

УДК 616.831-005

РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ СОСУДИСТОГО РУСЛА ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫС ПРИ ИСКЛЮЧИТЕЛЬНО ЛИПИДНОМ КОРМЛЕНИИ

*И.А. Абдумаликова, Б.В. Сотников, Д.С. Тен,
В.О. Сафарова, А.С. Шушлебин*

В литературе имеются противоречивые оценки роли высокожировой диеты на состояние различных органов и систем, в том числе сосудов головного мозга. Одни авторы указывают на ее отрицательное влияние на сердечно-сосудистую, дыхательную, нервную, выделительную и пищеварительную системы, другие же полагают, что высокожировая диета препятствует развитию метаболического синдрома, ожирения и сахарного диабета второго типа. Мы провели своё исследование на белых беспородных крысах, в рационе которых в течение 30 дней присутствовали только курдючный жир и вода. Наше исследование показало, что высокожировой рацион приводит к ремоделированию сосудов головного мозга крыс: изменяется структура стенки сосудов и нарушается гемодинамика. Вероятные механизмы изменений – опосредованные высоколипидной диетой инсулинорезистентность и активация Rho-киназы.

Ключевые слова: исключительно жировая диета; ремоделирование сосудов головного мозга.

ЛИПИД МЕНЕН ГАНА ТАМАКТАНДЫРУУДАН КИЙИН КЕЛЕМИШТЕРДИН БАШ МЭЭСИНИН КАН ТАМЫРЛАРЫНЫН КАЙРА МОДЕЛДӨӨ

*И.А. Абдумаликова, Б.В. Сотников, Д.С. Тен,
В.О. Сафарова, А.С. Шушлебин*

Илимий адабиятта өтө майлуу диетанын ар түрдүү органдардын жана системалардын абалына, анын ичинде мээнин кан тамырларына тийгизген таасири тууралуу карама-каршы пикирлер айтылып келет. Айрым авторлор мындай диетанын жүрөк-кан тамыр, дем алуу, нерв, бөлүп чыгаруу жана тамак сиңирүү системасына терс таасирин тийгизе тургандыгын белгилешет, башкалары өтө майлуу диета метаболикалык синдромдун өнүгүшүнө, семирүүгө жана экинчи типтеги кант диабетине тоскоолдук жарата тургандыгын болжолдошот. Биз өзүбүздүн изилдөөбүздү породасы аныкталбаган ак келемиштерде жүргүздүк, алардын рационунда 30 күн бою куйрук май жана суу гана болду. Биздин изилдөөбүз көрсөткөндөй, өтө майлуу рацион келемиштердин баш мээсинин кан тамырларынын өзгөрүшүнө алып келет: кан тамырлардын түзүмү өзгөрөт жана гемодинамика бузулат. Өзгөрүүлөрдү болжолдуу механизмдери – өтө майлуу диета менен байланышкан инсулинге туруктуулук жана Rho-киназанын активдешүүсү.

Түйүндүү сөздөр: майдан гана турган диета; мээнин кан тамырларын өзгөртүү.

REMODELING OF BLOOD VESSELS IN THE RAT'S BRAIN UNDER THE ONLY LIPID DIET

*I.A. Abdumalikova, B.V. Sotnikov, D.S. Ten,
V.O. Safarova, A.S. Shushlebin*

There are different evaluations about influence of high-lipid diet to different organ and organ systems. Some scientists say that there is big negative influence to cardiovascular system, digestive system, respiratory system, nervous system and kidneys. Other authors say that high-lipid diet prevents diabetes mellitus type 2, metabolic syndrome and obesity. We do our own investigation on white nondescript rats, that ate only water and broadtail fat for a 30 days. Our

investigation presents that high-fat diet induces remodeling of rat's cerebral blood vessels. There appear changes in the structure of blood vessel's wall and haemodynamic disorders. High-lipid diet may induce activity of Rho-kinase and increase insulin resistance.

Keywords: only lipid diet; remodeling of blood vessels.

Актуальность. В настоящее время инфекционные болезни снижают продолжительность и качество жизни в меньшей степени, чем прежде. На первый план выходят хронические заболевания. В патогенезе многих из них значимую роль играет нерациональное питание.

По данным Всемирной организации здравоохранения, около 1,9 млрд человек имеют избыточный вес [1, 2]. Одна из основных причин этого – неумеренное потребление продуктов с высоким содержанием животного жира. Подобная ситуация обуславливает большое количество исследований по влиянию диет с высоким содержанием жира на различные органы и системы. Избыточный вес провоцирует сердечно-сосудистые заболевания [3], диабет [4, 5], нарушения опорно-двигательного аппарата (остеоартрит), повышает риск развития хронической почечной недостаточности [6], увеличивает вероятность ряда онкологических заболеваний (молочной железы, эндометрия, яичника, печени, жёлчного пузыря, почки, толстой кишки и предстательной железы) [1, 2, 5, 6]. Имеются данные и о негативных социальных последствиях ожирения – дискриминации, худшей успеваемости на учёбе, пониженной социальной активности. Изменение рациона в пользу жиров влечёт за собой нарушение метаболизма и структуры тканей организма: так, в печени вызывает жировую дистрофию, расстройства крово- и лимфообращения, фиброз, амилоидоз [7–9]; в лёгких – нарушение метаболизма [10]; в миокарде – дистрофию и дисфункцию клеток [11]. В почках обнаруживаются гемодинамические изменения, жировая и белковая дистрофии, интерстициальный отёк и полиморфно-клеточная инфильтрация [12, 13].

Головной мозг – морфологический субстрат высшей нервной деятельности. В нём расположены центры, регулирующие соматические и вегетативные функции, а также отвечающие за органы чувств. Ключевое влияние на его деятельность оказывает система кровеносных сосудов мозга. Нарушения в сосудах изменяют деятельность органа, нарушают свойства

гематоэнцефалического и гематоликворного барьеров, вещества мозга [14].

Особый интерес представляют изменения кровеносных сосудов головного мозга при частичном голодании (жировая диета) [15]. Исследованиями на крысах установлено токсическое воздействие жировой диеты на сосуды головного мозга, она вызывает развитие инсулинорезистентности сосудов головного мозга, что препятствует адекватной вазодилатации [16]. Высокожировая диета уменьшает функциональную гиперемия и релаксацию артериол вещества головного мозга, что приводит к нарушению целостности гематоэнцефалического барьера. В сосудах снижается экспрессия белка окклюдина, который входит в состав плотных контактов между клетками сосудистой стенки и отвечает за транспорт мелких гидрофильных молекул [17]. Диета с большим содержанием жира может привести к накоплению бета-амилоида [18] – важного патогенетического фактора болезни Альцгеймера. Согласно экспериментальным данным, подобное несбалансированное питание приводит к деменции [18, 19], связанной с сосудистыми нарушениями, а также повышает экспрессию С-реактивного белка эндотелиальными клетками [20]. Применяемая с раннего возраста диета, богатая жирами, приводит к изменению тонуса сосудов (спазм или парез), появлению периваскулярного отёка, а также нарушениям в структуре вещества самого мозга – гидропической вакуолизации клеток [13, 18, 21].

Большинство исследований стремится приблизить экспериментальные модели к клинической ситуации. Однако едва ли возможно достичь полного соответствия: сказываются отличия в морфологии, физиологии, образе жизни экспериментальных животных и человека. В связи с этим целесообразно проводить утрированно несоответствующие клиническим аналогам модели эксперименты. Это позволяет раскрыть отдельные стороны этиологии и патогенеза клинических проявлений нарушений питания.

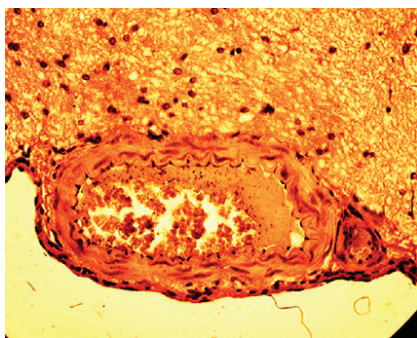


Рисунок 1 – Артерия головного мозга крысы.
Окраска гематоксилин-эозином.
Заливка в парафин, $\times 400$. Резкая складчатость эластической мембраны. Сепарация крови, сладж форменных элементов

Имеются и противоположные мнения о диете, содержащей большое количество жира. В частности, существует гипотеза, что высокожировая (кето-) диета, препятствует развитию ожирения, метаболического синдрома и сахарного диабета [22]. Учитывая изложенное, в лаборатории экспериментального моделирования патологических процессов совместно с Институтом питания МАТИЭМ МЗ КР проводятся исследования состояния органов и систем при исключительно белковом, жировом и углеводном кормлении животных с последующим переводом на обычный лабораторный рацион с целью установления закономерностей саногенеза. На первом этапе работы мы изучили прямое развитие изменений в головном мозге.

Цель настоящего сообщения – изложить результаты исследования по влиянию исключительно жирового кормления на сосудистое русло головного мозга.

Материалы и методы исследования. В качестве экспериментальных животных использовались белые беспородные крысы-самцы массой 200–250 граммов. Крыс разделили на две группы. Опытная группа составила 5 крыс, контрольная – 3 крысы. Все работы с экспериментальными животными соответствовали Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях, а также приказу Минздрава СССР от 12 августа 1977 № 55 “О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм

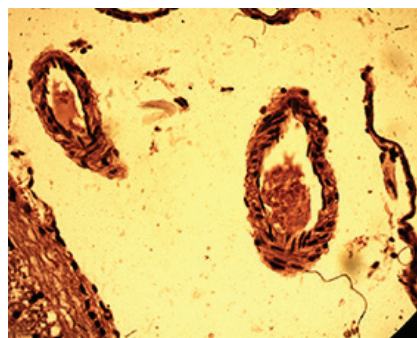


Рисунок 2 – Вены головного мозга крысы.
Окраска гематоксилин-эозином.
Заливка в парафин, $\times 400$. Тромбоз.
Хаотичное расположение эндотелия

работы с использованием экспериментальных животных”.

Контрольная группа находилась на общевиварном рационе, опытная употребляла исключительно курдючное сало и воду. Животные выводились из эксперимента на 15-е и 30-е сутки передозировкой хлороформа. Поперечные срезы мозга фиксировались в 10%-м нейтральном формалине, обезживались в спиртах восходящей концентрации и заливались в парафин. Готовились гистологические срезы толщиной 5–7 мкм, которые докрашивались гематоксилин-эозином и по Ван-Гизону. Препараты изучались под микроскопом Olympus BX40 (Япония) с одновременным проведением серийной цветной фото-съемки сосудистого русла головного мозга.

Результаты. На 15-е сутки эксперимента во внесосудистых артериях ядра эндотелиальных клеток выступают в просвет сосуда частоколом, усиливается складчатость внутренней эластической мембраны, отмечаются единичные вакуоли в митохондриях. В просвете артерий (рисунок 1) выявляется сепарация крови: плазма расположена по периферии сосуда, а сладжированные форменные элементы группируются в центре. Единичные спущенные эндотелиальные клетки смешиваются с кровью. Прилегающее вещество мозга подверглось незначительным дистрофическим изменениям.

Частокольное расположение ядер эндотелия и извитость внутренней эластической мембраны артерий наблюдаются при адреналиновом

спазме [23], злокачественной гипертензии [24], моделировании метаболического синдрома [12] и редукции кровотока [23]. Первые три случая сопряжены с угнетением действия инсулина при гиперлипидемии. Адреналин по своим метаболическим эффектам является антагонистом инсулина. Один из факторов риска гипертензии – сахарный диабет второго типа, который проявляется инсулинорезистентностью. Тот же феномен лежит и в основе метаболического синдрома. Таким образом, расположение эндотелия в виде частокола и резкая складчатость внутренней эластической мембраны, вероятно, обусловлены недостаточным влиянием инсулина. Последний, согласно исследованиям, активирует синтазу оксида азота [16]. Дефицит оксида азота вызывает спазм сосудов [25], что приводит к редукции кровотока. Снижение экспрессии белков, отвечающих за синтез оксида азота, при высоколипидной диете является научно подтвержденным фактом [26].

Сладж эритроцитов и само посмертное их наличие в сосуде артериального типа указывают на длительный стаз. Дистрофию вещества мозга могла вызвать ишемия, спровоцированная спазмом сосудов.

Во внутримозговых венах наблюдается расположение эндотелия в виде частокола, а также тромбы различных размеров в просвете (рисунок 2). Во многих венах и венулах заметен сладж-феномен в сочетании с изменением тинкториальных свойств эндотелиальных клеток, что, вероятно, обусловлено отёчностью цитоплазмы. Ядра мышечной оболочки часто расположены хаотично. В отдельных сосудах венозного типа наблюдается разрыв стенки, что приводит к кровоизлияниям (рисунок 3).

Тромбообразование и слущенные клетки интимы – результат повреждения эндотелия венул. Появление мышечных клеток, ориентированных наряду с циркулярными спирально и продольно, указывает на перестройку мышечной оболочки, её гипертрофию. По данным литературы, в венулах и венах это может быть обусловлено полнокровием [23]. Гиперемия и повреждение в области плотных контактов из-за снижения количества окклюдина приводят к разрыву стенки и кровоизлияниям [17].

Во внутримозговых сосудах животных, выведенных из эксперимента в тот же срок, отмечаются изменение тинкториальных свойств цитоплазмы сосудистой стенки и паравазальные отёки. А в отдельных сосудах – стаз (рисунок 4).

Увеличение периваскулярных пространств и отёчность цитоплазмы клеток сосудистой стенки отмечены у животных, содержащихся на высоколипидном рационе, и другими исследователями. Представляется вероятным, что причина тому – изменение проницаемости мембран клеток. В частности, было показано, что высокожировая диета активирует Rho-киназу [27], один из эффектов которой повышение проницаемости эндотелия. Другие два сосудистых эффекта этого фермента – уменьшение синтеза оксида азота и увеличение сократимости гладкой мускулатуры – также могут объяснить ряд вышеописанных морфологических состояний [27, 28].

На 30-й день эксперимента во внутримозговых артериях отмечается: неравномерная толщина стенки, эндотелий в виде частокола и неупорядоченное его расположение, извитость внутренней эластической мембраны, вакуолизация мышечной оболочки, появление щелей между мышечными волокнами (рисунки 5, 6). В отдельных сосудах изменены тинкториальные свойства ядер – исчезает окрашивание в их центральной части (рисунок 7), связанное, вероятно, с лизисом эухроматина. При этом окраска лежащего маргинально, возле нуклеолеммы, гетерохроматина сохранена. В просвете сосудов наблюдаются сепарация, эффекты стаза и сладжа, местами – формирование фибриновых сгустков. Стенка сосудов подвергается фиброзу и замещается соединительно-тканевыми волокнами (рисунок 8).

Как вакуоли, так и мелкокапельные образования в стенке сосудов, вероятнее всего, имеют липидный характер. Кариолизис в гладкомышечных клетках является продолжением дегенеративных изменений и демонстрирует крайнюю степень поражения. Фибриновые сгустки отражают процесс коагуляционного гемостаза, происходящий в сосудах в связи с повреждением эндотелия и изменением реологических свойств клеток. Важным фактором является нарушение деятельности фибринолитической системы, вызванное поражением эндотелия. При гипоксии

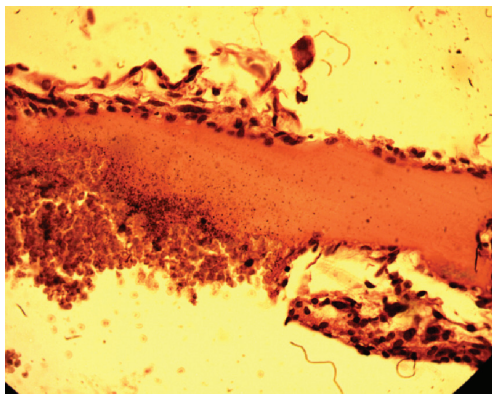


Рисунок 3 – Вена головного мозга крысы.
Окраска гематоксилин-эозином.
Заливка в парафин, × 400. Кровоизлияние

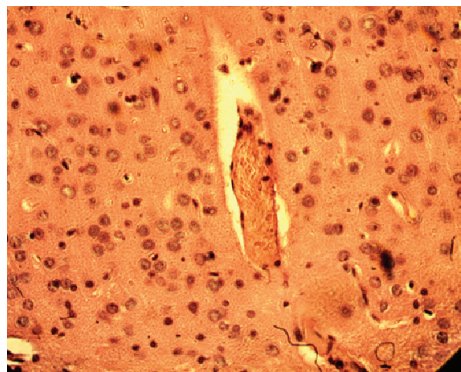


Рисунок 4 – Венула головного мозга крысы.
Окраска гематоксилин-эозином.
Заливка в парафин, × 400. Стаз.
Увеличение периваскулярного пространства

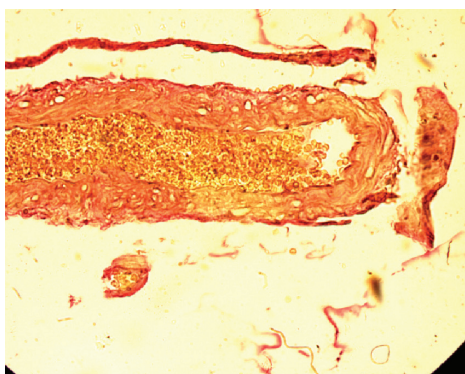


Рисунок 5 – Артерия головного мозга крысы.
Окраска по Ван-Гизону. Заливка в парафин, × 400.
Стаз, дегенерация эндотелия. Ремоделирование меди

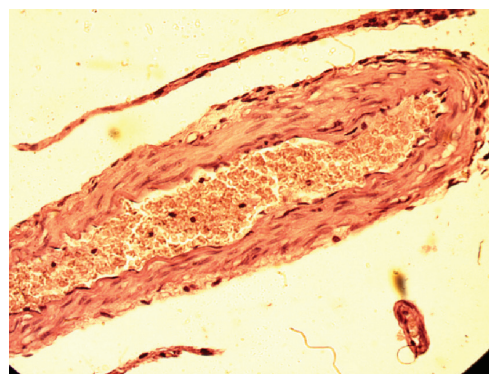


Рисунок 6 – Артерия головного мозга крысы.
Окраска гематоксилин-эозином.
Заливка в парафин, × 400. Инфильтрация меди

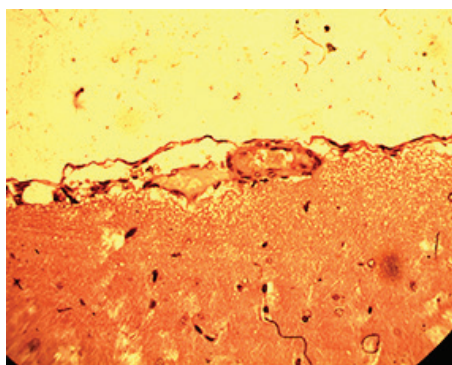


Рисунок 7 – Артериола и венула головного мозга крысы.
Окраска гематоксилин-эозином.
Заливка в парафин, × 400. В артериоле – сладж,
в венуле – плазма. Эндотелий выражен неравномерно.
Отёк стенки артериолы

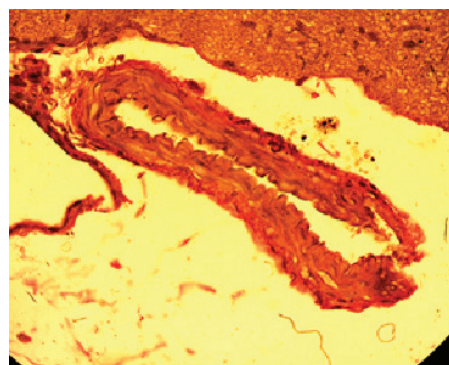


Рисунок 8 – Артерия головного мозга крысы.
Окраска по Ван-Гизону. Заливка в парафин, × 400.
Вакуоли в меди. Фиброз стенки

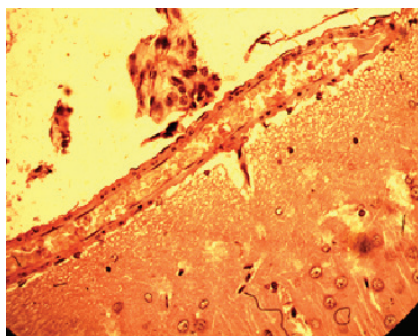


Рисунок 9 – Продольный срез венулы головного мозга крысы. Окраска гематоксилин-эозином. Заливка в парафин, × 400. Сладжирование эритроцитов. Нарушение целостности эндотелия. Закрытый сфинктер

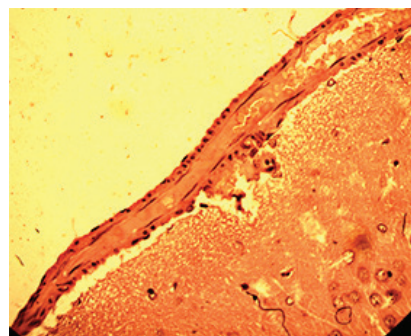


Рисунок 10 – Продольный срез венулы головного мозга крысы. Окраска гематоксилин-эозином. Заливка в парафин, × 400. Сепарация крови. Кровоизлияние

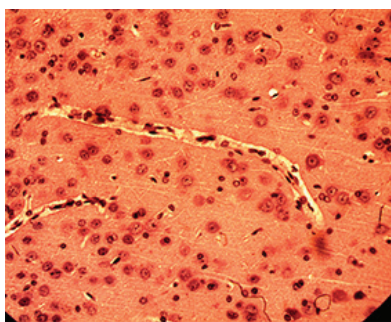


Рисунок 11 – Перикапиллярный отёк головного мозга крысы. Окраска гематоксилин-эозином. Заливка в парафин, × 400

активируются фибробласты, вырабатывающие коллаген, что приводит к фиброзу стенки. Неравномерное расположение эндотелиоцитов в результате гибели части клеток обусловлено воспалением. При этом содержание важного маркера воспаления – С-реактивного белка – увеличивается в клетках интимы, согласно литературным данным, после высокожировой диеты [20].

В венах часто встречаются разрывы стенки с кровоизлияниями. Как и в артериях, отмечаются отёк цитоплазмы, неравномерное расположение эндотелия, образование фибриновых сгустков, вакуоли в стенке сосуда и клетки с дегенерацией эухроматина. Любопытной находкой стал продольный срез венулы с прекапиллярным сфинктером (рисунки 9, 10).

Что касается внутримозговых сосудов, то на 30-й день в них отмечались паравазальный отёк (рисунок 11) и слущивание эндотелия в просвет сосуда.

Заключение. Полученные результаты позволяют говорить о негативном влиянии исключительно жировой диеты на состояние сосудов головного мозга. Множественные патологические процессы: длительный спазм, повреждение эндотелия, гипертрофия меди, вакуолизация клеток, кариолизис, тромбообразование и разрыв сосудов являются структурной основой функциональных нарушений кровообращения головного мозга. Вероятные механизмы этих изменений следует искать в резистентности сосудов к инсулину и активации Rho-киназного пути в клетках эндотелия и гладких мышц сосудов. Предстоящие наши исследования с исключительно углеводным и белковым кормлением позволят полнее понять патогенез заболеваний сосудов, зависящих от характера питания в клинике.

Литература

1. Ожирение и избыточный вес // Всемирная организация здравоохранения – 2018. URL: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (дата обращения: 04.05.2020).
2. Батурин А.К. Питание и здоровье: проблемы XXI века / А.К. Батурин, Г.И. Мендельсон // *Nutrition and Health*, 2005.
3. Li W. Early effects of high-fat diet on neurovascular function and focal ischemic brain injury / W. Li, D.W. Brann, R. Prakash, D. Chawla, W. Du, S.P. Didion, J.A. Filosa, Q. Zang, R.S. Tostes, A. Ergul // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2013.
4. Van Gaal L.F. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease / L.F. Van Gaal, I.L. Mertens, C.E. De Block // *Nature*. 2006. P. 875–880.
5. Hensrud D.D. Extreme obesity: a new medical crisis in the United States / D.D. Hensrud, S. Klein // *Mayo Clinic Proceedings*. 2006.
6. Artham S.M. Impact of obesity on the risk of heart failure and its prognosis / S.M. Artham, C.J. Lavie, H.M. Patel // *Cardiometab Syndr*. 2008.
7. Васендин Д.В. Влияние экспериментального алиментарного ожирения на структуру печени крыс линии Вистар / Д.В. Васендин, С.В. Мичурина, И.Ю. Ищенко // *Вестник НГАУ*. 2014. № 4.
8. Шидаков Ю.Х.-М. Влияние рациона кормления крыс на биохимический профиль крови и морфологию печени / Ю.Х.-М. Шидаков, Е.В. Шарова, И.А. Абдумаликова [и др.] // *Бюллетень науки и практики*. 2020. Т. 6. № 2. С. 60–66.
9. Абдумаликова И.А. Моделирование и результаты изучения алиментарной дистрофии печени / И.А. Абдумаликова, Ф.Х. Иноятова, М.А. Гусарова, Д.А. Гусарова // *Вестник КРСУ*. 2019. Т. 19. № 5. С. 94–98.
10. Чуринов Б.В. Макро-микроэлементный состав легочной ткани при алиментарном ожирении / Б.В. Чуринов, В.А. Трунова, В.В. Зверева [и др.] // *Фундаментальное исследование*. 2012. № 8. С. 179–183.
11. Чернявская Е.А. Динамика ультраструктурных перестроек кардиомиоцитов миокарда молодых крыс с алиментарным ожирением на фоне сочетанного применения ритмических экстремальных холодовых воздействий (-120 °С) и кордовой крови / Е.А. Чернявская, В.П. Невзоров, В.Г. Бабийчук [и др.] // *Вісник проблем біології і медицини*. 2015. Т. 1. № 4. С. 228–223.
12. Рыжковская Е.Л. Морфофункциональная характеристика сосудов микроциркуляторного русла почки крыс при моделировании метаболического синдрома / Е.Л. Рыжковская, Т.Е. Кузнецова, Е.И. Калиновская // *Сигнальные механизмы регуляции физиологических функций*. 2017.
13. Калиновская Е.И. Морфологические особенности поражения микроциркуляторного русла и характер изменения уровня гормона жировой ткани висфатина у крыс на модели алиментарного ожирения / Е.И. Калиновская, И.В. Кузнецова, А.В. Хапалюк [и др.] // *Государственное научное учреждение “Институт физиологии НАН Беларуси”*. Минск, 2015.
14. Jang W. Effects of the duration of hyperlipidemia on cerebral lipids, vessels and neurons in rats / W. Jang, H. Shi, J. Zhang, Z. Shen, G. Zhav, M. Hu // *Lipid Health Dis*. 2017.
15. Новицкий В.В. Патологическая физиология / под ред. В.В. Новицкого, Е.Д. Гольдберга, О.И. Уразовой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 850 с.
16. Fu Z. Long-term high-fat diet induces hippocampal microvascular insulin resistance and cognitive dysfunction / Z. Fu, J. Wu, T. Nesit, M.D. Li, K.W. Aylor, Z. Liu // *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2017.
17. Freeman L.R. Vascular changes in rat hippocampus following a high saturated fat and cholesterol diet / L.R. Freeman, A.C. Granholm // *J Cereb Blood Flow Metab*. 2012. P. 643–653.
18. Constantinescu E. A hyperlipidemic diet induces structural changes in cerebral blood vessels / E. Constantinescu, F. Satciuc, A.V. Sima // *Current Neurovascular Research*. 2011. V. 8. № 2. P. 131–144.
19. De Wilde M.C. The effect of n-3 polyunsaturated fatty acid-rich diets on cognitive and cerebrovascular parameters in chronic cerebral hypoperfusion / M.C. de Wilde, E. Farkas, M. Gerrits, A.J. Kiliaan, P.G. Luiten // *Brain Res*. 2002. P. 166–173.
20. Mugabo Y. Palmitate induces C-reactive protein expression in human aortic endothelial cells. Relevance to fatty acid-induced endothelial dysfunction / Y. Mugabo, Y. Mukaneza, G. Renier // *Metabolism*. 2011. P. 640–648.
21. Турмова Е.П. Мониторинг показателей структурно-функционального повреждения сосудов при экспериментальном атеросклерозе / Е.П. Турмова, А.А. Григорюк, Е.В. Маркелова [и др.] // *Вестник новых медицинских технологий*. 2012. Т. XIX. № 2. С. 276–279.
22. Gibas M. Induced and controlled dietary ketosis as a regulator of obesity and metabolic syndrome

- pathologies / M.K. Gibas, K.J. Gibas // *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. 2017. № 11. P. 385–S390.
23. *Есипова И.К.* Очерки по гемодинамической перестройке сосудистой стенки / И.К. Есипова, О.Я. Кауфман, Г.С. Крючкова [и др.]. М.: Медицина, 1971. 312 с.
24. *Струков А.И.* Патологическая анатомия / А.И. Струков, В.В. Серов. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 880 с.
25. *Лупинская З.А.* Эндотелий сосудов – основной регулятор местного кровотока / З.А. Лупинская // *Вестник КРСУ*. 2003. № 7. С. 107–114.
26. *Roberts C.K.* A high-fat, refined-carbohydrate diet induces endothelial dysfunction and oxidant/antioxidant imbalance and depresses NOS protein expression / C.K. Roberts, R.J. Barnard, R.K. Sindhu, M. Jurczak, A. Ehdai, N.D. Vaziri // *J Appl Physiol* (1985). 2005. P. 203–210.
27. *Shirao S.* A novel trigger for cholesterol-dependent smooth muscle contraction mediated by the sphingosylphosphorylcholine-Rho-Kinase pathway in the rat basilar artery: a mechanistic role for lipid rafts / S. Shirao, H. Yoneda, M. Shinoyama, K. Sugimoto, H. Koizumi, H. Ishihara, F. Oka, H. Sadahiro, S. Nomura, M. Fujii, M. Tamechika, Y. Kagawa, Y. Owada, M. Suzuki // *Journal of Cerebral Flow Metab*. 2015.
28. *Тарасова О.С.* Rho-киназа как ключевой участник регуляции тонуса сосудов в норме и при сосудистых расстройствах / О.С. Тарасова, Д.К. Гайнуллина // *Артериальная гипертензия*. 2017. Т. 23. № 5. С. 383–394.