

ISSN 2225-6016

# ВЕСТНИК

*Смоленской государственной  
медицинской академии*

*Том 16, №2*

2017



УДК 618.11-008.64.018:616.12-008.3-073.96

## **ВЛИЯНИЕ ПОЛИМОРФИЗМОВ T-786C И G894T ГЕНА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ СИНТАЗЫ ОКСИДА АЗОТА НА РАЗВИТИЕ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЯИЧНИКОВ**

**© Игнатьева Р.Е., Густоварова Т.А., Иवानян А.Н., Крюковский С.Б., Дмитриева Е.В.**

*Смоленский государственный медицинский университет, Россия, 214019, Смоленск, ул. Крупской, 28*

*Резюме:* целью исследования явилось изучение взаимосвязи между полиморфизмами T-786C и G894T гена эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и развитием эндотелиальной дисфункции (ЭД) у молодых пациенток с преждевременной недостаточностью яичников (ПНЯ). В исследовании приняли участие 20 больных ПНЯ и 20 женщин с сохраненной функцией яичников в возрасте от 23 до 39 лет. Всем участникам проводили общеклиническое и гормональное обследование, определяли функциональное состояние эндотелия. Эндотелиальную функцию оценивали с использованием метода фотоплетизмографии неинвазивным диагностическим комплексом «АнгиоСкан-01». Генотипирование полиморфизмов T-786C и G894T гена eNOS было выполнено методом полимеразной цепной реакции 10 больным ПНЯ и 10 женщинам с регулярным ритмом менструаций. Установлено, что у молодых женщин с ПНЯ в системе мелких резистивных артерий и артериол, а также в средних артериях мышечного типа развивается ЭД. Взаимосвязи между полиморфизмами T-786C и G894T гена eNOS и нарушением функционального состояния эндотелия при ПНЯ не выявлено. Однако наличие полиморфных вариантов T-786C и G894T у молодых женщин с ПНЯ является дополнительным фактором риска развития ЭД.

*Ключевые слова:* преждевременная недостаточность яичников, эндотелиальная дисфункция, оксид азота, полиморфизм гена эндотелиальной синтазы оксида азота, эстрогены

## **EFFECT OF THE T-786C AND G894T POLYMORPHISMS OF THE ENDOTHELIAL NITRIC OXIDE SYNTHASE GENE IN THE DEVELOPMENT OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION WITH UNDERLYING PREMATURE OVARIAN FAILURE**

**Ignatieva R.E., Gustovarova T.A., Ivanyan A.N., Kryukovsky S.B., Dmitrieva E.V.**

*Smolensk State Medical University, Russia, 214019, Smolensk, Krupskaya St., 28*

*Summary:* the aim of the study was to examine the relationship between the T-786C and the G894T polymorphisms of the endothelial nitric oxide synthase (eNOS) gene and the development of endothelial dysfunction (ED) in young patients with premature ovarian failure (POF). The study involved 20 patients with POF and 20 women with preserved ovarian function at the age from 23 to 39 years. All participants underwent clinical and hormonal examination with the determination of the functional state of endothelium. The endothelial function was assessed using the method of photoplethysmography with the non-invasive diagnostic complex "AngioScan-01". Genotyping of the T-786C and G894T polymorphisms of the eNOS gene was performed by the polymerase chain reaction in 10 patients with POF and 10 women with a regular rhythm of menstruation. It was found that ED developed in young women with POF in the system of resistive small arteries and arterioles, as well as in medium muscular arteries. The relationship between the T-786C and G894T polymorphisms of the eNOS gene and the endothelial function state disorder with underlying POF was not revealed. However, the presence of polymorphic variants T-786C and G894T in young women with POF is an additional factor of ED risk.

*Key words:* premature ovarian failure, endothelial dysfunction, nitric oxide, endothelial nitric oxide synthase gene polymorphism, estrogens

## **Введение**

Преждевременная недостаточность яичников (ПНЯ) – это патологическое состояние, характеризующееся аменореей, бесплодием, симптомами гипоэстрогении и повышенным уровнем гонадотропинов в крови у женщин в возрасте до 40 лет [8]. Данная патология сопровождается развитием эндотелиальной дисфункции (ЭД), что обуславливает формирование болезней системы кровообращения у женщин с ПНЯ в более молодом возрасте [3, 6]. С точки зрения современной эндотелиологии, ведущее место в патогенезе эндотелиальной дисфункции отводится недостаточной продукции оксида азота (NO) эндотелиоцитами, поскольку NO принимает участие в регуляции практически всех функций эндотелия. NO образуется из L-аргинина под действием трех изоформ фермента синтазы оксида азота (NOS): двух конститутивных – эндотелиальной (eNOS) и нейрональной (nNOS) и одной индуцибельной (iNOS). Изоформы nNOS и eNOS

постоянно экспрессируются в нейрональных и эндотелиальных клетках соответственно. Индуцибельная NOS не присутствует в клетках постоянно, а синтезируется при патологических состояниях. Считается, что в регуляции сердечно-сосудистой системы главной является изоформа eNOS, снижение активности которой приводит к эндогенной недостаточности NO [4, 7]. Существенным фактором, влияющим на уровень экспрессии фермента eNOS, является полиморфизм гена [1]. На сегодняшний день известно несколько полиморфных участков гена eNOS, которые сопряжены с риском развития сердечно-сосудистой патологии. Наиболее изученными и клинически значимыми являются генетические полиморфизмы T-786C и G894T [1, 12].

Целью исследования было изучение взаимосвязи полиморфизмов T-786C и G894T гена eNOS с развитием эндотелиальной дисфункции у больных ПНЯ.

## Методика

В исследовании приняли участие 20 больных ПНЯ в возрасте от 23 до 39 лет (средний возраст  $33,35 \pm 0,93$  лет). Диагноз ПНЯ устанавливали на основании отсутствия самостоятельных менструаций в течение 4 мес. и более у женщин в возрасте до 40 лет, уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ)  $\geq 40$  МЕ/л (по двум определениям с интервалом в 1 мес.). В группу (контроля) составили 20 женщин в возрасте от 24 до 39 лет (средний возраст  $33,0 \pm 1,10$  года) с регулярным ритмом менструаций и уровнем ФСГ  $< 12$  МЕ/л. Критериями исключения для участия в исследовании явились: первичная гипергонадотропная аменорея; химио- и лучевая терапия в анамнезе; прием в течение последних 6 мес. лекарственных средств, оказывающих влияние на функциональное состояние эндотелия (заместительная гормональная терапия и другие гормональные препараты, за исключением тироксина; витамины, антиоксиданты, сердечно-сосудистые лекарственные средства). Всем участникам исследования было проведено общеклиническое обследование, включавшее изучение жалоб, сбор анамнеза, оценку репродуктивной функции, определение индекса массы тела (ИМТ).

Функциональное состояние эндотелия определяли с использованием диагностического аппаратно-программного комплекса «АнгиоСкан-01», который разрешен к применению в медицинской практике Российской Федерации с 2008 года. С целью оценки функции эндотелия выполнялась окклюзионная проба – 5-минутная компрессия плечевой артерии манжетой сфигмоманометра с давлением, превышающим систолическое артериальное на 50 мм рт.ст. После декомпрессии артерии развивалась реактивная гиперемия, в ходе которой резко повышалась скорость потока крови дистальнее места пережатия сосуда. Текущая по артериям с большой скоростью кровь увеличивала напряжение сдвига на эндотелиальные клетки, что сопровождалось локальной активацией синтеза NO. На фоне действия NO происходило снижение гладкомышечного тонуса артериальной стенки и развивалась вазодилатация. Во время проведения окклюзионной пробы регистрировался фотоплетизмографический сигнал: до окклюзии плечевой артерии регистрировалась минутная запись сигнала, во время окклюзии сигнал отсутствовал, далее, после окклюзии, сигнал регистрировался в течение трех минут. Прирост амплитуды фотоплетизмографического сигнала в ответ на окклюзию плечевой артерии отражал влияние синтезированного в ходе теста NO на гладкие мышцы артериальной стенки. По завершении пробы прибор автоматически рассчитывал 2 показателя – индекс окклюзии по амплитуде и индекс окклюзии с запаздыванием по фазе. Индекс окклюзии по амплитуде отражает состояние эндотелия в системе мелких резистивных артерий и артериол (микроциркуляции), у лиц с сохраненной функцией эндотелия он равен  $> 2$ . Индекс окклюзии с запаздыванием по фазе используется для оценки состояния эндотелия в средних артериях мышечного типа. О сохраненной функции эндотелия свидетельствует индекс окклюзии с запаздыванием по фазе  $> 10$  мс [2].

Генотипирование полиморфизмов T-786C и G894T гена eNOS было выполнено 10 больным ПНЯ и 10 женщинам с регулярным ритмом менструаций методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

Статистическая обработка результатов проводилась в Microsoft Excel 10 с использованием надстройки «Анализ данных». Представленные в исследовании данные подчиняются закону нормального распределения. Выборочные характеристики представлены в виде средней  $\pm$  стандартная ошибка средней. Достоверность различия изучаемых признаков оценивалась по t-критерию Стьюдента. Статистически значимыми различия признавались при вероятности  $> 95\%$  ( $p < 0,05$ ). Построение доверительного интервала (ДИ) для генеральной доли по малой выборке производилось по формуле Бернулли. Тест на соответствие выборки равновесию Харди-Вайнберга, а также сравнение частот встречаемости генотипов и аллелей полиморфизмов T-786C и G894T в исследуемых группах проводили с использованием критерия Фишера ( $p < 0,05$ ).

## Результаты исследования

Обследовано 20 женщин с диагнозом ПНЯ, подтвержденным на основании следующих критериев: отсутствие самостоятельных менструаций в течение 4 мес. и более, возраст больных до 40 лет, уровень ФСГ  $\geq 40$  МЕ/л (по двум определениям с интервалом в 1 мес.). Средний возраст пациенток с ПНЯ составил  $33,35 \pm 0,93$  лет и соответствовал среднему возрасту дебюта заболевания. Основной жалобой у всех больных было нарушение менструального цикла в виде вторичной аменореи, на бесплодие жаловались 80% пациенток (ДИ: 64-87%,  $p < 0,05$ ). «Приливы» жара отмечали 70% больных (ДИ: 54-86%,  $p < 0,05$ ). На дискомфорт в области сердца, ассоциированный с эмоциональным перенапряжением, жаловались 30% пациенток (ДИ: 17-46%,  $p < 0,05$ ), на повышенную утомляемость и снижение работоспособности – 45% (ДИ: 24-63%,  $p < 0,05$ ), на депрессию – 40% (ДИ: 23-60%,  $p < 0,05$ ), на сухость во влагалище – 35% больных (ДИ: 18-58%,  $p < 0,05$ ). Семейная форма заболевания встречалась у 25% пациенток (ДИ: 11-42%,  $p < 0,05$ ). Очевидно, что более точный ответ может быть получен при увеличении объема выборки. Участницы контрольной группы и больные ПНЯ были сопоставимы по таким показателям, как возраст ( $33,0 \pm 1,10$  и  $33,35 \pm 0,93$  лет соответственно,  $p > 0,05$ ) и ИМТ ( $23,19 \pm 0,55$  и  $23,55 \pm 0,51$  соответственно,  $p > 0,05$ ).

Как видно из табл. 1, у больных ПНЯ, что и ожидалось, несмотря на молодой возраст, концентрации ФСГ были значительно выше возрастной нормы и достоверно выше уровней ФСГ группы контроля ( $p < 0,05$ ). Гормональное обследование также выявило достоверно более низкие средние концентрации эстрадиола у пациенток с ПНЯ в сравнении с женщинами с сохраненным ритмом менструаций ( $p < 0,05$ ). Сравнительный анализ функциональных маркеров ЭД исследуемых групп выявил достоверные различия между такими показателями, как индекс окклюзии по амплитуде и индекс окклюзии с запаздыванием по фазе ( $p < 0,05$ ), что свидетельствует о нарушении функции эндотелия в системе микроциркуляции и в средних артериях мышечного типа у женщин с эстрогенным дефицитом в сравнении с женщинами с сохраненной функцией яичников.

Таблица 1. Функциональная активность яичников и эндотелия сосудов в исследуемых группах

Параметры	Группа контроля, n=20	Группа ПНЯ, n=20	p
Гормональное обследование			
ФСГ, мМЕ/мл	$5,85 \pm 0,34$	$71,74 \pm 4,9$	$< 0,05$
Эстрадиол, пг/мл	$69,70 \pm 9,78$	$28,79 \pm 5,88$	$< 0,05$
Функциональные маркеры ЭД			
Индекс окклюзии по амплитуде	$2,26 \pm 0,09$	$1,73 \pm 0,09$	$< 0,05$
Индекс окклюзии с запаздыванием по фазе, мс	$10,64 \pm 0,21$	$8,79 \pm 0,40$	$< 0,05$

Примечание: ПНЯ – преждевременная недостаточность яичников, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, ЭД – эндотелиальная дисфункция, p — статистическая значимость различий между группами больных

Генотипирование полиморфизмов T-786C и G894T гена eNOS было выполнено методом полимеразной цепной реакции у 10 больных ПНЯ и у 10 женщин с регулярным ритмом менструаций. При типировании полиморфного варианта G894T гена eNOS выявлено 2 аллеля – G и T и 3 генотипа: GG, GT, TT. У носителей патологического аллеля T отмечаются сниженные внутриклеточные концентрации NO, гомозиготы TT характеризуются более низкой активностью фермента eNOS по сравнению с генотипом GG [1, 5]. В группе больных ПНЯ наибольшей частотой встречаемости обладал гомозиготный генотип GG  $0,5 \pm 0,16$ , генотипы GT и TT встречались с частотой  $0,4 \pm 0,15$  и  $0,1 \pm 0,09$  соответственно. При типировании полиморфизма T-786C гена eNOS выявлены аллели T и C и генотипы TT, TC, CC. Носительство патологического аллеля C сопряжено с низкими уровнями мРНК гена eNOS, а также со сниженными сывороточными концентрациями нитратов/нитритов (стабильные конечные метаболиты NO) [1, 12]. У больных ПНЯ с наибольшей частотой встречался гетерозиготный генотип TC  $0,6 \pm 0,15$ , генотипы TT и CC были представлены одинаковой частотой  $0,2 \pm 0,12$ . Как видно из табл. 2 и 3, достоверно значимых различий в распределении частот встречаемости генотипов и аллелей полиморфизмов T-786C и G894T гена eNOS у больных ПНЯ и у женщин с сохраненной функцией яичников не установлено ( $p > 0,05$ ).

## Обсуждение результатов исследования

Преждевременная недостаточность яичников ассоциирована с эндотелиальной дисфункцией, которая регистрируется как в системе мелких резистивных артерий и артериол, так и в средних артериях мышечного типа. Нарушение функционального состояния эндотелия при ПНЯ связывают со снижением протективного действия эстрогенов на сердечно-сосудистую систему [6].

Таблица 2. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного варианта G894T гена eNOS в группе больных ПНЯ и в группе контроля

		Генотипы			Аллели	
		GG	GT	TT	G	T
Группа контроля	n	4	6	0	14	6
	$P_i \pm m_p$	0,4±0,15	0,6±0,15	0	0,7±0,1	0,3±0,1
Группа больных	n	5	4	1	14	6
	$P_i \pm m_p$	0,5±0,16	0,4±0,15	0,1±0,09	0,7±0,1	0,3±0,1
F		0,9 (p>0,05)	0,02 (p>0,05)	*	0,12 (p>0,05)	0,12 (p>0,05)

Примечание для табл. 2 и 3: n – численность генотипов и аллелей,  $P_i$  – частота генотипа (аллеля),  $m_p$  – ошибка, F – критерий значимости различий по распределению частот генотипов (аллелей), p – статистическая значимость различий между группами больных, \* – объем полученной частоты в данном случае для расчетов недостаточен

Таблица 3. Распределение частот аллелей и генотипов полиморфного варианта T-786C гена eNOS в группе больных ПНЯ и в группе контроля

		Генотипы			Аллели	
		TT	TC	CC	T	C
Группа контроля	n	2	7	1	11	9
	$P_i \pm m_p$	0,2±0,12	0,7±0,14	0,1±0,09	0,55±0,11	0,45±0,11
Группа больных	n	2	6	2	10	10
	$P_i \pm m_p$	0,2±0,12	0,6±0,15	0,2±0,12	0,5±0,11	0,5±0,11
F		0,63 (p>0,05)	0,11 (p>0,05)	*	0,02 (p>0,05)	0,4 (p>0,05)

В чем же заключается протективное действие эстрогенов? Эстрогены реализуют свои метаболические эффекты через рецепторы двух типов –  $\alpha$  и  $\beta$ . Альфа-рецепторы локализованы преимущественно в гипоталамусе, молочных железах, матке, яичниках (тека-клетки), костной ткани, печени, жировой ткани. Бета-рецепторы находятся в желчном пузыре, яичниках (клетки гранулезы), толстом кишечнике, жировой ткани, иммунной системе. Рецепторы эстрогенов определяются в эндотелиальных и гладкомышечных клетках сердечно-сосудистой системы. Вазоактивные эффекты эстрогенов обусловлены увеличением продукции эндотелиоцитами вазодилататоров оксида азота и простаглицина и уменьшением образования вазоконстриктора эндотелина-1. Атеропротективное действие эстрогенов в основном связано со снижением продукции липопротеинов низкой плотности и увеличением образования липопротеинов высокой плотности, а также обусловлено антиоксидантной активностью половых стероидов. Кроме того, обладая свойствами антагонистов кальция, эстрогены ингибируют проникновение ионов кальция в гладкомышечные клетки, что предотвращает ремоделирование сосудистой стенки, развитие коронаро- и кардиосклероза [3, 9, 10]. Важно отметить, что дефицит эстрогенов, как и полиморфные варианты T-786C и G894T, влияет на активность фермента eNOS и, как следствие, на продукцию эндотелиоцитами NO [9, 11]. В данном исследовании в очередной раз подтверждена связь гипоестрогении с развитием ЭД, тогда как взаимосвязь между полиморфизмами T-786C и G894T гена eNOS и нарушением функции эндотелия при ПНЯ не установлена.

При типировании полиморфизма G894T было выявлено, что наибольшей частотой встречаемости в группе больных ПНЯ обладал гомозиготный генотип GG, который не влияет на активность фермента eNOS. Тогда как генотипы GT и TT того же полиморфного варианта, ассоциированные с низкими внутриклеточными концентрациями NO, встречались с частотой 0,4±0,15 и 0,1±0,09 соответственно. При типировании полиморфизма T-786C у женщин с ПНЯ установлено, что с наибольшей частотой встречался ассоциированный с низким уровнем экспрессии гена eNOS и со сниженными сывороточными концентрациями NO гетерозиготный генотип TC 0,6±0,15. Патологический гомозиготный генотип CC у больных ПНЯ был представлен частотой 0,2±0,12. Таким образом, несмотря на небольшую частоту представленности патологических гетерозиготных, еще меньшую встречаемость гомозиготных генотипов, их наличие у больных ПНЯ можно рассматривать в качестве дополнительного фактора риска развития ЭД.

## Выводы

1. У молодых женщин с преждевременной недостаточностью яичников развивается эндотелиальная дисфункция как в системе мелких резистивных артерий и артериол (микроциркуляции), так и в средних артериях мышечного типа.

2. Взаимосвязи между полиморфизмами T-786C и G894T гена eNOS и нарушением функционального состояния эндотелия при преждевременной недостаточности яичников не установлено. Однако наличие у больных преждевременной недостаточностью яичников вышеуказанных полиморфных вариантов является дополнительным фактором риска развития эндотелиальной дисфункции.

## Литература (References)

1. Кравченко Н.А., Ярмыш Н.В. Регуляция экспрессии эндотелиальной NO-синтазы и дисфункция сосудистого эндотелия при сердечно-сосудистой патологии // Цитология и генетика. – 2008. – Т.42, №4. – С. 69-81. [Kravchenko N.A., Yarmysh N.V. *Tsitologiya i genetika*. Cytology and genetics. – 2008. – V.42, N4. – P. 69-81. (in Russian)]
2. Парфенов А.С. Ранняя диагностика сердечно-сосудистых заболеваний с использованием аппаратно-программного комплекса «АнгиоСкан-01» // Поликлиника. – 2012. – №2(1). – С. 70-74. [Parfenov A.S. *Poliklinika*. Polyclinic. – 2012. – N2(1). – P. 70-74. (in Russian)]
3. Позднякова А.А., Марченко Л.А., Рунихина Н.К. и др. Преждевременная недостаточность яичников и сердечно-сосудистые заболевания // Акушерство и гинекология. – 2015. – №8. – С. 47-52. [Pozdnyakova A.A., Marchenko L.A., Runihina N.K. i dr. *Akusherstvo i ginekologiya*. Obstetrics and Gynecology. – 2015. – N8. – P. 47-52. (in Russian)]
4. Попова А.А., Березикова Е.Н., Маянская С.Д. и др. Эндотелиальная дисфункция и механизмы ее формирования // Сибирское медицинское обозрение. – 2010. – Т.64, №4. – С. 7-11. [Popova A.A., Berezikova E.N., Mayanskaya S.D. i dr. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie*. Siberian Medical Review. – 2010. – V.64, N4. – P. 7-11. (in Russian)]
5. Godfrey V., Chan S.-L., Cassidy A. et al. The Functional Consequence of the Glu298Asp Polymorphism of the Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene in Young Healthy Volunteers // *Cardiovascular Drug Reviews*. – 2007. – V.25, N3. – P. 280-288.
6. Kalantaridou S.N., Naka K.K., Papanikolaou E. et al. Impaired endothelial function in young women with premature ovarian failure: normalization with hormone therapy // *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. – 2004. – V.89, N8. – P. 3907-3913.
7. Mudau M., Genis A., Lochner A. et al. Endothelial dysfunction: the early predictor of atherosclerosis // *Cardiovascular journal of Africa*. – 2012. – V.23, N4. – P. 222-231.
8. Nippita T.A., Baber R.J. Premature ovarian failure: a review // *Climacteric*. – V.10, N1. – P. 11-22.
9. Nofer J.-R. Estrogens and atherosclerosis: insights from animal models and cell systems // *Journal of Molecular Endocrinology*. – 2012. – V.48. – P. 13-29.
10. Paterni L., Granchi C., Katzenellenbogen J.A. et al. Estrogen Receptors Alpha (ER $\alpha$ ) and Beta (ER $\beta$ ): Subtype-Selective Ligands and Clinical Potential // *Steroids*. – 2014. – V.90. – P. 13-29.
11. Rogers M.S., D'Amato R.J. Common Polymorphisms in Angiogenesis // *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*. – 2012. – V.2, N11. <http://doi.org/10.1101/cshperspect.a006510>
12. Zigra A.-M., Rallidis L.S., Anastasiou G. et al. eNOS gene variants and the risk of premature myocardial infarction // *Disease Markers*. – 2013. – V.34, N6. – P. 431-436.

## Информация об авторах

*Игнатьева Раиса Евгеньевна* – аспирант кафедры акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [raisa.ign@mail.ru](mailto:raisa.ign@mail.ru)

*Густоварова Татьяна Алексеевна* – доктор медицинских наук, профессор, и.о. заведующего кафедрой акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [tanua.prof@yandex.ru](mailto:tanua.prof@yandex.ru)

*Иванян Александр Николаевич* – доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии ФДПО ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [ivanyan@bk.ru](mailto:ivanyan@bk.ru)

*Крюковский Сергей Борисович* – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического и стоматологического факультетов ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [agpsf@smolgm.ru](mailto:agpsf@smolgm.ru)

*Дмитриева Елена Владимировна* – старший преподаватель кафедры физики, математики и медицинской информатики ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России. E-mail: [vernulas@mail.ru](mailto:vernulas@mail.ru)