

С.Н. Бочаров<sup>1,2</sup>, М.Л. Лебедь<sup>1</sup>, М.Г. Кирпиченко<sup>1</sup>, В.В. Гуманенко<sup>2</sup>**НОВЫЙ СПОСОБ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ТИПА СТРАТЕГИИ АДАПТАЦИИ  
В ЭКСПЕРИМЕНТЕ**<sup>1</sup> Научный центр реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН (Иркутск)  
<sup>2</sup> ГОУ ВПО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития РФ (Иркутск)

*Цель:* обоснование и апробация нового, более точного способа определения типа стратегии адаптации и выраженности соответствующих ей сдвигов метаболизма в эксперименте.

*Методы:* в экспериментальной группе из 22 кроликов породы Шиншилла воспроизводили модель скелетной травмы двух конечностей со стабилизацией отломков в аппаратах внешней фиксации. Исходно, а также в первые, третьи и седьмые сутки после операции определяли потребление кислорода, выделение углекислого газа и ректальную температуру.

*Результаты.* Дополнение данных исследования потребления кислорода, ключевого критерия типа адаптационной стратегии, результатами определения выделения углекислого газа и ректальной температуры, корректный выбор исходного состояния лабораторного животного, по отношению к которому должно производиться сравнение, а также количественная характеристика выраженности метаболических сдвигов позволили повысить точность диагностики типа стратегии адаптации лабораторных животных в неблагоприятных условиях.

**Ключевые слова:** стратегия адаптации, кролики, множественная скелетная травма

**NEW WAY TO DETERMINE THE TYPE OF ADAPTATION STRATEGY IN EXPERIMENT**S.N. Bocharov<sup>1,2</sup>, M.L. Lebed<sup>1</sup>, M.G. Kirpichenko<sup>1</sup>, V.V. Gumanenko<sup>2</sup><sup>1</sup> Scientific Center of Reconstructive and Restorative Surgery SB RAMS, Irkutsk  
<sup>2</sup> Irkutsk State Medical University, Irkutsk

*Aim:* to base and to test new more precise way of determination of the type of adaptation strategy and intensity of corresponding metabolic shifts in experiment.

*Methods:* the model of orthopedic trauma of two extremities with stabilization of fragments with external fixation devices was rendered in experimental group of 22 chinchilla rabbits. We defined oxygen consumption, carbonic acid excretion and rectal temperature initially and also on the 1<sup>st</sup>, 3<sup>rd</sup> and 7<sup>th</sup> day after the operation.

*Results.* Addition of data of research of oxygen consumption (key criterion of the type of adaptation strategy) with the results of determination of carbonic acid excretion and rectal temperature, correct choice of initial condition of laboratory animal that will be compared and also quantitative characteristics of intensity of metabolic shifts allowed to increase exactness of diagnostics of type of adaptation strategy of laboratory animals in unfavorable conditions.

**Key words:** adaptation strategy, multiple orthopedic trauma

**ВВЕДЕНИЕ**

В экологической физиологии признано существование двух качественно различающихся стратегий адаптации: увеличение резистентности (сопротивляемости, активного противодействия) и повышение толерантности (переносимости, выносливости, пассивной устойчивости). Для млекопитающих более характерным и хорошо изученным является способ активного противодействия факторам внешней среды. При этом процесс реализации адаптационной стратегии резистентности тесно ассоциируется со стресс-реакцией. В то же время зимнеящие виды млекопитающих успешно используют адаптационную стратегию толерантности, пассивный способ повышения устойчивости, распространённый у более простых организмов — таких, как хладнокровные. Широкое распространение точки зрения Г. Селье об универсальности стресса как «реакции организма [человека] на любой раздражитель,... на любые неблагоприятные воздействия» [9, 10] в сочетании с убеждением о прямой связи стресса и повышения резистентности привели к формированию взгляда

на стратегию резистентности как единственно возможный способ адаптации у человека. Однако в 1992 г. В.И. Кулинский и И.А. Ольховский выдвинули и доказали концепцию о возможности реализации у человека адаптационной стратегии толерантности [2, 4, 7].

Реализация стратегии резистентности позволяет сохранить гомеостаз и даже достичь гиперкомпенсации путём максимализации функций систем жизнеобеспечения (центральной нервной системы, сердечнососудистой, дыхательной, мышечной систем). Гиперфункция органов и систем сопровождается активацией в них обмена веществ и, соответственно, требует значительных затрат энергии. Для обеспечения гиперметаболизма стресс-реализующие системы, прежде всего симпатoadреналовая и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая, мобилизуют энергетические и пластические ресурсы организма. Ведущие эффекторные гормоны стрессовой реакции увеличивают синтез ферментов катаболизма (глюкокортикоиды) и активируют их (катехоламины) [1, 5]. Происходит сдвиг к преобладанию катаболизма эндогенных

питательных веществ. Активация ферментов вызывает распад биополимеров до мономеров: гликогена печени — до глюкозы, гликогена мышц — до молочной кислоты, жира — до жирных кислот и глицерина, белков — до аминокислот. Названные мономеры накапливаются в плазме крови и в клетках, интенсивно метаболизируются, на конечном этапе — в цикле трикарбоновых кислот Кребса, что связано со значительным увеличением потребления кислорода митохондриями. В результате возрастает продукция энергии, запасаемая в виде макроэргических связей АТФ и рассеивающаяся в виде тепла [3, 6, 7, 11].

Концепция В.И. Кулинского и И.А. Ольховского о двух стратегиях адаптации довольно близка к широко распространённой среди исследователей-клиницистов теории Ф.З. Меерсона и М.Г. Пшенинковой о стресс-лимитирующих системах как тормозных механизмах, ограничивающих интенсивность или длительность стресс-реакции и предупреждающих ее неблагоприятные последствия. Однако, по мнению В.И. Кулинского, представление Меерсона является лишь частным случаем более общей стратегии толерантности — тем вариантом, когда гормоны толерантности освобождаются как вторая фаза реакции организма на неблагоприятные воздействия [1, 5, 7].

С точки зрения практического применения концепция стресс-лимитирующих систем оставляет открытым вопрос о том, в какой клинической ситуации необходимо ограничивать стресс, как глубоко и как долго. Критические состояния в медицине, как правило, сопровождаются активацией стресс-реализующих систем, но ограничение их эффектов может привести к гибели организма. Нейрогуморальная реакция при стрессе отражает лишь усилия организма по достижению адаптации, выраженность этой реакции часто служит критерием степени дезадаптации. Однако ответ органов-мишеней на стрессовую гормональную стимуляцию может варьировать в широком диапазоне, поскольку зависит от многих факторов, в том числе от количества и чувствительности гормональных рецепторов. Предложенная В.И. Кулинским и И.А. Ольховским концепция предлагает оценивать изменения активности метаболизма в ответ на какое-либо воздействие, что позволяет ответить на вопрос о необходимости и направленности коррекции системных функций.

Об интенсивности обмена веществ в организме можно судить по накоплению в плазме крови метаболитов, таких, как глюкоза, лактат, пируват, жирные кислоты, глицерин, аминокислоты, мочевины. Интегральным показателем, характеризующим активность метаболизма, принято считать потребление кислорода [1, 5]. Инструментальным методом исследования энергетического обмена организма является калориметрия [12]. Прямая калориметрия в силу громоздкости не получила широкого распространения. Более удобен метод непрямой калориметрии, основанный на измерении потребления кислорода и выделении углекислого газа [12].

Известный способ определения стратегии адаптации включает определение потребления кислорода организмом с помощью метаболметра. При этом увеличение потребления кислорода свидетельствует о реализации адаптационной стратегии резистентности, уменьшение потребления кислорода — о реализации адаптационной стратегии толерантности [1].

К недостаткам известного способа следует отнести отсутствие точного определения исходного состояния организма, по отношению к которому производят сравнение, а также использование для определения типа стратегии адаптации единственного показателя — потребления кислорода.

Чтобы исключить влияние двигательной активности и эмоционального компонента стресса экспериментального животного, все исследования газообмена, как правило, производят в условиях наркоза [8]. При этом совершенно очевидно, что активность метаболизма животных в состоянии наркоза может значительно отличаться от нормальной. Исследователи исходят из довольно спорного предположения, что наркоз, вызванный одинаковыми дозами анестетиков, в равной степени влияет на интенсивность обменных процессов у разных животных одного вида до и после воздействия. Действительная же активность метаболизма, характерная для бодрствующего животного, как интактного, так и в каких-либо неблагоприятных условиях, не определяется.

Интегральным показателем активности метаболизма является показатель потребления организмом кислорода, поскольку все метаболические процессы требуют затраты энергии, а главным источником получения энергии является аэробное окисление. В то же время потребление кислорода соответствует потребностям организма в кислороде только при отсутствии гипоксии. Несовпадение возможностей доставки кислорода потребностям организма приводит к возрастанию роли анаэробного гликолиза для получения энергии. При этом показатель потребления кислорода будет отставать от действительной метаболической активности. Если учесть тот факт, что гипоксия является важнейшим звеном патогенеза практически всех заболеваний, становится очевидной необходимость комплексного подхода при оценке активности метаболизма в условиях патологии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

У 22 лабораторных животных, кроликов породы Шиншилла, воспроизводили модель множественной скелетной травмы со стабилизацией отломков в аппаратах внешней фиксации. Все манипуляции с животными производились на базе вивария научного отдела экспериментальной хирургии ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН, были одобрены этическим комитетом ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН и соответствовали «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных» и «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в

инных научных целях». Под общим обезболиванием производили наложение аппаратов внешней фиксации на правое предплечье и на левую голень с последующей остеотомией костей соответствующих конечностей. Стандартное послеоперационное лечение включало внутримышечное обезбоживание анальгином 50% в суточной дозе 400 – 500 мг/кг/сутки в течение 5 суток после операции, антибиотикопрофилактику линкомицином 50 – 70 мг/кг/сутки и инфузионную терапию раствором глюкозы 5% в суточной дозе 50 – 60 мл/кг/сутки в течение 3 суток после операции.

Нормальной активностью метаболизма считали основной обмен интактного лабораторного животного. При этом активность метаболизма характеризовали тремя показателями: потреблением кислорода, выделением углекислого газа и ректальной температурой.

Измерения газообмена и ректальной температуры производили исходно, а также в 1-е, 3-и и 7-е сутки после операции. В условиях основного обмена (спустя 14 – 16 часов после последнего приема пищи, при температуре комфорта 18 – 20 °С, при исключении резких необычных раздражителей) в герметичной камере с помощью газоанализаторов (Oldham OX-2000 и C-2000), датчики которых были размещены внутри камеры, определяли концентрацию кислорода и углекислого газа: исходную и через 1 час. Вычисляли разницу концентраций исследуемых газов по формулам:

$$\Delta C^{O_2} = C^{O_2}_{\text{исх.}} - C^{O_2}_{\text{кон.}}$$

$$\Delta C^{CO_2} = C^{CO_2}_{\text{кон.}} - C^{CO_2}_{\text{исх.'}}$$

где:  $\Delta C^{O_2}$  – разница концентраций кислорода, %;  $C^{O_2}_{\text{исх.}}$  – исходная концентрация кислорода, %;  $C^{O_2}_{\text{кон.}}$  – концентрация кислорода через 1 час, %;  $\Delta C^{CO_2}$  – разница концентраций углекислого газа, %;  $C^{CO_2}_{\text{исх.'}}$  – исходная концентрация углекислого газа, %;  $C^{CO_2}_{\text{кон.}}$  – концентрация углекислого газа через 1 час, %.

Показатели потребления кислорода ( $VO_2$ ) и выделения углекислого газа ( $VCO_2$ ) рассчитывали по формулам, соответственно:

$$VO_2 = (\Delta C^{O_2}_{\text{эн}} / \Delta C^{O_2}_{\text{оо}} - 1) \times 100 \%$$

$$VCO_2 = (\Delta C^{CO_2}_{\text{эн}} / \Delta C^{CO_2}_{\text{оо}} - 1) \times 100 \%$$

где:  $\Delta C^{O_2}_{\text{эн}}$  – разница концентрации кислорода на этапе исследования, %;  $\Delta C^{O_2}_{\text{оо}}$  – разница концентрации кислорода в условиях основного обмена, %;  $\Delta C^{CO_2}_{\text{эн}}$  – разница концентрации углекислого газа на этапе исследования, %;  $\Delta C^{CO_2}_{\text{оо}}$  – разница концентрации углекислого газа в условиях основного обмена, %.

Затем, уже вне камеры, определяли ректальную температуру тела электронным термометром с гибким кончиком при погружении его в прямую кишку животного на глубину 4 – 5 см.

Статистическая обработка данных проводилась методами описательной статистики, сравнения выборок (U-критерий Манна – Уитни) и корреляционного анализа (метод ранговой корреляции Спирмена). Уровень статистической значимости принят равным 0,05. Обработка данных проводилась с использованием программы R (версия 2.13.1.) Результаты исследования представлены в виде медианы, 25<sup>я</sup> и 75<sup>я</sup> перцентилей.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящем исследовании для оценки активности метаболизма, а соответственно для установления типа адаптационной стратегии в условиях множественной скелетной травмы, использовали три показателя: потребления кислорода, выделения углекислого газа и ректальной температуры. Из трёх названных только показатель ректальной температуры выражали в абсолютных единицах – градусах Цельсия. Показатели потребления кислорода и выделения углекислого газа выражали в %, поскольку эти показатели демонстрировали относительное изменение газообмена по сравнению с таковым у животного до травмы в условиях основного обмена. Как следует из формул, приведённых выше, система координат показателей газообмена имеет две значимые точки. Нулевая точка соответствует газообмену интактного животного в условиях основного обмена. Значение – 100 % подразумевает полное отсутствие газообмена.

Удобство предложенной нами и использованной в данной работе системы представления потребления кислорода и выделения углекислого газа заключается в простоте интерпретации данных. Положительному значению показателей газообмена соответствует интенсивность обмена веществ выше минимально достаточной, что характерно для резистентной стратегии адаптации. И напротив, отрицательное значение показателей свидетельствует об уменьшении активности метаболизма ниже уровня основного обмена интактного животного, что указывает на реализацию адаптационной стратегии толерантности. При этом модуль показателей газообмена демонстрирует выраженность метаболических сдвигов в рамках одной из двух адаптационных стратегий.

Важной нам представляется количественная оценка изменений активности метаболизма. Совершенно очевидно, что изменение интенсивности обменных процессов может нести адаптивную функцию лишь в некоторых пределах. Повышение активности метаболизма, превышающее энергетические и пластические возможности, приводит к быстрому истощению организма. С другой стороны, значительное снижение обменных процессов нарушает функцию органов жизнеобеспечения. Таким образом, существует оптимальный диапазон метаболической активности, при котором потребности организма соответствуют его возможностям. Существует приемлемый диапазон интенсивности обменных процессов, функционирование в котором ограничено временными рамками. И существуют неприемлемые изменения активности метаболизма, не дающие организму шансов на выживание.

В таблице 1 представлены результаты исследования показателей, характеризующих активность метаболизма у 22 кроликов экспериментальной группы исходно и в условиях множественной скелетной травмы.

Было установлено, что в первые сутки после операции на фоне стандартного лечения происходило статистически значимое снижение показателей потребления кислорода, выделения углекислого газа и ректальной температуры тела. На третьи сутки послеоперационного периода снижение всех трёх показателей было менее выражено, но также статистически достоверно. К седьмым суткам после операции показатель ректальной температуры тела стремился к исходному уровню, в отличие от показателей потребления кислорода и выделения углекислого газа, которые оставались на 6 % и 19 % соответственно ниже исходных значений.

Полученная динамика показателей, характеризующих метаболическую активность, свидетельствовала о реализации у лабораторных животных в условиях множественной скелетной травмы на фоне стандартного лечения адаптационной стратегии толерантности.

Летальность в экспериментальной группе в течение 7 суток после операции составила 54,5 %. Таким образом, травматическая болезнь, развившаяся после множественной скелетной травмы, являлась тяжёлой клинической ситуацией. В то же время из полученных данных следует, что почти половина животных оказалась в состоянии преодолеть эту тяжёлую ситуацию в условиях стандарт-

ной послеоперационной терапии. Чтобы выявить возможные отличия в адаптации у выживших и погибших животных, мы сравнили в этих двух подгруппах динамику показателей, характеризующих активность метаболизма. В таблице 2 отражена сравнительная динамика показателей, характеризующих метаболическую активность в подгруппах выживших и умерших животных.

Из приведенных в таблице 2 данных следует, что у лабораторных животных, умерших в течение первых 7 суток после операции, наблюдалось статистически значимо более выраженное снижение показателей потребления кислорода, выделения углекислого газа и внутренней температуры на протяжении всего послеоперационного периода.

Анализ полученных результатов свидетельствовал о том, что более тяжёлая, прогностически неблагоприятная клиническая ситуация, сопровождалась более глубоким угнетением метаболизма в рамках адаптационной стратегии толерантности.

Настоящее экспериментальное исследование позволило также установить:

- прямую сильную корреляцию между показателями выделения углекислого газа и потребления кислорода (коэффициент ранговой корреляции Спирмена  $r_s = 0,84$  при  $p < 0,001$ );
- прямую сильную корреляцию между выделением углекислого газа и внутренней температуры ( $r_s = 0,73$  при  $p < 0,001$ );
- прямую корреляцию средней силы между показателями потребления кислорода и внутренней температуры ( $r_s = 0,66$  при  $p < 0,001$ ).

**Таблица 1**  
**Динамика показателей потребления кислорода, выделения углекислого газа и ректальной температуры у кроликов породы Шиншилла в условиях множественной скелетной травмы, Me (P<sub>25</sub>; P<sub>75</sub>)**

Показатели	До операции	После операции		
		1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки
Потребление кислорода, %	0 (0; 0)	-16 (-33; -8)*	-10 (-18; -4)*	-6 (-24; -3)*
Выделение углекислого газа, %	0 (0; 0)	-28 (-30; -11)*	-17 (-25; -7)*	-19 (-27; -7)*
Ректальная температура, °C	39,3 (39,1; 39,4)	38,0 (37,4; 38,6)*	39,0 (37,9; 39,2)*	39,2 (37,8; 39,5)

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению со значением показателя до операции.

**Таблица 2**  
**Динамика показателей потребления кислорода, выделения углекислого газа и ректальной температуры в подгруппах умерших в течение недели после множественной скелетной травмы и выживших кроликов породы Шиншилла, Me (P<sub>25</sub>; P<sub>75</sub>)**

Показатели		До операции	После операции		
			1-е сутки	3-и сутки	7-е сутки
Потребление кислорода, %	Умершие (n = 12)	0 (0; 0)	-27 (-35; -17)*	-23 (-58; -5)*	–
	Выжившие (n = 10)	0 (0; 0)	-9 (-16; 9)*	-4 (-12; 3)*	-6 (-24; -3)
Выделение углекислого газа, %	Умершие (n = 12)	0 (0; 0)	-29 (-33; -28)*	-25 (-39; -23)*	–
	Выжившие (n = 10)	0 (0; 0)	-14 (-26; -11)*	-9 (-12; -1)*	-19 (-27; -7)
Ректальная температура, °C	Умершие (n = 12)	39,3 (39,0; 39,4)	37,4 (36,0; 38,1)*	37,8 (37,1; 38,4)*	–
	Выжившие (n = 10)	39,3 (39,2; 39,5)	38,6 (38,0; 39,1)*	39,2 (39,0; 39,2)*	39,2 (37,8; 9,5)

Примечание: \* –  $p < 0,05$  между подгруппами выживших и умерших животных.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Новый способ определения типа стратегии адаптации в эксперименте позволил установить, что у лабораторных животных – кроликов породы Шиншилла, в условиях множественной скелетной травмы, на фоне стандартного послеоперационного лечения реализуется адаптационная стратегия толерантности, характеризующаяся снижением активности метаболизма. Сравнительный анализ показателей потребления кислорода, выделения углекислого газа и внутренней температуры в подгруппах умерших в течение недели после множественной скелетной травмы и выживших животных выявил отличие метаболической активности уже в первые сутки после травмы. Глубокое угнетение метаболизма в подгруппе погибших животных подтверждало роль адаптационной стратегии толерантности как «последнего шанса», способа наиболее длительного существования в условиях крайне тяжёлой, непреодолимой клинической ситуации.

Выбор состояния основного обмена интактного животного для характеристики нормальной активности метаболизма, т.е. нулевой точки адаптации, позволил сделать корректные выводы о типе и выраженности адаптационной стратегии в неблагоприятной ситуации.

Полученные данные о различии в активности метаболизма в подгруппах животных с разным исходом заболевания позволили использовать заявляемый способ для определения прогноза тяжёлой травмы и, соответственно, потребности в лечебных мероприятиях.

Использование для определения активности метаболизма трёх показателей позволило повысить точность способа определения типа и количественно оценить выраженность адаптационных изменений.

На оформленную по предложенному способу определения типа стратегии адаптации заявку на патент № 2011111927/14 (017588) получено положительное решение о выдаче патента (авторы – Кулинский В.И., Бочаров С.Н., Лебедь М.А., Кирпиченко М.Г., Гуманенко В.В.).

**Сведения об авторах**

**Бочаров Сергей Николаевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением анестезиологии и реаниматологии Научного центра реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН (664003, г. Иркутск, ул. Борцов Революции, 1; тел.: 8 (3952) 29-03-67; e-mail: scrrs.irk@gmail.com)

**Лебедь Максим Леонидович** – кандидат медицинских наук, врач-анестезиолог отделения анестезиологии и реаниматологии Научного центра реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН

**Кирпиченко Михаил Геннадьевич** – врач-анестезиолог отделения анестезиологии и реаниматологии Научного центра реконструктивной и восстановительной хирургии СО РАМН

**Гуманенко Виталий Викторович** – врач травматолог-ортопед МУЗ «Городская клиническая больница № 3» г. Иркутска

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Бочаров С.Н., Кулинский В.И. Защитные стратегии организма в анестезиологии и реаниматологии. – Иркутск: РИО НЦРВХ ВСНЦ СО РАМН, 2003. – 134 с.
2. Кулинский В.И. Протекторы рецепторного действия при экстремальных состояниях // *Вопр. мед. химии.* – 1994. – Т. 40, № 6. – С. 14–18.
3. Кулинский В.И. Кратковременная регуляция функций митохондрий гормонами и вторыми посредниками // *Успехи биологической химии.* – 1997. – Т. 37. – С. 171–209.
4. Кулинский В.И. Две стратегии выживания организма // *Энциклопедия Современное естествознание.* – М.: Наука – Флинта, 1999. – Т. 2. *Общая биология.* – С. 252–254.
5. Кулинский В.И. Толерантная стратегия адаптации в физиологии и биомедицине. – Иркутск: РИО ГОУ ВПО ИГМУ, 2009. – 24 с.
6. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Катекол амины: биохимия, фармакология, физиология, клиника // *Вопросы мед. химии.* – 2002. – Т. 48, № 1. – С. 44–67.
7. Кулинский В.И., Ольховский И.А. Две адаптационные стратегии млекопитающих в неблагоприятных условиях – резистентная и толерантная. Роль гормонов и рецепторов // *Успехи соврем. биологии.* – 1992. – Т. 112. – С. 697–714.
8. Мейта Е.С., Храмова Г.М., Козырева Т.В. Модулирующее влияние аденозинтрифосфорной кислоты на структуру терморегуляторной реакции при быстром глубоком охлаждении // *Бюл. СО РАМН.* – 2010. – Т. 30, № 4. – С. 149–153.
9. Селье Г. Концепция стресса: как мы ее себе представляем в 1976 году // *Новое о гормонах и механизме действия.* – Киев: Наукова думка, 1977. – С. 27–51.
10. Селье Г. Стресс без дистресса. – М.: Прогресс, 1982. – 127 с.
11. Тепперман Дж., Тепперман Х. Физиология обмена веществ и эндокринной системы. – М.: Мир, 1989. – 389 с.
12. Физиология человека / Под ред. В.М. Покровского, Г.Ф. Коротько. – М.: Медицина, 1997. – Т. 1. – 448 с. – Т. 2. – 368 с.