

УДК 615.22-008.331

ЭНДОТЕЛИОПРОТЕКТИВНЫЕ, КАРДИОПРОТЕКТИВНЫЕ И КОРОНАРОЛИТИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ ПРОИЗВОДНЫХ 3-ОКСИПИРИДИНА

© *Корокин М.В., Пашин Е.Н., Бобраков К.Е., Покровский М.В., Рагулина В.А.,
Артюшкова Е.Б., Покровская Т.Г., Даниленко Л.М., Цыбульский И.В., Цепелев В.Ю.*

**Кафедра фармакологии
Курского государственного медицинского университета, Курск;
НИИ экологической медицины
Курского государственного медицинского университета, Курск
E-mail: mkorokin@mail.ru**

В лаборатории кардиофармакологии НИИ экологической медицины КГМУ проведено изучение эндотелиопротективной, кардиопротективной и коронаролитической активности производных 3-оксипиридина, препаратов "Мексидол" и "Мексикор" в экспериментах на крысах и собаках. Полученные результаты позволили установить выраженную коррекцию эндотелиальной дисфункции при применении препаратов "Мексидол" и "Мексикор" в дозе 30 мг/кг. При этом применение препарата "Мексикор" позволило добиться достоверно более выраженного снижения коэффициента эндотелиальной дисфункции (КЭД) по сравнению с препаратом "Мексидол".

Изучение коронаролитической активности и влияния на структуру фазного коронарного кровотока позволило установить, что препараты проявляли выраженное коронаролитическое действие в дозах 0,25, 0,5 и 1 мг интракоронарно.

Ключевые слова: мексидол, мексикор, эндотелий, коронарный кровоток.

ENDOTHELIOPROTECTIVE, CARDIOPROTECTIVE AND CORONARY EFFECTS OF 3-OXIPYRIDIN DERIVATIVES

*Korokin M.V., Pashin E.N., Bobrakov K.E., Pokrovskiy M.V., Ragulina V.A., Artyushkova E.B.,
Pokrovskaya T.G., Danilenko L.M., Tsybulskiy I.V., Tsepelev V.Yu.*

**Pharmacology Department of the Kursk State Medical University, Kursk;
Scientific Research Institute of Ecological Medicine, of the Kursk State Medical University, Kursk**

Studying of endothelioprotective, cardioprotective and coronary activity of 3-oxypyridin derivatives, the drugs "Mexidol" and "Mexicor" was made in the laboratories of cardiofarmacology scientific research institute of Ecological medicine in experiments on rats and dogs. The received results have allowed to determine the expressed correction of endothelial dysfunction in application of the drugs "Mexidol" and "Mexicor" in a dose of 30 mg/kg. The application of "Mexicor" has allowed to achieve authentically the most expressive reducing of endothelial dysfunction quotient in comparison with the drug "Mexidol".

Studying of coronary activity and influence on a frame of a phase coronary blood stream has determined, that the drugs influenced greatly on coronary activity in doses 0.25, 0.5 and 1 mg intracoronary.

Keywords: Mexidol, Mexicor, an endothelium, a coronary blood stream.

В настоящее время дисфункция сосудистого эндотелия рассматривается как один из ведущих факторов патогенеза болезней сердца и сосудов [13, 18, 20].

В основе нарушений, ведущих к эндотелиальной дисфункции, лежит изменения продукции синтезируемых сосудистыми эндотелиальными клетками (ЭК) биологически активных соединений, среди которых наибольшее значение с точки зрения рассматриваемой проблемы имеют реактивные формы

кислорода (РФК) [7, 8, 9, 26]. В эту группу высокоректогенных молекул входят молекулярный кислород и ряд его производных, образующихся во всех аэробных клетках.

Избыточная продукция РФК (оксидантный стресс) преодолевает защитную функцию антиоксидантных механизмов клетки [26].

Избыток РФК (супероксид-анион, гидроксильный радикал, гидроперекисный радикал, перекись водорода) вызывает и другие изме-

нения функций эндотелия сосудов: торможение эндотелийзависимой вазодилатации; увеличение синтеза адгезивных молекул, прилипание и проникновение моноцитов в сосудистую стенку, привлечение провоспалительных белков и клеток; повышение агрегации тромбоцитов и тромбообразования, активности апоптоза и др. Иначе говоря, повышенное образование РФК при сосудистых нарушениях сопровождается выраженной дисфункцией сосудистого эндотелия. Они (особенно супероксид-анион – O_2^-) обладают способностью тормозить экспрессию и снижать активность eNOS, а также связывать и инактивировать NO, уменьшать его содержание в клетке. Сдвиг физиологического равновесия между NO и O_2^- в сторону последнего нередко ведет к образованию высокотоксичного пероксинитрита ($ONOO^-$), вызывающего повреждение мембран и ДНК клетки, мутации, апоптоз, способствующего развитию воспалительных процессов и других нарушений [23, 24, 27].

Следует отметить, что продукция какой-либо одной РФК может вызывать образование нескольких других. Все они накапливаются в клеточной мембране и могут оказывать неблагоприятные влияния на функции клетки, что ведет, в частности, к вытеканию (утечке) плазмолеммы и дисфункции мембранно-связанных рецепторов [19]. Конечные продукты перекисного окисления липидов, включая ненасыщенные альдегиды и другие метаболиты, обладают сильными цитотоксическими и мутагенными свойствами [1].

При экспериментальном моделировании артериальной гипертензии у животных увеличение реактивных форм кислорода приводит к эндотелиальной дисфункции, что подтверждается улучшением эндотелийзависимой релаксации при применении антиоксидантов [17].

Моделирование хронической почечной недостаточности у животных показало, что усиленная продукция РФК приводит к снижению биодоступности NO и проявлениям эндотелиальной дисфункции, корригируемой предварительной терапией антиоксидантами [25].

На моделях диабета 2 типа у животных избыточное образование свободных радика-

лов кислорода также приводило к эндотелиальной дисфункции [16, 21].

Таким образом, учитывая вышесказанное, вполне обоснованным является применение при состояниях, сопровождающихся эндотелиальной дисфункцией, различного рода антиоксидантов или препаратов с антиоксидантными свойствами [15, 22, 23, 28]

В этой связи целью настоящего исследования явилось изучение коронаролитической, эндотелио- и кардиопротективной активности препаратов "Мексидол" (ООО МЦ "Эллара") и "Мексикор" (ООО "ЭкоФармИнвест", Россия). Оба препарата являются производными 3-оксипиридина и отличаются тем, что в состав препарата мексикор, в отличие от мексидола, включена янтарная кислота.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование эндотелио- и кардиопротективной активности препаратов в опытах на крысах. Опыты проводились на белых крысах самцах линии Wistar массой 180-200 г. Для моделирования эндотелиальной дисфункции N-нитро-L-аргинин метиловый эфир (L-NAME) вводился внутривенно в дозе 25 мг/кг/сут. Исследуемые препараты "Мексидол" и "Мексикор" вводили внутривенно, за 30 минут до введения L-NAME, в дозе 30 мг/кг один раз в день в течение 7 суток. Интактным животным в течение 7 суток внутривенно вводили 1% крахмальный раствор в дозе 10 мл/кг.

На 8 день от начала эксперимента под наркозом (хлоралгидрат 300 мг/кг) вводили катетер в левую сонную артерию для регистрации показателей артериального давления (АД), болюсное введение фармакологических агентов осуществляли в бедренную вену. Показатели гемодинамики: систолическое артериальное давление (САД), диастолическое артериальное давление (ДАД) и частоту сердечных сокращений (ЧСС) измеряют непрерывно посредством датчика и компьютерной программы "Bioshell". Помимо измерения АД проводили ряд функциональных тестов с последующей оценкой изменения параметров гемодинамики (САД, ДАД, ЧСС) в ответ на внутривенное введение раствора ацетилхолина (АХ) в дозе 40 мкг/кг из расчета 0,1 мл на

100 г массы тела животного (ЭЗВД) [14], а также изменения параметров гемодинамики в ответ на внутривенное введение раствора нитропруссид натрия (НП) в дозе 30 мкг/кг из расчета 0,1 мл на 100 г массы тела животного (ЭНВД) [11].

Степень эндотелиальной дисфункции у экспериментальных животных, а также степень ее коррекции исследуемыми препаратами оценивали по расчетному коэффициенту эндотелиальной дисфункции (КЭД), представляющему собой отношение площади треугольника над кривой восстановления АД в ответ на введение НП (ЭНВД) к площади треугольника над кривой восстановления АД в ответ на введение АХ (ЭЗВД) [10].

Для оценки функциональных возможностей миокарда у животных, находящихся на управляемом дыхании, катетеризировали полость левого желудочка и проводили нагрузочные пробы в представленной последовательности:

1. Проба на адренореактивность (внутривенное одномоментное введение раствора адреналина гидрохлорида $1 \cdot 10^{-5}$ моль/л, из расчета 0,1 мл на 100 г) [5]. При проведении данной пробы проводилась оценка максимального подъема левожелудочкового давления (ЛЖД) в ответ на введение адреналина.

2. Нагрузка сопротивлением (пережатие восходящей аорты на 30 сек [5]. После проведения данной пробы рассчитывался показатель истощения миокардиального резерва (выраженный в процентах), равный отношению прироста ЛЖД на 5 секунде пережатия аорты к приросту ЛЖД на 25 секунде пережатия аорты.

Исследование коронарного кровотока в экспериментах на собаках. Для проведения экспериментов собак наркотизировали этиминал-натрием (40 мг/кг внутривенно) и вводили гепарин 1000 ЕД/кг внутривенно. Нисходящую ветвь левой коронарной артерии шунтировали с левой сонной артерией. На шунте располагали измеритель кровотока, представляющий собой систему двух дифференциальных манометров Statham P23ID с воспроизводимой частотой мембраны 100 Гц, электронный усилитель до 250 Гц и самописец Н-338-8П. Для изучения сократительной функции миокарда через правую сонную артерию в полость левого желудочка проводили

катетер, соединенный с электроманометром W-102 (США). Кроме того, регистрировали системное артериальное и перфузионное давление коронарной системы электроманометрами Statham P23ID (США).

Изучение коронаролитической активности фармакологических препаратов проводилось в опытах на собаках при их интракоронарном введении в дозах 0,25, 0,5 и 1 мг.

Статистическую обработку результатов исследования токсикологических и фармакологических эффектов препаратов проводили по общепринятым методам, рассчитывая средние значения показателей (М) и ошибку средней арифметической ($\pm m$). Достоверность различий между средними определяли по непарному t-критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования эндотелио- и кардиопротективного действия препаратов в опытах на крысах. Согласно дизайну исследования, в контрольной группе животных эндотелиальную дисфункцию моделировали ежедневным в течение 7 суток внутрибрюшинным введением L-NAME в дозе 25 мг/кг.

"Мексикор" и "Мексидол" в дозе 30 мг/кг вводили внутривенно однократно через 30 минут после введения L-NAME в течение 7 суток.

По протоколу на восьмые сутки наркотизированное животное брали в эксперимент.

Влияние соединения исследуемых препаратов на исходные показатели артериального давления у наркотизированных крыс с моделированием L-NAME-индуцированной патологии представлены на рис. 1.

Обнаружено, что изучаемые препараты не предотвращали развития выраженной гипертензии и значения САД и ДАД, были достоверно выше соответствующих значений интактных животных во всех сериях экспериментов (рис. 1).

Коэффициент эндотелиальной дисфункции. На рисунке 2 представлены результаты функциональных проб на эндотелийзависимое (ацетилхолин 40 мкг/кг в/в) и эндотелийнезависимое (нитропруссид 30 мг/кг в/в) расслабление сосудов у животных с L-NAME индуцированной патологией на фоне лечения

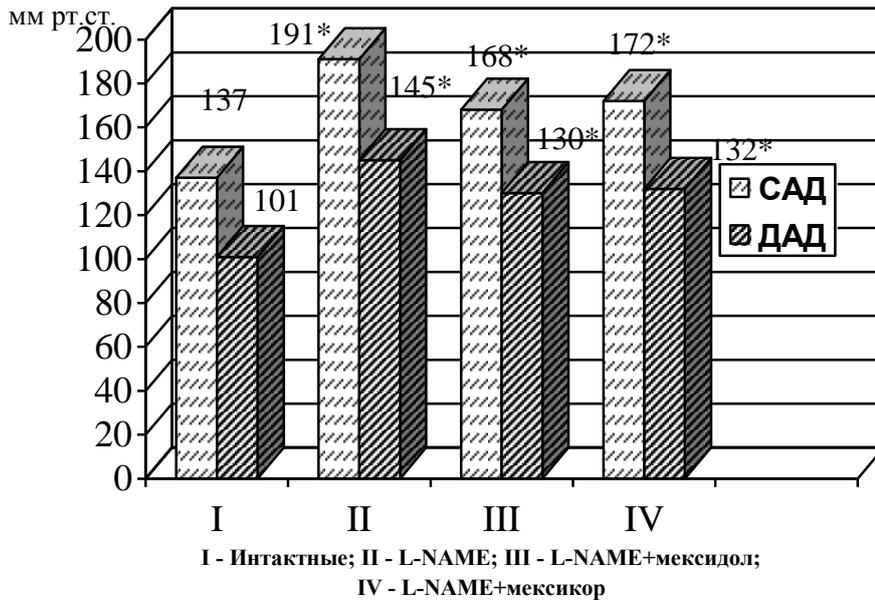


Рис. 1. Влияние антиоксидантов мексикор и мексидол на АД систолическое и АД диастолическое при моделировании L-NAME (25 мг/кг внутривенно, однократно в течение 7 дней) индуцированного дефицита NO.

Примечание: * – $p < 0,05$ – в сравнении с интактными.

исследуемыми препаратами с последующим расчетом КЭД. Обнаружено, что мексикор 30 мг/кг и мексидол 30 мг/кг снижали КЭД до $2,9 \pm 0,1$ и $1,9 \pm 0,2$ соответственно, тогда как в группе животных, получавших L-NAME, он составлял $5,4 \pm 0,6$.

Обращает на себя внимание, что мексикор в дозе 30 мг/кг приводил к достоверно более выраженному снижению КЭД на фоне L-NAME-индуцированной патологии в сравнении с мексидолом.

Для оценки функциональных возможностей миокарда у животных с L-NAME-индуцированным дефицитом оксида азота проводились нагрузочные пробы (рис. 3, 4).

Проба на адренореактивность характеризовалась выраженным приростом абсолютных значений ЛЖД, $+dp/dt$, $-dp/dt$. В контрольной группе (животные, получавшие L-NAME) ЛЖД, $+dp/dt$ и $-dp/dt$ составили, соответственно, $247,3 \pm 4,8$, 12109 ± 263 и -6820 ± 303 .

Исследуемые препараты в дозе 30 мг/кг не предотвращали повышение адренореактивности, вызванное L-NAME-индуцированной патологией (рис. 3).

При проведении пробы на нагрузку сопротивлением мексикор и мексидол предотвращали истощение миокардиального резерва (рис. 4). Так, на 25 секунде проведения

пробы данный показатель у интактных животных составил 83,6%. В контрольной группе (L-NAME - индуцированный дефицит NO) – 66,0%. Тогда как результаты у животных, получавших мексидол в дозе 30 мг/кг и мексикор 30 мг/кг были максимальными и составили соответственно 80,0% и 84,2%.

Результаты исследования коронарного кровотока в экспериментах на собаках. Как следует из таблицы мексидол при внутрикоронарном введении наркотизированным собакам в дозах 0,25, 0,5 и 1 мг вызывал дозозависимую коронародилатацию. Максимум истощения расширительного резерва ($95,6 \pm 9,3$ по ККср) происходил при введении препарата в дозе 1 мг (табл.).

Внутрикоронарное введение мексидола в исследуемых дозах не приводило к изменениям структуры фазного коронарного кровотока: отмечено равномерное дозозависимое (в сравнении с максимально возможным уровнем) увеличение ударного систолического, ударного диастолического, конечно-диастолического и максимального систолического кровотока. Равномерное увеличение систолической и диастолической фракций коронарного кровотока свидетельствует о том, что мексидол не вызывает перераспределение коронарного кровотока и обеспечивает улучшение кровоснабжения как эпикар-

диальных, так и эндокардиальных слоев миокарда.

При интракоронарном введении мексикора в дозах 0,25, 0,5 и 1 мг обнаружено дозозависимое коронаролитическое действие. Пол-

ное истощение расширительного резерва коронарного русла наблюдалось при внутривенном введении мексикора в дозе 1 мг. Сравнительная оценка коронаролитической активности показала, что мексикор несколько

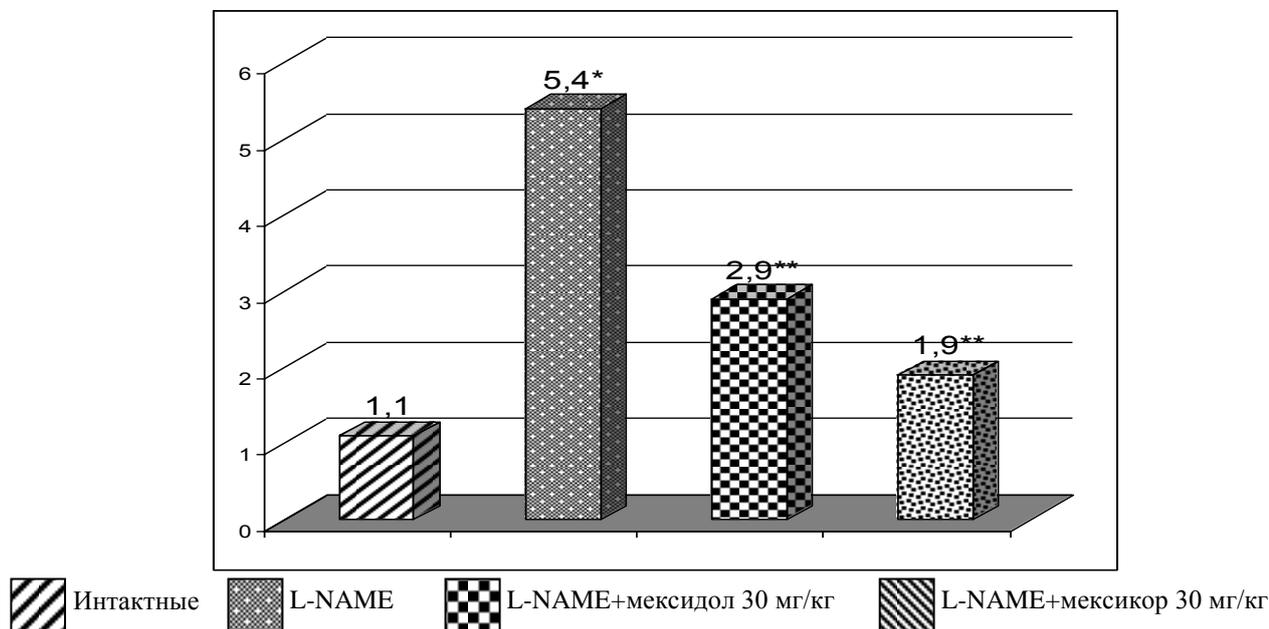


Рис. 2. Влияние мексикора и мексидола на коэффициент эндотелиальной дисфункции при моделировании L-NAME (25 мг/кг внутрибрюшинно однократно в течение 7 дней) индуцированного дефицита NO.

Примечание: * – $p < 0,05$ – в сравнении с L-NAME, ** – $p < 0,05$ – в сравнении с интактными.

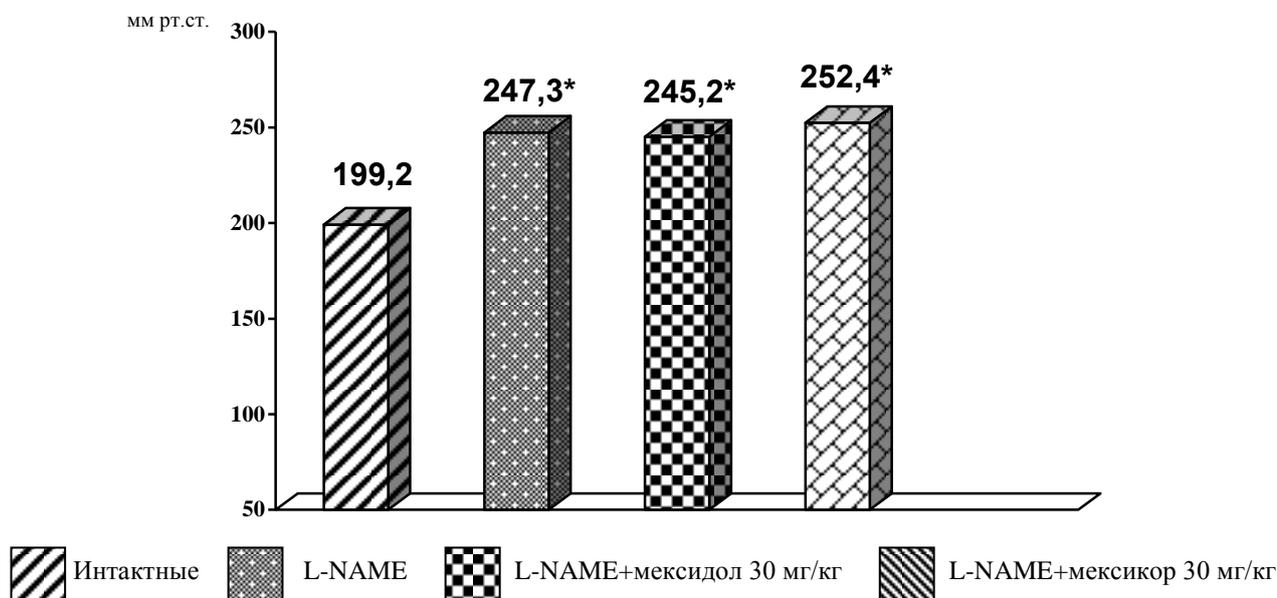


Рис. 3. Влияние мексикора и мексидола на показатели сократимости левого желудочка сердца крыс при проведении пробы на адренореактивность на фоне моделирования дефицита оксида азота введением L-нитро-аргинин-метилового эфира (L-NAME) в дозе 25 мг/кг внутрибрюшинно.

Примечание: * – $p < 0,05$ – в сравнении с L-NAME, ** – $p < 0,05$ – в сравнении с интактными.

превосходит мексидол (табл.). Как показали наши эксперименты, мексикор равномерно увеличивал систолическую и диастолическую фракции коронарного кровотока во всем диапазоне изученных доз что свидетельствует об отсутствии влияния препарата на структуру фазного коронарного кровотока (табл.).

В наших экспериментах при интракоронарном введении мексидола и мексикора не обнаружено статистически достоверных изменений показателей кардиогемодинамики (ЛЖД, $+dp/dtmax$, $-dp/dtmax$, АДсист, АДдиаст, ПДсист, ПДдиаст), что указывает на первичность коронаролитического действия препаратов.

В настоящее время для коррекции состояний, сопровождающихся эндотелиальной дисфункцией, перспективными считаются препараты, обладающие антиоксидантной активностью, так, как главным механизмом лежащим в основе эндотелиальной дисфункции является снижение продукции и биодоступности NO при одновременном повышении уровня супероксид аниона вследствие увеличения окислительной активности НАДФ [4, 6].

Образование оксида азота сопровождается его взаимодействием с супероксид-анион-радикалом с образованием пероксинитрита,

который ответственен за нитрование тирозина [4], цитотоксичность оксида азота и за общее и перманентное повреждение тканей за счет окисления гидроксильным радикалом, а также за развитие атеросклероза. В малых дозах NO и пероксинитрит препятствуют атеросклерозу, но при наличии атеросклероза развивается токсический эффект из-за накопления пероксинитрита в атеросклеротической бляшке [4].

В этой связи, стратегией понижения уровня и прогрессирования атеросклероза, вызванного указанными явлениями, заключается в использовании антиоксидантов с целью сохранения NO-индуцированных сигнальных путей в сосудах [4].

В последнее время в клиническом плане большой интерес представляют синтетические антиоксиданты или препараты, обладающие антиоксидантной активностью. В клинической практике используют синтетические антиоксиданты из группы 3-оксипиридинов (эмоксипин и мексикор-мексидол) [2, 3, 12].

На рисунке 5 схематически представлены возможные точки приложения фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции с помощью препаратов с антиоксидантной активностью.

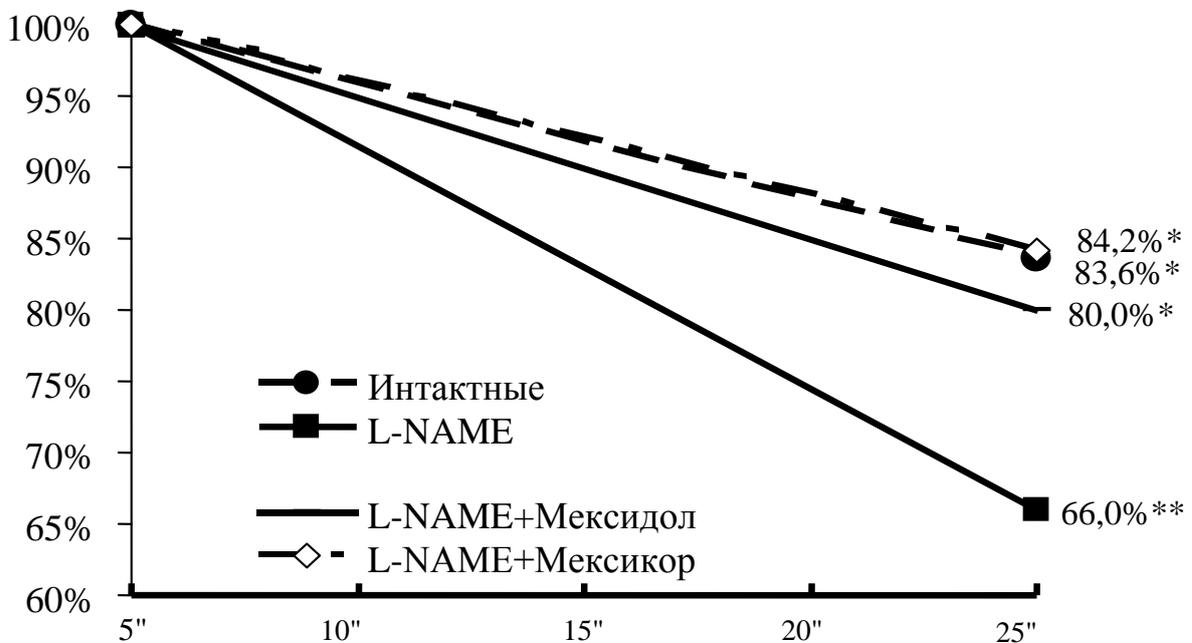


Рис. 4. Влияние мексикора и мексидола на показатели сократимости левого желудочка сердца крыс при проведении пробы на нагрузку сопротивлением на фоне моделирования дефицита оксида азота введением L-нитро-аргинин-метилового эфира (L-NAME) в дозе 25 мг/кг внутривенно.

Примечание: * - $p < 0,05$ – в сравнении с L-NAME, ** - $p < 0,05$ – в сравнении с интактными.

Препараты, изученные в рамках данного исследования, обладая широким спектром фармакологических эффектов, оказывает мощное положительное влияние на основные звенья патогенеза различных заболеваний, связанных с процессами свободно-радикального окисления и успешно используется как антистрессорное, противогипокси-

ческое, вегетотропное, антиалкогольное, противосудорожное, нейропротекторное и ноотропное средство. Кроме того, их химическая формула и механизм действия объясняют чрезвычайно малые побочные эффекты.

Препараты "Мексидол" и "Мексикор" являются ингибиторами свободно-радикальных процессов перекисного окисления липидов,

Таблица 1

Сравнительная оценка коронаролитической активности мексикора и мексидола при интракоронарном введении наркотизированным собакам (% истощения расширительного резерва; $M \pm m$)

Показатели	Препарат	Доза, мг		
		0,25	0,5	1,0
ККкд, мл/мин	Мексидол	22,53±4,21	58,09±3,42	89,84±5,12
	Мексикор	29,75±3,15	57,30±4,17	99,56±4,91
ККсист, мл/мин	Мексидол	14,0±5,12	47,37±3,56	74,56±6,73
	Мексикор	27,65±5,14	54,03±3,48	119,7±7,82*
ККср, мл/мин	Мексидол	25,6±4,0	63,4±7,9	95,6±9,3
	Мексикор	32,5±1,23	71,3±5,62	104,1±4,2
Ркд мм рт.ст./мл/мин	Мексидол	40,48±3,12	66,67±4,07	96,07±5,13
	Мексикор	47,62±2,99	73,81±3,29	104,76±6,07
Рсист мм рт.ст./мл/мин	Мексидол	39,08±4,37	75,53±3,02	92,01±4,98
	Мексикор	58,96±4,58*	81,69±3,97	104,89±5,91

Примечание: * – при $p < 0,05$ – в сравнении с мексидолом. ККкд – конечно-диастолический коронарный кровоток (мл/мин), ККсист – систолический коронарный кровоток (мл/мин), Ркд – конечно-диастолическое сопротивление коронарных сосудов (мм рт.ст./мл/мин), Рсист – систолическое сопротивление коронарных сосудов (мм рт.ст./мл/мин).

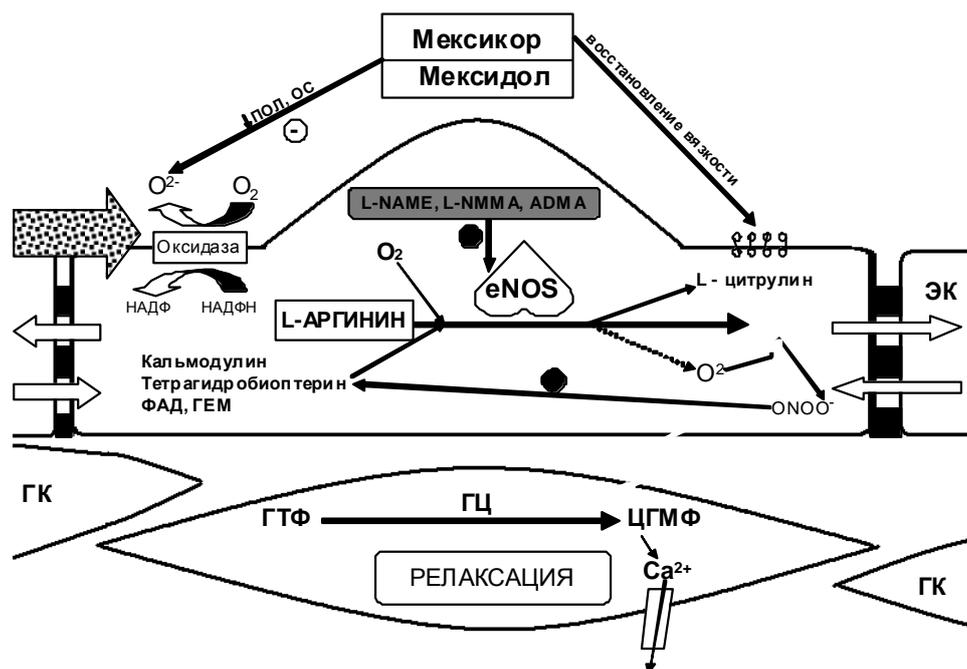


Рис. 5. Схема точек приложения фармакологической коррекции эндотелиальной дисфункции с помощью производных 3-оксипиридина.

они активируют супероксиддисмутазу, оказывают влияние на физико-химические свойства мембраны, повышают содержание полярных фракций липидов в мембране, уменьшают соотношение холестерол/фосфолипиды, уменьшают вязкость липидного слоя и увеличивает текучесть мембраны, активирует энергообмен в клетке и таким образом защищают аппарат клеток и структуру их мембран.

Указанные факты подтвердились в лаборатории кардиофармакологии НИИ Экологической медицины Курского государственного медицинского университета. при изучении эндотелиопротективной, кардиопротективной и коронаролитической активности препаратов "Мексидол" и "Мексикор".

Полученные результаты позволяют констатировать выраженную коррекцию эндотелиальной дисфункции при применении препаратов "Мексидол" и "Мексикор" в дозе 30 мг/кг. При этом применение препарата "Мексикор" позволило добиться достоверно более выраженного снижения коэффициента эндотелиальной дисфункции (КЭД), по сравнению с препаратом "Мексидол". Значение КЭД в группе животных, получавших "Мексидол" составило $2,9 \pm 0,3$; в группе животных, получавших "Мексикор" данный показатель составил $1,9 \pm 0,2$.

При проведении исследований на открытом сердце обнаружено выраженное и сопоставимое кардиопротективное действие изучаемых препаратов, которое выразилось в достоверном предотвращении истощения миокардиального резерва при проведении пробы на нагрузку сопротивлением.

Подводя итог фрагменту исследований, где использован комплекс методических подходов, включающих исследование кардиогемодинамики и фазного коронарного кровотока в опытах на наркотизированных собаках, следует отметить, что полученные результаты указывают на наличие у препаратов "Мексикор" и "Мексидол" выраженной кардиопротективной активности.

Изучение коронаролитической активности и влияния на структуру фазного коронарного кровотока позволило установить, что препараты проявляли выраженное коронаролитическое действие в дозах 0,25, 0,5 и 1 мг интракоронарно. При этом "Мексикор" прояв-

ляет более выраженное чем у "Мексидола" коронаролитическое действие. Производные оксипиридина не влияют на структуру фазного коронарного кровотока и улучшают кровоснабжение эпикардиальных и эндокардиальных слоев миокарда.

Возможно, превосходство в эндотелиопротективном и коронаролитическом действии мексикора над мексидолом обусловлено введением янтарной кислоты в субстанцию препарата "Мексикор".

В заключение можно сказать, что выяснение конкретных механизмов оксидативного стресса, приводящего к возникновению эндотелиальной дисфункции, представляет не только теоретический, но и несомненный практический интерес. Рассмотренные выше и другие аспекты этой проблемы могут служить основой для разработки соответствующих профилактических и терапевтических мероприятий, направленных на предотвращение или устранение отмеченных нарушений — одного из ведущих факторов патогенеза болезней сердечно-сосудистой системы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Воскресенский О.И.* Свободнорадикальное окисление, антиоксиданты и атеросклероз // Кардиология. – 1981. – № 6. – С. 118–123.
2. *Гацура В.В., Пичугин В.В., Сернов Л.Н., Смирнов Л.Д.* Противоишемический и кардиопротективный эффект мексидола // Кардиология. – 1996. – № 1. – С. 59–62.
3. *Голиков А.П., Бойцов С.А., Михин В.П., Полумисков В.Ю.* Свободнорадикальное окисление и сердечно-сосудистая патология: коррекция антиоксидантами // Леч. врач. – 2003. – № 4. – С. 70–74.
4. *Граник В.Г., Григорьев Н.Б.* Оксид азота (NO). Новый путь к поиску лекарств: Монография. – М.: Вузовская книга, 2004. – 360 с.: ил.
5. *Гурбанов К.К., Ковалев Г.В., Паперно А.А.* Сравнительная оценка антиишемического действия верапамила на разных моделях ишемии миокарда // Фармакология и токсикология. – 1991. – Т. 54, № 4. – С. 21–23.
6. *Маколкин В.И.* Артериальная гипертония – фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний // Рус. мед. журн. – 2002. – Т. 10, № 19. – С. 862–864.
7. *Марков Х.М.* Оксид азота и сердечно-сосудистая система // Успехи физиол. наук. – 2001. – Т. 32. – № 3. – С. 49–65.