

## **ФОРМИРОВАНИЕ ТРОМБОЦИТАРНЫХ НАРУШЕНИЙ У КРЫС В МОДЕЛИ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОГО СОЗДАНИЯ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТОНИИ И ДИСЛИПИДЕМИИ**

**Скорятина И.А., Медведев И.Н.**

*Курский институт социального образования (филиал) РГСУ, Курск, Россия, e-mail: ilmedv1@yandex.ru*

**Цель:** оценить динамику патологических проявлений в плазме и тромбоцитах крыс в условиях экспериментального последовательного формирования артериальной гипертонии и дислипидемии. В исследование включено 68 крыс-самцов линии Вистар в возрасте 2,5–3 месяцев. Из них 33 животных составили группу контроля. 35 крыс, которым последовательно формировали артериальную гипертонию, а затем дислипидемию, составили экспериментальную группу. Крысы экспериментальной группы в ходе создания у них обоих видов патологии были обследованы 5 раз. У экспериментальных и контрольных крыс применены биохимические, гематологические и статистические методы исследования. При последовательном формировании артериальной гипертонии и дислипидемии у крыс выявлено постепенное усиление процессов перекисного окисления липидов в плазме, понижение количества тромбоцитов-дискоцитов и нарастание числа их агрегатов. При развитии у крыс артериальной гипертонии и дислипидемии найдено постепенное усиление перекисидации липидов в тромбоцитах и повышение их агрегации. У контрольных крыс отмечен стабильно нормальный уровень учитываемых биохимических и гематологических характеристик.

**Ключевые слова:** модель артериальной гипертонии и дислипидемии, крысы, тромбоциты, агрегация, поверхностная геометрия

## **DYNAMICS OF PATHOLOGICAL MANIFESTATIONS IN PLASMA AND ERYTHROCYTES RATS MODELS OF THE SERIES HYPERTENSION AND DYSLIPIDEMIA**

**Skoryatina I.A., Medvedev I.N.**

*Kursk Institute of social education (branch of the institute RSSU (Russian State Social University)), Kursk, Russia, e-mail: ilmedv1@yandex.ru*

**Objective:** To assess the dynamics of pathological manifestations in plasma and platelets of rats in experimental sequential formation of arterial hypertension and dyslipidemia. The study included 68 male rats Wistar aged 2.5-3 months. Of these, 33 animals have made the control group. 35 rats after sequential formation of their hypertension, dyslipidemia, and then made the experimental group. Rats in the experimental group during the creation of both of them types of pathology were examined 5 times. In experimental and control rats used biochemical, hematological and statistical methods. The sequential formation of arterial hypertension and dyslipidemia in rats showed a gradual increase in lipid peroxidation in plasma, platelet count decrease, discocytes and increase in the number of units. With the development of the rat arterial hypertension and dyslipidemia found a gradual increase in lipid peroxidation in platelets and increase their aggregation. In control rats observed consistently normal level accounted for biochemical and haematological characteristics.

**Keywords:** model of arterial hypertension, and dyslipidemia, platelets, aggregation, surface geometry

В настоящее время медицина уделяет большое внимание изучению ранних этапов развития различной патологии и начальных механизмов ее реализации [10]. Весьма большой интерес проявляется исследователями к функциональным и реологическим особенностям различных форменных элементов крови [4, 5], особенно к основе системы гемостаза – тромбоцитам – при различных заболеваниях, в том числе при весьма распространенных в настоящее время сердечно-сосудистых и обменных заболеваниях. Среди них во всем цивилизованном мире одну из лидирующих позиций занимает артериальная гипертония

(АГ), приводящая к широкой инвалидизации населения и вносящая существенный вклад в показатели смертности у лиц трудоспособного возраста. В цивилизованных странах на фоне АГ нередко развивается дислипидемия, что весьма негативно сказывается на общем прогнозе. Было замечено, что при развернутой клинической картине АГ, особенно отягощенной обменными нарушениями, отмечаются высокая активность тромбоцитов [9] и ослабление сосудистого контроля над ними, что существенно активирует гемостаз, снижает эффективность микроциркуляции и интенсивность обмена веществ во всех тканях [6, 7]. Вместе с тем состояние гемостатических характеристик тромбоцитов на самых ранних этапах развития АГ в сочетании с дислипидемией изучено весьма недостаточно.

Большая трудность патофизиологии связана с тем, чтобы проследить наиболее ранние этапы возникновения гемостатических нарушений тромбоцитов на человеке ввиду частого выпадения из поля зрения клиницистов лиц с первыми признаками АГ и возникающей на ее фоне дислипидемии. Это диктует потребность проведения экспериментальных исследований на лабораторных животных с моделированием у них АГ, а затем дислипидемии. В этой связи поставлена цель: оценить динамику патологических проявлений в плазме и тромбоцитах крыс в условиях экспериментального последовательного формирования артериальной гипертензии и дислипидемии.

#### **Методика исследования**

В исследование включено 68 крыс-самцов линии Вистар в возрасте 2,5–3 месяцев, полученных от здоровых самок первым-вторым пометом. Из них 33 животных получали комбикорм производства «Лабораторкорм» (Россия) в полном объеме, не подверглись воздействиям и составили группу контроля. Они были обследованы двукратно: в исходе и в возрасте 4–4,5 месяцев, т.е. одновременно с окончанием наблюдения за экспериментальными крысами. Ввиду отсутствия статистически значимых различий между результатами обоих обследований полученные данные представлены одной цифрой – их средней арифметической. У 35 крыс была сформирована артериальная гипертензия путем назначения им на 2 недели кардиовасонефропатогенной полусинтетической диеты, обогащенной холестерином, нагруженной солями двузамещенного фосфорнокислого водного натрия и дефицитной по калию и магнию на фоне ежедневного внутримышечного введения суспензии гидрокортизона ацетата 1,5 мг на 100 г массы тела животного при замене воды для питья на 1%-ный раствор поваренной соли и холодовым воздействием на животных в конце данного 2-недельного воздействия – 4°C в течение 4 ч [1]. Спустя 3 суток после формирования АГ эти крысы помещались в тесные клетки по 1 особи на 30 суток и начинали получать высококалорийную диету, состоящую из комбикорма (47%), сладкого сгущенного

молока (44%), растительного масла (8%) и растительного крахмала (1%), что обеспечило следующий состав их рациона: жиры 29,6%, протеины 14,8%, углеводы 55,6% [3].

Экспериментальные крысы обследовались пятикратно – в исходе, в конце формирования АГ, спустя 3 суток после моделирования АГ (в начале дополнительного формирования дислипидемии), через 15 суток дополнительного формирования дислипидемии и в конце ее экспериментального создания.

Измерения артериального давления (АД) у животных выполнялись неинвазивно на приборе MLU/4с501 методом наложения хвостовой манжеты (MedLab, Китай). Уровень перекисного окисления липидов (ПОЛ) в плазме животных выявляли по количеству содержащихся в ней тиобарбитуровая кислота (ТБК)-активных продуктов набором «Агат-Мед» и по содержанию ацилгидроперекисей (АГП) с учетом уровня антиокислительной активности (АОА) жидкой части крови [2]. В тромбоцитах определялись концентрации малонового диальдегида (МДА) и АГП, а также активность каталазы и супероксиддисмутазы (СОД) [2]. В тромбоцитах энзиматически был оценен уровень холестерина (ХС) набором «Виталдиагностикум» (Россия) и выяснена концентрация общих фосфолипидов (ОФЛ) по содержанию фосфора с расчетом соотношения ХС/ОФЛ.

Активность тромбоцитарного гемостаза оценивали по ряду параметров. Подсчитывали количество тромбоцитов в крови в камере Горяева. Агрегационная активность тромбоцитов исследовалась визуальным микрометодом с использованием в качестве индукторов АДФ ( $0,5 \times 10^{-4}$  М), коллагена (разведение 1:2 основной суспензии), тромбина (0,125 ед/мл), ристомицина (0,8 мг/мл), адреналина ( $5,0 \times 10^{-6}$  М) и перекиси водорода ( $7,3 \times 10^{-3}$  М) со стандартизированным количеством тромбоцитов в исследуемой плазме  $200 \times 10^9$  тр. [8].

Морфологию внутрисосудистой активности тромбоцитов определяли с использованием фазово-контрастного микроскопа [8]. Результаты обработаны t-критерием Стьюдента.

### **Результаты исследования**

У экспериментальных крыс после формирования АГ отмечено стабильное повышение уровней систолического и диастолического АД. Это сохранялось у крыс и на фоне развития дислипидемии до конца наблюдения (табл.).

У крыс с АГ отмечено повышение в плазме количества АГП и ТБК-активных продуктов. При развитии у этих животных дислипидемии концентрации АГП и ТБК-продуктов в плазме дополнительно увеличивались, существенно превышая цифры контроля. Выявленное усиление ПОЛ при последовательном моделировании у крыс АГ и дислипидемии оказалось возможно вследствие постепенного ослабления у них АОА плазмы суммарно на 43,8% (табл.).

При формировании АГ в тромбоцитах крыс количество холестерина несколько повышалось, тогда как содержание в их мембранах ОФЛ оставалась на данном этапе пока стабильно при следующем повышении одного и снижении второго в ходе развития дислипидемии, приводя в конечном счете к увеличению градиента ХС/ОФЛ на 25,9%.

В ходе формирования АГ в тромбоцитах крыс активировалась ПОЛ за счет ослабления активности их антиоксидантной защиты. Данные изменения достоверно усиливались в ходе последующего развития дислипидемии, обеспечивая суммарный рост АГП и МДА в тромбоцитах на 36,8% и 54,3% соответственно. Выявленные изменения активности ПОЛ в тромбоцитах у модельных животных при формировании у них АГ и дислипидемии оказались возможны в результате суммарной депрессии их каталазы и супероксиддисмутазы на 27,2% и 13,0% соответственно (табл.).

При формировании АГ, а затем дислипидемии в крови у крыс количество тромбоцитов оставалось неизменным. Создание модели двойной патологии вызывало у наблюдаемых животных сокращение времени развития АГ со всеми индукторами (табл.). Так, к концу реализации модели время АГ в ответ на действие коллагена сократилось на 33,8%, АГ с АДФ на 41,6% с ристомицином на 36,8%, с  $H_2O_2$  на 35,4%, с тромбином на 32,1%, с адреналином на 24,6%.

Уже при развитии АГ у крыс достигнуто снижение количества дискоцитов в крови на 6,2%, что углубилось на фоне дальнейшего формирования дислипидемии на 7,4%. Это сочеталось за весь срок наблюдения с постепенным повышением суммы активированных тромбоцитов на 75,7% за счет плавного нарастания всех их разновидностей (диско-эхиноцитов, сфероцитов, сферо-эхиноцитов и биполярных форм). Число свободно циркулирующих в крови малых, а также средних и больших тромбоцитарных агрегатов в ходе моделирования двойной патологии постепенно нарастало в 2,8 раза и в 10,3 раза соответственно (табл.).

### **Обсуждение**

В ходе последовательного развития у крыс АГ, а затем дислипидемии отмечено весьма свойственное для человека [10] ослабление антиоксидантного потенциала плазмы, что приводит к постепенному повышению в ней количества АГП и ТБК-активных соединений и ухудшению метаболизма в тканях. Кроме того, активация процессов ПОЛ в плазме неизбежно вызывала альтерацию поверхностных структур форменных элементов крови [6], в том числе наиболее гемостатически значимой их популяции — тромбоцитов, что весьма негативно сказывалось на их функциях.

Формирующиеся в эксперименте изменения в соотношении между фракциями липидов мембран тромбоцитов и активация в них ПОЛ у модельных крыс весьма рано нарушали

рецепторные и пострецепторные механизмы их функционирования. Возникающий липидный дисбаланс в мембранах приводил также к отрицательной динамике в регуляции в тромбоцитах ионного и антиоксидантного статуса, которая обеспечивала негативные изменения их метаболизма и структурно-функциональных свойств в сосудах, что начинает проявляться уже в весьма ранние сроки при формировании АГ [10].

Увеличение у экспериментальных крыс чувствительности тромбоцитов к индукторам агрегации обеспечивалось через активацию ряда механизмов. Так, на поверхности их тромбоцитов постепенно повышалась плотность гликопротеидов Ia – IIa и VI, участвующих в адгезии кровяных пластинок, о чем можно было судить по интенсификации АТ в ответ на коллаген [10]. Усиление адгезии кровяных пластинок у экспериментальных крыс связано также с избыточной экспрессией рецепторов к фактору Виллебранда на их поверхности. Данный механизм усиления адгезивной активности тромбоцитов у этих крыс удалось зарегистрировать по интенсификации АТ с ристомицином, влияющим на тромбоциты, идентично субэндотелиальным структурам сосудов. Учитывая, что для наступления ристомициновой АТ необходим фактор Виллебранда, фиксирующийся одной стороной молекулы к ристомицину (как к коллагену), а второй — к кровяным пластинкам через их рецептор – Iв, у экспериментальных крыс можно было констатировать усиление образования «оси адгезии»: ристомицин (коллаген) – фактора Виллебранда – GPIIb/IIIa. При этом именно значительное повышение количества мест связывания фактора Виллебранда на мембранах кровяных пластинок у модельных крыс является важным механизмом наступления у них чрезмерной адгезивной способности тромбоцитов [9].

Нарастание чувствительности тромбоцитов к коллагену следует связывать с повышением на поверхности кровяных пластинок количества рецепторов к нему. Это неизбежно сопровождается активацией фосфолипазы С, стимуляцией синтеза диацилглицерола и протеинкиназы С с последующим выраженным фосфолированием протеинов сократительной системы. В этих условиях инозитолтрифосфат все активнее стимулирует поступление  $Ca^{2+}$  из депо кровяных пластинок, способствуя стремительному сокращению актомиозина [8].

Индуктор АДФ, относящийся к слабым индукторам агрегации тромбоцитов, все более активно в ходе реализации модели стимулировавший кровяные пластинки, имел возможность взаимодействовать с нарастающим количеством собственных рецепторов на их мембранах у экспериментальных крыс. Это вызывало на поверхности тромбоцитов постепенно усиливающуюся экспрессию фибриногеновых рецепторов с активацией фосфолипазы А<sub>2</sub>, обеспечивающей высвобождение арахидоновой кислоты из мембранных фосфолипидов [7, 8].

Выявленное увеличение ВАТ у экспериментальных крыс косвенно указывало на повышение в их крови по мере последовательного формирования АГ и дислипидемии уровня индукторов агрегации (тромбина, АДФ, адреналина) при росте базальной чувствительности к ним тромбоцитов. В этих условиях у экспериментальных крыс в крови начинает развиваться достоверное снижение количества интактных дискоидной формы тромбоцитов, что подтверждает увеличение активности их рецепторов. Нарастание в их крови на фоне создания модели числа диско-эхиноцитов и других активных форм тромбоцитов совпадает с повышением агрегационной активности тромбоцитов и связано в первую очередь с усилением по мере развития патологии экспрессии на их мембране фибриногеновых рецепторов (GP IIb – IIIa).

### Заключение

Создание у крыс сначала АГ, а затем дислипидемии постепенно ослабляет антиоксидантную защиту плазмы крови и тромбоцитов, усиливая в них ПОЛ. Развивающиеся нарушения у экспериментальных животных постепенно усиливают внутрисосудистую активность тромбоцитов и их агрегационную способность, делая их сравнимой с таковыми у лиц с АГ и дислипидемией. Созданная модель позволила выяснить выраженность нарушений в плазме и тромбоцитах при дебюте последовательного развития АГ и дислипидемии, что весьма характерно для значительной части населения промышленно развитых стран.

### Динамика артериального давления, биохимических и гематологических показателей у экспериментальных крыс

Регистрируемые параметры	Экспериментальное формирование АГ, М±m, n=35		Экспериментальное формирование дислипидемии на фоне АГ, М±m, n=35			Контроль, М±m, n=33
	исходное состояние	окончание формирования АГ	исходное состояние	промежуточный этап	Окончание формирования дислипидемии на фоне АГ	
Систолическое АД, мм рт. ст.	110,4±0,23	152,6±0,41 p<0,01	152,0±0,39 p<0,01	149,9±0,51 p<0,01	152,4±0,51 p<0,01	110,5±0,33
Диастолическое АД, мм рт. ст.	74,2±0,32	94,8±0,33 p<0,01	95,1±0,28 p<0,01	94,6±0,39 p<0,01	95,2±0,42 p<0,01	73,6±0,40
ОХС, ммоль/л	2,18±0,007	2,20±0,009	2,21±0,01	2,50±0,010 p<0,01	2,82±0,011 p<0,01	2,19±0,008
ХС ЛПВН, ммоль/л	1,14±0,009	1,13±0,011	1,16±0,012	1,00±0,010 p<0,05	0,89±0,016 p<0,01	1,17±0,005
ХС ЛПНП, ммоль/л	0,56±0,008	0,58±0,007	0,57±0,005	0,88±0,009 p<0,01	1,12±0,011 p<0,01	0,55±0,002
ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,48±0,006	0,49±0,009	0,48±0,005	0,62±0,008 p<0,01	0,81±0,006 p<0,01	0,47±0,005
ТГ, ммоль/л	1,06±0,009	1,08±0,009	1,07±0,004	1,38±0,009 p<0,01	1,79±0,010 p<0,01	1,05±0,004
ОЛ, ммоль/л	3,02±0,012	3,05±0,008	3,06±0,009	4,28±0,010 p<0,01	5,20±0,12 p<0,01	3,04±0,007
АГП в плазме, Д <sub>233</sub> /1мл	1,35±0,007	1,74±0,006 p<0,01	1,78±0,005 p<0,01	2,36±0,009 p<0,01	2,85±0,012 p<0,01	1,38±0,004
ТБК-активные	2,15±0,009	2,91±0,007	2,94±0,008	3,41±0,016	4,20±0,014	2,12±0,008

продукты в плазме, мкмоль/л		p<0,01	p<0,01	p<0,01	p<0,01	
Антиоксидантный потенциал плазмы, %	28,9±0,15	24,7±0,09 p<0,05	24,8±0,13 p<0,05	22,3±0,10 p<0,01	20,1±0,09 p<0,01	29,0±0,10
ХС тромбоцитов, мкмоль/10 <sup>9</sup> тр.	0,65±0,005	0,67±0,004	0,67±0,006	0,71±0,008 p<0,05	0,75±0,009 p<0,01	0,66±0,004
ОФЛ тромбоцитов, мкмоль/10 <sup>9</sup> тр.	0,48±0,003	0,48±0,005	0,48±0,005	0,46±0,008 p<0,05	0,44±0,010 p<0,05	0,49±0,006
ХС/ОФЛ тромбоцитов	1,35±0,004	1,39±0,007 p<0,05	1,39±0,005 p<0,05	1,54±0,007 p<0,01	1,70±0,008 p<0,01	1,35±0,007
АГП тромбоцитов, Д <sub>233</sub> /10 <sup>9</sup> тр.	1,82±0,007	2,02±0,008 p<0,05	2,03±0,009 p<0,05	2,32±0,005 p<0,01	2,49±0,009 p<0,01	1,83±0,006
МДА тромбоцитов, нмоль/10 <sup>9</sup> тр.	0,70±0,008	0,83±0,009 p<0,01	0,82±0,009 p<0,01	0,95±0,013 p<0,01	1,08±0,015 p<0,01	0,69±0,007
Каталаза тромбоцитов, МЕ/10 <sup>9</sup> тр.	8910,0±10,03	8100,0±12,11 p<0,01	8050,0±15,24 p<0,05	7520,0±13,02 p<0,01	7002,0±17,22 p<0,01	8890,0±16,18
СОД тромбоцитов, МЕ/ 10 <sup>9</sup> тр.	1650,0±5,28	1560,0±6,03 p<0,05	1570,0±6,36 p<0,05	1500,0±6,61 p<0,01	1460,0±6,92 p<0,01	1650,0±4,65
АТ с АДФ, с	45,6±0,06	40,5±0,06 p<0,05	40,8±0,08 p<0,05	36,5±0,09 p<0,01	32,2±0,07 p<0,01	45,0±0,10
АТ с коллагеном, с	36,8±0,10	33,0±0,12 p<0,05	33,1±0,09 p<0,05	30,1±0,14 p<0,01	27,5±0,12 p<0,01	36,5±0,09
АТ с тромбином, с	57,6±0,07	52,1±0,10 p<0,05	52,3±0,08 p<0,05	47,3±0,14 p<0,01	43,6±0,13 p<0,01	57,7±0,06
АТ с ристомицином, с	47,9±0,05	43,6±0,08 p<0,05	43,2±0,09 p<0,05	39,4±0,09 p<0,01	35,0±0,10 p<0,01	47,5±0,07
АТ с H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> , с	50,1±0,04	46,2±0,07 p<0,05	46,4±0,08 p<0,05	40,2±0,10 p<0,01	37,0±0,12 p<0,01	49,9±0,08
АТ с адреналином, с	99,2±0,12	91,2±0,14 p<0,05	91,4±0,10 p<0,05	85,6±0,13 p<0,01	79,6±0,15 p<0,01	98,8±0,05
Дискоциты, %	86,0±0,10	81,2±0,12 p<0,05	81,0±0,16 p<0,05	78,2±0,19 p<0,05	75,4±0,23 p<0,01	85,6±0,12
Сумма активных форм, %	14,0±0,08	18,8±0,09 p<0,05	19,0±0,12 p<0,05	21,8±0,15 p<0,01	24,6±0,13 p<0,01	14,4±0,12
Число малых агрегатов	3,0±0,08	5,6±0,09 p<0,01	5,7±0,05 p<0,01	6,9±0,06 p<0,01	8,5±0,09 p<0,01	3,1±0,09
Число средних и больших агрегатов	0,18±0,005	0,49±0,007 p<0,01	0,51±0,09 p<0,01	1,22±0,011 p<0,01	1,86±0,010 p<0,01	0,16±0,004

Условные обозначения: p – найденная достоверность различий показателей с группой контроля.

### Список литературы

1. Антонюк М.В., Королев И.Б., Котельников В.Н. и др. Способ моделирования кардиовасоренальной артериальной гипертонии у крыс. Патент РФ на изобретение

№ 2327228.

2. Волчегорский И.А., Долгушин И.И., Колесников О.Л., Цейликман В.Э. Экспериментальное моделирование и лабораторная оценка адаптивных реакций организма. – Челябинск, 2000 – 167 с.
3. Жукова О.Б., Зайцев К.В., Гостюхина А.А., Абдулкина Н.Г., Радзивил Т.Т. Экспериментальное обоснование методологических подходов к коррекции дислипидемии депривацией света [Электронный ресурс] // Журнал «Медицина и образование в Сибири. – 2014. – №3. – [http:// www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php](http://www.ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php).
4. Завалишина С.Ю. Функциональное состояние системы гемостаза у новорожденных телят // Ветеринария. – 2011. – № 6. – С. 42–45.
5. Завалишина С.Ю., Мальцева Т.С. Микрореологические особенности эритроцитов у регулярно тренирующихся кандидатов и мастеров спорта по легкой атлетике первого зрелого возраста // Вестник новых медицинских технологий. – 2012. – Т. 19, № 2. – С. 134–135.
6. Завалишина С.Ю., Фадеева Т.С. Функциональные особенности эритроцитов у здоровых молодых людей, не тренирующихся физически // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Экология и безопасность жизнедеятельности. – 2011. – № 2. – С. 55–62.
7. Краснова Е.Г., Кутафина Н.В. Основы функционирования тромбоцитов // Ветеринария, зоотехния и биотехнология. – 2015. – № 8. – С. 6–18.
8. Медведев И.Н., Завалишина С.Ю., Краснова Е.Г., Кутафина Н.В. Методические подходы к оценке агрегации и поверхностных свойств тромбоцитов и эритроцитов // Фундаментальные исследования. – 2014.– № 10-1. – С. 117–120.
9. Савченко А.П., Завалишина С.Ю., Кутафина Н.В. Тромбоцитарная активность при отсутствии физической нагрузки // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 3. – С. 577.
10. Medvedev I.N., Savchenko A.P. and Kiperman Ya. V. Dynamics of the Intravascular Activity of Platelets in Young Men with High Normal Blood Pressure Regularly Practicing Physical Activity. *Biology and Medicine (Aligarh)* 2015, 7:1 BM-069-15.

**Рецензенты:**

Громнацкий Н.И., д.м.н., профессор, профессор кафедры терапии №2 Курского государственного медицинского университета, г. Курск;

Жукова Л.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии Курского государственного медицинского университета, г. Курск.