



- nanostructured silica-based materials as potential vector for drug-delivery application // Chem. Materials. 2006. Vol. 18, № 7. P. 1911–1919.
11. Васюков Г. Ю. Морфология жизненно важных органов крыс при внутривенном введении магнитолипосом // Вестн. рос. гос. мед. ун-та. 2011. Вып. 1. С. 220–221.
 12. Potter A. J., Gollahon K. A., Palanca B. J. A., Harbert M. J., Choi Y. M., Moskovitz A. N., Potter J. D., Rabinovitch P. S. Flow cytometric analysis of the cell cycle phase specificity of DNA damage induced by radiation, hydrogen peroxide and doxorubicin // Carcinogenesis. 2002. Vol. 23. P. 389–401.
 13. Neugebauer S., Muller U., Lochmuller T., Spatz J. P., Stelzle M., Schuhmann W. Characterization of nanopore electrode structures as basis for amplified electrochemical assays // Electroanalysis. 2006. Vol. 18. P. 1929–1936.
 14. Абакумов М. А., Сандилова Т. О., Гольдт А. Е., Юсубалиева Г. М. Магнитные биосовместимые наночастицы оксида железа для МРТ-диагностики // Вестн. рос. гос. мед. ун-та. 2011. Вып. 1. С. 227–228.
 15. Антипов С. А., Дамбаев Г. Ц., Ермаков А. Е., Федучак Т. А., Уймин М. А. Экспериментальное обоснование применения магнитоуправляемых липосомальных композитов в противоопухолевом лечении // Рос. биотерапевт. журн. 2009. Т. 8, № 1. С. 4.
 16. Быков И. В., Аюпджанов А. Г. Влияние наночастиц оксида железа на жизнеспособность клеток человека и животных // Вестн. рос. гос. мед. ун-та. 2011. Вып. 1. С. 228–229.
 17. Галанов А. И., Юрмазова Т. А., Савельев Г. Г. и др. Разработка магнитоуправляемой системы для доставки химиоопрепаратов на основе наноразмерных частиц железа // Сиб. онкол. журн. 2008. № 3. С. 50–57.
 18. Мильто И. В., Михайлов Г. А., Раткин А. В., Магаева А. А. Влияние наноразмерных частиц на морфологию внутренних органов мыши при внутривенном введении раствора нанопорошка Fe_3O_4 // Бюл. сиб. медицины. 2008. Вып. 1. С. 32–36.

УДК 577.31

ВЗАИМОКОМПЕНСАЦИЯ TGF-МОДЫ В ГЕМОДИНАМИКЕ ВАСКУЛЯРНОГО ДЕРЕВА НЕФРОНОВ

Д. Д. Постнов, О. В. Сосновцева*, Д. Э. Постнов

Саратовский государственный университет
E-mail: postnovdima@gmail.com
*Университет г. Копенгагена, Дания
E-mail: olgavita7@gmail.com



Путем вычисленного эксперимента были исследованы и сопоставлены с экспериментом колебательные режимы, вызванные взаимодействием нефронов в составе васкулярного дерева. На основе полученных данных вычислялся кровоток во всех ветвях, а также рассчитывались фурье-спектры мощности для характеристики его спектрального состава. Обнаружен механизм, основанный на взаимокompенсации частот модуляции потоков крови на каждом уровне ветвления сосудов, приводящий к автолокализации гемодинамического взаимодействия.

Ключевые слова: почка, нефрон, гемодинамическая связь, васкулярная связь, TGF колебания.

D. D. Postnov, O. V. Sosnovtseva, D. E. Postnov

TGF-Mode Elimination in Hemodynamics of Vascular Nephron Tree

By means of numerical experiment, we studied the oscillating patterns, generated by the interaction of nephrons in the vascular tree and compared them with experimental data. Based on these results we calculated the blood flow in all branches, as well as its Fourier power spectra, to characterize its spectral composition. We reveal the mechanism responsible for the effective localization of hemodynamic interaction based on elimination of modulation rhythms of blood flow at each branching level.
Key words: kidney, nephron, hemodynamic interaction, vascular interaction, TGF oscillations.

Введение

Как впервые было установлено в 1983 г., самоподдерживающиеся колебания давления в проксимальном канальце нефрона играют важную роль в поддержании физиологически адекватных параметров процесса формирования первичной мочи и соответственно в функционировании всей почки [1]. Доказано, что упомянутые колебания имеют различный характер в норме и при гипертензии [2,3]. Эффекты синхронизации колебаний давления фильтрата близкорасположенных нефронов неоднократно фиксировались экспериментально [4, 5], а также исследовались методами математического моделирования [6, 7, 8]. Недавние исследования пространственного распределения ритмов авторегуляции методом лазерной спекл-флоуметрии на основе лазерного сканирования поверхности почки выявили относительно небольшие и нестабильные области, характеризующиеся одинаковой частотой TGF ритма («tubulo-glomerular feedback») [9]. Однако TGF ритм не наблюдается в колебаниях кровотока



в почечной артерии, что вполне согласуется с общими представлениями о физиологической целесообразности, хотя и противоречит ожидаемому эффекту известных каналов взаимодействия нефронов и, в первую очередь, гемодинамической связи, которая носит глобальный характер.

В данной работе мы исследуем этот вопрос методом вычислительного эксперимента на количественной многомерной модели васкулярного дерева нефронов в условиях флуктуаций артериального давления. Полученные результаты свидетельствуют о том, что благодаря специфике действия гемодинамической связи возможна взаимокомпенсация основного тона TGF колебаний в близкорасположенных нефронах. В этом случае гемодинамическое взаимодействие оказывается локализованным в пределах нескольких уровней ветвления васкулярного дерева, что объясняет отсутствие синхронизации колебаний между крупными сегментами почки.

Модель

Взаимодействие нефронов в пределах малого сегмента почки воспроизводилось посредством комбинированной математической модели, включавшей: 1) модель собственно нефронов,

2) модель перераспределения потока крови в пределах нескольких уровней ветвления васкулярного дерева, 3) модель взаимовлияния вазоконстрикторных механизмов нефронов. В качестве модели одиночного нефрона использовалась известная и протестированная в ряде исследований модель Барфреда (Barfred). Она содержит 6 обыкновенных дифференциальных уравнений и ряд нелинейных функций, ее полное описание можно найти в [10]. Ключевыми динамическими переменными модели являются давление в проксимальном канальце нефрона P_i (рис. 1, а), текущий радиус афферентной артериолы r и скорость его изменения v_r . Помимо ряда физиологических параметров, в уравнения входит величина артериального давления P_{art} на входе в афферентную артериолу. В число вычисляемых величин модели входит давление в клубочке нефрона и текущее гидродинамическое сопротивление афферентной артериолы R_a , что позволяет, зная P_{art} , рассчитать поток крови, втекающий в нефрон.

Ветвление артериальных сосудов, питающих нефроны, схематически представлялось нами в виде так называемого двоичного дерева (рис. 1, б), в котором каждый сосуд разделяется на два, а те, в свою очередь, еще на два и так далее вплоть

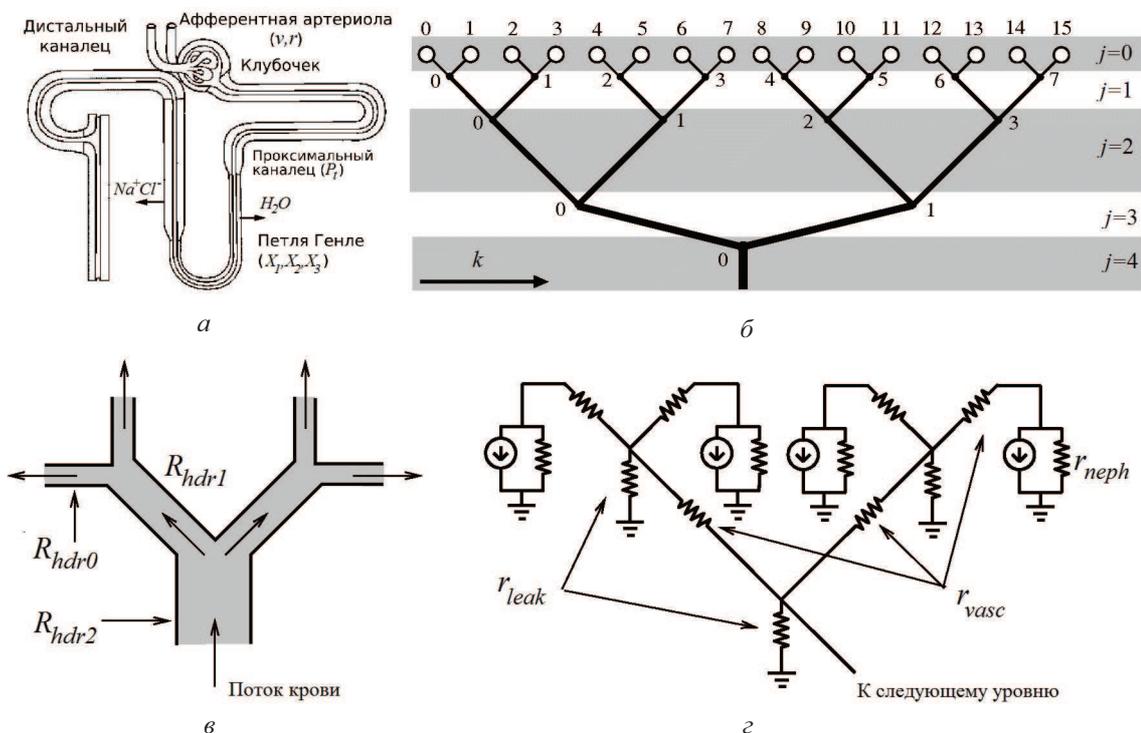


Рис. 1. К описанию модели: а – схематическое изображение основных частей нефрона и локализация динамических переменных модели Барфреда (даны в скобках); б – модель ветвления сосудов в виде бинарного дерева, где j – номер уровня (0 для нефронов), k – номер элемента на уровне; в – фрагмент структуры ветвления артериальных сосудов. В каждой точке ветвления сосудов сужаются, $R_{hdr_0} = 2 R_{hdr_1} = 4 R_{hdr_2}$; з – электрическая схема васкулярно-распространяющейся связи в четырехнефронном дереве, где r_{neph} , r_{vasc} и r_{leak} представляют сопротивление нефрона, сосудистых ветвей дерева и сопротивление утечки в каждом узле



до присоединения к нефрону. Разумеется, такая структура является аппроксимацией, выделяющей определенные свойства сети кровеносных сосудов и не учитывающей, например, тот факт, что на окончании сосудов нефроны располагаются группами по 10–20 единиц. Линейная топология структуры сосудов в виде последовательного присоединения одиночных и парных нефронов к общему сосуду исследовалась в работах [5, 11]. Как было показано, основной эффект при этом заключается в различных условиях работы нефронов вследствие падения давления крови вдоль общего сосуда. Использованное нами представление является альтернативой, при которой все нефроны равноудалены от точки основания васкулярного дерева и потому находятся в одинаковых условиях. Распределение потока крови по древовидной структуре моделировалось посредством набора линейных дифференциальных уравнений для давления P_j^k в каждой из точек ветвления дерева. Артериальное давление в основании сосудистого дерева принималось флуктуирующим вокруг некоторого среднего уровня в соответствии со свойствами гауссового белого шума. Каждой ветви дерева на уровне j в модели соответствует гемодинамическое сопротивление:

$$R_{hdr_j} = \frac{R_{hdr_1}}{2^{(j-1)}},$$

где R_{hdr_1} – гемодинамическое сопротивление для самых верхних ветвей.

Вариации давления в каждом узле подчиняются следующим выражениям:

$$j = 1 : \left(\frac{1}{C_{hdr}} \right) \frac{dP_j^k}{dt} = \frac{P_2^{\text{int}(\frac{k}{2})} - P_j^k}{R_{hdr_j}} - F^{2k} - F^{2k+1},$$

$$1 < j < \log_2 N : \left(\frac{1}{C_{hdr}} \right) \frac{dP_j^k}{dt} = \frac{P_{j+1}^{\text{int}(\frac{k}{2})} - P_j^k}{R_{hdr_j}} - \frac{2P_j^k - P_{j-1}^{2k} - P_{j-1}^{2k+1}}{R_{hdr_{j-1}}},$$

$$j = \log_2 N : \left(\frac{1}{C_{hdr}} \right) \frac{dP_j^k}{dt} = \frac{P_{art} - P_j^k}{R_{hdr_j}} - \frac{2P_j^k - P_{j-1}^{2k} - P_{j-1}^{2k+1}}{R_{hdr_{j-1}}},$$

где $F^{2k} = (P_1^k - P_g^{2k})/R^{2k}$ и $F^{2k+1} = (P_1^k - P_g^{2k+1})/R^{2k+1}$ описывают поток крови в связанных нефронах и рассчитываются с использованием соответствующего давления в клубочке P_g^j и текущего (зависящего от времени) значения сопротивления афферентной артериолы R^j .

При моделировании экспериментально доказанного (см. [5, 12]) взаимодействия между вазоконстрикторными системами артериол нефронов учитывалось, что активирующий потенциал, создаваемый в *macula densa*, затухает с расстоянием по экспоненциальному закону [12]. Скорость

распространения активирующего сигнала очень высока по отношению к другим процессам в нефронах и потому взаимодействие можно считать мгновенным и использовать алгебраические уравнения вместо дифференциальных.

Эквивалентная электрическая схема данной связи приведена на рис. 1. Мы считаем, что каждая ветка имеет омическое сопротивление r_{vasc} , которое является одинаковым для всех ветвей, а каждый узел обладает омическим сопротивлением утечки r_{leak} , подсоединенных к заземлению. Каждый нефрон представлен источником тока I_0 и омическим сопротивлением утечки r_n . Тогда, согласно закону Кирхгофа:

$$j = 0 : I_0^k = \frac{\Psi_j^k}{r_n} + \frac{\Psi_j^k - \Psi_{j+1}^{\text{int}(k/2)}}{r_{vasc}},$$

$$0 < j \leq \log_2 N : \frac{\Psi_{j-1}^{2k} + \Psi_{j-1}^{2k+1} + \Psi_{j+1}^{\text{int}(k/2)} - 3\Psi_j^k}{r_{vasc}} + \frac{\Psi_j^k}{r_{leak}} = 0,$$

где Ψ_j^k отвечает за электрический потенциал в k -м узле на j -м уровне дерева. На уровне нефронов ($j = 0$) эти потенциалы приравнены к потенциалу активации нефронов Ψ_0^k .

В итоге кратко описанная выше комбинированная математическая модель для, например, структуры из 32 нефронов включала 223 дифференциальных уравнения и большое число нелинейных функций. На основе полученных временных реализаций давления в узлах дерева и в проксимальных канальцах нефронов вычислялись потоки F_j^k во всех ветвях, а также рассчитывались фурье-спектры мощности для характеристики их спектрального состава.

Результаты

Для сопоставления динамики модели с экспериментальными данными был выбран простейший вариант, при котором артериальное давление в точках ветвления второго уровня принималось равным $P_2^k = P_{art}$. При этом вся структура фактически распадалась на набор изолированных нефронных пар. P_{art} принималось флуктуирующим, со средним отклонением в 10% от начального уровня. В ходе вычислительного эксперимента динамика давления P_j в проксимальном канальце каждого модельного нефрона сопоставлялась с экспериментальными данными, полученными методом микропункции проксимального канальца крысы *in vivo* (данные были любезно предоставлены профессором N. H. Holstein-Rathlou, Университет г. Копенгагена). Из рис. 2 можно видеть, что амплитуда колебаний, их частота, а также общий вид изменения во времени весьма схожи.

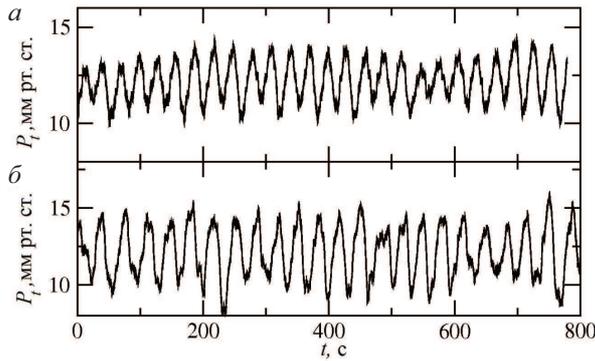


Рис. 2. Сопоставление экспериментальных данных с результатами моделирования: *a* – экспериментальная запись временной реализации давления в проксимальном канальце в одном из двух парных нефронов; *b* – тот же сигнал, полученный в ходе вычислительного эксперимента

Это дает основание считать набор управляющих параметров математической модели адекватным задачам исследования.

На основном этапе вычислительных экспериментов исследовались типичные паттерны распределения кровотока в дереве из 32 нефронов. Для уточнения наблюдаемых режимов артериальное давление по необходимости фиксировалось на различных уровнях ветвления. Таким образом, поведение, например, парных нефронов могло изучаться как в составе дерева из 32 нефронов, так и в структурах меньшего размера из 16, 8, 4 или 2 нефронов. Рассчитывались величины втекающих и вытекающих потоков, которые и анализировались посредством построения зависимости от времени, проекций фазовых портретов, а также расчета фурье-спектра мощности. На рис. 3 приведены спектры мощности (слева) и временные реализации (справа) для парных нефронов в со-

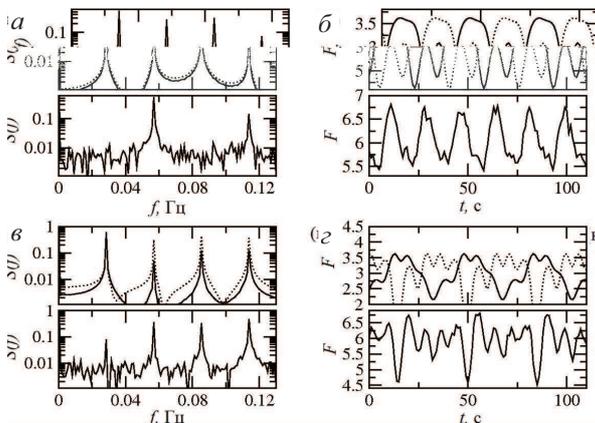


Рис. 3. Фурье-спектры (*a*, *в*) и временные реализации (*б*, *г*), характеризующие два типичных режима взаимодействия парных нефронов в составе дерева. Величины потока F даны в мл/с

ставе структуры из 4 нефронов, характеризующие два типичных варианта взаимодействия потоков. Верхние панели в каждой паре соответствуют двум вытекающим потокам, а нижние – одному втекающему. Как можно видеть, в случае (*a*) вытекающие потоки содержат спектральные составляющие на частотах около 0.028, 0.056, 0.084 и 0.112 Гц, которые идентифицируются как основная мода TGF колебаний и три ее гармоники. Однако в случае (*a*) втекающий поток не содержит первой (основной) и третьей гармоники TGF колебаний. Рис. 3, *б* показывает, что в этом случае потоки в ветвях одинаковы по форме, но сдвинуты по фазе на половину периода. В случае же (*в*) и (*г*) пики на основной частоте TGF колебаний и ее третьей гармонике не исчезают из спектра общего потока, во временной реализации можно также видеть сдвиг колебаний по фазе, но форма колебаний в нефронах несколько различна. Как правило, наблюдался первый вариант взаимодействия, второй же имел место при понижении артериального давления P_{art} в основании дерева.

Аналогичные изменения в спектрах потоков наблюдались и на других уровнях дерева. На рис. 4 можно видеть графики спектров потоков, вытекающих из корневого узла структуры из 4 нефронов (верхние панели) и втекающего потока (нижние панели). Как можно видеть, в случае (*a*) частота 0.065 Гц отсутствует в спектре втекающего потока, тогда как в случае (*б*) она сохраняется. Анализ временных реализаций (не показано) свидетельствует о том, что причиной этого является различие в фазовом сдвиге колебаний потока, каждый из которых в последующем делится еще надвое, «питая» пару нефронов. Описанные выше результаты характеризуют взаимодействие нефронов в упрощенном случае, когда действует лишь гемодинамическое взаимодействие, тогда как васкулярная связь блокирована. Такая ситуация не может наблюдаться *in vivo*, так как оба вида связи опосредованы одним и тем же участком сосудистого русла.

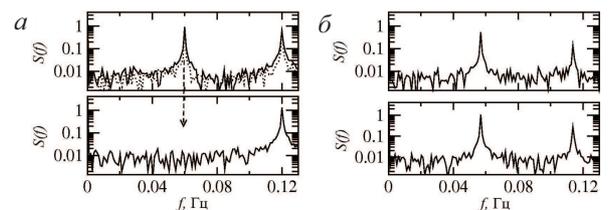


Рис. 4. Спектры потоков в корневом узле для дерева из четырех нефронов. Сверху – графики для двух вытекающих потоков (сплошная и точечная линии), снизу – результирующий поток от точки с фиксированным P_{art}

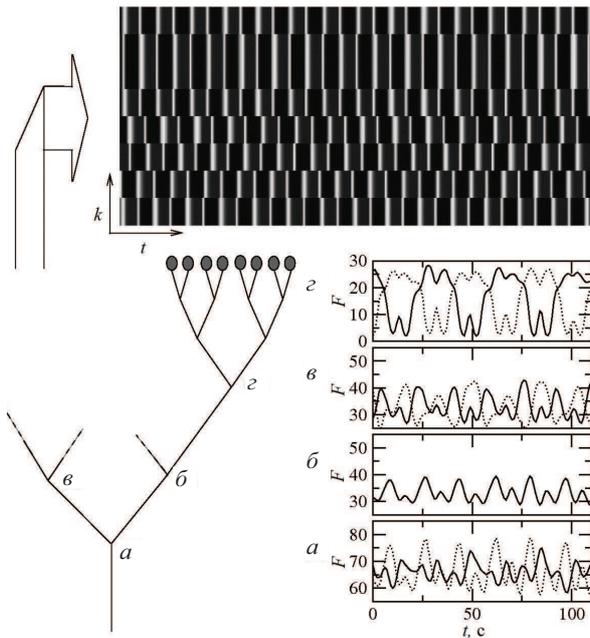


Рис. 5. Результаты вычислительного эксперимента для модели из 32 нефронов. Слева внизу: схематичное представление 32-нефронного дерева; $a-z$ – временные реализации пар потоков, вытекающих из одноименно обозначенных узлов. Вверху: временная динамика давлений в проксимальном канальце для всех нефронов в яркостной кодировке от черного (минимум P_t) к серому (максимум P_t), где k – номер нефрона.

На рис. 5 проиллюстрированы некоторые аспекты результатов вычислительного эксперимента на модели васкулярного дерева, содержащего 32 нефрона в условиях относительно сильной васкулярной связи. Ее действие приводит к тому, что ритмические сокращения афферентных артериол наиболее близкорасположенных нефронов синхронизируются в фазе, сокращение или расслабление наступает одновременно. Однако такая связь действует лишь локально, на небольших расстояниях. В верхней части рис. 5 приведена диаграмма, где в яркостной кодировке отражена динамика изменения во времени величины давления в проксимальном канальце каждого из 32 нефронов. Вследствие действия васкулярной связи, каждые 4 нефрона, объединенные точкой ветвления на втором уровне, совершают колебания в фазе, образуя кластер. В то же время взаимодействие таких кластеров по-прежнему подчиняется закономерностям, установленным для малых ансамблей нефронов. Пары временных реализаций на графиках (a) – (z) отражают динамику истекающих потоков в одноименных точках ветвления дерева. Как можно видеть, наблюдаются синфазный (b) и противофазный (c) режимы. Кроме того, наблюдаются более сложные варианты поведения (a) и (z), природу которых мы будем обсуждать далее.

Обсуждение результатов

В условиях блокированной васкулярной связи взаимодействие нефронов опосредовано исключительно колебаниями потоков крови в сосудах между узлами дерева. Как было показано ранее [5, 11], типичным в этом случае является установление режима противофазных колебаний в паре нефронов, прикрепленных к общей артериоле.

Модуляция потока в общем сосуде на частоте TGF колебаний отсутствует при противофазной синхронизации. Этот эффект имеет простую физическую природу: очевидно, если сложить два противофазных гармонических сигнала – колебания пропадут вовсе. Динамика нефрона характеризуется ангармоническими колебаниями, в норме – на рационально связанных частотах. При этом все нечетные гармоники TGF колебаний «выпадут» в общем потоке, тогда как все четные – останутся, что и было показано на рис. 3, 4. Заметим, что в случае синфазной синхронизации либо при существенном различии в форме колебаний полного вычитания не произойдет.

Для динамики нефронного дерева в целом вышеописанный механизм имеет ряд важных следствий. А именно выпадение основной моды TGF колебаний и ее нечетных гармоник в точках ветвления первого уровня означает, что на последующих уровнях взаимодействие может осуществляться лишь на оставшихся частотах модуляции потока, все более высоких по мере продвижения к основанию дерева. При этом, во-первых, соответственно изменится и сдвиг фаз в случае, если два сегмента дерева по-прежнему синхронизируются в противофазе: выраженный в долях периода TGF – моды колебаний он будет составлять $\pi/2, \pi/4, \pi/2 \dots$. Во-вторых, от уровня к уровню будет ослабевать сила взаимодействия, так как выпадают все новые и новые колебательные составляющие.

Очевидно, описанный выше механизм не работает, если по какой-либо причине колебания в сегментах дерева синхронизируются в фазе или же на не самом низкочастотном из присутствующих в потоке ритмов. В этом случае модуляция потока сохраняется от уровня к уровню.

Применительно к динамике больших модельных ансамблей нефронов, а также, с известной долей осторожности, к интерпретации недавних экспериментальных результатов по пространственному распределению ритмов TGF активности, регистрируемых на поверхности почки [13], обнаруженный эффект может объяснить отсутствие значимой пространственной синхронизации. А именно, если взаимодействие



на каждом уровне будет обеспечивать противофазную синхронизацию, то эффективная сила связи будет быстро стремиться к нулю. Это означает, что глобальное по своей природе и по форме записи уравнений взаимодействие посредством модуляции потока крови станет на самом деле локальным, действующим в пределах ограниченной группы нефронов – произойдет *автолокализация* гемодинамической связи. Иными словами, достаточно большие сегменты нефронного дерева «не чувствуют» друг друга. В этих условиях даже небольшое различие в состоянии или параметрах окружения неизбежно ведет к рассинхронизации.

Заключение

В данной работе представлены результаты модельного исследования закономерностей формирования динамических режимов в ансамблях нефронов с топологией гемодинамической и васкулярной связи по типу двоичного дерева. Проведено сравнение полученных *in vivo* экспериментальных данных с результатами численного эксперимента. Выявлен механизм автолокализации гемодинамического взаимодействия, в основе которого лежит взаимокомпенсация ритмов модуляции потоков крови на каждом уровне ветвления сосудов. Полученные результаты позволяют предложить простое объяснение тому факту, что на данный момент не имеется экспериментальных данных, свидетельствующих о синхронизации TGF колебаний в пределах крупных сегментов почки.

Благодарности

Авторы благодарны программе Network of Excellence for Biophotonics (PHOTONICS4LIFE) of the Seventh Framework Programme of Commission of the European Communities за возможность публикации.

Работа выполнена при частичной финансовой поддержке РФФИ (проект № 09-02-01049).

Список литературы

1. *Leyssac P. P., Baumbach L.* An oscillating intratubular pressure response to alterations in the loop of Henle flow in the rat kidney // *Acta Physiol. Scand.* 1983. Vol. 117, № 3. P. 415–419.
2. *Holstein-Rathlou N. -H., Leyssac P. P.* TGF-mediated oscillations in the proximal intratubular pressure: differences between spontaneously hypertensive rats and Wistar-Kyoto rats // *Acta Physiol. Scand.* 1986. Vol. 126, № 3. P. 333–339.
3. *Leyssac P. P., Holstein-Rathlou N. -H.* Tubulo-glomerular feedback response: enhancement in adult spontaneously hypertensive rats and effect of anaesthetics // *Pflugers Arch.* 1989. Vol. 413, № 3. P. 267–272.
4. *Kallskog O., Marsh D. J.* TGF-initiated vascular interactions between adjacent nephrons in the rat kidney // *Amer. J. Physiol. Renal Physiol.* 1990. Vol. 259, № 1. P. F60–F64.
5. *Holstein-Rathlou N.-H.* Synchronization of proximal intratubular pressure oscillations: evidence for interaction between nephrons // *Pflugers Archiv.* 1987. Vol. 408, № 5. P. 438–439.
6. *Laugesen J. L., Sosnovtseva O. V., Mosekilde E., Holstein-Rathlou N.-H., Marsh D. J.* Coupling-induced complexity in nephron models of renal blood flow regulation // *Amer. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 2010. Vol. 298, № 4. P. R997–R1006.
7. *Postnov D. E., Sosnovtseva O. V., Mosekilde E., Holstein-Rathlou N.-H.* Cooperative phase dynamics in coupled nephrons // *Intern. J. of Modern Physics.* 2001. Vol. 15, № 23. P. 3079–3098.
8. *Sosnovtseva O. V., Pavlov A. N., Mosekilde E., Holstein-Rathlou N. -H.* Bimodal oscillations in nephron autoregulation // *Physical Review.* 2002. Vol. 66, № 6. P. 061909-1–061909-7.
9. *Holstein-Rathlou N. -H., Sosnovtseva O. V., Pavlov A. N., Cupples W. A., Sorensen C. M., Marsh D. J.* Nephron blood flow dynamics measured by laser speckle contrast imaging // *Amer. J. Physiol. Renal Physiol.* 2011. Vol. 300, № 2. P. F319–F329.
10. *Barfred M., Mosekilde E., Holstein-Rathlou N.-H.* Bifurcation analysis of nephron pressure and flow regulation // *CHAOS.* 1996. Vol. 6, № 3. P. 280–287.
11. *Marsh D. J., Sosnovtseva O. V., Mosekilde E., Holstein-Rathlou N.-H.* Vascular coupling induces synchronization, quasiperiodicity, and chaos in a nephron tree // *CHAOS.* 2007. Vol. 17, № 1. P. 015114.
12. *Wagner A. J., Holstein-Rathlou N.-H., Marsh D. J.* Internephron coupling by conducted vasomotor responses in normotensive and spontaneously hypertensive rats // *Amer. J. Physiol. Renal Physiol.* 1997. Vol. 272, № 3. P. F372–F379.
13. *Holstein-Rathlou N.-H., Yip K.-P., Sosnovtseva O. V., Mosekilde E.* Synchronization phenomena in nephron-nephron interaction // *CHAOS.* 2001. Vol. 11, № 2. P. 417–426.