

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КОМПЛЕКСНОЙ ОЦЕНКИ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ МИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ДЛЯ ИЗУЧЕНИЯ АДАПТАЦИИ ОРГАНИЗМА К ДВИГАТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПРИ НАРУШЕННОЙ ТОЛЕРАНТНОСТИ К ГЛЮКОЗЕ

УДК 572.7:612.766.1–003.96:616.37–008.8:612.396.13

Поступила 19.04.2011 г.



Л.Г. Никонова, к.м.н., доцент кафедры нормальной анатомии;
И.Г. Стельникова, д.м.н., зав. кафедрой нормальной анатомии;
Е.И. Яковлева, к.б.н., старший научный сотрудник НИИ ПФМ;
М.Л. Бугрова, к.б.н., зав. отделом электронной микроскопии НИИ ПФМ

Нижегородская государственная медицинская академия, Н. Новгород, 603005, пл. Минина и Пожарского, 10/1

Цель исследования — рассмотреть возможность использования данных комплексной оценки микроциркуляторного русла для изучения морфофункционального состояния терминальных сосудов экзокринной и эндокринной частей поджелудочной железы собак с нарушенной толерантностью к глюкозе после воздействия на организм физических нагрузок.

Материалы и методы. Исследование проведено на 30 половозрелых собаках-самцах с нарушенной толерантностью к глюкозе: 1-я группа — без применения нагрузки, 2-я — с применением непродолжительной физической нагрузки и 3-я — с применением предельной физической нагрузки. Гистологическими, гистохимическими, электронно-микроскопическими и морфометрическими методами проводилось изучение морфологических изменений компонентов микроциркуляторного русла экзокринной и эндокринной частей поджелудочной железы после воздействия на организм однократных двигательных нагрузок различной интенсивности.

Результаты. Комплексная оценка позволила выявить различия адаптационных изменений микроциркуляторного русла поджелудочной железы у животных с нарушенной толерантностью к глюкозе при воздействии оптимальных и максимальных физических нагрузок. Непродолжительная нагрузка вызывает развитие компенсаторно-приспособительных преобразований в терминальном отделе сосудистого русла обеих частей железы. Предельные нагрузки наряду с отмеченными при воздействии однократной нагрузки реактивными изменениями приводят к формированию деструктивных перестроек элементов микроциркуляторного русла преимущественно экзокринной части железы. Эти данные могут быть учтены при исследовании механизмов нарушений в условиях воздействия физической нагрузки и при разработке режимов двигательной активности у лиц, предрасположенных к диабету.

Ключевые слова: толерантность к глюкозе, поджелудочная железа, микроциркуляторное русло, однократные физические нагрузки.

English

The use of complex assessment of morphofunctional state of pancreatic microvasculature to study the adaptation of the body to motor activity in impaired glucose tolerance

L.G. Nikonova, PhD, Associate Professor, the Department of Normal Anatomy;
I.G. Stelnikova, D.Med.Sc., Head of the Department of Normal Anatomy;
E.I. Yakovleva, PhD, Senior Research Worker, Scientific Research Institute of Applied and Fundamental Medicine;
M.L. Bugrova, PhD, Head of the Electron Microscopy Department, Scientific Research Institute of Applied and Fundamental Medicine

Nizhny Novgorod State Medical Academy, Minin and Pozharsky Square, 10/1, Nizhny Novgorod, Russian Federation, 603005

The aim of the investigation is to consider the possibility of using the assessment data of microvasculature to study morphofunctional state of terminal vessels of exocrine and endocrine parts of pancreas in dogs with impaired glucose tolerance after physical exertion.

Materials and methods. 30 mature male dogs with impaired glucose tolerance were studied: the 1st group — with no physical exertion, the 2nd — with short-term physical exertion and the 3rd — with extreme physical exertion. Morphological changes of the microvasculature

Для контактов: Никонова Лариса Геннадьевна, тел. раб. 8(831)432-99-50, тел. моб. +7 920-293-41-75; e-mail: Nikonessa@inbox.ru

components of pancreatic exocrine and endocrine parts were studied after the single motor load actions on the organism using histological, histochemical, electron-microscopical and morphometric methods.

Results. Complex assessment enabled to reveal various adaptive changes of pancreatic microvasculature in animals with impaired glucose tolerance when exposed to optimal and maximum physical exertion. The exposure to short-term load results in developing compensatory adaptive transformations in the terminal part of vasculature of the both parts of the pancreas. Extreme loads along with reactive changes caused by single physical exercise lead to destructive alterations of microvasculature elements of primarily exocrine part. The information can be taken into consideration when studying impairment mechanisms in physical exertion environment and when developing regimens of motor activity in prediabetic persons.

Key words: glucose tolerance, pancreas, microvasculature, single physical exercises.

Состояние микроциркуляторного русла поджелудочной железы определяет функциональную активность ее как органа и влияет на выраженность гуморальной связи между элементами экзокринной и эндокринной паренхимы [1, 2]. Нарушения в сосудистом русле поджелудочной железы могут служить фактором патогенеза сахарного диабета [3–5]. Физические нагрузки определенной интенсивности оказывают благотворное воздействие на функционирование сердечно-сосудистой, дыхательной и других систем организма, улучшают утилизацию глюкозы, предупреждают развитие осложнений у больных сахарным диабетом 2-го типа и способствуют поддержанию углеводного гомеостаза у лиц с нарушенной толерантностью к глюкозе [6, 7]. Лимитирующим фактором в формировании ответной реакции на физическую нагрузку является обменное звено микроциркуляции. При этом кровоснабжение конкретных тканевых микроучастков перестает быть функцией отдельных капилляров и возлагается уже на их совокупность, причем функциональная роль каждого капилляра в этой совокупности может быть различной [8]. В настоящее время доказано, что изменения в системе микроциркуляции тесно коррелируют со сдвигами в центральной гемодинамике, что может служить прогностическим критерием в оценке физической работоспособности организма, поскольку функция аппарата кровоснабжения направлена прежде всего на поддержание адекватной микроциркуляции крови в органах и тканях [9].

Цель исследования — рассмотреть возможность использования комплексной оценки микроциркуляторного русла для изучения морфофункционального состояния терминальных сосудов экзокринной и эндокринной частей поджелудочной железы собак с нарушенной толерантностью к глюкозе после воздействия на организм физических нагрузок.

Материалы и методы. Объектом наблюдения являлись беспородные собаки-самцы в возрасте 2–4 лет, средняя масса тела — $15,3 \pm 0,96$ кг, содержащиеся в виварии с одинаковым рационом питания и адаптированные к условиям эксперимента. Исследование на животных проводили в соответствии с Приказом Минвуза СССР №742 от 13.11.84 г. «Об утверждении правил проведения работ с использованием экспериментальных животных». До начала эксперимента по показателям «тощакового» уровня глюкозы крови и результатам стандартного теста толерантности к глюкозе были выделены животные с нарушенной толерантностью к глюкозе, из которых сформированы три группы. 1-я группа — интактные животные ($n=10$) без применения нагрузки; 2-я — экспериментальная группа с применением оптимальной нагрузки ($n=10$) и 3-я — экспериментальная группа с применением предельной на-

грузки ($n=10$). Для воспроизводства двигательной нагрузки в лабораторных условиях была выбрана модель бега животных по ленте тредмилла конструкции В.И. Губина и А.П. Сорокина [10] со скоростью 15 км/ч, которая соответствует 50% максимальной скорости бега большинства собак. Развитие и продолжительность стадий нагрузки диагностировали в процессе бега животного по соотношениям частоты пульса и дыхания [10]. Стадия оптимальной нагрузки определялась по стабилизации показателей ЧСС и частоты дыхания на достаточно высоком уровне в течение определенного времени. Среднее время бега составляло $13,2 \pm 1,1$ мин. Продолжение нагрузки приводило к рассогласованности в деятельности кардиореспираторного аппарата. По мере продолжения бега у животных развивалось утомление, приводящее к отказу выполнять упражнения. Данная стадия определялась как предельная нагрузка со средним временем бега $67,0 \pm 6,3$ мин.

Забор материала осуществляли под тиопенталовым наркозом из расчета 0,5 мл 10% раствора тиопентала натрия на 1 кг массы животного. В условиях управляемого дыхания рассекали переднюю брюшную стенку, извлекали поджелудочную железу, осматривали и взвешивали.

Для проведения гистохимического исследования кусочки хвостовой части железы замораживали в изооктане, охлажденном до -70°C жидким азотом. Для оценки морфофункционального состояния микроциркуляторного русла на криостатных срезах после выявления щелочной фосфатазы (ЩФ) в эндотелии кровеносных капилляров методом азосочетания по М.М. Nachlass определяли оптическую плотность продуктов реакции на ЩФ и измеряли относительный объем капилляров. На основании полученных данных рассчитывали коэффициент кровоснабжения ($K_{кр}$) для каждой части поджелудочной железы $K_{кр} = D \cdot C$, где D — средняя оптическая плотность ЩФ, а C — относительный объем функционирующих капилляров [11]. Относительный объем просвета капилляров каждой части определяли на парафин-целлоидиновых срезах (фиксация — жидкостью Буэна, окраска — по Ван-Гизону). Морфометрические показатели получали с помощью программы Image Tools 3.0 и установок анализа изображения МАКС-1005 [12]. Для электронно-микроскопического исследования кусочки фиксировали в 2,5% глутаральдегиде, дофиксировали 2% раствором четырехоксида осмия, заливали в смесь эпон-аралдита. Для идентификации панкреатических островков с последующей прицельной заточкой с каждого блока получали полутонкие срезы на ультратоме Ultracut (ф. Reichert-Jung, Австрия), окрашивали метиленовым синим, основным фуксином. Ультратонкие срезы контрастировали уранилацетатом, исследовали на трансмиссионном электрон-

ном микроскопе Morgagni 268D (ф. FEI, США) с помощью программы Analysis.

Цифровой материал обрабатывали с применением методов вариационной статистики с учетом изменчивости признака в пределах каждого организма в стандартных программах Microsoft Excel 7.0.

Результаты и обсуждение. Факторами, определяющими трансапиллярный обмен, являются скорость кровотока, количество функционирующих капилляров, состояние сосудистой стенки и характер веществ, проходящих из крови в ткань и обратно. Морфометрическое определение активности продуктов реакции на ЩФ в эндотелии капилляров и их относительный объем позволяют вычислить коэффициент кровоснабжения, показывающий объем трансапиллярного обмена. Степень дилатации сосудов оценивается с помощью измерения просвета капилляров. В совокупности с результатами гистологического и электронно-микроскопического исследований микроциркуляторного русла железы данные измерения позволяют количественно и качественно оценить состояние микроциркуляторного русла в железе при воздействии на организм однократных физических нагрузок различной интенсивности.

Проведенные исследования показали, что активность ЩФ в поджелудочной железе у интактных животных невысока и составляет $2,750 \pm 0,016$ ед. в терминальных сосу-

дах экзокринной части ($p=0,005$) и $1,13 \pm 0,01$ ед. — в капиллярах панкреатических островков ($p=0,008$). Фермент выявляется в эндотелии капилляров в виде петливидной сети вокруг ацинусов (рис. 1, а) и извитых линий, формирующих форму кольца в эндокринной части (рис. 1, б), что соответствует результатам, полученным при использовании метода бихромной инъекции сосудов массой Гейрота с дальнейшим изготовлением просветленных препаратов [1]. Относительный объем ферментативно-активных капилляров (ФАК) экзокринной части составляет $16,36 \pm 1,51$ усл. ед., эндокринной — $14,65 \pm 1,70$ усл. ед., соответственно, $K_{кр}$ ацинусов — $45,20 \pm 8,65$ усл. ед., панкреатических островков — $16,80 \pm 1,92$ усл. ед.

Воздействие однократных непродолжительных физических нагрузок вызывает увеличение $K_{кр}$ экзокринной части на 21,6% преимущественно за счет повышения активности ЩФ на 15,6% ($p=0,006$) (рис. 2). При светооптическом излучении капилляры ацинусов приобретают выраженную извилистость и неровность контуров с появлением локальных расширений в периферических отделах долек (рис. 3). В расширенном просвете капилляров отмечена агрегация эритроцитов. Изменения в стенке капилляров выявляются на электронно-микроскопическом уровне и заключаются в конденсации гетерохроматина около внутренней ядерной мембраны, перераспределении эухроматина, некоторой гипертрофии митохондрий эндо-

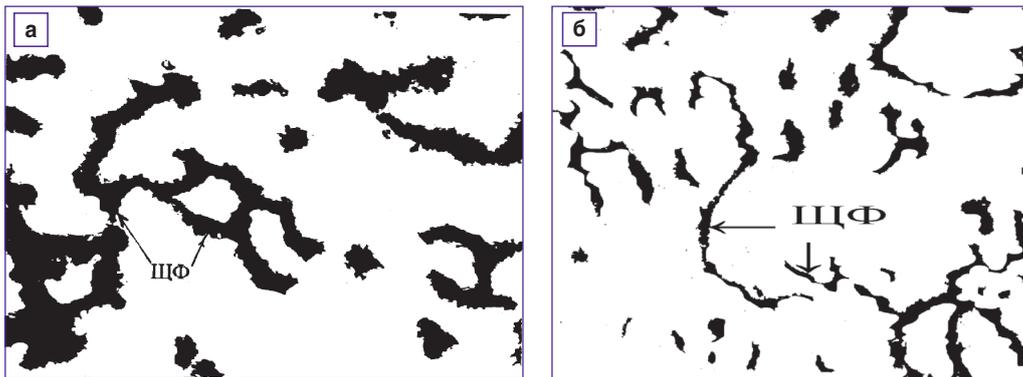


Рис. 1. Распределение фермента ЩФ в стенке капилляров поджелудочной железы у интактных животных с нарушенной толерантностью к глюкозе: а — ацинусы экзокринной части железы; б — панкреатические островки. Ув. 400

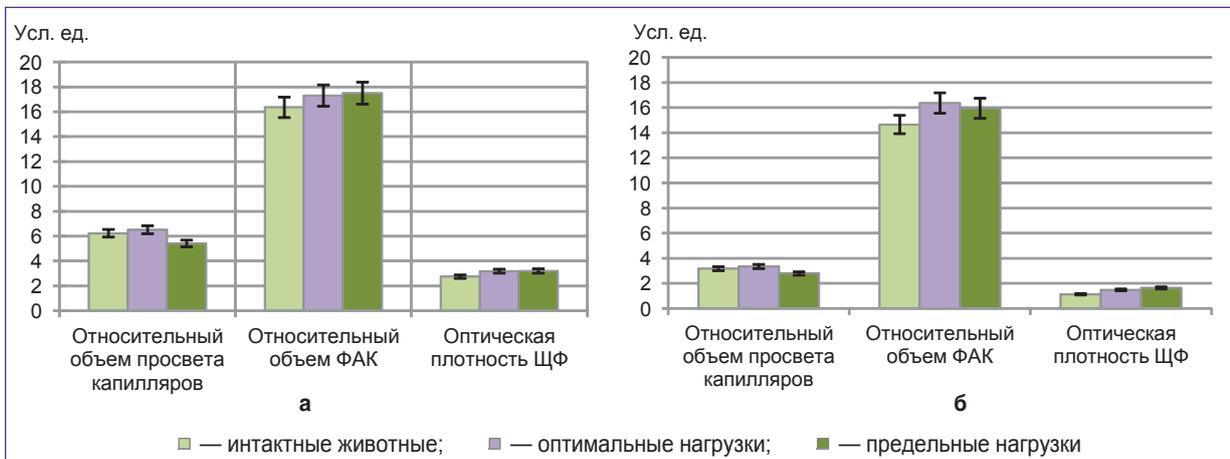


Рис. 2. Показатели микроциркуляторного русла экзокринной (а) и эндокринной (б) частей поджелудочной железы у животных с нарушенной толерантностью к глюкозе

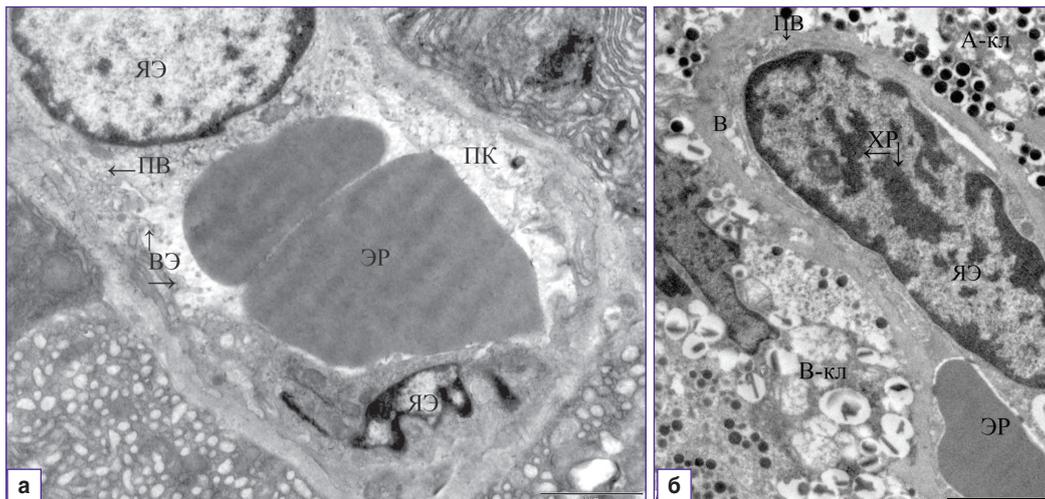


Рис. 3. Изменения капилляров поджелудочной железы у животных с нарушенной толерантностью к глюкозе после воздействия непродолжительной физической нагрузки (ув. 7100): а — ацинусы экзокринной части железы — увеличение количества цитоплазматических выростов, повышение содержания транспортных пиноцитозных пузырьков в цитоплазме эндотелиоцитов; б — панкреатические островки — гипертрофия ядра эндотелиоцита, повышенное отложение хроматина на внутренней ядерной мембране, сгущения в центре. Здесь ЭР — эритроцит; ПВ — пиноцитозные везикулы; ПК — просвет капилляра; ВЭ — цитоплазматические выросты; ЯЭ — ядро эндотелиоцита; ХР — сгущение гетерохроматина; В — вакуоли; А-кл — глюкагоноцит; В-кл — инсулиноцит

телиоцитов, увеличении количества цитоплазматических выростов и повышении содержания транспортных пиноцитозных пузырьков в цитоплазме этих клеток (рис. 3, а).

Увеличение коэффициента кровоснабжения панкреатических островков на 44,9% за счет выраженного подъема показателей оптической плотности ЩФ на 30,9% ($p=0,0006$) и объема ФАК на 11,7% ($p=0,05$), по всей видимости, связано с особенностью кровоснабжения поджелудочной железы и выделяемой в ней инсулоацинарной сосудистой системы, где кровоток направлен от островков к экзокринной ткани. Такое специфическое кровоснабжение является одной из основ функционального взаимодействия между эндо- и экзокринными тканями, что позволяет гормонам панкреатических островков оказывать прямое воздействие на внешнесекреторную функцию органа. На ультраструктурном уровне изменения в эндотелиоцитах имеют характер внутриклеточных гипертрофий. Увеличение размеров ядра сопровождается усилением его осмиофильности, повышенным отложением хроматина на внутренней ядерной мембране и сгущением в центре. В цитоплазме клеток отмечено появление мелких вакуолей, большого количества пиноцитозных пузырьков, рибосом (рис. 3, б). В совокупности выявленные морфометрические и морфологические изменения можно расценивать как признаки усиления функциональной активности капилляров в ответ на непродолжительную физическую нагрузку. В то же время необходимо учитывать, что данные получены у животных с нарушенной толерантностью к глюкозе, где одной из причин реактивности капиллярного русла является нарушение углеводного гомеостаза. По мнению ряда авторов, при инсулинорезистентности и нарушении толерантности к глюкозе внеклеточное накопление глюкозы, липидов, белков, ионов кальция приводит к неферментному гликолизированию мембраны сосудов, появлению липидосодержащих комплексов и белков во внеклеточном пространстве, дистрофии окружающих сосудов, что ведет к полнокровию, нарушению микроцирку-

ляции, интерстициальному отеку [13, 14]. В проводимых нами ранее исследованиях [15] отмечались морфометрические и структурные преобразования в системе микроциркуляции в ответ на непродолжительную физическую нагрузку у животных с нормальной толерантностью к глюкозе, которые не имели принципиальных отличий от ныне полученных, но были менее выражены. Это дает основание расценивать выявленные изменения как реактивные и не приводящие к выраженному нарушению функционирования сосудов терминального русла.

Воздействие предельных нагрузок наряду с реактивными изменениями, выявленными при непродолжительных нагрузках, вызывает развитие компенсаторно-приспособительных и деструктивных перестроек. Наиболее выраженным изменением является полнокровие органа, проявляющееся переполнением просвета междольковых вен и внутридольковых венул форменными элементами крови. В некоторых участках препаратов выявляется плазматическое пропитывание стенки сосудов, в отдельных зонах — диапедезные мелкоочаговые гемorragии, которые более обширны и чаще определяются, чем при непродолжительных нагрузках. Развившаяся гипоксия органа приводит, видимо, к открытию резервных капилляров, что проявляется в увеличении относительного объема капилляров в ацинарной части на 6,9% ($p=0,005$), в островковой — на 8,8% ($p=0,0045$). Определяемое морфометрическое уменьшение просвета капилляров в экзокринной части на 13,4% и в эндокринной — на 12% ($p=0,005$) может быть следствием отека и разрыхления не клеточного компонента базального слоя, набухания эндотелиальных клеток, что в совокупности с увеличением показателя оптической плотности ЩФ свидетельствует о нарушении транкапиллярного транспорта. Электронно-микроскопическое изучение стенки сосудов наглядно демонстрирует различную степень адаптивных изменений эндотелиоцитов (рис. 4). У части клеток имеет место просветление матрикса цитоплазмы. Митохондрии выглядят гипертрофированными

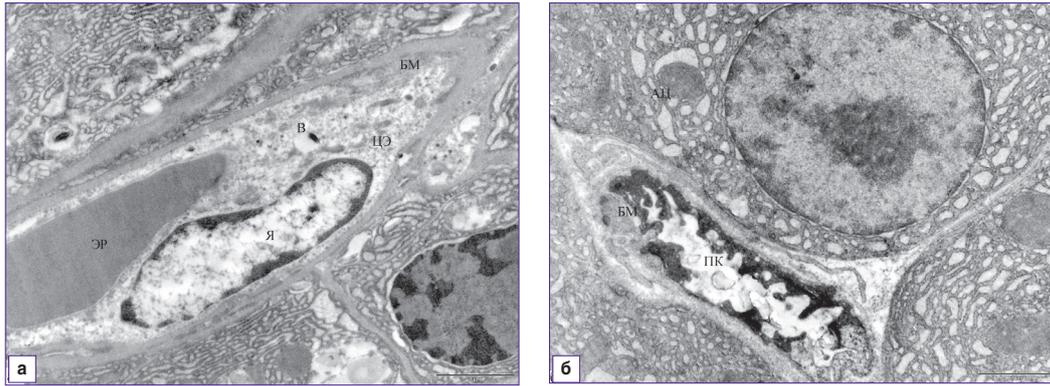


Рис. 4. Изменения капилляров ацинарной части поджелудочной железы у животных с нарушенной толерантностью к глюкозе после воздействия предельной физической нагрузки (ув. 7100): *а* — просветление матрикса ядра эндотелиоцита, уменьшение и перераспределение эухроматина, появление вакуолей; *б* — усиление осмиофильности базальной мембраны, увеличение количества цитоплазматических отростков. Здест БМ — базальная мембрана; ЯЭ — ядро эндотелиоцита → ядерные поры; АЦ — ацинарная клетка, остальные обозначения см. на рис. 3

с выраженной деструкцией крист. Выявленные изменения развиваются при усиленной потере клеткой калия, что отражается на ее проницаемости [16].

В других клетках матрикс ядра выглядит разреженным за счет уменьшения и перераспределения эухроматина, появления вакуолей. Поры ядерной оболочки становятся более выражены (рис. 4, а). Отмечены сосуды с уплотненной базальной мембраной повышенной осмиофильности, с большим количеством цитоплазматических отростков, вдающихся в просвет сосуда, а иногда расположенных отдельно от цитоплазмы (рис. 4, б). В капиллярах островков наряду с компенсаторно-приспособительными реакциями (увеличение количества пиноцитозных пузырьков, появление более глубоких и длинных цитоплазматических выростов) в цитоплазме эндотелиоцитов отмечено большое количество мелких и крупных вакуолей. Митохондрии выглядят набухшими, с резкой деструкцией крист.

Появление таких деструктивных изменений свидетельствует об избыточности нагрузки и развитии состояния декомпенсации в микроциркуляторном русле железы. По мнению ряда исследователей [17–19], при кратковременном воздействии повреждающих агентов эндотелий продолжает выполнять защитную функцию, препятствуя кровопотере. Чрезмерное воздействие проявляется деструктивными и некротическими изменениями, где эндотелий начинает играть ключевую роль в патогенезе системных патологий. Это объясняется участием последнего в активизации ренин-ангиотензиновой и симпатической систем, переключением активности эндотелия на синтез оксидантов, вазоконстрикторов, агрегантов, а также уменьшением деактивации эндотелиальных биологически активных веществ из-за повреждения эндотелия некоторых сосудистых областей. Эндотелий при повреждении становится инициатором свертывания крови и сужения (спазма) сосудов. В норме — это защитная реакция, предохраняющая организм от потери крови. Но при воздействии различных факторов такое направление активности эндотелия может провоцировать или усугублять патологический процесс.

Заключение. Применение метода комплексной оценки морфофункционального состояния микроциркуляторного русла позволило изучить изменения в терминальных сосудах экзокринной и эндокринной частей поджелудочной

железы у животных с нарушенной толерантностью к глюкозе при различных режимах двигательной активности. Полученные результаты свидетельствуют о различном протекании приспособительной реакции в микроциркуляторном русле обеих частей в зависимости от интенсивности и дозы физической нагрузки. Есть основания полагать, что выявленные нарушения в сосудах могут влиять на развитие изменений других структурных компонентов органа, что должно быть учтено при исследовании механизмов нарушений в условиях воздействия физической нагрузки и при разработке режимов двигательной активности у лиц, предрасположенных к диабету.

Литература

1. Худайбердиев Р.И., Хидоятов Б.А., Юнусходжаев П.Ю. Микрососудистое русло поджелудочной железы. Морфология 1994; 1–3: 115–124.
2. Банин В.В. Механизмы обмена внутренней среды. Москва: Изд-во РГМУ; 2000; 276 с.
3. Marshall S.M., Flyvbjerg A. Prevention and early detection of vascular complications of diabetes. BMJ 2006; 2: 475–480.
4. Черданцев Д.В., Николаева Л.П., Степаненко А.В., Константинов Е.П. Патогенетическая роль диабетической макроангиопатии, возможные варианты коррекции. Современные проблемы науки и образования 2010; 1: 53–57.
5. Лебедева В.М. Диабет. Современный взгляд на лечение и профилактику. Санкт-Петербург: Изд. группа «Весь»; 2005; 192 с.
6. Bogardus C., Ravussin E., Robbins D.C. et al. Effect of physical training and diet therapy on carbohydrate metabolism in patients with glucose intolerance and NIDD mellitus. Diabetes 1984; 33: 311–318.
7. Caro F. Insulin resistance in obese and nonobese man. J Clin Endocrinol Metab 1991; 73: 691–695.
8. Козлов В.И. Гистофизиология системы микроциркуляции. Регионарное кровообращение и микроциркуляция 2003; 4: 79–85.
9. Козлов В.И., Тупицын И.О. Микроциркуляция при мышечной деятельности. Москва: Физкультура и спорт; 1982; 135 с.
10. Кочетков А.Г., Бирюкова О.В. Управление двигательной активностью и работоспособностью организма. Нижний Новгород: Издательство НГМА; 2005; 153 с.
11. Быков В.Л. Метод комплексного морфо-функционального изучения капиллярного русла щитовидной железы. Архив анатомии 1975; 5: 41–43.
12. Елецкий Ю.К., Яглов В.В., Тер-Акопова И.Р. Обменное звено

микроциркуляции эндокринного отдела поджелудочной железы. Архив анатомии 1978; 8: 22–27.

13. Караганов Я.Л., Кердиваренко Н.В., Левин В.Н. Микроангиология. Кишинев: Штинница; 1982; 248 с.
14. Кочетков А.Г., Силин Е.В., Савельев В.Е. и др. Система морфометрического анализа изображения МАКС-1000 в медико-биологических исследованиях. Нижегород мед журнал 1999; 1: 54–57.
15. De Fronzo. New aspects of pathological genesis the diabetes mellitus. *Diabetes* 1998; 1(37): 667–678.
16. Ignarro L.J., Wei Lun. Visiting Professorial Lecture: Nitric oxide in the regulation in vascular function: an historical overview. *J Card surg* 2002 Jul–Aug; 17(4): 301–306.
17. Никонова Л.Г. Изменения компонентов микроциркуляторного русла островковой части поджелудочной железы при воздействии двигательных нагрузок различной интенсивности. Морфологические ведомости 2007; 1–2: 98–101.
18. Самарин М.Ю. Стромально-паренхиматозные отношения в дистальной части аденогипофиза. Дис. ... докт. мед. наук. Москва; 2000.
19. Шахламов В.А. Капилляры. Под общ. ред. С.В. Савельева. Москва: ВЕДИ; 2007; 288 с.
6. Bogardus C., Ravussin E., Robbins D.C. et al. Effect of physical training and diet therapy on carbohydrate metabolism in patients with glucose intolerance and NIDD mellitus. *Diabetes* 1984; 33: 311–318.
7. Caro F. Insulin resistance in obese and nonobese man. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 691–695.
8. Kozlov V.I. *Regionarnoe krovoobras mikrocirc* 2003; 4: 79–85.
9. Kozlov V.I., Tupitsyn I.O. *Mikrotsirkulyatsiya pri myshechnoy deyatel'nosti* [Microcirculation in muscle activity]. Moscow: Fizkul'tura i sport; 1982; 135 p.
10. Kochetkov A.G., Biryukova O.V. *Upravlenie dvigatel'noy aktivnos'tyu i rabotosposobnos'tyu organizma* [Management of motor activity and working capacity]. Nizhny Novgorod: Izdatel'stvo NGMA; 2005; 153 p.
11. Bykov V.L. *Arh Anat* 1975; 5: 41–43.
12. Eletskiy Yu.K., Yaglov V.V., Ter-Akopova I.R. *Arh Anat* 1978; 8: 22–27.
13. Karaganov Ya.L., Kerdivarenko N.V., Levin V.N. *Mikroangiologiya* [Microangiology]. Kishinev: Shtinnitsa; 1982; 248 p.
14. Kochetkov A.G., Silin E.V., Savel'ev V.E. et al. *Nizegor Med Z* 1999; 1: 54–57.
15. De Fronzo. New aspects of pathological genesis the diabetes mellitus. *Diabetes* 1998; 1(37): 667–678.
16. Ignarro L.J., Wei Lun. Visiting Professorial Lecture: Nitric oxide in the regulation in vascular function: an historical overview. *J Card Surg* 2002 Jul–Aug; 17(4): 301–306.
17. Nikonova L.G. *Morfol Vedom* 2007; 1–2: 98–101.
18. Samarina M.Y. *Stromal'no-parenkhimatoznye otnosheniya v distal'noy chasti adenogipofiza*. Dis. ... dokt. med. nauk [Stromal parenchymal relations in distal adenohypophysis. Abstract of Dissertation for the degree of Doctor of Medical Science]. Moscow; 2000.
19. Shakhlov V.A. *Kapillyary* [Capillaries]. Under the general edition of S.V. Savel'ev. Moscow: VEDI; 2007; 288 p.

References

1. Khudayberdiev R.I., Khidoyatov B.A., Yunuskhodzhaev P.Yu. *Morfologiya* 1994; 1–3: 115–124.
2. Banin V.V. *Mekhanizmy obmena vnutrenney sredy* [Internal environment metabolic mechanisms]. Moscow: Izd-vo RGMU; 2000; 276 p.
3. Marshall S.M., Flyvbjerg A. Prevention and early detection of vascular complications of diabetes. *BMJ* 2006; 2: 475–480.
4. Cherdantsev D.V., Nikolaeva L.P., Stepanenko A.V., Konstantinov E.P. *Sovrem Probl Nauki Obraz* 2010; 1: 53–57.
5. Lebedeva V.M. *Diabet. Sovremenny vzglyad na lechenie i profilaktiku* [Diabetes. Present-day view on treatment and prevention]. Saint Petersburg: Izd. gruppa «Ves'»; 2005; 192 p.