

Влияние Иммуновенина на свободнорадикальное окисление у больных пневмонией

1 – Башкирский государственный медицинский университет: 450000, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Ленина, 3;

2 – Городская клиническая больница № 21: 450071, Республика Башкортостан, Уфа, Лесной пр-д, 3;

3 – ВМС Управления ФСБ России по республике Башкортостан: 450000, Республика Башкортостан, Уфа, ул. Крупской, 19

U.R.Farkhutdinov, A.M.Mirkhaidarov, R.R.Farkhutdinov, Sh.U.Farkhutdinov

Effects of Immunovenin on free radical oxidation in patients with pneumonia

Summary

Generation of reactive oxygen species (ROS) in the whole blood was studied in 68 patients with community-acquired pneumonia (CAP) by luminol-dependent chemiluminescence (ChL). ChL intensity in blood depended on severity of the inflammation. Patients with high and low blood ChL were distinguished. In 33 patients with CAP, normal human immunoglobulin (Immunovenin) was added i.v. to conventional treatment. The remaining 35 patients with CAP received the standard treatment only. Immunovenin improved generation of AOF and increased the treatment efficiency. In the majority of patients with standard treatment, symptoms of CAP and disorders of free radical oxidation persisted for a long time.

Key words: community-acquired pneumonia, reactive oxygen species, Immunovenin.

Резюме

Методом регистрации люминолзависимой хемилюминесценции (ХЛ) у 68 больных внебольничной пневмонией (ВП) исследовали генерацию активных форм кислорода (АФК) в цельной крови. Интенсивность ХЛ цельной крови больных зависела от выраженности воспалительного процесса. Были выделены группы больных с высокой и низкой ХЛ крови. В комплексном лечении 33 больных ВП применили иммуноглобулин нормальный человеческий для внутривенного введения (Иммуновенин). Остальные 35 больных получали общепринятую терапию. Применение Иммуновенина у больных ВП корригировало продукцию АФК и повышало эффективность их лечения. У больных, получавших общепринятую терапию, в большинстве случаев сохранялись симптомы заболевания и нарушения процессов свободнорадикального окисления в крови.

Ключевые слова: внебольничная пневмония, активные формы кислорода, Иммуновенин.

Нарушение свободнорадикального окисления (СРО) является универсальным механизмом развития различных патологических состояний, в т. ч. заболеваний легких [1, 2]. В легких имеются все условия для развития окислительного стресса: прямой контакт с кислородом атмосферного воздуха, высокие концентрации ненасыщенных жирных кислот, являющихся основным субстратом свободнорадикального перекисного окисления липидов (ПОЛ), присутствие альвеолярных макрофагов, продуцирующих в процессе фагоцитоза активные формы кислорода (АФК) [3, 4]. Избыточная генерация АФК инициирует ПОЛ, оказывает повреждающее действие на окружающие ткани, в то время как недостаточное образование метаболитов кислорода, обладающих бактерицидным действием, может повлечь за собой хронизацию воспалительного процесса [5, 6]. Исходя из этого, использование лечебных факторов, способных корригировать интенсивность генерации АФК фагоцитами у пациентов с заболеваниями легких приобретает патогенетическое значение. Способностью модулировать фагоцитарную активность клеток обладает иммуноглобулин нормальный человеческий для внутривенного введения (Иммунове-

нин, НПО "Микроген", Россия) [7]. Данный препарат представляет собой иммунологически активную белковую фракцию, выделенную из плазмы крови здоровых доноров. Активным компонентом Иммуновенина являются иммуноглобулины, обладающие свойствами антител различной специфичности. Показано, что эффективность иммуноглобулинов для внутривенного введения может быть обусловлена их способностью как усиливать, так и подавлять активность фагоцитирующих клеток [8–10].

Целью данной работы явилось исследование генерации АФК в крови у больных внебольничной пневмонией (ВП) методом регистрации люминолзависимой хемилюминесценции и изучение характера влияния Иммуновенина на этот процесс.

Материалы и методы

В исследование были включены 68 больных ВП, из них женщин – 32 (47,1 %), мужчин – 36 (52,9 %). Средний возраст обследованных – $42,5 \pm 3,6$ лет. Контрольную группу составили 30 практически здоровых лиц, сопоставимых с больными по полу и возрасту. Диагноз пневмония был установлен на

основании характерных для данного заболевания эпидемиологических, клинико-рентгенологических и лабораторных данных [11].

У всех больных в динамике проводились клинико-лабораторные, рентгенологические, инструментальные методы исследования. В сыворотке крови больных определяли содержание циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) [12] и молекул средней массы (МСМ) [13]. Регистрацию люминолзависимой хемилюминесценции (ХЛ) цельной крови, отражающей интенсивность генерации АФК, осуществляли аппаратом "Хемилюминомер-003" (Россия) [14]. Кровь из локтевой вены больных забирали утром натощак в количестве 3 мл и помещали в пластиковую пробирку с гепарином из расчета 50 ед. на 1 мл. Вначале в течение 10 мин регистрировали спонтанную ХЛ (СПХЛ) цельной крови. Для этого к 2 мл физиологического раствора с растворенным в нем 10^5 М люминолом добавляли 0,1 мл крови и помещали в термостатируемую камеру прибора, где поддерживалась постоянная температура 37 °С. Для изучения индуцированной ХЛ (ИНХЛ), отражающей микробицидный потенциал клеток, использовали 18-часовую культуру стафилококка штамма – 20⁹ концентрацией 10^9 микробных клеток в 1 мл. В иммунологической планшете смешивали 0,1 мл крови с 0,01 мл культуры стафилококка и инкубировали в течение 2 мин. После этого содержимое планшеты вносили в 2 мл физиологического раствора с люминолом и помещали в прибор. Запись свечения проводили также в течение 10 мин. Анализировали спонтанное свечение (СпС), максимальную светимость (МС), светосумму свечения (СС). Полученные результаты выражали в относительных единицах по отношению к эталону свечения, суммарный световой поток которого составил $5,1 \times 10^5$ квант / с.

Общепринятую терапию антибактериальными, дезинтоксикационными муколитическими средствами получали 35 больных ВП. В комплексе лечения 33 больных ВП, наряду с общепринятой терапией, был использован Иммуновенин. Препарат вводили больным внутривенно по 50,0 мл 3-кратно с интервалом в 2 дня.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи программы *Statistica for Windows* с использованием t-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

При госпитализации состояние 53 больных ВП было расценено как средней тяжести, 15 – как тяжелое. Объем поражения легочной ткани у 38,2 % обследованных составил 1 сегмент, у 29,4 % – ≥ 2 сегмента, у 32,4 % – целую долю, у 16,2 % больных инфильтративные изменения выявлялись в обоих легких. При микробиологическом исследовании мокроты у 54,4 % пациентов удалось выделить *Streptococcus pneumoniae*. Различного характера осложнения (шок, абсцедирование, плеврит) отмечались у 14,7 % больных.

При анализе показателей ХЛ цельной крови больные ВП были разделены на группы с высокой и низкой интенсивностью свечения (табл. 1).

Таблица 1
Показатели хемилюминесценции крови у больных ВП (отн. ед.)

Показатели	Здоровые, n = 30	Больные ВП, n = 68	
		1-я группа, n = 37	2-я группа, n = 31
СПХЛ:			
СпС	0,28 ± 0,02	0,47 ± 0,05*	0,22 ± 0,03*
МС	0,86 ± 0,05	1,81 ± 0,20*	0,56 ± 0,05*
СС	4,56 ± 0,26	12,98 ± 1,44*	3,3 ± 0,12*
ИНХЛ:			
СпС	5,30 ± 0,42	9,09 ± 0,83*	4,12 ± 0,14*
МС	12,71 ± 1,32	23,42 ± 2,19*	10,0 ± 0,69*
СС	79,8 ± 5,21	196,5 ± 13,7*	60,3 ± 4,56*

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении со здоровыми.

В 1-ю группу вошли 37 пациентов с ВП, у которых наблюдалось повышение показателей ХЛ крови. Вторую группу составил 31 больной ВП с низкой интенсивностью ХЛ.

У больных ВП 1-й группы, по сравнению со здоровыми, СС СПХЛ была повышена до $12,98 \pm 1,44$ отн. ед. ($p < 0,05$), а СС ИНХЛ увеличена до $196,5 \pm 13,7$ отн. ед. ($p < 0,05$). При анализе клинической картины заболевания в этой группе больных установлены следующие особенности. Так, 43,2 % больных ВП были госпитализированы в 1-е сут. заболевания. Объем поражения легочной ткани у 70,3 % больных был > 1 сегмента, гипертермия > 38 °С наблюдалась у 72,9 %, гнойный характер мокроты отмечался у 75,7 %, высокий лейкоцитоз регистрировался у 32,4 %, а СОЭ > 40 мм / ч – у 51,4 % больных. Проведенный сравнительный анализ показал наличие прямой корреляционной связи СС СПХЛ (r_1) и ССИНХЛ (r_2) с количеством лейкоцитов ($r_1 = 0,44$; $r_2 = 0,46$; $p < 0,05$) и палочко-ядерных нейтрофилов в гемограмме ($r_1 = 0,35$; $r_2 = 0,42$; $p < 0,05$), с СОЭ ($r_1 = 0,49$; $r_2 = 0,51$; $p < 0,05$), с содержанием γ -глобулинов в сыворотке крови ($r_1 = 0,78$; $r_2 = 0,76$; $p < 0,05$).

Полученные данные указывали на то, что у больных ВП 1-й группы течение заболевания характеризовалось повышенной генерацией АФК в цельной крови и высокой степенью активности воспалительного процесса.

Напротив, у больных ВП 2-й группы показатели ХЛ крови были снижены (табл. 1). У них, по сравнению со здоровыми, СС СПХЛ была понижена до $3,30 \pm 0,12$ отн. ед. ($p < 0,05$), а СС ИНХЛ понижена до $60,3 \pm 4,56$ отн. ед. ($p < 0,05$).

Согласно анамнестическим данным, 70,9 % больных ВП этой группы были госпитализированы через неделю и в более поздние сроки от начала заболевания. У этих больных гипертермия > 38 °С наблюдалась в 25,8 % случаев, гнойный характер мокроты отмечался в 29,0 %; высокий лейкоцитоз периферической крови и значительно ускоренное СОЭ выявлялись соответственно в 16,1 % и 38,7 % случаев.

Таким образом, у больных ВП 2-й группы отмечалось снижение генерации АФК в цельной крови. Активность воспалительного процесса у большинства

из них, судя по клинико-лабораторным данным, была менее выраженной, чем у больных ВП 1-й группы.

В последующем в комплексе лечения 18 больных ВП с высокой ХЛ крови был назначен Иммуновенин, остальные 19 больных ВП в этой группе получили общепринятую терапию (ОТ). Включение Иммуновенина в комплексную терапию больных ВП 1-й группы привело к снижению СС СПХЛ клеток крови с $13,0 \pm 1,41$ до $5,39 \pm 0,47$ отн. ед. ($p < 0,05$), а светосуммы ИНХЛ соответственно с $198,1 \pm 12,9$ до $95,43 \pm 6,31$ отн. ед. ($p < 0,05$) (табл.2). После ОТ показатели ХЛ крови у больных ВП снизились более значительно и оказались даже ниже, чем у здоровых. Это свидетельствовало о подавлении микробицидной активности клеток крови у больных ВП в процессе ОТ.

Использование Иммуновенина у больных ВП с высокой ХЛ крови повлияло на характер течения воспалительного процесса. На 5-е сут. лечения температура тела нормализовалась у 83,3 % этих пациентов и только у 42,1 % больных, получавших ОТ. После лечения с использованием Иммуновенина у больных ВП исчезли хрипы в легких. У них, по сравнению с пациентами, получавшими только ОТ, в 1,4 раза реже отмечались жалобы на кашель и общую слабость, в 1,3 раза реже выявлялись изменения на рентгенограмме. При общепринятом лечении у больных в 26,3 % случаях сохранялись хрипы в лег-

ких, в 2 раза чаще, чем у больных, получавших Иммуновенин, регистрировалась лейкопения.

Таким образом, использование Иммуновенина у больных ВП с высокой интенсивностью ХЛ крови привело к нормализации продукции АФК и улучшению клинической картины заболевания. Напротив, у больных, получавших ОТ, сохранялись признаки незавершенности воспалительного процесса в легких, а первоначально повышенная экспрессия АФК сменялась угнетением активности фагоцитирующих клеток.

Во 2-й группе больных ВП с низкой интенсивностью ХЛ крови Иммуновенин был применен у 15 пациентов, остальные 16 – лечились общепринятыми методами.

При лечении Иммуновенином интенсивность спонтанного и индуцированного свечения крови у больных ВП повысилась и достигла нормальных значений (табл. 3). Это указывало на повышение микробицидной активности клеток крови. При ОТ у больных ВП 2-й группы интенсивность ХЛ крови существенным образом не изменилась и оставалась на низком уровне, т. е. имевшаяся первоначально депрессия микробицидной активности клеток крови сохранялась. После лечения с использованием Иммуновенина у больных ВП исчезли хрипы в легких, а кашель и одышка отмечались соответственно в 2,5 и 2,0 раза реже, чем у пациентов, получавших только ОТ.

Таблица 2
Влияние Иммуновенина на показатели хемилюминесценции крови у больных ВП 1-й группы (отн. ед.)

Показатели	Здоровые, n = 30	Больные ВП 1-й группы, n = 37			
		Иммуновенин, n = 18		ОТ, n = 19	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
СПХЛ:					
СпС	0,28 ± 0,02	0,46 ± 0,04*	0,27 ± 0,03**, ***	0,48 ± 0,05*	0,17 ± 0,03*, **
МС	0,86 ± 0,05	1,79 ± 0,16*	0,91 ± 0,08**, ***	1,82 ± 0,19*	0,54 ± 0,05*, **
СС	4,56 ± 0,26	13,0 ± 1,41*	5,39 ± 0,47**, ***	12,94 ± 1,45*	3,04 ± 0,22*, **
ИНХЛ:					
СпС	5,30 ± 0,42	9,08 ± 0,79*	5,23 ± 0,42 **, ***	9,13 ± 0,82*	2,89 ± 0,23*, **
МС	12,71 ± 1,32	23,45 ± 2,15*	14,47 ± 1,35**, ***	23,38 ± 2,21*	8,73 ± 0,61*, **
СС	79,8 ± 5,21	198,1 ± 12,9*	95,43 ± 6,31**, ***	194,8 ± 14,2*	57,9 ± 4,33*, **

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении со здоровыми; ** – $p < 0,05$ при сравнении с данными до лечения; *** – $p < 0,05$ при сравнении с данными после ОТ.

Таблица 3
Влияние Иммуновенина на показатели хемилюминесценции крови у больных ВП 2-й группы (отн. ед.)

Показатели	Здоровые, n = 30	Больные ВП 2-й группы, n = 31			
		Иммуновенин, n = 15		ОТ, n = 16	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
СПХЛ:					
СпС	0,28 ± 0,02	0,21 ± 0,02*	0,22 ± 0,03**, ***	0,23 ± 0,02*	0,23 ± 0,04*
МС	0,86 ± 0,05	0,59 ± 0,04*	0,78 ± 0,05**, ***	0,55 ± 0,05*	0,49 ± 0,03*
СС	4,56 ± 0,26	3,31 ± 0,12*	5,36 ± 0,49**, ***	3,29 ± 0,11*	3,26 ± 0,17*
ИНХЛ:					
СпС	5,30 ± 0,42	4,10 ± 0,15*	5,71 ± 0,42 **, ***	4,13 ± 0,12*	3,18 ± 0,25*, **
МС	12,71 ± 1,32	10,15 ± 0,71*	13,27 ± 1,16**, ***	9,98 ± 0,67*	7,36 ± 0,59*, **
СС	79,8 ± 5,21	60,6 ± 4,63*	111,4 ± 7,31*, **, ***	60,2 ± 4,53*	49,02 ± 4,18*, **

Примечание: * – $p < 0,05$ при сравнении со здоровыми; ** – $p < 0,05$ при сравнении с данными до лечения; *** – $p < 0,05$ при сравнении с данными после ОТ.

Влияние Иммуновенина на содержание МСМ и ЦИК в сыворотке крови у больных ВП (усл. ед.)

Показатели	Здоровые, n = 30	Больные ВП 1-й группы, n = 37				Больные ВП 2-й группы, n = 31			
		Иммуновенин, n = 18		ОТ, n = 19		Иммуновенин, n = 15		ОТ, n = 16	
		до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
МСМ	0,22 ± 0,003	0,27 ± 0,01*	0,23 ± 0,003**,*	0,27 ± 0,02*	0,26 ± 0,02*	0,28 ± 0,02*	0,23 ± 0,004**,*	0,28 ± 0,01*	0,27 ± 0,02*
ЦИК	25,3 ± 1,24	47,6 ± 3,52*	26,3 ± 1,32**,*	48,7 ± 4,34*	48,2 ± 4,15*	46,4 ± 3,42*	26,9 ± 2,12**,*	48,0 ± 3,17*	45,8 ± 3,42*

Примечание: МСМ – молекулы средней массы, ЦИК – циркулирующие иммунные комплексы; * – $p < 0,05$ при сравнении со здоровыми; ** – $p < 0,05$ при сравнении с данными до лечения; *** – $p < 0,05$ при сравнении внутри группы с данными после ОТ.

Кроме того, после общепринятого лечения у больных ВП в 43,7 % случаев сохранялись хрипы в легких, и в 1,6 раза чаще, чем у больных, получавших Иммуновенин, регистрировались различного характера изменения на рентгенограмме.

Из этого следует, что применение Иммуновенина у больных ВП с низкими показателями ХЛ усиливало экспрессию АФК в крови, повышало микробицидную активность фагоцитов и в итоге улучшало течение заболевания.

Анализируя полученные результаты, следует учитывать, что интенсивность свечения крови зависит от многих факторов. Так, усиление ХЛ фагоцитирующих клеток наблюдается в присутствии антител, бактериальных липополисахаридов, иммунных комплексов [14]. Стимуляторами способности фагоцитов продуцировать АФК могут быть и продукты распада тканей [15].

Для больных ВП характерным оказалось повышенное содержание в сыворотке крови МСМ – маркеров синдрома эндогенной интоксикации и ЦИК (табл. 4). Применение Иммуновенина у больных ВП сопровождалось нормализацией содержания МСМ в сыворотке крови, снижением уровня ЦИК. При ОТ у больных ВП содержание МСМ и ЦИК оказались повышенными. Представляется вероятным, что высокий уровень МСМ в сыворотке крови у больных ВП, получивших традиционную терапию, с одной стороны, являлось следствием сохраняющихся нарушений ПОЛ, повышенной проницаемости биомембран, а с другой – снижением элиминации эндотоксинов в результате дисфункции фагоцитоза.

Рассматривая механизмы регулирующего влияния Иммуновенина на экспрессию АФК в крови больных ВП, необходимо принимать во внимание ту роль, которая принадлежит эндотоксинам в нарушении типовых реакций организма. Если в острой фазе воспалительного процесса эндотоксины стимулируют продукцию оксидантов нейтрофилами, то при длительно существующем эндотоксикозе бактерицидная активность фагоцитов падает, формируется полиорганная недостаточность [16, 17].

Среди механизмов, обуславливающих модулирующее действие Иммуновенина на фагоцитирующие клетки, большое значение принадлежит способности иммуноглобулинов нейтрализовать аутоантитела и антигены, инактивировать токсины и микробы-возбудители [18, 19]. Таким образом, нормализация ХЛ крови у больных ВП при использовании Иммуновенина может быть обусловлена элиминацией эн-

дотоксинов и микроорганизмов из внутренних сред организма, "расшлаковкой" клеточных мембран.

Заключение

1. У больных ВП методом регистрации люминолзависимой хемилюминесценции выявлены повышенная и пониженная продукция активных форм кислорода в цельной крови. Интенсивность хемилюминесценции крови у больных зависела от выраженности воспалительного процесса.
2. Применение Иммуновенина у больных ВП нормализует генерацию активных форм кислорода в крови, устраняет проявления эндотоксикоза и улучшает клиническое течение заболевания.

Литература

1. Коган А.Х. Фагоцитзависимые кислородные – свободнорадикальные механизмы аутоагрессии в патогенезе внутренних болезней. Вестник РАМН 1999; 2: 3–10.
2. Соодаева С.К. Роль свободнорадикального окисления в генезе ХОБЛ. Атмосфера 2002; 1 (4): 24–25.
3. Янковский О.Ю. Токсичность кислорода и биологические системы (эволюционные, экологические и медико-биологические аспекты). СПб.: Игра; 2000.
4. Fridovich I. Oxygen toxicity – a radical explanation. J. Experim. Biol. 1998; 201 (8): 1203–1209.
5. Абдрахманова Л.М., Фархутдинов У.Р., Фархутдинов Р.Р. Особенности экспрессии активных форм кислорода клетками крови у больных хроническим бронхитом. Тер. арх. 2001; 3: 45–48.
6. Зенков Н.К., Меньшикова Е.Б. АКМ – главное оружие фагоцитов в борьбе с микроорганизмами. В кн.: Активные формы кислорода, оксид азота, антиоксиданты и болезни человека. Смоленск; 2005: 32–35.
7. Алсынбаев М.М., Медведев Ю.А., Туйгунов М.М. Биопрепараты и ведущие направления их лечебно-профилактического применения. Уфа; 2006.
8. Медведев Ю.А., Алсынбаев М.М. Основы иммунных и иммуно-направленных методов терапии и профилактики. Уфа; 2000.
9. Elluru S., Van Huyen J.P., Prost F. et al. Comparative study of the anti-inflammatory effect of two intravenous immunoglobulin preparations manufactured by different processes. Immunol. Lett. 2006; 107 (1): 58–62.
10. Stangel M., Joly E., Scolding N.J., Compston D.A. Normal polyclonal immunoglobulins (IVIg) inhibit microglial phagocytosis in vitro. J. Neuroimmunol. 2000; 1 (106): 137–144.
11. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Страчунский Л.С. и др. Внебольничная пневмония у взрослых: практические

- рекомендации по диагностике, лечению и профилактике. М.: Вести; 2003.
12. *Меньшиков В.В.* (ред.) Лабораторные методы исследования в клинике. М.: Медицина; 1987.
 13. *Габриэлян Н.И., Дмитриев А.А., Кулаков Г.П. и др.* Диагностическая ценность определения средних молекул в плазме крови при нефрологических заболеваниях. *Клин. мед.* 1981; 59 (10): 38–42.
 14. *Фархутдинов Р.Р., Лиховских В.А.* Хемилюминесцентные методы исследования свободнорадикального окисления в биологии и медицине. Уфа; 1995.
 15. *Ерохин И.А., Шашков Б.В.* Эндотоксикоз в хирургической клинике. СПб.: Logos; 1995.
 16. *Липатова В.А.* Влияние эндотоксина на окислительный метаболизм полиморфноядерных лейкоцитов. *Бюлл. экспер. биол. и мед.* 1991; 111 (4): 404–406.
 17. *Пермяков И.К., Яковлев М.Ю., Галанкин В.Н.* Эндотоксин и система полиморфноядерного лейкоцита. *Арх. патол.* 1989; 51 (5): 3–11.
 18. *Добрица В.П., Ботерашвили Н.М., Добрица Е.В.* Современные иммуномодуляторы для клинического применения: руководство для врачей. СПб.: Политехника; 2001.
 19. *Klaesson S., Ringden O., Markling L. et al.* Immune modulatory effects of immunoglobulins on cell-mediated immune responses in vitro. *Scand. J. Immunol.* 1993; 38: 477–484.

Информация об авторах

Фархутдинов Усман Раульевич – д. м. н., проф. кафедры пропедевтики внутренних болезней Башкирского государственного медицинского университета, зав. пульмонологическим отделением больницы № 21; тел. (347) 232-80-00; факс (347) 232-19-22; e-mail: babe@bk.ru
Мирхайдаров Альберт Марсельевич – врач-ординатор пульмонологического отделения больницы № 21; тел.: (347) 232-80-00

Фархутдинов Рафагат Равильевич – д. м. н., проф., зав. лабораторией биофизики ЦНИЛ Башкирского государственного медицинского университета; тел. (347) 272-63-49

Фархутдинов Шамиль Усманович – к. м. н., зам. начальника ВМС Управления ФСБ России по республике Башкортостан; тел.: (347) 276-59-52

Поступила 08.06.10
© Коллектив авторов, 2010
УДК 616.24-002-085.275