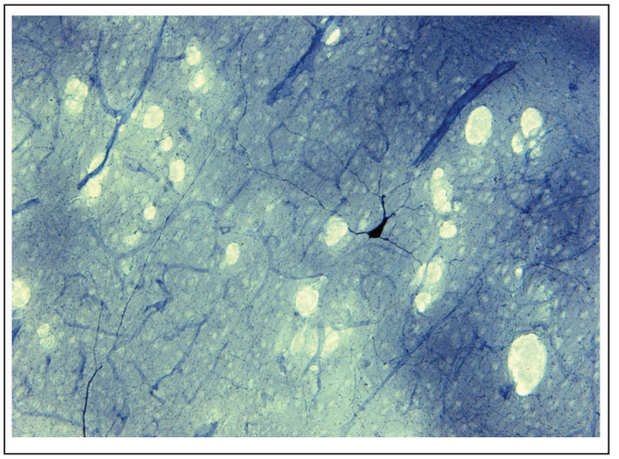

Рис. 1. NADPH-диафораза в капиллярах коры головного мозга в норме.

Цель настоящей работы — изучение морфохимического состояния капилляров микроциркуляторного русла головного мозга экспериментальных животных в острый период черепно-мозговой травмы.

Материалы и методы

При проведении экспериментов на лабораторных животных руководствовались приказом № 755 Министерства здравоохранения СССР от 12 августа 1977 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных». Все манипуляции проводили под анестезией.

Эксперимент выполнен на 40 половозрелых крысах линии Вистар весом 250—320 г. До его проведения животным проводили магнитно-резонансную томографию (МРТ) с целью исключения исходной патологии. Дозированная ЧМТ наносилась путем удара падающего груза на правую теменно-височную область по методу Соколовой Т. Ф. (1986). Повторную МРТ выполняли через 1 час после нанесения травмы с целью определения размеров повреждения и его локализации.

Животные были разделены на 4 группы: 1 — интактные животные, 2, 3 и 4 группы включали животных, у которых морфологическое исследование проводилось через 24, 72 часа и 7 суток после травмы, соответственно. Эти группы были разделены на 2 подгруппы в зависимости от метода идентификации микроциркуляторного русла. У животных первой подгруппы функциональная (NO-ергическая) активность капилляров исследовалась с помощью гистохимического метода на NADPH-диафоразу по методу Hope, Vinsent (1989) (рис. 1). Гистохимический метод выявления NADPH-диафоразы, основан на образовании гранул нерастворимого преципитата диаформазана в присутствии косубстрата NADPH и экзогенного субстрата нитросинего тетразолия (НСТ). Его расположение указывает на локализацию активности NO-синтазы. Данный метод позволяет выявить все изоформы энзима в изучаемых структурах. Под влиянием NADPH-диафоразы ткани нитро-СТ трансформировался в диформазан голубого или синего цвета. Интенсивность окраски и плотность преципитата свидетельствовали об уровне активности NADPH-диафоразы.

У второй подгруппы система микроциркуляции исследовалась методом заливки тушью сосудистой системы (рис. 2). Инъекцию сосудисто-капиллярной сети мозга осуществляли неразведенной многократно профильтрованной черной тушью (пропорция тушь : желатин = 3 : 1). Мозг животных инъецировали суправитально. Под наркозом вскрывалась грудная клетка. Приготовленный раствор вводился в левый желудочек сердца.

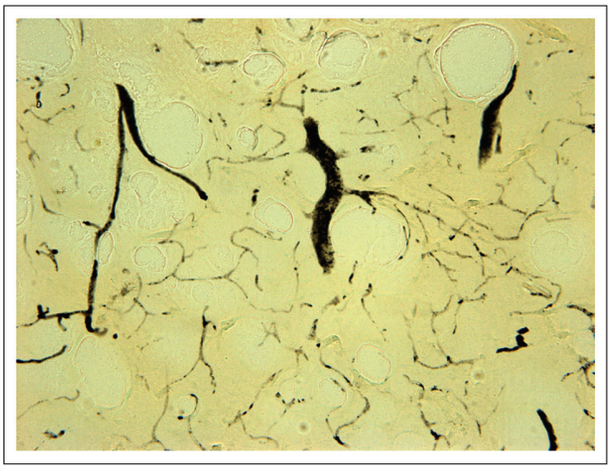

Рис. 2. Инъецированные тушью капилляры коры головного мозга.

Объектом исследования служила кора больших полушарий головного мозга. С целью изучения микроциркуляторных изменений у каждого животного сравнивали аналогичные участки мозга на стороне травмы и в интактном полушарии. Оценивался диаметр капилляров (мкм), объемная плотность микроциркуляторного русла (мм), площадь обменной поверхности (мм^2) и активность фермента (ЕОП, единицы оптической плотности).

Диаметр капилляров измеряли по микрофотографиям, сделанным на фотомикроскопе Leika при увеличении объектива 20, при помощи программы Corel Draw. Показатель плотности вычисляли по методике, предложенной С. М. Блинковым и Г. Д. Моисеевым (1961) с использованием формулы для неравномерного распределения капилляров в тканях.

$$Lo = \frac{No\ Nr}{Nв}\ (2 + \frac{4}{3}\ \frac{Nв - Nr}{Nr}),$$

где **Lo** — суммарная длина капилляров в 1 мм^3 ткани; **No** — количество открытых концов на 1 мм^2; **Nr** — число пересечений горизонтальных линий сетки окулярмикрометра; **Nв** — число пересечений вертикальных линий сетки окулярмикрометра.

Площадь обменной поверхности вычисляли по формуле:

S = πdL,

где **π** = 3,14; **d** — средний диаметр; **L** — длина капилляров в 1 мм^3 мозга.

Вариационно-статистическую обработку данных проводили на Pentium 4 с использованием пакета анализа данных в программе Excel Microsoft Office XP.

Результаты и обсуждение

Изменение диаметра капилляров. Проведенные нами исследования не выявили достоверных различий в диаметре капилляров обоих полушарий у интактных животных. Однако диаметр капилляров при заливке тушью был достоверно меньше, чем при окраске на NADPH-диафоразу (см. таблицу). По всей вероятности такая разница в диаметре капилляров при различных методах их идентификации обусловлена тем, что тушь заполняет только просвет капилляра, а NO-синтаза, вырабатываемая в эндотелиоцитах, визуализируется в стенке, и верифицирует его наружный диаметр.

Через 24 часа после нанесения ЧМТ при окраске на NADPH-диафоразу на интактной стороне диаметр достоверно не отличался от исходного. На травмированной стороне имело место сужение капилляров на 5%. Кроме того, в поврежденном полушарии стенка капилляра была неравномерной, имела выраженные углубления и выпячивания. Такие изменения, возможно, связаны либо с неоднородным распределением фермента, либо с отеком и деформацией эндотелиоцитов, описанных в литературе [11].

При заливке тушью было отмечено значительное достоверное сужение капилляров как на стороне травмы (на 36%), так и на интактной стороне (на 28%). Если принимать во внимание, что тушь заполняет большее количество капилляров, и только их внутренние диаметры, а в NO-ергических капиллярах визуализируется его наружная полусфера, то толщина их стенки в сравнении с предыдущим периодом исследования увеличивается. Вероятно, это связано с набуханием клеток эндотелия и формированием эндотелиальной дисфункции (см. таблицу).

Через 72 часа сохранялась тенденция к сужению диаметра нитроксидергических капилляров от исходных величин, как на стороне травмы (на 14%), так и на интактной стороне (на 11%).

Морфологические показатели капилляров в коре больших полушарий головного мозга крысы при черепно-мозговой травме

Исследуемый показатель	Метод идентификации	Исследуемое полушарие	Значения показателей на этапах исследования			
			Норма	после ЧМТ		
				1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки
Диаметр капилляров, мкм	NO	интактное	6,10±0,19	6,45±0,32	5,45±0,25*#	6,44±0,06*#
		травма	6,04±0,16	5,85±0,35*	5,2±0,1*#	6,04±0,04#
	тушь	интактное	5,33±0,10	3,80±0,21*	3,99±0,16*	6,10±0,14*#
		травма	5,35±0,12	3,44±0,32*	40±0,17*	5,87±0,12#
Плотность капилляров, в 1 мм^3, мм	NO	интактное	210±5	239±17*	348±13*#	255±16*#
		травма	218±6	260±16*	310±7*#	268±13*#
	тушь	интактное	610±28	852±48*	768±35*	450±28*#
		травма	620±32	378±21*	788±29*#	560±53**
Площадь обменной поверхности, мм^2	NO	интактное	4022±124	4840±452*	5955±338*#	5156±331*#
		травма	4134±127	4775±454*	5061±474*	5082±104*
	тушь	интактное	10209±569	10166±647	9621±376**	8619±477*#
		травма	10215±543	4083±286*	9897±438*#	10321±748**

Примечание. * — различия значимы по сравнению с нормой; # — с предыдущими сутками.

При заливке тушью в обоих полушариях визуализировалось множество узких капилляров, диаметр которых достоверно отличался от исходных величин в 1,5 раза (см. таблицу). Таким образом, обращает на себя внимание такая же значительная разница в величине диаметра при различных методах идентификации. Сужение внутреннего диаметра капилляра можно объяснить следующими механизмами: происходит набухание клеток эндотелия с появлением на их поверхности различного рода микроворсинок, складок, выростов. Возможно, очаговое сужение просвета капилляров происходит также в результате перикапиллярного отека отростков астроцитов. Изменения в эндотелии сопровождаются разрыхлением и разволокнением базальной мембраны, потерей ее структурной целостности [10, 12]. Также уменьшение диаметра может быть связано с отеком глиальной ткани и механическим сдавлением капилляра извне.

В сравнении с предыдущим этапом исследования к 7-м суткам происходило достоверное увеличение диаметра NADPH-диафораза-позитивных капилляров как на травмированной, так и на интактной стороне. При этом диаметр капилляров на стороне травмы восстанавливался до исходных величин, а в контрлатеральном полушарии диаметр капилляров превышал контрольные показатели на 14%. При инъекционном методе также имело место достоверное расширение просвета капилляров, как на стороне травмы, так и на интактной стороне в сравнении и с предыдущим этапом исследования и с исходными данными. Диаметр капилляров обоих полушарий достоверно не различался (см. таблицу). Тенденция к нормализации величины диаметра капилляров в обоих полушариях при различных методах их идентификации может свидетельствовать о включении компенсаторных механизмов, способствующих уменьшению отека и деформации эндотелия.

Плотность русла, площадь обменной поверхности. Проведенные нами исследования не выявили достоверных различий в плотности капилляров и в площади обменной поверхности обоих полушарий у интактных животных. Здесь следует отметить, что при инъекции сосудистого русла мозга тушью капилляры коры головного мозга выявляются с большей полнотой (в 3 раза больше), чем гистохимическим методом на NADPH-диафоразу. Объяснение кроется в том, что синтез эндотелий-зависимого релаксирующего фактора оксида азота сосредоточен в резистивных сосудах, и по мере уменьшения диаметра микрососудов, количество фермента постепенно уменьшается. Тушь же заполняет все активные капилляры. Не исключено также, что гистохимический метод позволяет выявлять лишь функционально активные капилляры, эндотелий которых в момент фиксации секретирует NO. Этим можно объяснить более низкую плотность при гистохимическом методе [13].

Через 24 часа после нанесения ЧМТ плотность NADPH-диафораза-позитивных капилляров достоверно возрастает как на стороне травмы (на 21%), так и на противоположной стороне (на 12%) (см. таблицу). Плотность капилляров настолько велика, что, несмотря на уменьшение их диаметра (см. таблицу), происходит возрастание площади обменной поверхности с обеих сторон по сравнению с нормой (на 29% в интактном и на 25% в травмированном).

При исследовании препаратов, окрашенных тушью, отмечено достоверное снижение плотности русла в коре травмированного полушария на 38% от исходного. В то же время на симметричном участке в интактном полушарии наблюдался значительный рост плотности капилляров — на 35% от исходных величин. Площадь обменной поверхности капилляров сократилась в 2,5 раза на стороне травмы, а в контрлатеральном полушарии достоверного изменения не наблюдалось (см. таблицу).

Снижение плотности капилляров в травмированном полушарии возможно связано с феноменом «no reflow», когда реперфузия после травмы на нормальном уровне АД не может восстановить кровоток: после полного или почти полного прекращения кровообращения в очаге повреждения по неизвестным до сих пор причинам замедляется циркуляция крови в неповрежденных сосудах (в зоне так называемой пенумбры), расположенных около очага [14, 15]. Учитывая выявленное к концу первых суток сужение просвета капилляра, можно предположить, что происходит «закрытие» капилляра из-за отека структурных образований его стенки и окружающих капилляр тканей мозга. При этом в интактном полушарии запускаются компенсаторные процессы, приводящие к открытию новых капилляров, которые при нормальном состоянии организма не функционируют. Это, как показывают результаты нашего исследования, сопровождается повышением активности фермента в стенке капилляра и увеличением плотности NO-ергических капилляров.

Через 72 часа резкое достоверное повышение плотности нитроксидергических капилляров отмечалось как на стороне травмы (в 1,7 раз), так и на интактной стороне (в 2,1 раза).

При заливке тушью наблюдалось увеличение плотности капилляров и площади обменной поверхности на стороне травмы в 2 раза по сравнению с предыдущим этапом исследования. При этом величины достоверно не отличались друг от друга в обоих полушариях. В сравнении с нормой эти показатели оставались значительно увеличенными (см. таблицу).

Считается, что число активных капилляров определяется деятельностью прекапиллярных сфинктеров, которые управляются по принципу обратной связи тканевыми метаболитами. При травме в клетках накапливаются промежуточные продукты обмена, происходит экспрессия NO-синтазы, которая вызывает расширение прекапиллярного сфинктера, и как следствие, усиление кровотока и открытие ранее нефункционирующих капилляров.

К 7-м суткам происходило достоверное снижение плотности нитроксидергических капилляров, которая составила на травмированной стороне 114%, а на интактной — 109% от исходных величин. Менее выражено изменялась площадь обменной поверхности, оставаясь,

тем не менее, на 30% выше, чем у интактных животных с обеих сторон (см. таблицу). Заливка тушью выявила сходную динамику показателей плотности капиллярного русла. При этом плотность русла в травмированном полушарии была достоверно больше, чем в интактном (разница с нормой составила 1 и 26%, соответственно). Аналогичные изменения коснулись площади обмена, однако на стороне травмы она не отличалась от контрольных значений (см. таблицу).

Динамика активности NADPH-диафоразы в капиллярах. При инструментальной оценке активности NADPH-диафоразы в стенке сосудов микроциркуляторного русла интактных животных нами было установлено, что активность фермента зависит от размера микрососуда. Образование диформазана достоверно выше в артериолах (7,49±1,37 ЕОП) и постепенно снижается до капилляров (6,73±1,14 ЕОП). Активность одинакова в обоих полушариях, что свидетельствует о симметричности протекания процессов в стенке капилляра в здоровом мозге.

Через 24 часа активность NADPH-диафоразы в стенке капилляров коры возрастала в среднем на 46% от исходной величины ($p<0,01$). Изменения активности происходило более выражено в травмированном полушарии.

Через 72 часа наблюдалось незначительное снижение активности NO-синтазы до 8,43±0,97 ЕОП, которое видимо, происходит за счет постепенного истощения NO-продуцирующей функции во всех структурах капиллярной стенки.

На 7-е сутки течения патологического процесса происходило дальнейшее уменьшение активности фермента в клетках эндотелия капилляров до 7,45±0,86 ЕОП.

Заключение

При тяжелой ЧМТ в структурах капиллярной стенки регистрируется значительное повышение активности NO-синтазы. Гиперпродукция оксида азота способствует его превращению из медиатора физиологических процессов в токсическую молекулу. Уровень его экспрессии к 3-м суткам начинает истощаться, и вступают в силу другие эндотелий-зависимые вазодилататорные реакции регуляции сосудистого тонуса (например, в ответ на действие ацетилхолина). С устранением промежуточных продуктов обмена к 7-м суткам снова повышается мышечный тонус сфинктера и, как следствие, уменьшается число активных капилляров.

Одной из важнейших причин вторичного повреждения головного мозга может быть редукция кровотока в части капилляров, приводящая к гипоксии. Не исключено, что вазодилатация, связанная с возрастанием NADPH-диафоразной активности в острый период течения травматической болезни, направлена на компенсацию дефицита кислорода и борьбу с гипоксией.

В заключение можно предположить, что изменения в головном мозге, касающиеся микроциркуляторного русла, и в особенности его капиллярного звена, при ТЧМТ проявляются не только в пределах морфологически поврежденного участка травматического повреждения, но и затрагивают весь мозг в целом. То есть речь идет о процессе, который синхронно протекает в обоих полушариях.

Литература

1. *Семченко В. В., Пилипенко Т. П., Щербаков П. Н., Степанов С. С.* Синаптоархитектоника коры большого мозга в перифокальной зоне травматического повреждения при различной активности антиоксидантной системы. Морфология 2004; 126 (4): 111.
2. *Семченко В. В., Щербаков П. Н., Степанов С. С. и соавт.* Структурно-функциональная характеристика перифокальной зоны коры большого мозга в остром периоде черепно-мозговой травмы. Общая реаниматология 2005; I (1): 29–33.
3. *Шевцов В. И., Щурова Е. Н., Худяев А. Т., Люлин С. В.* Нарушения микроциркуляции в спинном мозге в позднем периоде травматической болезни. Журн. Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко 2003; 1: 17–21.
4. *Рябов Г. А.* Синдромы критических состояний. М.: Медицина; 1994.
5. *Симоненков А. П., Федоров В. Д.* О единстве тканевой гипоксии и шока. Анестезиология и реаниматология 2000; 6: 73–76.
6. *Чернух А. М., Александров П. Н., Алексеев О. В.* Микроциркуляция. М.: Медицина; 1984.
7. *Мотавкин П. А., Ломакин А. В., Черток В. М.* Капилляры головного мозга. Владивосток: ДВНЦ АН СССР; 1983.
8. *Мчедлишвили Г. И.* Микроциркуляция крови. Л.: Наука; 1989.
9. *Аминова Г. Г., Куприянов И. Е., Сапин М. Р.* Структуры, обеспечивающие регуляцию кровотока в сосудах микроциркуляторного русла. Морфология 2005; 128 (6): 38–42.
10. *Крылов В. Е., Лазарева Л. В., Зянгирова С. Т.* Прогнозирование динамики течения черепно-мозговой травмы. Казанский мед. журн. 1992; 2: 93–96.
11. *Кошев В. И., Петров Е. С., Иванова В. Д. и соавт.* Модульная и локальная осморегуляция капиллярного кровотока специализированными эндотелиальными клетками. Самара: Армида Хизировна; 2004.
12. *Щербаков П. Н., Неделько С. В., Семченко В. В.* Динамика морфологических изменений в очаге поражения головного мозга при использовании озонотерапии по данным магнитно-резонансной томографии. Морфология 2004; 126 (4): 145.
13. *Говорова Н. В., Щербаков П. Н., Семченко В. В., Войнов А. Ю.* Ультраструктурные механизмы нарушения микроциркуляции перифокальной зоны неокотекса больных с черепно- мозговой травмой. Морфология 2006; 129 (4): 37–38.
14. *Гомазков О. А.* Система эндотелиновых пептидов: механизмы кардиоваскулярных патологий. Вопросы мед. химии 1998; 63 (2): 12–20.
15. *Иванов К. П., Мельникова Н. Н.* Морфодинамический анализ роли лейкоцитов в нарушении микроциркуляции в коре мозга. Морфология 2003; 124 (6): 61–65.
16. *Lipton P.* Ischemic cell death in brain neurons. Physiol. Rev. 1999; 79 (4): 1431–1568.

Поступила 29.01.10