

ВЛИЯНИЕ ОКСИДА АЗОТА НА РЕГУЛЯЦИЮ АГРЕГАЦИОННОГО ПРОЦЕССА У БОЛЬНЫХ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПРИ СТАРЕНИИ

Горшунова Н.К., Соболева Н.И.

ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, Курск, Россия, e-mail: mail@kgmu.kursknet.ru, rugorsh@kursknet.ru, sobolevani@yandex.ru

При оценке регуляторного влияния оксида азота на АДФ-индуцированную агрегацию тромбоцитов, определенную по методу Born G. (1962) у 217 больных гипертонической болезнью и 102 практически здоровых людей среднего, пожилого и старческого возраста установлено прогрессирующее по мере старения истощение синтеза и секреции оксида азота эндотелием, более выраженное при сочетании инволютивных изменений сосудистой стенки и артериальной гипертонии, приводящее к увеличению частоты развития агрегации необратимого характера и тромбофилических изменений гемостаза. Концентрация нитрита сыворотки обратно коррелировала с уровнем артериального давления, выраженностью эндотелиоцитемии. Увеличение частоты необратимой агрегации тромбоцитов вследствие истощения синтеза и секреции биоэффекторов с антиагрегантным действием достигало максимальной выраженности у больных гипертонической болезнью старческого возраста.

Ключевые слова: нитриты, гипертоническая болезнь, АДФ-агрегация тромбоцитов, антиагрегационная активность, типы агрегатограмм, старение.

NO-REGULATION OF AGGREGATION PROCESS AT ELDERLY PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION

Gorshunova N.K., Soboleva N.I.

Kursk state medical university, Kursk, Russia, e-mail: mail@kgmu.kursknet.ru, rugorsh@kursknet.ru, sobolevani@yandex.ru

By means of nitrites concentration definition in blood for an estimation regulatory influence oxide nitrogen on the ADP-induced aggregation platelet by Born G. method (1962) at arterial hypertension patients it is surveyed by practically healthy 102 and 217 patients with arterial hypertension of average, elderly and senile age. The exhaustion of synthesis progressing in process of ageing and oxide nitrogen secretion, more expressed is established at a combination of involutive changes of vascular wall and arterial hypertension, leading to increase of aggregation curves frequency irreversible character and to the hemostasis changes worsening of arterial hypertension development. Concentration of nitrite back correlated with level of arterial pressure, expressiveness of endotheliocytemia at patients of different age. The increasing of irreversible thrombocyte's aggregation frequency due to a synthesis and secretion exhaustion bioeffectors with antiaggregative action reached the maximum expressiveness at senile age patients with arterial hypertension.

Keywords: nitrites, arterial hypertension, ADP – aggregation, antiaggregation activity, types of aggregation, ageing.

Агрегация тромбоцитов – один из важнейших инициальных механизмов гемостаза, изучению которого посвящено большое количество работ. Однако, несмотря на достигнутые успехи, многие аспекты процесса агрегации и его регуляции остаются неясными и требуют дальнейших исследований.

Агрегация тромбоцитов может быть индуцирована разнообразными факторами. Особую физиологическую значимость среди них имеет АДФ, что определяется его низкими действующими концентрациями, отсутствием лаг-периода, высокой скоростью индуцированной им агрегации кровяных пластинок [5].

Агрегация тромбоцитов под действием АДФ зависит от дозы индуктора. Небольшие количества индуктора (ниже 1×10^{-9} М) вызывают обратимую агрегацию, переходящую в дезагрегацию. При более высоких его концентрациях первая фаза агрегации сменяется второй, которая уже необратима и связана с развитием реакции высвобождения кровяных пластинок [5].

Степень агрегации тромбоцитов под действием АДФ определяется большим количеством факторов, исследование которых имеет большое значение для понимания механизмов нарушений тромбоцитарного звена гемостаза и клинических осложнений,

индуцированных ими [5].

Второй компонент агрегационного процесса – дезагрегация тромбоцитов – играет важную роль в механизмах антитромботической защиты организма. Она активируется и потенцируется различными веществами, синтезируемыми эндотелием.

Одним из ведущих регуляторных биоэффекторов процесса агрегации признается оксид азота (NO) – ключевое звено гуанилатциклазной мессенджерной системы, участие которого в патогенезе многих сердечно-сосудистых заболеваний изучается [2, 3, 6, 7, 8]. Он повышает активность гуанилатциклазы, что приводит к увеличению содержания циклического ГМФ и снижению уровня внутриклеточного Ca^{2+} , вследствие чего осуществляется контроль над агрегацией тромбоцитов и опосредуется сигнал к дезагрегации [2, 6, 7, 8].

При гипертонической болезни снижается чувствительность артерий к напряжению сдвига и выработка NO [1]. Среди исследователей нет единого мнения об изменениях секреторной функции эндотелия при АГ. Одни сообщения указывают на то, что уровень NO при АГ понижен [2,3,6], другие публикации отмечают его чрезмерную продукцию. При эссенциальной гипертонии неоднократно описана и гиперагрегируемость тромбоцитов, причем ее степень тем выше, чем выше уровень АД [3].

Однако не все авторы согласны с мнением об активации тромбоцитарного звена гемостаза при этом заболевании. С.А.Павлищук и Н.И.Олейник (1975) нашли у больных гипертонической болезнью II стадии одновременное достоверное снижение АДФ-индуцированной агрегации и дезагрегации тромбоцитов, которые рассматриваются ими как один из механизмов не тромботических, а геморрагических осложнений, частых при артериальной гипертонии. В работах ряда авторов при ГБ отмечено также снижение концентрации медиаторов антиагрегации [1].

С возрастом даже при физиологическом старении сосудистая стенка в условиях компрессии снижает синтез простациклина, нередко переходя на выработку субстанций с проагрегирующими свойствами [1,4].

В процессе онтогенеза функциональная активность системы гемостаза претерпевает существенные изменения. Они разнообразны, связаны между собой, формируя гемостатический потенциал, направлены на поддержание стабильного агрегатного состояния крови как в норме, так и при патологии. Влияние старения на изменения эффекторного воздействия оксида азота на первичный гемостаз больных ГБ и практически здоровых стареющих людей, лиц, доживающих до старости без развития грубой патологии, немногочисленны и не учитывают сочетанного влияния различных факторов, подчиненность общим закономерностям процесса старения.

Таким образом, причины, приводящие к изменению функциональной активности тромбоцитов, исключительно разнообразны и недостаточно изучены. Необходимы исследования, которые позволят установить соподчиненность основных регуляторных факторов. Отмеченные факты определяют актуальность исследования регуляторного влияния NO на активность агрегации тромбоцитов у стареющих людей.

Цель работы

Оценка регуляторного влияния оксида азота на АДФ-индуцированную агрегацию и дезагрегацию у больных ГБ и практически здоровых людей при старении.

Материалы и методы

Для изучения особенностей регуляторного влияния оксида азота на агрегационный процесс при АГ в исследовании приняли участие 319 пациентов, среди которых практически здоровые люди: 36 среднего (календарный возраст (КВ) – $44,8 \pm 2,3$ года), 33 пожилого (КВ – $68,8 \pm 0,6$) и 33 старческого возраста (КВ – $76,9 \pm 1,87$), а также больные АГ II стадии, II степени, среди них 57 – среднего возраста (КВ – $49,02 \pm 0,6$ года), 48 – пожилого (КВ – $68,3 \pm 4,4$) и 60 – старческого (КВ – $80,1 \pm 0,4$), и 52 больных старческого возраста, страдающих дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭП) II стадии на фоне АГ III стадии, II степени (КВ – $78,9 \pm 0,4$). Во всех группах преобладали женщины.

Диагноз АГ и ее степень устанавливались на основании критериев их диагностики,

принятых ВОЗ совместно с Международным обществом гипертонии (NHO-ISH) и с учетом рекомендаций экспертов научного общества по изучению артериальной гипертензии Всероссийского научного общества кардиологов и Межведомственного совета по сердечно-сосудистым заболеваниям (2010).

В исследование не включались лица с сопутствующей патологией почек, печени, сахарным диабетом, клинически выраженным атеросклерозом любой локализации, недостаточностью кровообращения, аритмиями.

Перед включением в исследование пациентами дано согласие на участие в нем.

В работе использовались следующие методы: определение нитритов сыворотки крови с помощью реакции Грисса, агрегации тромбоцитов, индуцированной средними дозами АДФ (1 мкМ), по методу Born G. (1962) на агрегометре THROMLITE 1006A, Россия, путем регистрации изменения пропускания света через богатую тромбоцитами плазму (PRP) за счет уменьшения общей рассеивающей поверхности клеток в ходе образования тромбоцитарных агрегатов под действием индуктора. Индекс антиагрегационной активности сосудистой стенки (ИААСС) рассчитывали по соотношению уровней максимальной агрегации тромбоцитов до пробы с временной венозной окклюзией и после нее. Уровень эндотелиоцитемии определяли по методу Hladovec, Rossman (1983).

Для статистической обработки и анализа полученных результатов применялись параметрические методы, о достоверности результатов судили по критерию Стьюдента с поправкой Бонферрони. Достоверным считали уровень значимости $p < 0,05$. Для оценки силы связей между исследуемыми показателями выполнен корреляционный анализ по Пирсону. Сопряженность между стадией гипертонической болезни и типами агрегационных кривых устанавливалась по критерию хи-квадрат.

Результаты исследования и их обсуждение

Агрегационный процесс, включающий собственно агрегацию и дезагрегацию, регулирующихся разнообразными тромбоцитарными, сосудистыми факторами и метаболитами, – результат активного взаимодействия эндотелия сосудов и тромбоцитов.

Известно, что в зависимости от концентрации АДФ и сочетанного воздействия внешних и внутренних факторов у обследованных могут встречаться три типа агрегационных кривых:

- I – одноволновая обратимая агрегация;
- II – одноволновая необратимая агрегация;
- III – двухволновая агрегация.

У обследованных практически здоровых лиц регистрировался I тип агрегационной кривой, а у больных артериальной гипертензией все три типа кривых (таблица 1).

Таблица 1

Распространенность разных типов агрегационных кривых у практически здоровых людей и больных ГБ

Группы обследования	I тип агрегационной кривой	II тип агрегационной кривой	III тип агрегационной кривой
Практически здоровые люди среднего возраста (n=36)	36 (100%)	0	0
Практически здоровые люди пожилого возраста (n=33)	33 (100%)	0	0
Практически здоровые люди старческого возраста (n=33)	33 (100%)	0	0
Больные ГБ II стадии среднего возраста (n=57)	53 (93%)	4 (7%)	0
Больные ГБ II стадии пожилого возраста (n=48)	44 (91,7%)	3 (6,3%)	1 (2,1%)
Больные ГБ II стадии	54 (90%)	4 (6,7%)	2 (3,3%)

Группы обследования	I тип агрегационной кривой	II тип агрегационной кривой	III тип агрегационной кривой
старческого возраста (n=60)			
Больные ГБ III стадии старческого возраста (n=52)	32 (61,6%)	8 (15,4%)	12 (23,1%)

Частота встречаемости агрегационных кривых II и III типов у больных ГБ увеличивалась как при старении, так и в зависимости от сочетанного воздействия повреждающего действия АГ и изменения морфофункциональных свойств сосудистой стенки. Так, у больных ГБ II стадии среднего возраста необратимый характер агрегационных кривых встречался у 7 % обследованных, при этом у них регистрировалась только одна волна агрегации, тогда как у пожилых лиц с ГБ II стадии наблюдались кривые как II у 6,3 % пациентов, так и III типов – в 2,1 % случаев. Аналогичные результаты по распространенности необратимой агрегации отмечены и у больных ГБ II стадии старческого возраста.

Более выраженные изменения агрегации тромбоцитов необратимого характера установлены в группе лиц с ГБ III стадии старческого возраста. Так, одноволновая необратимая агрегация встречалась в 15,4 % случаев, а появление второй волны агрегации кровяных пластинок отмечено у 23,1 % обследованных.

Таким образом, при старении практически здорового контингента модификация агрегационного процесса направлена на поддержание гемостатического гомеостаза, тогда как сочетание инволютивных изменений и хронического повреждающего действия АГ у больных ГБ приводит к срыву регуляторных механизмов, что может способствовать формированию тромбофилии.

Агрегация кровяных пластинок, также как и дезагрегация, регулируется медиаторами, большая часть которых синтезируется и секретируется эндотелием.

Значение индекса антиагрегационной активности сосудистой стенки (ИААСС) больных ГБ существенно не отличалось от соответствующего показателя практически здоровых людей, составляя $1,22 \pm 0,02$ в среднем возрасте ($p > 0,05$), $1,35 \pm 0,04$ – у пожилых ($p > 0,05$), достоверно изменяясь лишь у больных ГБ старческого возраста – $1,1 \pm 0,01$ ($p < 0,01$).

Повреждающее действие АГ приводит к поражению сосудистой стенки как органа-мишени. В развитии нарушений гемостаза повреждение интимы сосудистой стенки имеет важное значение определение выраженности десквамации эндотелия. У практически здоровых лиц пожилого возраста эндотелиоцитемия составила $0,48 \pm 0,03 \times 10^9/\text{л}$, а у больных АГ возрастала в 4 раза до $1,82 \pm 0,05 \times 10^9/\text{л}$, ($p < 0,01$). Уровень эндотелиоцитемии – $1,86 \times 10^9/\text{л}$ – у пациентов старческого возраста, страдающих гипертонической болезнью, в 5,8 раза превышал аналогичный показатель их практически здоровых ровесников – $0,32 \times 10^9/\text{л}$ ($p < 0,01$).

Возникающее в результате активной десквамации сокращение количества эндотелиоцитов, активно синтезирующих и секретирующих в просвет сосуда биологически активные вещества, приводит к снижению их концентрации в крови, возникновению дисбаланса между ними. По современным представлениям [5, 6, 14, 15] продукция оксида азота – одного из важнейших регуляторов тромбоцитарно-сосудистого гемостаза – наиболее уязвима к воздействию повреждающих факторов.

Результаты определения концентрации стабильного метаболита оксида азота – нитрита – у практически здоровых людей и больных ГБ с разными агрегационными кривыми представлены в таблицах 2 и 3.

Таблица 2

Концентрация нитрита крови больных ГБ и практически здоровых лиц среднего пожилого и старческого возраста с I типом агрегационных кривых

Возрастная группа	Концентрация нитрита, мкмоль/л
-------------------	--------------------------------

		Практически здоровые	Больные ГБ II стадии	Больные ГБ III стадии
		1	2	3
Средний возраст	I	5,66±0,08 (n=36)	5,35±0,07 (n=53) p ₁₋₂ <0,01	-
Пожилой возраст	II	5,8±0,07 (n=33)	5,1±0,1 (n=44) p ₁₋₂ <0,001	-
Старческий возраст	III	5,4±0,08 (n=33)	4,82±0,08 (n=54) p ₁₋₂ <0,001	4,68±0,07(n=32) p ₁₋₃ <0,001
p<		p I- III <0,05 p II- III <0,01	p I- II<0,05 p I- III <0,001	

По результатам исследования концентрация нитрита в сыворотке крови практически здоровых людей среднего возраста составила 5,66±0,08 мкмоль/л, а у пожилых – 5,8±0,07 мкмоль/л. Некоторое повышение содержания уровня нитрит-аниона в крови практически здоровых обследованных пожилого возраста, по-видимому, развивалось в результате разрушения десквамированных эндотелиоцитов, частично сохранивших свою функциональную активность, как компенсаторная реакция, направленная на поддержание оптимального сосудистого тонуса.

У больных ГБ выявлено достоверное уменьшение концентрации нитритов в крови до 5,35±0,07 мкмоль/л в среднем возрасте (p<0,01) и еще более выраженное - до 5,1±0,10 мкмоль/л у пожилых (p<0,001).

Концентрация нитрита в сыворотке крови практически здоровых лиц старческого возраста, равная 5,4±0,08 мкмоль/л, оказалась ниже, чем у людей среднего и пожилого возраста (p<0,05), т.е. инволютивные изменения сосудистой стенки приводили к нарушениям синтеза и секреции оксида азота.

Уровень нитрита крови в группе больных старческого возраста снижался до 4,82±0,08 мкмоль/л (p<0,001), что свидетельствовало о возрастзависимом истощении синтеза и секреции NO при сочетании инволютивных изменений с хроническим гипертензивным воздействием. Максимальное снижение нитрит-аниона в крови регистрировалось у больных ГБ III стадии старческого возраста 4,68±0,07 мкмоль/л (p<0,001), что также подтверждает формирование нарушений синтеза и секреции NO в результате развития эндотелиальной дисфункции при гипертонической болезни, особенно ее осложненном течении.

Результаты исследования концентрации стабильного метаболита оксида азота в крови больных ГБ разного возраста с одноволновым необратимым характером агрегационных кривых представлены в таблице 3.

Таблица 3

Концентрация нитрита крови больных ГБ среднего, пожилого и старческого возраста со II типом агрегационных кривых

Возрастная группа		Концентрация нитрита, мкмоль/л	
		Больные ГБ II стадии	Больные ГБ III стадии
		1	2
Средний возраст	I	4,07±0,02 (n=4)	-
Пожилой возраст	II	3,33±0,15 (n=3)	-
Старческий возраст	III	3,88±0,04 (n=4)	4,04±0,1 (n=8) p ₁₋₂ <н/д
p<		p I- II<0,01 p I- III <0,01	

Установлено, что у всех обследованных с одноволновыми необратимыми агрегационными кривыми уровень нитрит-аниона достоверно отличался от соответствующих показателей больных ГБ, у которых агрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ, имела обратимый характер. Так, у пациентов ГБ II стадии концентрация нитрита уменьшалась до $4,07 \pm 0,02$ мкмоль/л в среднем ($p < 0,001$), $3,33 \pm 0,15$ мкмоль/л в пожилом ($p < 0,001$) и до $3,88 \pm 0,04$ мкмоль/л в старческом возрасте ($p < 0,001$). Подобное истощение синтеза и секреции NO у людей, страдающих гипертонической болезнью, может способствовать формированию тромбофилических осложнений, прогрессированию ГБ.

Уменьшение концентрации нитрит-аниона до $4,04 \pm 0,1$ мкмоль/л по сравнению с пациентами соответствующей группы с обратимым характером агрегации найдено также при ГБ III стадии у пациентов старческого возраста ($p < 0,001$).

В сыворотке крови больных ГБ с двухволновыми необратимыми агрегационными кривыми отмечена тенденция к снижению концентрации нитрита: до $3,54 \pm 0,08$ мкмоль/л у пожилых, $3,77 \pm 0,08$ мкмоль/л у больных ГБ II стадии старческого возраста и его наименьший уровень – $3,47 \pm 0,10$ мкмоль/л – при III стадии ГБ у больных старческого возраста ($p < 0,001$), что позволяет прогнозировать у них наиболее высокий риск тромботических осложнений.

Между степенью артериальной гипертензии, выраженностью эндотелиоцитемии, ИААСС и концентрацией оксида азота в сыворотке крови у больных ГБ разного возраста установлены значимые корреляционные связи.

Уровень систолического артериального давления (САД) и нитрита сыворотки сильно коррелировали как в группе больных среднего ($r = -0,6 \pm 0,03$, $p < 0,01$), пожилого ($r = -0,63 \pm 0,05$, $p < 0,01$), так и старческого возраста ($r = -0,74 \pm 0,05$, $p < 0,01$). Выраженность эндотелиоцитемии напрямую зависела от величины САД у лиц средней ($r = 0,64 \pm 0,06$, $p < 0,01$), пожилой ($r = 0,72 \pm 0,07$, $p < 0,01$) и старческой ($r = 0,82 \pm 0,09$, $p < 0,01$) возрастной группы и сильно обратно коррелировала с уровнем нитрита сыворотки у больных среднего ($r = -0,74 \pm 0,05$, $p < 0,01$), пожилого ($r = -0,82 \pm 0,08$, $p < 0,01$) и старческого возраста ($r = -0,7 \pm 0,09$, $p < 0,01$).

Антиагрегационная активность сыворотки крови, оцененная по ИААСС, у больных среднего возраста зависела от концентрации нитрита сыворотки ($r = 0,5 \pm 0,03$, $p < 0,05$), а в группах пожилого и старческого возраста отмеченная корреляция оказалась незначимой ($r = 0,07 \pm 0,01$, $p < 0,1$) и ($r = 0,12 \pm 0,03$, $p < 0,1$). Уровень эндотелиоцитемии оказывал обратное влияние средней выраженности на ИААСС ($r = -0,4 \pm 0,02$, $p < 0,05$) в средней возрастной группе и практически не коррелировал с ним у больных пожилого ($r = -0,23 \pm 0,02$, $p < 0,1$) и старческого возраста ($r = -0,17 \pm 0,03$, $p < 0,1$).

Подобное изменение агрегационной активности кровяных пластинок стареющих людей и больных ГБ достоверно доказывает значение регуляторного влияния оксида азота на этот процесс и их обратную зависимость друг от друга. Повреждения сосудистого эндотелия различной этиологии приводят к снижению NO-продукции и нарушению одного из механизмов антитромботической защиты организма. Сопряженность между стадией заболевания и типом агрегационной кривой у больных разных возрастных групп установлена по критерию хи-квадрат = 34,3, $p < 0,001$.

Увеличение частоты необратимой агрегации тромбоцитов у больных ГБ старческого возраста можно объяснить, по-видимому, истощением синтеза и секреции биоэффакторов с антиагрегантным действием, достигающим максимальной выраженности.

Выводы

1. Сочетанное воздействие инволютивных изменений эндотелия сосудов и хронического повреждающего действия АГ приводит к снижению концентрации NO в крови.
2. Уменьшение концентрации оксида азота крови способствует необратимым изменениям агрегации тромбоцитов с соответствующим типом агрегационных кривых у больных ГБ.
3. Одной из причин снижения концентрации оксида азота является усиление десквамации эндотелиоцитов, индуцированной инволютивными и гипертензивными воздействиями на сосудистую стенку.

4. Необратимость агрегационного процесса у лиц, страдающих гипертонической болезнью, возникающая в результате поражения сосудистой стенки как органа-мишени при ГБ, как инициальный механизм тромбообразования способствует тромбофилическим изменениям гемостаза и усугубляет течение ГБ.
5. Полученные результаты необходимо учитывать при назначении больным ГБ пожилого и старческого возраста антигипертензивных препаратов с аддитивным антиагрегационным и ангиопротективным действием.

Использованная литература

1. Боровкова Н.Ю., Боровков Н.Н., Теплова Н.О. Состояние вазодилатирующей функции эндотелия при артериальной гипертензии у больных хроническим гломерулонефритом с сохранной функцией почек. // Курский науч.- практ. вестник «Человек и его здоровье». – 2009. – №4. – С. 57-61
2. Горшунова Н.К., Скоропупова М.А. Позитивные и негативные эффекты малых доз ацетилсалициловой кислоты у больных ИБС пожилого и старческого возраста// Человек и его здоровье: Сб. науч. работ. – Курск, 2000. – С. 252-254.
3. Лямина Н.П., Сенчихин В.Н., Долотовская П.В. и др. Суточная продукция NO у больных артериальной гипертензией II стадии // Рос. кардиол. журн. – 2001. – № 32. – С. 34–37.
4. Марков Х.М. Оксид азота и сердечно-сосудистая система// Успехи физиол. наук. – 2001. – Т.32, №3. – С. 49-65.
5. Остроумова О.Д., Дубинская Р.Э. Старение и дисфункция эндотелия // Кардиоваск. терапия и профилактика. – 2004. – №4. – С. 83–89.
6. Шитикова А.С. Гемостаз. Физиологические механизмы, принципы диагностики основных форм геморрагических заболеваний [под ред. Петрищева Н.Н., Папаян Л.П.]. СПб.,1999. – 117с.
7. Born G., Schwartz C. Vascular endothelium. – Stuttgart: Schattauer, 1997. – 390 p.
8. Keaney J.F. Jr., Vita J.A. Atherosclerosis, oxidative stress, and antioxidant protection in endothelium-derived relaxing factor action// Prog. Cardiovasc. Dis. 1995. Sep.-Oct. – Vol. 38(2). – P.129–154.
9. Quyyumi A. A. Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease// Am. J. Med. 1998. – Vol. 105. – P. 32–39.

Рецензенты:

Давыдкин И.Л., д.м.н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом трансфузиологии ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Самара.

Громнацкий Н.И., д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней №2 ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет» Минздравсоцразвития России, г. Курск.