

УДК 616.248:616.23/.24-002.2:612.26

## ТКАНЕВОЕ НЕЭЛАСТИЧЕСКОЕ СОПРОТИВЛЕНИЕ ЛЕГКИХ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ И ХОБЛ: РАЗЛИЧИЕ И ПРИРОДА ИЗМЕНЕНИЙ

Агеева Т.С., Тетенев Ф.Ф., Дубоделова А.В.

Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

### РЕЗЮМЕ

У 17 пациентов с бронхиальной астмой (БА), 25 – с хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ) и 30 здоровых добровольцев исследованы интегральные и регионарные значения тканевого неэластического сопротивления легких (ТНСЛи, ТНСЛр) посредством одновременной регистрации зональных реограмм вентиляции и транспульмонального давления.

У пациентов с БА повышение ТНСЛи сопровождается увеличением значений ТНСЛр на выдохе в нижних зонах и на выдохе в средних и нижних зонах обоих легких. При ХОБЛ значительное повышение ТНСЛи сопровождается увеличением значений ТНСЛр на выдохе в средней и нижней зонах правого легкого. Причем при БА величины ТНСЛр почти в 2,5 раза превышают аналогичные значения при ХОБЛ. По-видимому, при БА это обусловлено повышением проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны в связи с иммунным воспалением, а при ХОБЛ – влиянием других факторов, среди которых собственно тканевое трение и снижение механической активности легких по преодолению суммарного внутрилегочного сопротивления.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** тканевое неэластическое сопротивление легких, общее неэластическое сопротивление легких, бронхиальная астма, хроническая обструктивная болезнь легких.

### Введение

Природа регионарных изменений механических свойств легких, кровотока и вентиляции до сих пор остается во многом неизвестной, что отражено в многочисленных исследованиях [1–4]. С другой стороны, возможность диагностики тонких функциональных изменений в легких при обструктивных и необструктивных заболеваниях респираторной системы показала свои ограничения [5, 6]. Очевидно, большее значение в патогенезе, а также в клинической диагностике имеют нарушения регионарных функций легких. Концепция J.V. West о весовом градиенте внутриплеврального давления [7] как о факторе, объясняющем различия регионарных функций легких, не способна в полной мере объяснить все их изменения, среди которых механическая активность дыхания, альвеолярно-капиллярная проницаемость и кровоток.

Комплексного исследования и анализа кластеров регионарных функций легких при обструктивных заболеваниях респираторной системы ранее не прово-

дилось. Однако можно предположить, что изучение состояния регионарных функций легких при разных заболеваниях позволит не только выявить дополнительные диагностические критерии заболеваний, но и приблизиться к определению новых направлений терапевтического воздействия.

Цель работы – определить и сопоставить интегральные и регионарные значения тканевого неэластического сопротивления легких при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ).

### Материал и методы

Проведено проспективное когортное исследование, в которое после подписания информированного согласия было включено 42 пациента с верифицированными согласно современным стандартам диагностики (GINA, 2006, и GOLD, 2006) диагнозами бронхиальной астмы (17 пациентов, средний возраст 34,8 (31,6–42,1) года) и ХОБЛ (25 пациентов, средний возраст 38,4 (31,5–45,3) года), с повышенным бронхиальным сопротивлением и продолжительностью заболевания 1,5–2 года от момента появления первых признаков. Также были исследованы 30 здоровых добровольцев (сред-

✉ Агеева Татьяна Сергеевна, тел. 8-903-913-4516; e-mail: ts.ageeva@mail.ru

ний возраст 32,7 (31,4–34,5) года), составившие контрольную группу.

Всем обследованным определяли бронхиальное сопротивление  $R_{aw}$  на бодиплетизмографе Masterlab pro фирмы Etich Jaeger (Германия) и интегральные значения общего неэластического сопротивления легких ( $AC_{вд}$  и  $AC_{выд}$ ) и аэродинамического сопротивления на вдохе и выдохе ( $ОНСЛ_{вд}$  и  $ОНСЛ_{выд}$ ), в ортостатическом положении тела посредством одновременной регистрации транспульмонального давления, пневмотахограммы и спирограммы [8]. Тканевое неэластическое сопротивление легких (ТНСЛ) исследовали методом вычитания  $AC$  из  $ОНСЛ$ . Регионарные значения  $ОНСЛ$  ( $ОНСЛ_r$ ) были исследованы в верхней, средней и нижней зонах легких путем одновременной регистрации зональных реограмм вентиляции методом Е.А. Фринермана [9] и транспульмонального давления. Регистрацию реограмм вентиляции осуществляли с помощью реографа РПГ4-01. При этом выполняли одновременную регистрацию реограмм с двух симметричных зон обоих легких, синхронно с транспульмональным давлением и спирограммой. Расчет  $ОНСЛ_r$  производили аналогично, как при определении интегрального  $ОНСЛ$ , только при этом регионарные реограммы рассматривали как регионарные спирограммы. Расчет показателей интегральных и регионарных величин  $ОНСЛ$  осуществляли с помощью компьютерной программы [10]. Регионарное  $ОНСЛ$  у пациентов с БА и ХОБЛ практически целиком составляет регионарное ТНСЛ ( $ТНСЛ_r$ ), поскольку аэродинамическое сопротивление главным образом обусловлено крупными и средними бронхами, а вклад мелких бронхов незначительный, возможно, приближающийся к нулю [11, 12].

Полученные данные подвергались статистической обработке при помощи пакета программ Statistica 6 for Windows. Проверку на нормальность распределения признака определяли с помощью  $W$ -теста Шапиро–Уилки. Анализ включал расчет медианы  $Me$  и межквартильного размаха  $Q_1–Q_3$  для ненормально и несимметрично распределенных параметров. Поскольку закон распределения большинства исследуемых числовых показателей отличался от нормального, досто-

верность различия признаков в независимых совокупностях данных определялась при помощи  $U$ -критерия Манна–Уитни. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в исследовании задавался величиной 0,05.

Все проводимые исследования были одобрены этическим комитетом Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск).

## Результаты и обсуждение

У пациентов с БА и ХОБЛ по сравнению с контрольной группой интегральные значения  $ОНСЛ$  были повышены на вдохе и на выдохе за счет обоих компонентов –  $AC$  и ТНСЛ, причем как при БА, так и при ХОБЛ – в одинаковой степени (табл. 1).

Как представлено в табл. 2, значения  $ТНСЛ_r$  у пациентов с БА были увеличены на вдохе в нижних зонах левого и правого легких и на выдохе в средних и нижних зонах обоих легких, а у пациентов с ХОБЛ они были повышены на выдохе в средней и нижней зонах правого легкого.

Причем при БА величины  $ТНСЛ_r$  в 2,5 раза преувеличили над аналогичными величинами у пациентов ХОБЛ – на вдохе в нижних зонах обоих легких и на выдохе в левом легком.

Таким образом, у обследованных пациентов с БА и ХОБЛ интегральные величины ТНСЛ повышались в одинаковой степени, а по регионам было выявлено различие их значений. При этом для БА по сравнению с ХОБЛ было характерно существенное их повышение.

Для объяснения обнаруженных фактов было проведено сопоставление полученных данных с результатами выполненного исследования проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны для радиофармпрепарата при БА и ХОБЛ [13, 14]. Это позволило выявить определенную закономерность изменений регионарных значений ТНСЛ, вентиляционно-перфузионного соотношения и проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны. Повышение  $ТНСЛ_r$  в нижних зонах у пациентов с БА сопровождалось увеличением вентиляции в средних и нижних зонах обоих

Таблица 1

Структура интегральных величин $ОНСЛ$ ( $\kappa Pa \cdot л^{-1} \cdot c$ ) на вдохе и выдохе у пациентов с БА и ХОБЛ ( $Me$ , ( $Q_1–Q_3$ ))						
Показатель	Пациенты с БА	Пациенты с ХОБЛ	Контрольная группа)	$p$		
	1	2	3	1–3	2–3	1–2
$ОНСЛ_{вд}$	0,48 (0,39–0,56)	0,32 (0,23–0,41)	0,06 (0,05–0,07)	0,001	0,002	0,088
$ОНСЛ_{выд}$	0,64 (0,58–0,71)	0,47 (0,37–0,56)	0,12 (0,10–0,13)	0,009	0,006	0,059
$AC_{вд}$	0,37 (0,17–0,57)	0,21 (0,17–0,25)	0,10 (0,08–0,11)	0,020	0,014	0,070
$AC_{выд}$	0,59 (0,45–0,73)	0,25 (0,23–0,27)	0,14 (0,12–0,17)	0,007	0,002	0,054
$ТНСЛ_{вд}$	0,11 (0,03–0,29)	0,15 (0,09–0,21)	0,01 (0,01–0,02)	0,041	0,002	0,702

ТНСЛ <sub>выд</sub>	0,10 (0,02–0,20)	0,31 (0,22–0,38)	0,01 (0,01–0,02)	0,046	0,007	0,052
---------------------	------------------	------------------	------------------	-------	-------	-------

Таблица 2

Регионарные значения ТНСЛ (кПа · л <sup>-1</sup> · с) на вдохе и выдохе у пациентов с БА и ХОБЛ (Me, Q <sub>1</sub> –Q <sub>3</sub> )											
Показатели для верхней, средней и нижней зон правого и левого легких			Пациенты с БА		Пациенты с ХОБЛ		Контрольная группа		<i>p</i>		
			1		2		3		1–3	2–3	1–2
ТНСЛ <sub>р</sub> на вдохе	ЛЛ	ВЗ	3,22 (2,79–3,22)		2,72 (2,24–3,20)		2,75 (2,27–3,23)		0,063	>0,999	0,290
		СЗ	3,06 (2,58–4,52)		3,74 (2,96–4,52)		2,60 (1,94–3,25)		0,058	0,068	0,068
		НЗ	6,99 (5,75–8,23)		2,94 (2,37–3,51)		1,77 (1,50–2,04)		0,0001	0,094	0,035
ТНСЛ <sub>р</sub> на выдохе	ПЛ	ВЗ	2,08 (1,91–3,22)		2,92 (2,37–3,51)		2,75 (2,27–3,23)		0,079	0,086	>0,999
		СЗ	2,89 (1,77–4,014)		3,72 (2,30–5,44)		2,60 (1,94–3,25)		0,102	0,068	0,602
		НЗ	7,75 (6,68–8,82)		2,91 (1,67–4,15)		1,77 (1,50–2,04)		<0,001	0,064	0,026
ТНСЛ <sub>р</sub> на выдохе	ЛЛ	ВЗ	3,76 (2,65–4,87)		4,23 (3,76–4,70)		2,75 (2,27–3,23)		0,057	0,057	0,106
		СЗ	6,48 (5,99–7,37)		3,48 (2,99–3,48)		2,60 (1,94–3,25)		0,0001	0,062	0,061
		НЗ	7,32 (6,89–7,75)		3,07 (2,10–4,04)		1,77 (1,50–2,04)		0,0001	0,072	0,015
ТНСЛ <sub>р</sub> на выдохе	ПЛ	ВЗ	2,66 (1,93–3,39)		4,08 (3,91–4,25)		2,75 (2,27–3,23)		0,998	0,062	0,084
		СЗ	7,67 (6,61–7,73)		6,42 (5,68–7,16)		2,60 (1,94–3,25)		0,0001	0,002	0,082
		НЗ	9,97 (7,85–12,09)		9,97 (7,85–12,09)		1,77 (1,50–2,04)		0,0001	<0,001	0,068

Примечание. ВЗ – верхняя зона, СЗ – средняя зона; НЗ – нижняя зона; ПЛ – правое легкое; ЛЛ – левое легкое.

легких и генерализованным повышением проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны. В связи с чем механизм повышения ТНСЛ<sub>р</sub> при БА объяснялся прежде всего инспираторно-экспираторным изменением кровенаполнения легких. Повышение ТНСЛ<sub>р</sub> в средней и нижней зонах правого легкого у пациентов с ХОБЛ сопровождалось увеличением вентиляции средних зон легких и снижением проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны. Поэтому при ХОБЛ механизм повышения ТНСЛ<sub>р</sub> был иной. К факторам, определяющим ТНСЛ, относятся собственно тканевое трение, изменение кровенаполнения тканей легких на вдохе и выдохе, изменение тканевой жидкости в легких и, очевидно, в респираторных структурах – альвеолах и бронхиолах. У пациентов с ХОБЛ, по данным спиральной компьютерной томографии, отмечались умеренные проявления фиброзных изменений в легких, которые могли вызвать повышение тканевой вязкости. У пациентов с БА эти изменения отсутствовали. Зато у них наблюдалась повышенная проницаемость альвеолярно-капиллярной мембраны, которая при ХОБЛ была снижена. Вероятно, эти оба фактора объясняли в среднем одинаковое повышение интегральной тканевой вязкости в обеих группах.

Регионарные показатели ТНСЛ выявили существенную разницу, состоящую в том, что при БА в нижних зонах легких ТНСЛ<sub>р</sub> повышалось существенно в большей степени – в 2,5 раза больше, чем при ХОБЛ. Эту разницу нельзя было связать с разной величиной АС. Однако при БА ТНСЛ<sub>р</sub> отчетливо повышалось в нижних отделах легких, что можно объяснить повышением проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны, влияние которой значительно преобладало в нижних отделах легких за счет сил гравитации [15].

Иммунное воспаление в легких, развивающееся при БА, повышает проницаемость альвеолярно-капиллярной мембраны и тканевую вязкость. А у пациентов с ХОБЛ проницаемость альвеолярно-капиллярной мембраны замедлена и поэтому этот фактор не оказывает на ТНСЛ<sub>р</sub> того влияния, которое развивается при воспалительном процессе. Повышение ТНСЛ<sub>р</sub> здесь обусловлено другими факторами, среди которых можно отметить собственно тканевое трение, связанное с фиброзными изменениями в тканях легких, трение между хорошо и плохо вентилируемыми участками легких, а также снижение механической активности легких по преодолению суммарного внутрилегочного сопротивления [16, 17].

Таким образом, исследование регионарной механики дыхания и сопоставление полученных данных с регионарными значениями проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны позволили установить роль дыхательных изменений объема жидкости в тканях легких, включая альвеолы и бронхиолы, в изменении величины тканевого неэластического сопротивления легких. Это приближает нас к возможности определения дифференцированного влияния различных факторов на тканевое неэластическое сопротивление легких при разных заболеваниях, а раскрытие закономерностей их действия – в дальнейшем к поиску новых направлений терапевтического воздействия на эти факторы.

## Выводы

1. При бронхиальной астме и ХОБЛ происходит повышение интегральных и регионарных значений тканевого неэластического сопротивления легких.

2. При отсутствии различий в степени повышения интегральных значений тканевого неэластического сопротивления легких при бронхиальной астме и ХОБЛ, отмечается значительное – в 2,5 раза – преобладание регионарных значений у пациентов с бронхиальной астмой.

3. В основе повышения тканевого неэластического сопротивления легких при бронхиальной астме лежит повышение проницаемости альвеолярно-капиллярной мембраны, обусловленное иммунным воспалением, а при ХОБЛ, где проницаемость альвеолярно-капиллярной мембраны снижена, по-видимому, собственно тканевое трение, связанное с фиброзными изменениями в тканях, и снижение механической активности легких по преодолению суммарного внутрилегочного сопротивления.

#### Литература

1. Агеева Т.С., Жаворонок Т.В., Тетенов Ф.Ф., Кривоногов Н.Г., Рязанцева Н.В., Завадовская В.Д., Степовая Е.А., Дубоделова А.В., Петина Г.В., Стариков Ю.В., Даниленко В.Ю. Внебольничные пневмонии: клинко-сцинтиграфическая характеристика и окислительный дисбаланс клеток // Клинич. медицина. 2007. № 7. С. 43–48.
2. Агеева Т.С., Тетенов Ф.Ф., Кривоногов Н.Г., Дубоделова А.В., Левченко А.А., Ларченко В.В. Характеристика и природа изменения тканевого неэластического сопротивления по регионам легких при внебольничной пневмонии // Сиб. мед. журн. (Томск). 2011. Т. 26, № 4. С. 75–79.
3. Лишманов Ю.Б., Кривоногов Н.Г., Агеева Т.С., Дубоделова А.В., Мишустина Е.Л., Минин С.М. Сцинтиграфическая характеристика нарушений легочной вентиляции и перфузии у пациентов внебольничными пневмониями // Сиб. мед. журн. (Томск). 2008. № 1, вып. 2. С. 11–15.
4. Тетенов Ф.Ф., Агеева Т.С., Кривоногов Н.Г., Левченко А.В., Кацута А.Ю., Тетенов К.Ф. Общее неэластическое сопротивление легких и проницаемость альвеолярно-капиллярной мембраны при внебольничных пневмониях

// Терапевт. арх. 2009. № 3. С. 43–47.

5. Авдеев С.Н. Фенотипы хронической обструктивной болезни: особенности терапии // Consillium medicum. 2010. Прил. С. 23–28.
6. Tetenev F.F., Tetenev K.F. Theory of the Mechanical Activity of the Lungs Is a New Horizon of the Development of Clinical Respiratory Physiology // European Journal of Natural History. 2010. № 5. P. 14–18.
7. Уэст Дж.Б. Патофизиология органов дыхания: пер с англ. / под ред. А.И. Синопальникова. М.: БИНОМ, 2008. 232 с.
8. Вентиляционная функция легких (физиология, патофизиология, методы исследования) / Ю.П. Зябрев, Г.А. Алтынбеков, Г.А. Абрашитова и др. Алма-Ата, 1980. 136 с.
9. Жуковский Л.И., Фринерман Е.А. Исследование функции легких методом зональной реографии // Совет. медицина. 1975. № 8. С. 35–37.
10. Компьютерная обработка результатов исследования регионарной механики дыхания: свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2007610880 / Ф.Ф. Тетенов, О.А. Покровская, Т.Н. Бодрова и др.; заявл. 16.03.07; зарегистрировано в Реестре программ для ЭВМ 27.04.07.
11. Авдеев С.Н. Роль малых дыхательных путей при бронхиальной астме // Пульмонология. 2010. № 6. С. 87–96.
12. Weibel E.R. Morphometry of the human lung. New York: Academic Press, 1963.
13. Лишманов Ю.Б., Кривоногов Н.Г., Агеева Т.С., Дубоделова А.В. Сцинтиграфические особенности при бронхиальной астме // Мед. радиология и радиац. безопасность. 2012. Т. 57, № 5. С. 54–57.
14. Лишманов Ю.Б., Кривоногов Н.Г., Агеева Т.С., Дубоделова А.В. Основные сцинтиграфические показатели у пациентов хронической обструктивной болезнью легких // Бюл. сиб. медицины. 2012. Т. 11, № 5. С. 132–135.
15. Гринпи М.А. Патофизиология легких: пер. с англ. 3-е изд., испр. М.: БИНОМ; СПб.: Невский Диалект, 2001. 318 с.
16. Тетенов Ф.Ф. Новый горизонт клинической физиологии дыхания, физиологии других систем и физиологии в целом // Фундам. исследования. 2012. № 2. С. 138–142.
17. Тетенов Ф.Ф., Бодрова Т.Н. Новое в структуре неэластического сопротивления легких // Сиб. мед. журн. Иркутск. 1999. № 3. С. 23–27.

Поступила в редакцию 23.07.2013 г.

Утверждена к печати 09.10.2013 г.

Агеева Татьяна Сергеевна (✉) – д-р мед. наук, профессор кафедры пропедевтики внутренних болезней СибГМУ (г. Томск).

Тетенов Фёдор Фёдорович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней СибГМУ (г. Томск).

Дубоделова Анна Валентиновна – канд. мед. наук, ассистент кафедры пропедевтики внутренних болезней СибГМУ (г. Томск).

✉ Агеева Татьяна Сергеевна, тел. 8-903-913-4516; e-mail: ts.ageeva@mail.ru

## FABRIC NON-ELASTIC PULMONARY RESISTANCE IN CASE OF BRONCHIAL ASTHMA AND GOLD: DISTINCTION AND CHANGES NATURE

Ageyeva T.S., Tetenev F.F., Dubodelova A.V.

Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

### ABSTRACT

The integral and regional values tissues of non-elastic resistance lungs (NERLi, NERLr) in 17 patients with bronchial asthma (BA), 25 – chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and 30 healthy volunteers are investigated by means of simultaneous recording of zonal reogrammes of ventilation and transpulmonal pressure.

The increase of NERLi in patients with BA is accompanied by the increase of the NERLr values inhaling in the lower zones, and exhale in the middle and lower areas of both lungs. Significant increase of NERLi In COPD accompanied by the increase of the NERLr values on the exhalation in the middle and lower areas of the right lung. And values of NERLr in BA almost 2.5 times higher than the similar values in patients with COPD. Apparently, in BA is due to an increase in the permeability of the alveolar-capillary membrane in connection with an immune inflammation, and in COPD – effect of other factors, among which the actual tissue friction and reducing of mechanical activity light to overcome the total resistance.

**KEY WORDS:** fabric non-elastic pulmonary resistance, total non-elastic pulmonary resistance, bronchial asthma, COPD.

*Bulletin of Siberian Medicine*, 2013, vol. 12, no. 6, pp. 94–98

### References

- Ageyeva T.S., Zhavoronok T.V., Tetenev F.F., Krivonogov N.G., Ryazanceva N.V., Zavadovskaya V.D., Stepovaya Ye.A., Dubodelova A.V., Petina G.V., Starikov Yu.V., Danilenko V.Yu. *Clinical Medicine*, 2007, no. 7, pp. 43–48 (in Russian).
- Ageyeva T.S., Tetenev F.F., Krivonogov N.G., Dubodelova A.V., Levchenko A.A., Larchenko V.V. *The Siberian Medical Journal (Tomsk)*, 2011, vol. 26, no 4, pp. 75–79 (in Russian).
- Lishmanov Yu.B., Krivonogov N.G., Ageyeva T.S., Dubodelova A.V., Mishustina E.L., Minin S.M. *The Siberian Medical Journal (Tomsk)*, 2008, no. 1, vyp. 2, pp. 11–15 (in Russian).
- Tetenev F.F., Ageyeva T.S., Krivonogov N.G., Levchenko A.V., Kashuta A.Ju., Tetenev K.F. *Therapeutic Archiv*, 2009, no. 3, pp. 43–47 (in Russian).
- Avdeyev S.N. *Consillium medicum*, 2010, Pril. pp. 23–28 (in Russian).
- Tetenev F.F., Tetenev K.F. *European Journal of Natural History*, 2010, no. 5, pp. 14–18).
- Ujest Dzh. B. *Patofiziologija organov dyhanija*: Per s angl. Pod red. A.I. Sinopal'nikova. Moscow, BINOM Publ., 2008. 232 p. (in Russian).
- Zyabrev Yu.P., Altyzbekov G.A., Abrashitova G.A. et al. *Ventilation lung function (physiology, pathophysiology, research methods)*. Alma-Ata, 1980. 136 p. (in Russian).
- Zhukovsky L.I., Frinerman Ye.A. *Soviet Medicine*, 1975, no. 8, pp. 35–37 (in Russian).
- Computer processing of the results research of the breathing regional mechanics: certificate of official registration of the computer program no. 2007610880*. F.F. Tetenev, O.A. Pokrovskaya, T.N. Bodrova et al., stated. 16.03.07, registered in the Register of the computer programs 27.04.07 (in Russian).
- Avdeyev S.N. *Pulmonology*, 2010, no. 6, pp. 87–96 (in Russian).
- Weibel E.R. *Morphometry of the human lung*. New York, Academic Press Publ., 1963.
- Lishmanov Yu.B., Krivonogov N.G., Ageyeva T.S., Dubodelova A.V. *Medical Radiology and Radiation Safety*, 2012, vol. 57, no. 5, pp. 54–57 (in Russian).
- Lishmanov Yu.B., Krivonogov N.G., Ageyeva T.S., Dubodelova A.V. *Bulletin of Siberian Medicine*, 2012, vol. 11, no. 5, pp.132–135 (in Russian).
- Grippi M.A. *Pulmonary Pathophysiology*: translation from English. 3<sup>rd</sup> ed. Moscow, BINOM Publ.; St-Petersburg, Nevskij Dialekt Publ., 2001. 318 p. (in Russian).
- Tetenev F.F. *Fundamental Research*, 2012, no. 2, pp. 138–142 (in Russian).
- Tetenev F.F., Bodrova T.N. *The Siberian Medical Journal, Irkutsk*, 1999, no. 3, pp. 23–27 (in Russian).

Ageyeva Tatyana S. (✉), Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Tetenev Fedor F., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

Dubodelova Anna V., Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation.

✉ Ageyeva Tatyana S., MD, Prof. : +7-903-913-45-16; e-mail: ts.ageeva@mail.ru