

ДИНАМИКА АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВ НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ПРИЕМА АТОРВАСТАТИНА, ОТНОШЕНИЕ К БОЛЕЗНИ И ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ЛЕЧЕНИЮ СТАТИНОМ ПАЦИЕНТОВ С ВЫСОКИМ РИСКОМ РАЗВИТИЯ ИБС

Строкова Е.В., Наумова Е.А., Шварц Ю.Г.

ГБОУ ВПО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов, Саратов, Россия (410012, Саратов, ул. Большая Казачья, 112) www.sgmu.ru

Прослежена динамика тревожно-депрессивных расстройств на фоне длительного приема холестеринснижающего препарата, а также проанализировано влияние расстройств аффективного спектра, отношения пациента к болезни и здоровью на приверженность к длительному лечению статином и регулярность приема препарата. В исследовании участвовали 94 пациента с высоким риском развития ИБС, которые в течение 9 месяцев соблюдали строгую гипохолестериновую диету и принимали аторвастатин в адекватных дозах. Отмечено увеличение числа депрессивных расстройств на фоне длительного приема аторвастатина, клинически выраженное депрессивное расстройство в конце исследования чаще диагностировалось у пациентов с незрезким снижением ЛПНП. С нерегулярным приемом статина в течение всего исследования ассоциировался внутренний локус контроля, а с досрочным прекращением лечения – исходно высокий уровень тревоги.

Ключевые слова: депрессия и тревога, длительный курс холестеринснижающей терапии, комплайнс, приверженность к терапии статином, локус контроля.

DYNAMICS OF AFFECTIVE DISORDERS DURING LONG-TERM ATORVASTATIN TAKING, PATIENTS RELATION TO ILLNESS AND ADHERENCE TO STATIN THERAPY OF PATIENTS WITH HIGH RISK OF MANIFESTATION OF CORONARY ARTERY DISEASE

Strokova E.V., Naumova E.A., Shvarts Y.G.

SBEI HPE Saratov SMU n.a.V.I. Razumovsky of the Ministry of Health and Social Development of the the Russian Federation, Saratov Saratov, Russia (410012 Saratov Bolshaya Kazachia st., 112) www.sgmu.ru

Dynamics of anxiety and depressive disorders during long term of lipidlowering therapy was evaluated, and also influence of affective disorders, the relation of the patient to illness and health on adherence to long statins taking and a regularity of it reception was analyzed. 94 patients with high risk of development of an ischemic heart disease participated in research. They kept to a strict hypocholesteric diet and accepted atorvastatin in adequate doses within 9 months. There was augmentation of numbers of depressive disorders during long reception atorvastatin, clinically depression in the end of the study was more often diagnosed for patients with unsharp LDL reducing. Irregular drug reception during all study was associated with the internal locus of control. The preschedule termination of treatment was linked with initially high level of anxiety.

Keywords: depression and anxiety, long term of lipidlowering therapy, compliance, adherence to statin therapy, locus of control.

На сегодняшний день статины считаются главной группой лекарственных препаратов, предназначенных для первичной и вторичной профилактики ИБС и ее осложнений у лиц с гиперхолестеринемией.[3,5] С начала 90-х годов прошлого столетия в иностранной литературе появилась серия исследований, устанавливающих связь снижения концентрации холестерина сыворотки крови (в том числе и медикаментозном) и риска развития депрессии и совершения суицида[8]. Результаты других исследований свидетельствует, напротив, о благоприятном влиянии статинов на аффективную сферу, когнитивные функции [9].

Наличие депрессивной и тревожно-депрессивной симптоматики в свою очередь отрицательно влияет на приверженность больных к рекомендованной кардиологом медикаментозной терапии [5]. Особенно актуальным это представляется для групп препаратов, не оказывающих ощутимого влияния на самочувствие пациента, как, например, статины.

Отрицательное влияние низкой приверженности лечению давно известны. Так, самостоятельное прекращение приема статинов увеличивает риск развития инфаркта миокарда на 30 % [5]. На приверженность пациента к рекомендованному лечению влияет большое количество факторов, связанных как с состоянием пациента, так и с представлениями пациента о своем заболевании и его лечении. В психологии отношение пациента к влиянию окружающего мира на его жизнь и здоровье описывается термином локус контроля. Локус контроля Дж. Роттера – это вера индивида в то, что его поведение детерминируется по преимуществу либо им самим (интернальный локус контроля), либо его окружением и обстоятельствами (экстернальный локус контроля) [4, 6].

С учетом актуальности выше обозначенных проблем, нами было проведено исследование с **целью** определения характера связи локуса контроля, выраженности тревожно-депрессивных расстройств и уровня холестерина у пациентов с дислипидемией и высоким риском развития ИБС и влияние этих показателей на приверженность к рекомендованному лечению статинами.

Методы

В когортное проспективное исследование включались все пациенты дневного стационара отделения кардиологии Клинической больницы им. С.Р. Миротворцева медицинского университета, согласившиеся принять участие и подписавшие информированное согласие на участие в данном исследовании в период с января по август 2010 года. Критериями включения были: высокий уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) (4,2-5,2 ммоль/л), артериальная гипертензия и высокий риск развития ИБС (на основании наличия таких сопутствующих факторов, как курение, наследственная отягощенность, но не более 20 % по Фрамингемской шкале риска развития сердечно-сосудистых осложнений), для женщин детородного возраста – надежная контрацепция. Критериями исключения являлись ИБС, любая тяжелая сопутствующая патология.

Учитывались демографические характеристики, проводилось общеклиническое исследование, исследование уровня общего холестерина и его фракций. Для скринингового выявления тревожно-депрессивного расстройства использовалась госпитальная шкала тревоги и депрессии (ГШТД) [10]. Однократно пациентам предлагали ИРС – тест для определения локуса-контроля (ЛК) [1]. С его помощью диагностируются следующие типы поведения в отношении здоровья и болезни: интернальность (ожидание результативности собственных действий), экстернальность, связанная с собственным бессилием при противодействии другим людям

(социальная экстернальность); экстернальность, связанная с представлениями о судьбе, счастье, удаче (фатальная экстернальность) [4].

При выписке пациенты получали бесплатно аторвастатин (для исключения влияния на продолжение пациентом терапии материального фактора) и подробные рекомендации по амбулаторному лечению статинами и другими препаратами. Препарат аторвастатина (Торвакард, регистрационный номер № ЛС - 000438 (Zentiva)) не предоставлялся фирмой-производителем, а приобретался исследователями за свой счет. Основной причиной выбора данного дженерика была материальная. После выписки из стационара пациентам назначалась строгая гиполипидемическая диета и в течение последующих 3-х месяцев – прием аторвастатина. Контрольные визиты выполнялись через 3 и 9 месяцев после выписки пациента из стационара.

На визитах оценивались клинические и лабораторные критерии эффективности и безопасности проводимой терапии, коррекция рекомендаций по поводу сопутствующей патологии, определялся комплайнс путем учета возвращенных пациентом таблеток и факт продолжения терапии. Достаточным считался комплайнс от 80 до 120 %, комплайнс менее 80 % считался низким. Отдельно учитывался факт продолжения терапии. На визите 3 месяца пациенты возвращали предыдущие упаковки препарата (для подсчета комплайнса), им выдавались новые упаковки препарата, в количестве, рассчитанном на последующие 6 месяцев лечения. На финальном визите через 9 месяцев повторно определялись наличие и степень выраженности тревоги и депрессии. Связь между учитываемыми величинами определялась с помощью программы Statistica 8.0 методом однофакторного анализа.

Результаты. Критериям включения соответствовали 100 пациентов, в исследовании согласились принять участие 94 пациента (75,6 % женщин и 24,4 % мужчин, средний возраст 58 лет). Среди сопутствующей патологии наиболее часто встречалась артериальная гипертензия, заболевания суставов, патология ЖКТ и желчевыводящих путей, а также заболевания почек и мочевыводящих путей (таблица №1).

Таблица № 1. Характеристика пациентов, принимавших участие в исследовании

	Кол-во человек	Процентный состав участников
Пол:		
Женский	72	76,6
Мужской	22	23,4
Возраст:		
не достигшие пенсионного возраста	42	44,7
достигшие пенсионного возраста	52	55,3
Сопутствующая патология:		
артериальная гипертензия	74	78,7
заболевания почек и мочевыводящих путей	54	57,4
заболевания органов дыхания	16	17,0
заболевания ЖКТ	38	40,4
остеохондроз	56	59,6
другие заболевания	44	46,8

На визите через 3 месяца прекратили лечение 4 пациента. К визиту 9-го месяца прекратили участие в исследовании 10 пациентов: 4 пациентов отказались от дальнейшего участия, а 6 оставшихся не отвечали на телефонные звонки и письма (lost to follow up). Таким образом, исследование завершили 80 пациентов.

Исходный уровень ЛПНП составлял в среднем 5 ммоль/л. У пациентов нетрудоспособного возраста более высокий уровень ЛПНП (> 4,92 ммоль/л) встречался чаще, чем у пациентов трудоспособного возраста (p=0,03). Уровень ЛПНП через 3 месяца от начала терапии аторвастатином снизился в среднем на 44 % от исходного и колебался от 2,25 до 4,52 ммоль/л (в среднем – 2,8 ммоль/л). Уровень ЛПНП на финальном визите через 9 месяцев колебался от 2,25 до 4,52 ммоль/л, составив в среднем 3,2 ммоль/л (таблица № 2).

	3 месяца#		9 месяцев##	
	Регулярность терапии		Регулярность терапии	
	Да (n=80)	Нет (n=8)	Да (n=74)	Нет (n=10)
Оптимальный уровень ЛПНП	28(35,9)	0(0)*	22(32,4)*	0(0)*
Оптимальный и близкий к оптимальному уровню ЛПНП	56(71,8)	0(0)*	54(79,4)	4(33,3)*
Снижение уровня ЛПНП по сравнению с предыдущим визитом	2(2,6)	0(0)	14(19,4)	0(0)*
Увеличение уровня ЛПНП по сравнению с предыдущим визитом	24(30,8)	4(50,0)	10(13,9)	8(80,0)*

Таблица №2. Регулярность терапии и достижение пациентом целевых значений ЛПНП

Примечание:

* - различия достоверны (p<0.05)

** - имеется статистическая тенденция (p=0.10)

#- у 2 пациентов результат ЛПНП не получен (по лабораторным техническим причинам)

у 2 пациентов результат ЛПНП не получен (по лабораторным техническим причинам)

Тревожно-депрессивные расстройства. Исходно симптомы депрессии выявлялись у 17,7 % (16) пациентов, тревоги – у 24,4 % (11), что значительно меньше, чем в популяции пациентов с ИБС (31,3 % и 43,8 % соответственно). Наиболее достоверно (p=0,05) частота клинически выраженных депрессивных расстройств выше у пациентов постпенсионного возраста. Тревогой достоверно чаще (p=0,01) страдали женщины – в 100 % случаев, в то время как мужчины, включенные в исследование, тревогой не страдали. Субклинической и клинически выраженной тревогой чаще были подвержены пациенты, имеющие 5 и более сопутствующих заболеваний (p=0,0015). Тревога на финальном визите определялась у 39,4 % (26) пациентов, депрессия у 36,3 % (24) пациентов. Не было выявлено достоверных различий в частоте и уровне выраженности тревоги исходно и на финальном визите, а вот частота депрессивных расстройств достоверно возросла (p=0,004).

Уровень субъективного контроля (УСК)

Подавляющее число пациентов 50 человек – (53,3 %) склонны к социальной экстернатности, 35 пациентов (37,7 %) являются интерналами в отношении контроля за

болезнью и здоровьем, а 15 (26,6 %) относятся к фатальным экстерналам. Значительное смещение ЛК к какому-либо полюсу выявилось у 28,8 % (27) пациентов, и в 69,2 % (65) преобладала социальная экстернальность, причем такое значительное смещение чаще встречалось у пациентов пенсионного возраста ($p=,0017$). При смещении ЛК в сторону социальной экстернальности пациенты достоверно реже страдали тревожным расстройством (17 % (14 пациентов) vs 9,76% (8 пациентов), $p=0,014$).

Регулярность приема препарата и приверженность к лечению. Комплаинс на визите 3 месяца составил в среднем 94,7 %, комплаинс ниже 80 имели только 6 пациентов (6,38 %). Комплаинс на последнем визите составил в среднем 93,9 %, причем недостаточный комплаинс был у 4 пациентов (4,25 %).

Взаимосвязь тревожно-депрессивных расстройств и динамики уровня липидов

Обнаружены достоверные взаимосвязи динамики ЛПНП на фоне приема аторвастатина в течение 6 месяцев: пациенты, у которых зафиксировано снижение уровня ЛПНП ближе к целевым значениям, не имели симптомов клинической депрессии в конце исследования. У пациентов, не достигших целевых значений уровня ЛПНП и даже имевших повышение уровня ЛПНП на финальном визите, в 21,2 % (14 пациентов) диагностировалось вновь возникшее депрессивное расстройство, или усугубление имевшегося ($p=0,0005$). Клинический уровень депрессивного расстройства через 9 месяцев приема аторвастатина ассоциировался с нерезким снижением ЛПНП на фоне лечения ($p=0,02$).

Взаимосвязь тревожно-депрессивных расстройств и локуса контроля

Взаимосвязь УСК и динамики тревожно-депрессивных расстройств на фоне приема холестеринснижающего препарата представлена в таблице № 3.

Локус контроля		Динамика тревоги			Динамика депрессии		
		редукция	Стабильный уровень	усугубление	редукция	Стабильный уровень	усугубление
Интерналы	Да	0	31,25 % (20)*	12,5 % (8)	0	31,2 % (20)	12,5 % (8)*
	Нет	15,6 % (10)	25 % (16)	15,6 % (10)	9,4 % (6)	28,3 % (18)	18,85 % (12)
Социальные экстерналы	Да	0	40,6 % (26)*	12,5 % (8)	3,13% (2)	34,4 % (22)	15,6 % (10)
	Нет	15,6 % (10)	15,6 % (10)	15,6 % (10)	6,25% (4)	25 % (16)	15,6 % (10)
Фатальные экстерналы	Да	0	21,8 % (14)*	12,5 % (8)	0	28,3 % (18)	6,25 % (4)*
	Нет	15,6 % (10)	34,4 % (22)	15,6 % (10)	9,4 % (6)	31,2 % (20)	25 % (16)

Примечание:

* - различия достоверны ($p<0.05$).

Таблица №3. Отношение к болезни и динамика тревожно-депрессивного расстройства на фоне длительного приема статина у пациентов с высоким риском развития ИБС

Пациенты с интернальным ЛК на фоне длительного приема аторвастатина реже демонстрировали манифестацию или увеличение выраженности имеющихся депрессивных

расстройств ($p=0,05$). Тревожные расстройства у интерналов в течение исследования оставались на стабильном уровне, либо усугублялись ($p=0,007$). Социальные экстерналы за время наблюдения чаще, чем все остальные, сохраняли уровень тревоги на стабильном уровне, либо у них отмечалась редукция тревожной симптоматики ($p=0,0008$). К концу исследования социальные экстерналы достоверно реже, чем пациенты с иным ЛК, имели депрессивные расстройства, но при этом все пациенты, завершившие исследование с клинически выраженной депрессией, оказались социальными экстерналами ($p=0,0015$). У фатальных экстерналов тревожное расстройство реже, чем у пациентов с другим УСК, оставалось стабильным, но динамика тревоги у фатальных экстерналов отмечалось только в сторону усугубления симптоматики ($p=0,04$). Депрессивное расстройство у фатальных экстерналов также либо оставалось стабильным, либо усугублялось, однако реже, чем у интерналов и социальных экстерналов ($p=0,02$).

Влияние тревожно-депрессивных расстройств на приверженность к лечению и его регулярность

Пациенты, не страдавшие тревогой изначально или имевшие субклинический уровень тревожного расстройства, не прекращали лечение к 3 месяцу исследования, тогда как клинически выраженная тревога ассоциировалась с отказом от продолжения лечения ($p=0,0003$). На регулярность приема и длительную приверженность к лечению аторвастатином исходный уровень тревоги достоверного влияния не оказывал, так же как и исходная выраженность депрессивного расстройства не повлияла на приверженность к лечению и частоту пропусков приема препарата через 3 и 9 месяцев от начала исследования.

Влияние УСК на приверженность к лечению, его регулярность

Интернальный ЛК ассоциировался с менее регулярным приемом холестеринснижающего препарата уже через 3 месяца от начала приема ($p=0,001$) и тенденцией к большему риску досрочного прекращения лечения ($p=0,08$). К финальному визиту (таблица № 4) пациенты, имевшие высокий балл по шкале интернальности, также несколько реже принимали исследуемый препарат регулярно (34,2 % (26 пациентов) vs 60,5 % (46 пациентов), $p=0,01$).

Локус контроля		Регулярность терапии		Продолжение терапии	
		Да (80-120 %)	Нет (>80 %)	Да	Нет
Визит 3 месяца					
Интернальность	да	32,5 % (26)*	7,5 % (6)	39 % (32)**	2,4 % (2)
	нет	60 % (48)	0	58,5 % (48)	0
Социальная экстернальность	да	52,5 % (42)	5 % (4)	56,1 % (46)	2,4 % (2)
	нет	40 % (32)	2,5 % (2)	41,4 % (34)	0
Фатальная экстернальность	да	26,2 % (22)**	0	25,6 % (22)*	2,3 % (2)
	нет	64,3 % (54)	9,5 % (8)	72 % (62)	0
Визит 9 месяца					
Интернальность	да	34,2 % (26)*	5,26 % (4)	36,6 % (30)	4,8 % (4)

	нет	60,53 % (46)	0	56,1 % (46)	2,4 % (2)
Социальная экстернальность	да	52,6 % (40)**	5,26 % (4)	53,6 % (44)	4,8 % (4)
	нет	42,1 % (32)	0	39 % (32)	2,4 % (2)
Фатальная экстернальность	да	26,3 % (20)	2,63 % (2)	25,6 % (22)	2,3 % (2)
	нет	68,4 % (52)	2,63 % (2)	62,8 % (54)	9,3 % (8)

Таблица № 4. Взаимосвязь отношения пациента к своему заболеванию и приверженности к приему статина у пациентов с высоким риском развития ИБС

Примечание:

* $p < 0,05$ – различия достоверны

** $0,05 < p < 0,1$ - имеется статистическая тенденция.

Обсуждение. Пациенты, регулярно принимавшие аторвастатин, чаще достигали целевых значений ЛПНП (таблица № 2). Конечно, такая связь регулярности терапии и ее эффективности закономерна, и это еще раз подчеркивает необходимость аккуратного приема назначенных препаратов. Но помимо легко объяснимых результатов в нашем исследовании были получены и более интересные данные. Мы получили достоверное увеличение депрессивных расстройств через 9 месяцев непрерывного приема аторвастатина, хотя депрессия и тревога, как побочный эффект применения статинов, официально отмечена только для правастатина [2]. Хочется отметить, что нами была отобрана популяция относительно здоровых лиц не случайно, а чтобы свести к минимуму влияние сопутствующей патологии на динамику тревожно-депрессивных расстройств на фоне длительного лечения статином. Интересным представляется тот факт, что у лиц с клинической депрессией в конце исследования динамика снижения ЛПНП была незначительной ($p=0,02$), а усугубление депрессивного расстройства или манифестация депрессии чаще наблюдалась у пациентов, не достигших целевых значений уровня ЛПНП или имевших повышение уровня ЛПНП на финальном визите ($p=0,0005$). Объяснить подобные результаты недостаточной приверженностью к приему статина у пациентов с симптомами депрессии не представляется возможным, поскольку в нашем исследовании наличие депрессивной симптоматики исходно не повлияло на продолжение и регулярность приема статина через 3 и 9 месяцев от начала исследования. Рассматривать симптомы депрессии как реактивные в ответ на информацию о недостижении целевого уровня холестерина пациентами также нельзя, так как анкетирование пациентов происходило до забора крови на анализы.

В соответствии с последними исследованиями показано, что лекарственные средства (статины), снижающие уровень холестерина низкой плотности в крови приводят к развитию тяжелой депрессии и тревожным расстройствам. Как оказалось, вызывают биохимический дисбаланс в структурах головного мозга (в частности, уменьшение связывания специфического лиганда и G- пептида с $\alpha 1$ -серотониновыми рецепторами, хотя количество рецепторов на мембране в общем не уменьшается). Подобный дисбаланс на молекулярном уровне имитирует биохимические расстройства при тревожно-депрессивных состояниях [7]. Выраженность биохимических расстройств медиаторных систем у конкретного пациента трудно прогнозируема в практических условиях и, вполне возможно, как отсутствие аффективных

расстройств на фоне длительного приема статинов, так и клинически выраженные депрессии с суицидальными идеями.

Б. Стрикланд, К. Вэлстоун и Б. Вэлстоун установили: "...интерналы также в большей степени, чем экстерналы предпринимают меры предосторожности, чтобы сохранить или поправить свое здоровье, например, бросают курить, начинают заниматься физическими упражнениями и регулярно показываются врачу" [4,6]. В нашем исследовании пациенты с высоким баллом по шкале интернальности напротив – менее регулярно принимали статины в течение всего исследования и имели тенденцию к досрочному прекращению лечения. Несмотря на, в целом, позитивную психологическую характеристику лиц с внутренним ЛК (адекватная самооценка, отсутствие неоправданной тревоги, последовательное решение поставленных задач), эти пациенты, вероятно, в силу более осознанного подхода к медицинскому решению, способны брать на себя ответственность за соблюдение/несоблюдение рекомендаций, выполняя назначения врача не столь неукоснительно, как неуверенные в себе экстерналы [4].

Выводы. Подтверждено наличие связи депрессивных расстройств и уровня ЛПНП крови. Отмечено увеличение числа депрессивных расстройств на фоне длительного приема аторвастатина, но клиническая депрессия в конце исследования была ассоциирована с незначительным снижением ЛПНП. С нерегулярным приемом статинов в течение всего исследования ассоциировался внутренний локус контроля, а с досрочным прекращением лечения – исходно высокий уровень тревоги.

Литература

1. Кондаков И.М. Экспериментальное исследование структуры и личностного контекста локуса контроля / Кондаков И.М., Нилопец М.Н. // Психологический журнал. – 1995. – Т.13, N 1, С.5-9.
2. Корзун А.И. Сравнительная характеристика ингибиторов ГМГ-КоА-редуктазы (статинов). Аналитический обзор (часть 2) / Корзун А.И., Кириллова М.В. // [Электронный ресурс]. – URL: <http://www.cardiosite.ru/articles/article.aspx?articleid=1750> (дата обращения 1.11.11).
3. Липовецкий Б.М. Клиническая липидология. – СПб.: Наука, 2000. – 119 с.
4. Майерс Д. Социальная психология: Интенсивный курс: Пер. с англ./ Д. Майерс. – 4-е междунар. изд. – СПб.; М.: Прайм-Еврознак; Олма-Пресс, 2004. – 510 с.
5. Смулевич А.Б. Психокardiология / А.Б. Смулевич, А.Л. Сыркин, М.Ю. Дробижев, С.В. Иванов. – М.: ООО "Медицинское информационное агенство", 2005. – 784 с.
6. Хелл Л., Зиглер Д. Теории личности. – 3-е изд. – СПб.: Питер, 2009. – 607 с.
7. Shrivastava, Sandeep. Chronic cholesterol depletion using statin impairs the function and dynamics of human serotonin_{1A} receptors. / Shrivastava, Sandeep Pucadyil, Thomas J. ; Paila, Yamuna Devi ; Ganguly, Sourav ; Chattopadhyay, Amitabha. // Biochemistry. – 2010. – Vol. 26, № 49. – P. 5426-5435.
8. S L Brown. Low cholesterol concentrations and severe depressive symptoms in elderly people. /S L Brown, M E Salive, T B Harris, E M Simonsick, J M Guarlnik, F J Kohout // BMJ. – 1994. № 308. – P.1328-1332.
9. Young-Xu Y. Long-term statin use and psychological well-being./Young-Xu Y; Chan KA; Liao JK; Ravid S; Blatt CM.//J Am Coll Cardiol. – 2003. – Vol. 4, № 42. – P. 690-697.

10. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale // ACTA Psychiatrica Scandinavica. – 1983. – №67. – P. 361-370.

Рецензенты:

Лямина Н.П., д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе ФГБУ «Саратовский научно-исследовательский институт кардиологии» Минздравсоцразвития России, г. Саратов.

Олейников В.Э., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой терапии медицинского института Пензенского государственного университета, Россия, г. Пенза.