

## **РОЛЬ ПОЛИМОРФИЗМОВ ГЕНОВ ЦИТОКИНОВ В РАЗВИТИИ ЗАТЯЖНОГО И ОСЛОЖНЕННОГО ТЕЧЕНИЯ НОЗОКОМИАЛЬНОЙ ПНЕВМОНИИ У ПОСТРАДАВШИХ ПРИ ПОЛИТРАВМЕ**

Прохоров А.В., Халимов Ю.Ш., Карамуллин М.А. Жекалов А.Н.

ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, кафедра военно-полевой терапии, 194175 г. Санкт-Петербург, ул. Боткинская, 17.+7(981) 863-81-96; e-mail: [alex.prohorov2025@yandex.ru](mailto:alex.prohorov2025@yandex.ru).

### **Резюме**

Носительство полиморфных вариантов генов цитокинов ФНО $\alpha$  и ИЛ-10 связано с интенсивностью воспалительного ответа при нозокомиальной пневмонии у пострадавших при политравме и определяет склонность к осложненному и затяжному течению данной патологии.

**Цели и задачи.** Изучить распределение генотипов и аллелей генов ФНО $\alpha$  G-308A и ИЛ-10 G-1082A у пострадавших при политравме с развитием нозокомиальной пневмонии затяжного и осложненного течения.

**Материалы и методы.** Проведено открытое когортное проспективное исследование. В работу вошли пострадавшие с политравмой (94 мужчины и 28 женщин). Все пострадавшие были разделены на 2 группы: группа сравнения – пострадавшие с политравмой, течение посттравматического периода у которых не осложнилось развитием пневмонии (n=60); основная группа – пострадавшие с политравмой, течение посттравматического периода у которых осложнилось развитием пневмонии (n=62). В группе пострадавших с политравмой, осложнившейся развитием пневмонии, изучалась распространенность гаплотипов ФНО G308-A (GA или AA) и ИЛ-10 GG (1082).

**Результаты.** В группе пострадавших при политравме с развитием нозокомиальной пневмонии достоверно и значимо чаще встречалось носительство генотипов ФНО $\alpha$  G308-A. Носительство генотипов ФНО $\alpha$  G308-A и ИЛ-10 GG (1082) ассоциировалось с достоверно и значимо большей частотой затяжного и осложненного течения нозокомиальной пневмонии у пострадавших при политравме.

**Заключение.** Определение генотипов ФНО $\alpha$  (308) и ИЛ-10 (1082) является дешевым, безопасным и перспективным методом диагностики для прогнозирования развития и характера течения нозокомиальной пневмонии у пострадавших при политравме.

**Ключевые слова:** политравма, нозокомиальная пневмония, цитокины, генетические полиморфизмы.

The Ministry of Defense of Russian Federation S.M. Kirov Military Medical Academy, war therapy department, 194175 Saint Petersburg, Botkinskaya street, 17  
+7(981) 863-81-96; E-mail: [alex.prohorov2025@yandex.ru](mailto:alex.prohorov2025@yandex.ru).

**Role of polymorphisms of cytokine genes in the development of a protracted complicated course of nosocomial pneumonia in patients with polytrauma**

*Прохоров А.В., Халимов Ю.Ш., Карамуллин М.А. Жекалов А.Н.*

*The Ministry of Defense of Russian Federation S.M. Kirov Military Medical Academy, war therapy department*

**Summary**

The intensity of systemic inflammatory response on polytrauma is associated with variants of cytokines genes polymorphism and tends to complicated and long-durated course of nosocomial pneumonia in traumatized patients.

**Goals and objectives.** The investigation of TNF $\alpha$  G-308A and IL-10 GG (1082) haplotypes in traumatized patients with nosocomial pneumonia.

**Materials and methods.** In prospective cohort study 122 patients after polytrauma (94 males and 28 females) were included and divided into 2 groups – with and without nosocomial pneumonia in posttraumatic period (62 and 60 respectively). The distribution of haplotypes TNF $\alpha$  G308-A (GA or AA) and IL-10 GG (1082) was studied.

**Results.** Haplotypes TNF $\alpha$  G308-A (GA or AA) were more frequently in patients with nosocomial pneumonia after polytrauma. Haplotypes TNF $\alpha$  G308-A (GA or AA) and IL-10 GG (1082) were associated with complicated and long-durated course of nosocomial pneumonia in traumatized patients.

**Conclusions.** Identification of TNF $\alpha$  (308) and IL-10 (1082) genotypes is cheap, safe and perspective method of complex diagnostics to prognose nosocomial pneumonia and its duration and complications in patients after polytrauma.

**Key words:** polytrauma, cytokines, nosocomial pneumonia, gene polymorphisms.

**Введение**

Уровень продукции, а также баланс между секрецией про- и противовоспалительных цитокинов, являются важнейшими патогенетическими

факторами развития нозокомиальной пневмонии. Полиморфизмы генов, кодирующих синтез различных цитокинов, определяют индивидуальный «генетический профиль» их носителя, который, в свою очередь, значительно влияет на выраженность воспалительного ответа организма [Байгозина Е.А. Полиморфизм генов семейства интерлейкина-1 как фактор патогенеза нозокомиальной пневмонии // Омский научный вестник. – 2015. - № 2 (144). – С.121-124., Малыш И. Р., Козлов В. К., Згржебловская Л. В. Профиль циркулирующих цитокинов и их продукция мононуклеарами в динамике посттравматического периода у пострадавших с политравмой // Цитокины и воспаление. – 2016. - Т. 2007. - №. 3. – С. 49-56.]. Взаимосвязь носительства аллельных вариантов генов цитокинов с интенсивностью воспалительного ответа при нозокомиальной пневмонии, определяющим склонность к затяжному и осложненному течению этого заболевания, описаны в многочисленных исследованиях [Смелая Т.В., Кузовлев А.Н., Мороз В.В. и др. Молекулярно-генетические маркеры нозокомиальной пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома // Общая реаниматология. – 2015. –Т.11 - № 3. – С. 24 - 38., Iyer S.S., Cheng G. Role of Interleukin 10 Transcriptional Regulation in Inflammation and Autoimmune Disease // Critical views in immunology. 2012. Vol. 32, №1. P.23-63., Yasmeen A. et al. Cytokine Genes Polymorphism and Potential use as Bio-Markers // Journal of Infection and Molecular Biology. – 2013. – Vol. 1. – N 2. - P. 20-26.]. При этом аналогичные данные в отношении нозокомиальной пневмонии у пострадавших при политравме немногочисленны и противоречивы [Ehrnthaller C. et al. The molecular fingerprint of lung inflammation after blunt chest trauma // European journal of medical research. – 2015. – Vol. 20. – N 1. – P. 1-9., Chinnaiyan A.M., Huber-Lang M., Kumar-Sinha C., Barrette T.R., Shankar-Sinha S., Sarma V.J., Padgaonkar V.A., Ward P.A. Molecular Signatures of Sepsis. American Journal of Pathology, 2001, vol.159, no. 4, pp.1199-1209.]. В связи с этим представляет интерес патогенетическая значимость полиморфизма генов ФНО $\alpha$  и ИЛ-10 в формировании, тяжести и характере течения данной патологии.

#### **Цель исследования**

Изучить распределение генотипов и аллелей генов ФНО $\alpha$  G-308A и ИЛ-10 G-1082A у пострадавших при политравме с развитием нозокомиальной пневмонии затяжного и осложненного течения.

#### **Материалы и методы**

Проведено открытое когортное проспективное исследование. В работу вошли пострадавшие с политравмой (94 мужчины и 28 женщин), находившиеся на лечении в клинике военно-полевой хирургии Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова в 2016

– 2017 гг. Критериями включения были возраст более 18 лет и наличие политравмы при госпитализации в стационар в сроки менее суток от ее возникновения. Критериями исключения являлись возраст меньше 18 лет, беременность, сопутствующие онкологические заболевания, тяжелая сопутствующая сердечно-сосудистая патология, ВИЧ-инфекция, пострадавшие, умершие в течение 5 суток с момента травмы, пострадавшие с комбинированной травмой, с повреждениями полых органов, с массивными разможениями мягких тканей и гнойно-септическими очагами внелегочной локализации, сформировавшимися в ранние сроки. Все пострадавшие были разделены на 2 группы: группа сравнения – пострадавшие с политравмой, течение посттравматического периода у которых не осложнилось развитием пневмонии (n=60); основная группа – пострадавшие с политравмой, течение посттравматического периода у которых осложнилось развитием пневмонии (n=62). Обе группы были рандомизированы по полу и возрасту, тяжести повреждений. Медиана среднего возраста основной группы составила 32 (24-34) лет, группы сравнения 28 (22-34) лет, различия не были статистически достоверны. Медиана тяжести травмы по шкале ВПХ-П [Гаврилин С.В., Бояринцев В.В. Объективная оценка потенциальных компенсаторных возможностей организма при травматической болезни // Сочетанные ранения и травмы: тезисы докл. Всероссийской науч. конференции. – СПб.: ВМедА, 1996. – С. 33-35.] составила 11,27 (5,1 – 15,2) баллов в основной группе и 9,47 (4,8 – 16,0) баллов в группе сравнения, различия не были статистически достоверны. Политравма определялась как тяжелая сочетанная травма при наличии признаков тяжелого нарушения витальных функций, требующих мероприятий интенсивной терапии (инвазивная вентиляция легких, инотропная поддержка). Сочетанная травма считалась тяжелой при сумме баллов по шкале ВПХ-П более 1 [Гаврилин С.В., Бояринцев В.В. Объективная оценка потенциальных компенсаторных возможностей организма при травматической болезни // Сочетанные ранения и травмы: тезисы докл. Всероссийской науч. конференции. – СПб.: ВМедА, 1996. – С. 33-35.]. Диагноз нозокомиальной пневмонии выставляли на основании появления «свежих» очагово-инфильтративных изменений на рентгенограмме грудной клетки в сочетании с такими признаками инфекционного заболевания, как лихорадка, выделение гнойной мокроты и/или лейкоцитоз в сочетании с микробиологическими данными аспирата из трахеобронхиального дерева. Кроме того, в группе пострадавших с политравмой, осложнившейся развитием пневмонии, выделялись следующие подгруппы: по наличию полиморфизма гена ФНО G308-A (GA или AA) или носительству гомозиготного гена

(GG), по наличию полиморфизма гена ИЛ-10 G1082-A (GA или AA) или носительству гомозиготного гена (GG), по наличию (+) или отсутствию (-) критериев затяжного течения пневмонии (отсутствие рентгенологических признаков разрешения инфильтрации легочной ткани в сроки более 28 дней после установления диагноза пневмонии, подтвержденного рентгенологически), по наличию (+) или отсутствию (-) критериев осложненного течения пневмонии (парапневмонический плеврит, абсцедирование, ОРДС, сепсис). Добровольное информированное согласие на участие в исследовании было получено от всех его участников. Работа одобрена локальным этическим комитетом академии. Полиморфизмы генов цитокинов (фактора некроза опухоли альфа и интерлейкина 10) регистрировались при помощи системы «SNP-экспресс» (ООО «Литех», Москва), представляющую собой комплект реагентов для выявления мутаций (полиморфизмов) в геноме человека. Анализу подвергалась геномная ДНК человека, выделенная из лейкоцитов цельной крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь». С образцами выделенной ДНК параллельно проводились две реакции амплификации – с двумя парами аллель-специфичных праймеров. Выполнение реакций проводилось на аппарате «ДТ-лайт» (Германия) в режиме real-time ПЦР. Полученные результаты были обработаны методами математической статистики с использованием пакета «Statistica 10.0» компании Statsoft. Относительные частоты представлены в процентах, при сравнении относительных частот групп использовали критерий  $\chi^2$  Пирсона с поправкой по Йетсу. Достоверность различий оценивали по непараметрическим критериям, считая достоверными различия при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

У пациентов с затяжным течением пневмонии чаще выявлялись генотипы GA и AA ФНО $\alpha$ -308 и гомозиготы GG ИЛ-10-1082 по сравнению с лицами с незатяжным течением пневмонии (табл. 1).

Генотипы ФНО $\alpha$ и ИЛ-10	Незатяжная пневмония (n=36)	Затяжная пневмония (n=26)	Примечание
Генотипы ФНО $\alpha$ -308 GG и ИЛ-10-1082 GA или AA (подгруппа 1)	25 (69,4%)	2 (7,6%)	$\chi^2 = 20,973$ $p < 0,001$
Генотипы ФНО $\alpha$ G-308A (GA или AA), в т.ч. в сочетании с гомозиготами ИЛ-10 1082 (GG) (подгруппа 2)	6 (16,7%) 2	12 (46,2%) 2	$\chi^2 = 5,020$ $p < 0,05$
Гомозиготы ИЛ-10 1082 (GG), в т.ч. в сочетании с генотипами ФНО $\alpha$ G-308A (GA или AA) (подгруппа 3)	5 (13,9%) 2	12 (46,2%) 2	$\chi^2 = 6,359$ $p < 0,05$

Генотипы ФНО $\alpha$ G-308A (GA или AA) и гомозиготы ИЛ-10 1082 (GG)	2	2	
---	---	---	--

Известно, что динамический профиль циркулирующих в крови цитокинов во многом определяет характер течения посттравматического периода у пострадавших с политравмой [Малыш И. Р., Козлов В. К., Згржебловская Л. В. Профиль циркулирующих цитокинов и их продукция мононуклеарами в динамике посттравматического периода у пострадавших с политравмой // Цитокины и воспаление. – 2016. - Т. 2007. - №. 3. – С. 49-56.]. Описано увеличение продукции ФНО $\alpha$  у носителей полиморфизмов ФНО $\alpha$  G308-A (замена гуанина на аденозин в 308-й позиции гена) [Пузырева Л.В. Генетический полиморфизм цитокинов: прошлое и будущее / Л.В.Пузырева, А.Д.Сафонов // Инфекция и иммунитет – 2016. – Т.6. №2. – С.103-108., Байгозина Е.А., Совалкин В.И. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул и цитокинов при нозокомиальной пневмонии // Пульмонология. – 2008. - №1. – С. 116-120.]. Неадекватно высокая продукция цитокина у носителей генотипов GA и AA может способствовать привлечению избытка эффекторных клеток в очаг воспаления (в том числе в легочной паренхиме), что ведет к более длительному течению заболевания [Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб.: Фолиант, 2008. 552 с.]. Вероятно, именно этим объясняется роль данного полиморфизма в формировании затяжного течения нозокомиальной пневмонии у пострадавших при политравме и значимо более высокая распространенность носителей таких гаплотипов при затяжной пневмонии в посттравматическом периоде. В отношении носителей генотипов ИЛ-10-1082 GG показано повышение уровня продукции цитокина у пациентов данной когорты [Wattanathum A., Manocha S., Groshaus H. et al. Interleukin-10 Haplotype Associated With Increased Mortality in critically Ill Patients With Sepsis From Pneumonia But Not in Patients With Extrapulmonary Sepsis // Chest. 2005. Vol.128, №3. P.1690-1698., Цыган В.Н.. Генетический полиморфизм цитокинов / В.Н.Цыган, А.М.Иванов, Т.А.Камилова, В.Ю.Никитин, О.В.Протасов, С.Ю.Артюшкин // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2010. – Т.30. - №2. – С.211-219.], обуславливающее сдвиг в сторону «противовоспалительного» варианта системного воспалительного ответа организма на травму и последующую инфекцию легочной ткани, подавлению репарации и регенерации тканей и, в конечном итоге, к более длительным срокам разрешения инфильтрации. Полученные нами результаты согласуются с данными литературы, подтверждающими, что повышение уровня интерлейкина-10 хорошо коррелирует с выраженностью иммуносупрессии у пациентов, а сывороточный уровень интерлейкина-10 или соотношение интерлейкина-10 и фактора

некроза опухоли-альфа коррелирует с характером исходов у пациентов с инфекционными осложнениями [Yasmeen A. et al. Cytokine Genes Polymorphism and Potential use as Bio-Markers // Journal of Infection and Molecular Biology. – 2013. – Vol. 1. – N 2. - P. 20-26.].

В нашем исследовании в 55% случаев наблюдалось осложненное течение пневмонии, и основными вариантами осложнений являлись абсцедирование пневмонических очагов (45%), формирование плеврального выпота (парапневмонический плеврит) (62%), развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) (15%) и сепсиса (9%). Так же, как и в отношении затяжных пневмоний, у пациентов с осложненным течением пневмонии отмечалось значимое преобладание генотипов GA и AA ФНО $\alpha$ -308 и гомозигот GG ИЛ-10-1082 по сравнению с лицами с неосложненным течением пневмонии (табл. 2).

Таблица 2. Частота осложненной пневмонии			
Генотипы ФНО $\alpha$ и ИЛ-10	Неосложненная пневмония (n=40)	Осложненная пневмония (n=22)	Примечание
Генотипы ФНО $\alpha$ -308 GG и ИЛ-10-1082 GA или AA (подгруппа 1)	25 (62,5%)	2 (9%)	$\chi^2 = 14,368$ $p < 0,001$
Генотипы ФНО $\alpha$ G-308A (GA или AA), в т.ч. в сочетании с гомозиготами ИЛ-10 1082 (GG) (подгруппа 2)	8 (20,0%) 2	10 (45,5%) 2	$\chi^2 = 4,464$ $p < 0,05$
Гомозиготы ИЛ-10 1082 (GG), в т.ч. в сочетании с генотипами ФНО $\alpha$ G-308A (GA или AA) (подгруппа 3)	7 (17,5%) 2	10 (45,5%) 2	$\chi^2 = 5,573$ $p < 0,05$
Генотипы ФНО $\alpha$ G-308A (GA или AA) и гомозиготы ИЛ-10 1082 (GG)	2	2	

Наличие данной закономерности можно объяснить с позиций нарушения продукции цитокинов, кодируемых указанными генами [Wattanathum A., Manocha S., Groshaus H. et al. Interleukin-10 Haplotype Associated With Increased Mortality in critically Ill Patients With Sepsis From Pneumonia But Not in Patients With Extrapulmonary Sepsis // Chest. 2005. Vol.128, №3. P.1690-1698., Байгозина Е.А., Совалкин В.И. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул и цитокинов при нозокомиальной пневмонии // Пульмонология. – 2008. - №1. – С. 116-120.]. Так, гиперпродукция ФНО $\alpha$  приводит к избыточной активации воспалительной компоненты системного ответа организма на травму и инфекцию с более выраженным повреждающим действием на органы и ткани и развитием ОРДС и сепсиса. Гиперпродукция противовоспалительного цитокина ИЛ-10 обуславливала, вероятно, за счет супрессии воспалительной компоненты системного ответа, более выраженную

склонность к развитию инфекционных осложнений (абсцедирование, развитие парапневмонического плеврита).

В исследовании установлено значимое преобладание генотипа ФНО G308A в группе пострадавших при политравме, у которых впоследствии развивалась пневмония, по сравнению с пациентами, у которых данное осложнение не развивалось. Аналогичная тенденция наблюдалась и в отношении генотипа ИЛ-10 GG (1082), но в данном случае различия были статистически недостоверны (табл. 3).

Генотипы ФНО $\alpha$ и ИЛ-10	Политравма без пневмонии (n=60)	Политравма с пневмонией (n=62)	Примечание
Генотипы ФНО $\alpha$ G-308A (GA или AA)	5 (8,3%)	18 (29,0%)	$\chi^2 = 6,795$ $p < 0,01$
Генотипы ИЛ-10 GG (1082)	8 (13,3%)	17 (27,4%)	$\chi^2 = 3,71$ $p > 0,05$
Генотипы ФНО $\alpha$ G-308A (GA или AA) и гомозиготы ИЛ-10 1082 (GG)	0	2	

Полученные результаты позволяют рассматривать носительство полиморфизма гена ФНО $\alpha$  G-308A в качестве возможного предиктора развития пневмонии у пострадавших при политравме, а также склонности к ее более тяжелому и затяжному течению. В отношении носительства генотипа ИЛ-10 GG (1082) можно сделать вывод о его вероятной диагностической ценности в прогнозировании затяжного и осложненного течения нозокомиальной пневмонии у пострадавших при политравме.

Клиническая значимость данных исследования определяется возможностью разработки программы индивидуальной (персонифицированной) профилактики и терапии посттравматической пневмонии с целью сокращения экономических затрат на лечение и улучшение исходов заболевания.

### Выводы

1. В группе пострадавших при политравме с развитием нозокомиальной пневмонии достоверно и значимо чаще встречалось носительство генотипов ФНО $\alpha$  G308-A (GA или AA).
2. Носительство генотипов ФНО $\alpha$  G308-A (GA или AA) и ИЛ-10 GG (1082) ассоциировалось с достоверно и значимо большей частотой затяжного и осложненного течения нозокомиальной пневмонии у пострадавших при политравме.



### Заключение

Идентификация полиморфизмов генов цитокинов ФНО $\alpha$  G308-A и ИЛ-10 G1082-A представляет собой недорогой, безопасный и перспективный метод комплексной диагностики с целью прогноза возникновения и характера течения нозокомиальной пневмонии у пострадавших при политравме.

### Литература

1. Байгозина Е.А. Полиморфизм генов семейства интерлейкина-1 как фактор патогенеза нозокомиальной пневмонии // Омский научный вестник. – 2015. - № 2 (144). – С.121-124.
2. Гаврилин С.В., Бояринцев В.В. Объективная оценка потенциальных компенсаторных возможностей организма при травматической болезни // Сочетанные ранения и травмы: тезисы докл. Всероссийской науч. конференции. – СПб.: ВМедА, 1996. – С. 33-35.
3. Смелая Т.В., Кузовлев А.Н., Мороз В.В. и др. Молекулярно-генетические маркеры нозокомиальной пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома // Общая реаниматология. – 2015. –Т.11 - № 3. – С. 24 - 38.
4. Ehrnthaller C. et al. The molecular fingerprint of lung inflammation after blunt chest trauma // European journal of medical research. – 2015. – Vol. 20. – N 1. – P. 1-9.
5. Iyer S.S., Cheng G. Role of Interleukin 10 Transcriptional Regulation in Inflammation and Autoimmune Disease // Critical views in immunology. 2012. Vol. 32, №1. P.23-63.
6. Yasmeen A. et al. Cytokine Genes Polymorphism and Potential use as Bio-Markers // Journal of Infection and Molecular Biology. – 2013. – Vol. 1. – N 2. - P. 20-26.
7. Малыш И. Р., Козлов В. К., Згржебловская Л. В. Профиль циркулирующих цитокинов и их продукция мононуклеарами в динамике посттравматического периода у пострадавших с политравмой // Цитокины и воспаление. – 2016. - Т. 2007. - №. 3. – С. 49-56.
8. Chinnaiyan A.M., Huber-Lang M., Kumar-Sinha C., Barrette T.R., Shankar-Sinha S., Sarma V.J., Padgaonkar V.A., Ward P.A. Molecular Signatures of Sepsis. American Journal of Pathology, 2001, vol.159, no. 4, pp.1199-1209.
9. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. – СПб.: Фолиант, 2008. 552 с.

10. Wattanathum A., Manocha S., Groshaus H. et al. Interleukin-10 Haplotype Associated With Increased Mortality in critically Ill Patients With Sepsis From Pneumonia But Not in Patients With Extrapulmonary Sepsis // Chest. 2005. Vol.128, №3. P.1690-1698.
11. Байгозина Е.А., Совалкин В.И. Функциональный полиморфизм генов регуляторных молекул и цитокинов при нозокомиальной пневмонии // Пульмонология. – 2008. - №1. – С. 116-120.
12. Малыш И. Р., Козлов В. К., Згржебловская Л. В. Профиль циркулирующих цитокинов и их продукция мононуклеарами в динамике посттравматического периода у пострадавших с политравмой // Цитокины и воспаление. – 2016. - Т. 2007. - №. 3. – С. 49-56.
13. Пузырева Л.В. Генетический полиморфизм цитокинов: прошлое и будущее / Л.В.Пузырева, А.Д.Сафонов // Инфекция и иммунитет – 2016. – Т.6. №2. – С.103-108.
14. Цыган В.Н.. Генетический полиморфизм цитокинов / В.Н.Цыган, А.М.Иванов, Т.А.Камилова, В.Ю.Никитин, О.В.Протасов, С.Ю.Артюшкин // Вестник Российской Военно-медицинской академии. 2010. – Т.30. - №2. – С.211-219.