

## ВЛИЯНИЕ ТЕРАПИИ НА МАРКЕРЫ СУБКЛИНИЧЕСКОГО ВОСПАЛЕНИЯ И РИГИДНОСТЬ СОСУДИСТОГО РУСЛА У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Князева Л.А., Шишова А.С., Горяйнов И.И.

*ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет Минздрава России», Курск, Россия (305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3), e-mail: kafedra\_n1@bk.ru*

---

В данной статье представлены результаты исследования сывороточного содержания ИЛ-6, рИЛ-6, вч С-реактивного белка (вч СРБ), трансформирующего фактора роста- $\beta_1$  (ТФР- $\beta_1$ ), лептина и параметров жесткости сосудистого русла у 118 больных артериальной гипертензией (АГ) на фоне метаболического синдрома (МС). Установлено, что сочетание АГ и МС характеризуется более высокой активностью субклинического воспаления и гиперлептинемией, большей жесткостью артериального русла в сравнении с показателями у больных АГ. Определены достоверные корреляционные связи между показателями иммунного статуса, уровнем лептина и параметрами ремоделирования сосудистого русла у больных АГ с МС. Выявлено, что телмисартан наряду с антигипертензивной активностью обладает корригирующим влиянием на показатели иммунного статуса и патологическую ригидность сосудистого русла у больных АГ с МС.

---

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, про- и противовоспалительные цитокины, лептин, жесткость артериального русла, телмисартан.

## IMPACT OF TREATMENT ON SUBCLINICAL INFLAMMATION MARKERS AND VASCULATURE RIGIDITY IN PATIENTS WITH ARTERIAL HYPERTENSION WITH METABOLIC SYNDROME

Knyazeva L.A., Shishova A.S., Goryainov I.I.

*GBOU VPO "Kursk State Medical University of Ministry of Health and Social Development of Russia" Kursk, Russia (305041, Kursk, K. Marx street, 3), e-mail: kafedra\_n1@bk.ru*

---

This article contains the results of research of serum levels of IL-6, sIL-6r, highly sensitive C-reactive protein (hsCRP), transforming growth factor- $\beta_1$  (TGF- $\beta_1$ ), leptin, as well as vasculature rigidity parameters in 118 patients with arterial hypertension (AH) and metabolic syndrome (MS). It was found out that the combination of AH and MS is accompanied by the higher activity of subclinical inflammation, hyperleptinemia and more prominent vasculature rigidity when compared to patients with AH. Significant correlation relationships were determined between immune status parameters, leptin level and vasculature remodeling parameters in patients with AH and MS. It was determined that telmisartan, apart from its antihypertensive activity, has a corrective impact on immune status parameters and pathological vasculature rigidity in patients with AH and MS.

---

Key words: arterial hypertension, metabolic syndrome, pro- and anti-inflammatory cytokines, leptin, vasculature rigidity, telmisartan.

Артериальная гипертония является одной из наиболее актуальных проблем современной медицины в связи с широкой распространенностью и решающим вкладом в показатели сердечно-сосудистых осложнений и летальности. В России распространенность артериальной гипертензии превышает 40% [7]. Следует отметить неуклонный рост числа больных АГ с ожирением [3]. Частое сочетание висцерального ожирения, нарушений углеводного, липидного обмена, АГ и наличие тесной патогенетической связи между ними послужило основанием для выделения их в самостоятельный синдром, получивший название

метаболический синдром, распространенность которого составляет около 20%. МС рассматривается в качестве ведущего фактора риска развития сердечно-сосудистых осложнений [3]. Надо отметить, что механизмы, посредством которых МС увеличивает сердечно-сосудистые риски, понятны лишь отчасти. В развитии этих осложнений, наряду с хорошо известными традиционными факторами сердечно-сосудистого риска, важное значение отводится так называемым новым факторам, среди которых особенное место отводится провоспалительным медиаторам, таким как цитокины, молекулы межклеточной адгезии *SVCAM-1*, *C*-реактивный белок, которые позиционируются в качестве маркеров атеросклеротического риска. Важное значение в этом процессе отводится лептину – адипоцитокину, который не только участвует в регулировании обмена липидов и углеводов, но и, как предполагается, оказывает влияние на функциональное состояние эндотелия сосудистой стенки, процессы воспаления, тромбообразования [8; 9]. Поэтому внимание исследователей в последние годы привлекает изучение активности иммунного воспаления, ее роли в прогрессировании сердечно-сосудистых заболеваний, что особенно актуально с позиций потенциальной обратимости данных изменений под влиянием терапии. Активно исследуемым направлением патогенеза сердечно-сосудистой патологии является изучение упруго-эластических свойств сосудистого русла, повышение жесткости которого рассматривается в качестве независимого фактора сердечно-сосудистого риска [2]. Эти положения определяют актуальность и научно-практическую значимость изучения иммунных и неиммунных механизмов патологической ригидности артериального русла при АГ на фоне МС, что особенно важно не только с позиций определения индивидуального прогноза, но и в качестве мишени для терапевтической коррекции. Поэтому представляется перспективным изучение свойств антигипертензивных препаратов влиять на жесткость сосудистой стенки при сочетании АГ с МС.

В связи с вышеизложенным **целью работы** явилось изучение роли активности субклинического воспаления, лептинемии в прогрессировании жесткости сосудистого русла и возможности их коррекции телмисартаном у больных артериальной гипертензией на фоне метаболического синдрома.

**Материалы и методы.** Обследовано 142 больных АГ 2 ст. в возрасте от 35 до 50 лет, средний возраст которых составил  $42,1 \pm 6,2$  года, из них 90 мужчин (63,4%) и 52 женщины (37,6%), у 118 больных определен МС (83,6%). Критериями включения служили: артериальная гипертензия I и II степени по классификации ВНОК (2010 г.); наличие признаков метаболического синдрома по критериям Adult Treatment Panel III (АТР III) [12]; информированное согласие пациентов. Больные исключались из исследования при наличии: вторичной артериальной гипертензии, сердечно-сосудистых событий в анамнезе, аритмий,

сахарного диабета, хронической почечной недостаточности. Группу контроля составили 24 клинически здоровых человека, группу сравнения 24 больных АГ без МС, сопоставимых по полу, возрасту, тяжести и длительности АГ с основной группой обследованных. Уровень лептина, ИЛ-6, ФНО- $\alpha$ , растворимых рецепторов к ИЛ-6 (рИЛ-6р), ТФР- $\beta_1$  исследовали методом иммуноферментного анализа. Концентрацию вч СРБ оценивали высокочувствительным иммуноферментным методом (F. Hoffman-La Roche, Австрия).

Упруго-эластические свойства сосудистой стенки оценивали с помощью суточного монитора артериального давления (АД) компании «Петр Телегин» (Россия) и программного комплекса VPLab. Базисная терапия больных включала комбинацию гипохолестериновой диеты с приемом симвастатина 20 мг/сутки, в качестве антигипертензивной терапии АГ с МС был назначен телмисартан 80 мг (1 таблетка) в сутки. Статистический анализ проводился с использованием программы Statistica 8,0 for Windows. Применялись параметрические и непараметрические методы описательной статистики.

**Результаты и обсуждение.** При оценке показателей жесткости сосудов у больных АГ в сочетании с МС определено достоверное снижение времени распространения пульсовой волны (РТТ) на  $30,5 \pm 0,4\%$  ( $p < 0,05$ ) в сравнении с контролем ( $164,8 \pm 4,8$  м/с) и на  $-16,7 \pm 0,4\%$  ( $p < 0,05$ ) по сравнению с пациентами АГ без МС. Максимальная скорость нарастания АД ( $dP/dt$ ) $_{max}$  была снижена в  $2,1 \pm 0,2$  раза ( $p < 0,05$ ) у больных АГ с МС по сравнению с контролем и в  $-1,3 \pm 0,1$  ( $p < 0,05$ ) в сравнении с показателем у больных АГ без признаков МС. Индекс ригидности (ASI) у пациентов АГ с МС на  $28,2 \pm 0,6\%$  ( $p < 0,05$ ) превышал контрольные значения и на  $13,4 \pm 0,2\%$  ( $p < 0,05$ ) – показатель у больных АГ; индекс аугментации (AIx) – у пациентов АГ и МС был выше показателя в группе контроля в  $3,4 \pm 0,4$  ( $p < 0,05$ ) раза и в  $1,6 \pm 0,2$  ( $p < 0,05$ ) раза превышал аналогичный показатель в группе сравнения. Известно, что повышение скорости пульсовой волны отражает увеличение жесткости и патологическое ремоделирование сосудистой стенки, а также связанное с ними нарастание риска сердечно-сосудистых осложнений [2]. У больных АГ с МС выявлено, что скорость распространения пульсовой волны (СРПВ) превышала значения контроля ( $137,8 \pm 2,3$  м/с) на  $25,3 \pm 0,6\%$  ( $p < 0,05$ ), и на  $12,2 \pm 1,2\%$  ( $p < 0,05$ ) – показатель в группе сравнения (у больных АГ без МС).

Для оценки процессов ремоделирования сосудистого русла проведено изучение структурно-функциональных свойств общих сонных артерий (ОСА) у больных АГ с МС. Анализ полученных данных показал, что толщина КИМ у больных АГ превышала показатель ( $0,72 \pm 0,1$  мм) в контрольной группе в  $1,2 \pm 0,2$  ( $p < 0,05$ ) раза, но при этом была в  $1,3 \pm 0,1$  ( $p < 0,05$ ) раза меньше данной величины у больных АГ в сочетании с МС ( $1,2 \pm 0,2$  мм). Диаметр ОСА у больных АГ с МС был выше контроля в  $1,2 \pm 0,3$  ( $p > 0,05$ ) и в  $1,1 \pm 0,1$  ( $p < 0,05$ )

раза превышал показатель у больных АГ ( $6,2\pm 0,1$  мм). Полученные результаты свидетельствуют о наличии более выраженных структурных изменений ОСА при сочетании АГ с МС.

Следует отметить, что важными факторами, потенцирующими развитие АГ при ожирении, являются гиперинсулинемия и гиперлептинемия [8]. Адипоциты висцерального жира синтезируют гормоны и биологически активные вещества, способные повышать артериальное давление, такие как лептин, свободные жирные кислоты, ангиотензиноген и т.д. Лептин приводит к повышению активности симпатической нервной системы и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [9]. Проведенные исследования показали, что у больных АГ сывороточная концентрация лептина составила  $16,2\pm 4,3$  нг/мл и была достоверно выше контроля ( $3,7\pm 0,5$  нг/мл). У больных АГ с МС уровень лептина в среднем в  $7,8\pm 1,3$  раза ( $p<0,01$ ) превышал значения контрольной группы и в  $1,8\pm 0,2$  раза ( $p<0,05$ ) – показатель больных АГ без МС. Известно, что лептин оказывает и плеiotропные эффекты, действуя через семейство I класса цитокиновых рецепторов, включающих рецептор для ИЛ-6, и по структуре гомологичен с ФНО- $\alpha$  и ИЛ-6 и другими семействами цитокинов, вследствие чего считается цитокиноподобной субстанцией [8].

В ряде исследований выявлена прямая корреляционная зависимость между уровнем ИЛ-6 и утренним подъемом АД при АГ. Артериальная гипертензия, в свою очередь, выполняет функцию запускающего и модулирующего механизма по отношению к целому ряду патологических изменений системы кровообращения, определяющих сроки жизни пациентов: атеросклероз, ишемия и склеротические изменения в органах, развитие цереброваскулярной и сердечной недостаточности [3].

Определение исходного уровня ИЛ-6 установило достоверное его повышение в  $3,2\pm 1,2$  раза ( $p<0,05$ ) у больных артериальной гипертензией в сравнении с группой контроля ( $12,4\pm 2,6$  пг/мл). При этом выявлены различия в содержании ИЛ-6 в сравниваемых группах больных АГ. Наибольший уровень ИЛ-6, составивший  $122,6\pm 12,3$  пг/мл ( $p<0,05$ ), имел место у больных АГ с МС. ИЛ-6 является основным цитокином, стимулирующим выработку в гепатоцитах вторичных участников воспаления – белков острой фазы: С-реактивного белка (СРБ), амилоида А и др. Указанные факторы запускают каскад локальных и системных воспалительных реакций в эндотелии сосудов [6]. Увеличение содержания ИЛ-6 в стенках артерий коррелирует с маркерами эндотелиальной дисфункции и признаками инсулинорезистентности, что ассоциируется с повышенным риском поражения сосудистого русла, прогрессированием атеросклероза. Важным свойством ИЛ-6 является повышение прокоагулянтной активности крови, способствующей развитию кардиоваскулярных осложнений. Поэтому ИЛ-6 рассматривается многими авторами как фактор повреждения

эндотелия сосудов, индуцирующий эндотелиальную дисфункцию, обуславливающую патологическую ригидность сосудов [1; 6]. Учитывая, что полноценный иммунный ответ на действие ИЛ-6 возможен только при соответствующем увеличении числа рецепторов к этому цитокину, важным представляется определение уровня рИЛ-6р в сыворотке крови больных АГ с МС. Результаты исследования выявили повышенное содержание рИЛ-6р во всех анализируемых группах больных. Максимальный уровень рИЛ-6р определен в сыворотке крови больных АГ на фоне МС ( $1563,3 \pm 20,1$  мг/л), который в  $1,6 \pm 0,2$  раза ( $p < 0,05$ ) превышал значение контрольной группы ( $1002,1 \pm 0,7$  мг/л) и в  $1,2 \pm 0,4$  раза ( $p < 0,05$ ) показатель у больных АГ без МС ( $1256,3 \pm 18,4$  мг/л). Растворимый рецептор ИЛ-6 обеспечивает передачу сигнала многих цитокинов, также лептина. Следует отметить, что моноциты активно экспрессируют рецепторы ИЛ-6 [11].

Проведенная оценка сывороточной концентрации вч СРБ показала ее увеличение во всех группах больных АГ; более высокий уровень вч СРБ  $11,2 \pm 1,2$  мг/л ( $p < 0,05$ ) определен у больных АГ с МС, который в  $2,3 \pm 0,4$  раза ( $p < 0,05$ ) превышал контрольный и в  $1,5 \pm 0,3$  ( $p < 0,05$ ) раза – показатель при АГ без МС. Следует подчеркнуть, что вч СРБ экспрессируется эндотелием при воспалении, стимулирует моноциты крови к выделению ФНО- $\alpha$ , ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, также стимулирует представление эндотелиальными клетками молекул адгезии, что вносит существенный вклад в активацию воспаления и повышение жесткости артериального русла [10].

Известно, что ТФР- $\beta_1$  является мощным регулятором иммунного ответа в сосудистой стенке, определяющим участие лейкоцитов и эндотелиальных клеток в воспалительных реакциях, процессах ремоделирования кардиоваскулярного русла [1]. Определено достоверное повышение сывороточной концентрации ТФР- $\beta_1$  при АГ ( $58,6 \pm 3,6$  пг/мл) в сравнении с группой контроля ( $41,2 \pm 5,4$  пг/мл).

При наличии у больных АГ метаболического синдрома имело место более высокое содержание ТФР- $\beta_1$  ( $123,5 \pm 10,6$  пг/мл,  $p < 0,05$ ). При этом надо отметить, что одним из индукторов синтеза ТФР- $\beta_1$  эндотелиальными клетками является лептин, и его уровень в плазме крови коррелирует с концентрацией ТФР- $\beta_1$  у пациентов с артериальной гипертензией [8]. Это нашло подтверждение и в нашей работе, установлена прямая корреляционная связь между уровнем ТФР- $\beta_1$  и лептина в сыворотке крови больных АГ с МС ( $r = 0,61$ ,  $p < 0,05$ ).

Результаты исследований показали наличие достоверных положительных корреляционных взаимосвязей между уровнем лептина у больных АГ с МС и содержанием в сыворотке крови ИЛ-6, р ИЛ-6р, вч СРБ ( $r = 0,52$ ,  $p < 0,05$ ;  $r = 0,58$ ,  $p < 0,05$ ;  $r = 0,49$ ,  $p < 0,05$  соответственно). Проведение многофакторного корреляционного анализа показало наличие

прямых корреляционных связей между СРПВ и уровнем лептина, ТФР- $\beta$ 1 ( $r=0,56$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,51$ ,  $p<0,05$ ); между СРПВ и сывороточной концентрацией ИЛ-6, рИЛ-6р ( $r=0,49$ ,  $p<0,01$ ;  $r=0,47$ ,  $p<0,05$  соответственно). Обратная зависимость определена между РТТ и уровнем лептина, ТФР- $\beta$ 1 ( $r= -0,48$ ,  $p<0,05$ ;  $r= -0,51$ ,  $p<0,05$ ). Достоверные положительные взаимосвязи выявлены между уровнем лептина и индексом ASI ( $r=0,52$ ,  $p<0,05$ ). Установлены прямые взаимосвязи между ИЛ-6 и индексами AIx и ASI ( $r=0,52$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,49$ ,  $p<0,05$  соответственно); рИЛ-6р и индексами ASI и AIx ( $r=0,47$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,46$ ,  $p<0,05$ ); вч СРБ и СРПВ ( $r=0,59$ ,  $p<0,05$ ), а также между диаметром ОСА и СРПВ, индексами ASI и AIx ( $r=0,52$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,54$ ,  $p<0,05$ ;  $r=0,56$ ,  $p<0,05$  соответственно), толщиной КИМ и СРПВ ( $r=0,62$ ,  $p<0,05$ ).

Гиперлептинемия и провоспалительные цитокины инициируют процессы воспаления в сосудистой стенке, приводящие к усугублению повреждения эндотелия, следствием чего является гиперпродукция эндотелина-1, ангиотензина II, обуславливающие повышение АД и прогрессирование ремоделирования сосудистого русла [8].

Результаты исследований показали, что на фоне проводимой терапии телмисартаном в дозе 80 мг/сут. достигнут положительный клинический эффект: у 83,7% больных АГ с ожирением достигнута нормализация уровня АД, у 16,3% – снижение АД не менее чем на 15% от исходного уровня. Оценка показателей иммунного статуса у больных АГ с МС после 6 месяцев терапии телмисартаном выявила снижение уровня ИЛ-6 в  $1,6\pm 0,2$  раза ( $p<0,05$ ), рИЛ-6р в  $1,4\pm 0,3$  раза ( $p<0,05$ ) по сравнению с исходным. Снижение содержания после лечения ТФР- $\beta$ 1 и вч СРБ составило  $20,5\pm 1,2\%$  ( $p<0,05$ ) и  $38,5\pm 1,3\%$  ( $p<0,05$ ) соответственно, также установлено уменьшение в  $1,3\pm 0,2$  раза ( $p<0,05$ ) уровня лептина.

Изучение параметров жесткости сосудистой стенки после терапии телмисартаном показало достоверное увеличение РТТ на  $10,2\pm 0,2\%$ ; уменьшение индекса аугментации в  $1,2\pm 0,2$  раза ( $p<0,05$ ), индекса ригидности на  $15,2\pm 0,4\%$  ( $p<0,05$ ); снижение СРПВ составило  $8,2\pm 1,2\%$  ( $p<0,05$ ) по сравнению с исходными величинами, эти изменения свидетельствуют об улучшении структурно-функциональных свойств сосудистого русла и уменьшении риска развития сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ с МС.

Определение структурно-функциональных показателей ОСА у больных АГ с МС после лечения телмисартаном выявило снижение диаметра ОСА на  $8,8\pm 0,2\%$  ( $p<0,05$ ) и толщины КИМ на  $11,7\pm 0,2\%$  ( $p<0,05$ ).

Таким образом, полученные данные показали, что наряду с клинической эффективностью, телмисартан обладает противовоспалительным (уменьшение уровня вч СРБ, ИЛ-6, рИЛ-6р) действием, уменьшает уровень гиперлептинемии. Достигнутые изменения базируются на основных механизмах действия препарата, включающих, прежде

всего, снижение продукции ангиотензина II, обладающего свойством индуцировать экспрессию провоспалительных цитокинов, молекул адгезии клетками эндотелия, увеличивать продукцию эндотелина-1, препятствовать созреванию преадипоцитов. Блокатор рецепторов ангиотензина II – телмисартан, действуя через блокаду активности ангиотензина II, устраняет патологическую вазоконстрикцию, подавляет клеточный рост и пролиферацию миокарда и гладкомышечных клеток сосудов, ослабляет симпатическую активацию. Кроме того, активация PPAR- $\gamma$  рецепторов под влиянием препарата способствует снижению инсулинрезистентности, оказывает положительное влияние на углеводный, липидный обмен, функцию эндотелия [3–5]. Указанные механизмы лежат в основе достижения противовоспалительного, вазопротективного эффектов у больных АГ с МС на фоне терапии телмисартаном.

### **Выводы**

1. Нарушения упруго-эластических свойств артериального русла у больных артериальной гипертензией в сочетании с метаболическим синдромом коррелируют с увеличением в сыворотке крови ИЛ-6, р ИЛ-6р, вч СРБ, ТФР- $\beta_1$  и гиперлептинемией.

2. Применение телмисартана наряду с антигипертензивным действием оказывает корригирующее влияние на показатели субклинического воспаления и параметры ремоделирования сосудистого русла у больных АГ с МС.

### **Список литературы**

1. Кетлинский С.А. Цитокины / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб., 2008. – 552 с.
2. Лукьянов М.М. Жесткость артериальной стенки как фактор сердечно-сосудистого риска / М.М. Лукьянов, С.А. Бойцов // Сердце. – Т. 9. – № 3 (53). – 2010. – С. 156-160.
3. Мычка В.Б. Значение эффективной блокады ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с помощью прямого ингибирования ренина у пациентов с артериальной гипертензией и избыточной массой тела / В.Б. Мычка [и др.] // Consilium medicum. – Т. 12. – № 1. – С. 28-33.
4. Олейников В.Э. Влияние ингибитора АПФ спираприла на структурно-функциональные свойства сосудистой стенки при метаболическом синдроме и эссенциальной гипертензии / В.Э. Олейников [и др.] // Рос. кард. журнал. – 2006. – № 2 (58). – С. 17-27.
5. Плейотропные эффекты блокатора рецепторов ангиотензина II телмисартана у больных артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением / Е.А. Баженова, А.В. Березина, Т.Л. Каронова и др. // Акт. вопр. болезней сердца и сосудов. – 2010. – № 4. – С. 50-64.

6. Серебренников С.Н. Роль цитокинов в воспалительном процессе / С.Н. Серебренников, И.Ж. Семинский // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – № 8. – С. 5-9.
7. Результаты фармакоэпидемиологического исследования артериальной гипертензии. ПИФАГОР / М.В. Леонова, Д.Ю. Белоусов, Л.Л. Штейкберг и др. // Системные гипертензии. – 2010. – № 1. – С. 8-15.
8. Чубенко Е.А. Значение лептина в формировании метаболического синдрома / Е.А. Чубенко [и др.] // Проблемы женского здоровья. – 2010. – Т. 5. – № 1. – С. 45-60.
9. Plasma leptin and the risk of cardiovascular disease in the west of Scotland coronary prevention study (WOSCOPS) / A.M. Wailace, A.D. Mc Mahon, C.J. Packard et al. // Circulation. – 2011. – № 104. – P. 3052-3060.
10. The relationship between high-sensitive C-reactive protein and pulse wave velocity in healthy Japanese men / H. Jomiayama, T. Arai, Y. Koji et al. // Atherosclerosis. – 2004. – Vol. 174, № 2. – P. 373-377.
11. Oktem S. Levels of IL-6 its soluble reception (sIL-6R) in familial Mediterranean fever first degree relatives / S. Oktem, T.U. Yavuzsen, B. Seng  $\beta_1$  // Clin. – Exp. Rheumatol. – 2004. – V. 22. – P. 34-36.

#### **Рецензенты**

Никитин А.В., д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней ГБОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия имени Н.Н. Бурденко» Минздравсоцразвития России, г. Воронеж.

Вишневыи В.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой внутренних болезней медицинского института ФГБОУ ВПО «Орловский государственный университет» Минобрнауки России, г. Орел.