

Таблица 2

Эмерджентность (системный эффект) авторских инноваций лечения больных миелопатиями

Степень терапевтического эффекта на конкретном этапе восстановительного лечения	Группа А Этап консервативного лечения в клинике вертебро-неврологии (n=427, p<0,05)	Группа В Постоперационная реабилитация в Кисловодской клинике (n=278, p<0,05)	Группа С Санаторный этап лечения в здравницах Сочи и Геленджика (n=414, p<0,05)
Выписаны: - со значительным улучшением объективных показателей и субъективного самочувствия; - с улучшением; - без улучшения	11,24% (n=48) 88,05% (n=376) 0,71% (n=3)	19,07% (n=53) 77,69% (n=216) 3,24% (n=9)	15,46% (n=64) 83,57% (n=346) 0,97% (n=4)
Катамнез: - случаи осложнения основного заболевания в течение 1 года после выписки - Число дней нетрудоспособности на 1 больного	4,91% (n=21) 6,2±0,9	8,63% (n=24) 10,1±1,0	3,14% (n=13) 5,6±0,7

Со значительным улучшением объективных показателей состояния здоровья больше всего выписывалось в группе постоперационных больных, прошедших реабилитацию в нейрохирургическом отделении Кисловодской клиники, но данные катамнеза указывают, что именно в этой группе было и наибольшее число осложнений, часть из которых требовала повторного лечения. Основной процент больных, прошедших консервативные формы лечения, выписывался (как и на санаторном этапе лечения в здравницах) в хорошем самочувствии, а без улучшения изучаемых клинико-функциональных характеристик было выписано из баз исследования <1% пациентов, что позволяет позитивно расценить терапевтический эффект от предложенных нами технологий на каждом из этапов восстановительного лечения больных миелопатиями.

Вывод. Разработанные в рамках исследования критерии эффективности эксклюзивной системы аффилиарного задействования физических (природных и преформированных) факторов Кавказских минеральных вод и Причерноморья в восстановительном лечении больных миелопатиями, включали оригинальную авторскую схему анализа патофизиомеханических нарушений опорно-двигательного аппарата; характера постурального дисбаланса мышц, триггерных пунктов, глубины и выраженности функционального блока, а также неоптимального двигательного стереотипа; уровня клинической выраженности патологических вегетососудистых проявлений, болевого синдрома и т.д.

При этом МРТ-оценка отделенных результатов комплексного восстановительного лечения пациентов с вышеуказанными формами миелопатий констатировала снижение на 38,5% (n=387, p<0,05) изначально выявленных у 69,3% больных (n=776, p<0,05) очагов повышенного МР-сигнала в тканях спинного мозга, свидетельствующего (на фоне прогрессивного течения заболевания) о нарушениях процессов микроциркуляции, обусловленных анатомическими: эпизодами микро- или макротравмы (25,3%, n=196); сопутствующей сердечно-сосудистой патологией (26,9%, n=209); болезнями эндокринной системы (26,2%, n=203); г) перенесенной нейротравмой (21,6%, n=168). Проведенный нами достоверный (p<0,05) анализ роли интерлейкинов в ранней диагностике и прогрессировании синдрома цервикальной миелопатии констатирует (в рамках полученной общей позитивной динамики показателей иммунного статуса), что изначально повышенный уровень противовоспалительного цитокина IL10_{спонт.} был практически нормализован на всех трех этапах наблюдения, составив значения 45,2±0,5 усл.ед.; 47,7±0,2 усл.ед.; 32,2±1,0 усл.ед. на консервативном, постоперационном и санаторно-курортном этапах реабилитации названного контингента больных.

Литература

- 1.Боровиков В. STATISTIKA: искусство анализа данных на компьютере.– СПб.: Питер, 2001.
- 2.Лиев А.А. и др. Лазерная терапия миофасциальных лимфоцистических синдромов: метод. рек.– Кисловодск, 1996.– 20 с.
- 3.Миронов С.П. и др. Клинический опыт применения воздушной криотерапии в лечении больных с дегенеративно-дистрофическими заболеваниями позвоночника.– М.:ГУН ЦИТО им. Н.Н.Пирогова МЗ РФ, 2003.– 54 с.

УДК 618.146-006.6

К ВОПРОСУ КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ НОВООБРАЗОВАНИЙ ШЕЙКИ МАТКИ МЕТОДОМ ПЛОИДОМЕТРИИ

С.М.КОЗЫРЕВА, Г.Г. АВТАНДИЛОВ, К.М.КОЗЫРЕВ*

Выбор тактики лечения больных, страдающих предраком и раком шейки матки, основывается на результатах цитологического и гистологического исследования. Однако в ряде случаев разные специалисты не могут дать однозначную оценку степени выраженности дисплазий и степени снижения дифференцировки опухолевых клеток, несмотря на обширную литературу по данному вопросу.

В этих случаях необходим комплекс дополнительных исследований, в числе которых могут быть использованы плоидо- и кариометрические методы диагностики. В соответствии с гистологической классификацией ВОЗ опухолей и опухолеподобных состояний шейки матки (1981 г.), дисплазии подразделяются на слабо-, умеренно- и резковыраженные, а также рак in situ, подозреваемый на возможность стромальной инвазии. При идентификации плоскоклеточного рака учитывают степень ее зрелости: высоко-, умеренно- и низкодифференцированные карциномы [6].

Термин «цервикальной интраэпителиальной неоплазии» (ЦИН) впервые введен в практику в 1990 г. [9], которым стали обозначать слабую дисплазию как ЦИН I, умеренную – ЦИН II и тяжелую дисплазию, объединяемую с раком in situ – ЦИН III. Кроме этого, в классификации выделяют плоскоклеточные карциномы с разной степенью зрелости опухолевых клеток, т.е. с орогованием и без орогования участков опухолевого роста. Учитывая эти данные, имеется обоснованное мнение о том, что интраэпителиальную неоплазию целесообразнее подразделять не на три, а только на две степени прогрессии.

Первую – слабовыраженную, включающую в себя слабую дисплазию и вторую – выраженную неоплазию, которая объединяет три градации изменения эпителия: умеренную, тяжелую дисплазию, а также рак in situ [2]. В некоторых гистологических классификациях все доброкачественные изменения эпителия объединяют под названием «гиперплазия». Далее в данной классификации выделяют пограничные состояния и злокачественные новообразования [7,8]. Однако, как это подчеркивается в МКБ-10, «определение степени дифференцировки новообразований существенно варьирует», что требует внедрения более точных методов исследования для объективной диагностики стадий развития опухолей с целью выбора оптимальных методов лечения.

Для этой цели в онкологическую практику введен плоидометрический метод диагностики стадий канцерогенеза, результаты которого позволили представить объективные доказательства закономерности ступенчатой стадийности канцерогенеза [3]. Дифференциальная диагностика стадий канцерогенеза в шейке матки на базе данных плоидометрии еще не использовалась, но уже имеются обнадеживающие сообщения [5].

Цель исследования – дать основные сведения и практические рекомендации по использованию плоидометрии для уточнения цитологической и гистологической диагностики стадий развития рака шейки матки.

Материал и методы. Общий порядок проведения диагностической плоидометрии состоял в следующем.

После забора материала кусочки ткани и мазки сразу фиксировали в 10% растворе нейтрального формалина. Мазки высушивали, а кусочки ткани обезвоживали и заливали в парафин. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а мазки – по методам Романовского – Гимзы и Паппенгейма. Патогистологическую и цитологическую диагностику осуществляли в соответствии с требованиями Международных гистологических классификаций. Исследования срезов тканей новообразований шейки матки проводили с учетом требований метода сравнительной микроспектрофотометрии по Г. Г. Автандилову. Для уточнения гистологической диагностики стадий канцерогенеза в шейке матки проанализированы результаты измерений 9525 ядер опухолевых клеток и для сравнения – нормальных эпителиоцитов. В каждой изучаемой стадии процесса оценивали средние значения плоидности ядер клеток, ошибки выборки, стандартные отклонения. Статистические различия между группами принимали достоверными при разных уровнях базисного суждения (p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001). Учитывали положение, в соот-

* Республиканский онкодиспансер РСО-Алания, Северо-Осетинская ГМА, г. Владикавказ, Россия

ветствии с которым показатель плоидности, отклоняющийся от средних значений на 0,67с, свидетельствует о равной вероятности в 0,5 перехода в соседние диагностические группы.

Срезы, окрашенные по Фельгену (без докраски фона), исследовались при помощи программно-аппаратного комплекса обработки и анализа биомедицинских изображений «Имаджер-ЦГ» с компьютерной программой «Автан-Сан» для получения количественных характеристик патологических процессов по методике Г.Г.Авандилова. Результаты обрабатывались математически методом вариационного анализа с применением критерия «в» Стюдента. Обработка, расчеты и построение графиков производились на ЭВМ «Pentium-3» с помощью компьютерных программ «Statistica 5.1» и «Microsoft Excel 2000».

По данным измерений интегрального содержания в ядрах клеток ДНК, определяющей их плоидность (с), уточняли изменения в клеточном составе опухоли и устанавливали стадии озлокачествления тканей. Для этой цели, определив стандарт плоидности по ядрам малых лимфоцитов (по содержанию ДНК, соответствующему 2с), на цитологических и гистологических препаратах проводили компьютерную микроскопию опухолевой ткани и определяли средние значения плоидности ядер клеток ее ростковых зон. По данным измерений, при полученных средних значениях показателей плоидности ядер клеток ткани, диагностировали рак *in situ* (3,5–4,4 с) – пограничную стадию процесса и злокачественную стадию канцерогенеза – карциномы ($\geq 4,5$ с).

При диагностике карцином шейки матки дополнительно определяли степень дедифференцировки опухолевых клеток. При значениях 4,5с–5,4 с устанавливали первую степень – высокодифференцированную карциному, 5,5–6,4 с – вторую степень – умеренно дифференцированную, 6,5–7,4 с – третью степень – низкодифференцированную и 7,5с и выше – недифференцированную карциному. Примененный способ обеспечивает объективность и повышает точность дифференциальной диагностики различных стадий РШМ, что имеет большое значение для организации рационального и адекватного лечения этих больных. Все получаемые данные измерений выдавались в табличной форме и автоматически подвергались статистической обработке. Для дифференциальной диагностики важно было иметь точные представления о трех ступенях развития онкологического процесса.

При применении методов диагностической плоидо- и морфометрии для проведения дифференциальной диагностики использовали комплекс показателей [3]: КА – коэффициент анеуплоидии. Частное от деления общего числа анеуплоидных ядер (с плоидностью $>4,5$ с) на сумму диплоидных, триплоидных и тетраплоидных ядер (с плоидностью $<4,5$ с). ККП – квантикаринологический показатель. Одна сотая произведения средних величин площади ядер (в пикселях) на значения их плоидности. ПА – пролиферативная активность исследуемого клона клеток ткани, соответствующего синтетической фазе цикла, которую устанавливают по превышению среднего диплоидного уровня содержания ДНК в интерфазных ядрах клеток (П) показателями, полученными для ядер исследуемой ткани (П-2с). ПГЯ – показатель гетероплоидии ядер. Интенсивность различия между средними взвешенными и средними простыми показателями плоидности. σ – среднее квадратическое отклонение. M – средние арифметические показатели, простые. m – ошибка выборки. $M_{взв}$ – средние арифметические, взвешенные (индекс накопления ДНК).

Определяли тканевой стандарт плоидности в гистологических срезах, оптимальной толщиной 8 мкм [10,11]. В данном исследовании придерживались этих же параметров. Если в цитологических препаратах клетки и ядра сохраняются в полном объеме, то в гистологическом срезе часть ядер может быть представлена только их фрагментами, что несколько затрудняло исследование. Для получения гистологического стандарта изучены 536 ядер малых лимфоцитов в срезах опухоли и в зоне Т-клеток лимфатического узла, подсаженного к опухоли в парафиновый блок. Данные о среднем значении интегральной яркости этих ядер принимали за диплоидный набор хромосом (2с), а половину его – за единицу измерения, соответствующую 1с. (табл.1).

Результаты. Интегральная яркость ядер лимфоцитов в гистологических срезах оказалась на 10 % меньше, чем в мазках, содержащих взвесь лимфоцитов, а площадь их ядер – на 9 %. Эти различия связаны с влияниями на клетки и ядра комплекса факторов в процессе приготовления гистологического препарата.

Приводим результаты микроспектрофотометрического исследования гистологических срезов, изготовленных из опухолей шейки матки с подразделением дисплазий плоскоклеточного эпителия на три градации (табл.2).

Таблица 1

Кариометрическая и плоидометрическая характеристика ядер малых лимфоцитов в гистологических срезах

Ядра лимфоцитов	M	$\pm \sigma$	$\pm m$	$M_{взв}$
Интегральная яркость, отн. ед.	19 498	901	170	19610
Плоидность, с	1,9	0,04	0,008	1,9
Площадь оптического сечения ядра, пиксели	162	6	1,2	160

Таблица 2

Данные плоидо- и кариометрического исследования гистологических срезов при диагностике новообразований шейки матки в соответствии с гистологической классификацией ВОЗ (1994 г.)

Показатели	Норма, эпителий	ЦИН I	ЦИН II	ЦИН III	Орого- гов. рак	Неоро- гов. рак
Количество исследованных ядер в срезе	664	530	960	890	740	760
Относительная доля ядер в срезе (%)	4,72	7,44	8,89	9,42	11,5	10,06
Плоидометрия, средняя плоидность, с	2,3***	3,1***	4,0*	4,5***	5,4*	5,8*
σ	0,47	0,72	1,18	1,3	1,5	1,92
m	0,07	0,09	0,17	0,19	0,17	0,25
$M_{взв}$, с	2,5	2,7	3,3	3,8	4,8	4,9
Средняя площадь сечения ядер, пиксели	247	331	432	463	519	553
σ	50,4	78,2	133,6	140,3	142,4	183,6
m	6,6	9,1	16,5	18	16,3	24
$M_{взв}$	239,9	281,5	365,8	396,6	450,8	452,5
Характеристика ядер, ПГЯ	0,2	0,4	0,7	0,7	0,6	0,9
Анеуплоидные ядра ($>4с$)	0	1	13	18	38	35
Сумма ядер ($<4с$)	59	78	59	47	40	32
КА ($>4с/<4с$)	0	0,01	0,22	0,38	0,95	1,09
ПА	0,3	1,1	2	2,5	3,4	3,8
ККП	5,7	10,3	17,3	20,8	28,0	32,0

Примечание. – Достоверность различий между последующими группами – * $p<0,05$, *** $p<0,05$

Цифры показывают, что по мере развития стадий канцерогенеза, увеличивается клеточная плотность в стандартном объеме ткани с 4,72% в норме до 11,5% при ороговевающем и 10,5% при неороговевающем раке шейки матки. Наряду с увеличением главного диагностического признака прогрессирования опухолевого роста, возрастает и показатель средней плоидности ядер: с 2,3 с нормального многослойного эпителия, до 5,4–5,8 с для карцином шейки матки. При этом увеличение показателей плоидности ядер по стадиям дисплазии эпителия шейки матки имело статистическую значимость. В цитологических исследованиях надежность различий была самой низкой при ЦИН II. По показателям плоидности ядер, особенно четко различались доброкачественные опухоли от пограничных состояний, обозначаемых обобщенным термином ЦИН, и последние – от карцином шейки матки, что в классификации для повышения точности диагнозов имеет весьма важное значение.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что по сравнению с нормой в процессе малигнизации эпителия шейки матки отмечается увеличение общего содержания ДНК в ядрах клеток: при ороговевающей карциноме в 2,3 раза и при неороговевающей – в 2,5 раза. Полученные данные подтверждают указанную закономерность экспоненциального накопления генетического материала при малигнизации клеток [1], сопровождающегося увеличением площади оптического сечения и объема ядер опухолевых клеток в 2,1–2,2 раза, имеющих прямую корреляцию с показателями содержания в них генетического материала. Этот важный критерий, с нашей точки зрения, также следует учитывать при проведении дифференциальной диагностики на срезах, окрашенных гематоксилином и эозином. Показатель гетероплоидии ядер (с 0,4 для нормальных эпителиоцитов, до 0,9 для клеток карциномы) нарастал в соответствии со стадиями развития опухоли. Показателем озлокачествления является появление клеток с анеуплоидными ядрами, которые выявляются лишь при умеренной дисплазии. При тяжелой дисплазии этот показатель

удваивался, а при раке шейки матки вырос в 5 раз. С помощью компьютерной микроскопии получены достоверные данные о темпе роста опухоли, т.е. прогрессирующем изменении показателей пролиферации – с 0,3 в норме, до 3,4 при ороговевающем, и до 3,8 при неороговевающем раке. При карциномах шейки матки темп размножения опухолевых клеток по сравнению с нормальным многослойным плоским эпителием возрастает в 12 раз. На основе пloidометрических данных получены показатели темпа роста опухоли, при котором обобщающий квантикаринологический показатель для рака шейки матки также вырос в 5,6 раза.

Анализ полученных объективных показателей озлокачествления многослойного плоского эпителия шейки матки обнаружил статистически значимое увеличение показателей пloidности ядер опухолевых клеток по стадиям канцерогенеза (табл.3), имеющим важное диагностическое значение [4].

Таблица 3

Возможные пределы колебаний показателей пloidности ядер клеток эпителия шейки матки на стадиях канцерогенеза при разных уровнях вероятности безошибочного суждения

Гистологич. диагноз	M-2σ	M-1σ	M-0,67σ	M±m	M+0,67σ	M+1σ	M+2σ
Нормальный эпителий, а также гиперплазия	1,4	1,8	2,8	2,3±0,07	2,6	2,8	3,2
ЦИН I	2,2	2,4	2,8	3,1±0,09	3,4	3,8	4,5
ЦИН II	1,6	2,8	3,2	4,0±0,15	4,8	6,0	7,2
ЦИН III	1,9	3,2	3,6	4,5±0,19	5,4	5,8	7,1
Карцинома ороговевающая	2,4	3,9	4,4	5,4±0,17	6,4	6,9	8,4
Карцинома неороговевающая	2,0	3,9	4,6	5,8±0,25	7,0	7,7	9,6

Примечание. Достоверность различий между последующими группами – *p<0,05, ***p<0,001

Пределы вариабельности показателей пloidности ядер клеток, относимых при гистологической оценке к ЦИН-II, по пloidности клеток во многом схожи с популяцией клеток ЦИН-III, что явилось критерием их включения в одну группу, которая в последнее время рассматривается как предрак. Доброкачественные опухоли и ЦИН-I включены в доброкачественную стадию канцерогенеза (нормальный эпителий, гиперплазия, доброкачественная опухоль). При обычном патогистологическом исследовании тождественность показателей ЦИН-II и ЦИН-III может затруднять их диагностическую дифференцировку, в связи с чем, представляется возможным объединить эти группы и обозначать эту стадию единым термином – ЦИН, а градацию ЦИН- I включать в группу доброкачественных гиперплазий эпителиальной ткани [3]. При средних значениях пloidности ядер ростковых зон эпителиоцитов шейки матки, равной 2–2,4 с, диагностируется нормальный многослойный плоский эпителий шейки матки, а более высокие значения пloidности клон клеток дают возможность для диагностики различных стадий канцерогенеза в шейке матки: доброкачественной стадии, при которой отмечается гиперплазия и (или) слабая дисплазия эпителия (2,5–3,4 с); пограничной стадии, включающей умеренную и тяжелую дисплазии, рак in situ, которая обозначается в диагнозе термином ЦИН и характеризуется средними значениями пloidности ядер 3,5–4,4 с; злокачественной стадии канцерогенеза в шейке матки, которые представлены карциномами: при показателях пloidности свыше 4,5 с (при ороговевающем раке – 5,4 с и при неороговевающем – 5,8 с).

При таком унифицированном определении пloidометрических диагнозов облегчается и кодировка новообразований шейки матки, пятым знаком по МКБ-10: доброкачественная – /0, пограничная – /2, злокачественная – /3 стадии канцерогенеза и более обоснованной становится последняя гистологическая классификация опухолей шейки матки. В гистологической классификации опухолей шейки матки ВОЗ от 2003 г. выделяют доброкачественные плоскоклеточные опухоли (папилломы, фиброэпителиальные полипы) – 8052/0, цервикальные интраэпителиальные неоплазии (ЦИН III) – 8077/2 и плоскоклеточную карциному in situ – 8070/2. Эти два пограничных состояния могут обозначаться термином ЦИН. Далее выделяют злокачественные новообразования, такие как раннюю инвазивную (микрoинвазивную) плоскоклеточную карциному – 8076/3 и плоскоклеточную карциному – 8070/3 (с

кератинизацией, без кератинизации, базальноклеточную, бородавчатую, папиллярную и др.).

Выводы. Пloidометрическое исследование позволяет провести более точную дифференциальную диагностику трех стадий канцерогенеза: доброкачественную, пограничную (высокую степень внутриэпителиальной неоплазии) и злокачественную стадию карциномы в шейке матки. Обобщенные пloidометрические характеристики типичных клеток опухоли, свидетельствующие об изменениях их генома и появлении новых биологических свойств, являются ранними признаками патологии клеточных популяций, в которых преобладают клетки с парад- и, паратетра- или анеупloidными ядрами. Анализ объективных показателей динамики малигнизации многослойного плоского эпителия шейки матки выявил статистически значимое увеличение пloidности ядер опухолевых клеток по стадиям канцерогенеза, имеющим важное диагностическое значение в онкогинекологии.

Литература

1. Автандилов Г.Г. и др. // Научные открытия.– М.: СПб.– 2000.– С. 64–65.
2. Автандилов Г.Г. и др.// Арх. пат.– 2004.– Вып.3 – С. 8–11.
3. Автандилов Г.Г. Медицинская пloidометрия.– М.: Медицина, 2006.– 192 с.
4. Гундорова Л.В. и др.// Арх. пат.– 2003.– Вып.4 – С. 46–50.
5. Козырева С. М., Козырев К. М. // ВММТ. – Тула, 2007. – Т. XIV, № 2 – С. 70–72.
6. Шабалова И.П. Цитологический атлас. Критерии диагностики заболеваний шейки матки: Посо. для врачей. – Тверь: Губернская медицина, 2001.– 120с.
7. Haroske G. et al. Remote quantitation in DNA image cytometry // Acta stereol.–1998.– Vol.17/3. – P.357–375.
8. Meyer A., Okagaki T.// Cancer.–1972.– Vol.30.– №5 – P.964.
9. Richart R.M.// Obstet. Gynecol – 1990.– Vol.75.– P.131–134.
10. Steinbeck R.G. // Acta oncologica.– 1997.– Vol.36.– P. 12.
11. Steinbeck R.G. Mitotic failure and genome stability in benign, premalignant and malignant Human tissues.– Stockholm: Karolinska Inst.Hospit.–1998.– 220 p.

ABOUT THE QUESTION OF CLINIC-MORPHOLOGIC DIAGNOSTIC NEOPLASMS OF NECK OF THE UTERUS BY MEANS OF PLOIDOMETRY

S. M. KOZYREVA, G. G. AVTANDILOV, K. M. KOZYREV

Summary

On the basis of findings there are given practical recommendations in the use of ploidometry as an objective marker of cytological and histological diagnosis of cervix uteri cancer. It is determined that ploidometry and carimetry findings allow to differentiate correctly the stages of carcinogenesis in cervix uteri than it was possible with the help of morphological and histological methods of investigation. The analysis of the resent objective indexes of malygnacy multilayer flat epithelium of cervix uteri found out stalistically important increase of ploidisity of tumor cells nucleus in stages of carcinogenesis, having an important diagnostic importance.

Key words: ploidometry, carcinogenesis, hystological diagnosis

УДК 616.311.2-002-085

ЛЕКАРСТВЕННЫЕ ФОРМЫ, ИСПОЛЗУЕМЫЕ В МЕСТНОЙ ТЕРАПИИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПАРОДОНТА

Т.А. ПАНКРУШЕВА, Н.В. АВТИНА, А.А. ПАНКРУШЕВ*

С прогрессом цивилизации распространенность стоматологических заболеваний резко повысилась и приобрела значимость как общемедицинской, так и социальной проблемы. По данным доклада научной группы ВОЗ, в котором обобщены результаты обследования населения 53 стран, было показано, что лишь у 12% населения пародонт здоровый, 53% имеют начальные воспалительные явления, 23% – начальные деструктивные изменения, у 12% выявляются поражения средней и тяжелой степени.

В основе стоматологических заболеваний, таких как гингивит, пародонтит, пародонтоз лежит воспалительный процесс. В

* Белгородский госуниверситет, 308015, г. Белгород, ул. Победы, 85, Курский ГМУ, 305000, г. Курск, Ул. К.Маркса, 3