

УДК 616.36-008.6-092.2: 612.357.6: 613.24

*М.А. Кузнецова*

*Харьковский национальный медицинский университет*

## **ВЛИЯНИЕ РАЦИОНА ПИТАНИЯ С ДЕФИЦИТОМ ПИТАТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ НА МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ БЕРЕМЕННЫХ КРЫС**

Исследовано морфофункциональное состояние печени 6 крыс, получавших в течение беременности несбалансированное питание с дефицитом белков, и 7 крыс группы контроля. Морфологические изменения органа у крыс основной группы заключались в дисконформации балочечно-радиарного строения, белковой дистрофии гепатоцитов, повышении регенераторной активности печени и стромально-паренхиматозного индекса в ткани печени. Иммуногистохимически выявлена выраженная экспрессия маркёров eNOS и iNOS, также при детальном изучении эндотелиальной выстилки капилляров, центральных вен и более крупных сосудов обнаружено нарушение её целостности с формированием «голых» зон, что свидетельствует о высокой степени эндотелиальной дисфункции и потере функциональной активности паренхимы печени. Функциональные нарушения проявлялись развитием диспротеинемии, дислипидемии, гипогликемии и гиперкетонемии. Это свидетельствует о наличии риска развития у животных фиброза печени, СД 2-го типа и атеросклероза.

**Ключевые слова:** морфофункциональное состояние печени, гипобелковая диета, беременные крысы.

За последние годы в Украине отмечается тенденция к росту патологии печени [1]. В структуре заболеваемости высокий процент принадлежит хронической патологии печени, которая считается «второй эпидемией нашего века» после эпидемии сердечно-сосудистой патологии [1, 2]. Так, по данным ВОЗ, хроническими диффузными заболеваниями печени страдает 30% населения планеты. В Украине распространённость хронического гепатита увеличилась в 2,2 раза, а цирроз печени – на 60% [2]. В этиологической структуре патологии печени ведущее место занимают алкоголь, злоупотребление лекарственными препаратами (психостимуляторы), нарушение пищевого поведения (переедание и недоедание) на фоне роста распространённости гепатотропных вирусных инфекций [2]. Возрос интерес к вопросу влияния качества питания на функциональное состояние печени. В последнее время появилось множество экспериментальных исследований, посвящённых изучению влияния алиментарной белковой недостаточности на организм самок крыс [3–5]. Установ-

лено, что на протяжении первых двух суток голодания в печени крыс сохранялась высокая функциональная активность антиоксидантной системы: достоверно меньшие по сравнению с контролем концентрации диеновых конъюгат, кетодиенов и ТБК-активных продуктов, высокая активность каталазы и концентрация восстановленного глутатиона. На 3-и сутки голодания в печени наблюдали признаки активации процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) на фоне сохраняющихся высоких значений активности каталазы и концентрации восстановленного глутатиона. В ответ на голодание в организме происходит экспрессия нескольких тысяч генов, профиль которых находится в тесной зависимости от длительности периода лишения пищи [3]. Также установлено, что в условиях безбелкового рациона снижается NADH-дегидрогеназная активность митохондрий печени крыс (на 14-е сутки), при этом 4-недельное содержание крыс в указанных условиях приводит к снижению исследуемой ферментативной активности в 5,5 раза по сравнению

© М.А. Кузнецова, 2018

с контролем и в 3 раза по сравнению с показателями, полученными на предыдущей стадии эксперимента. В то же время при частичной белковой недостаточности снижение активности NADH-дегидрогеназы митохондрий печени (в 2 раза) наблюдается только на 28-е сутки эксперимента [4]. Выявлена активация сфингомиелинового цикла: увеличение активности нейтральной сфингомиелиназы в печени крыс к завершению I фазы голодания (3-и сутки) и формирование условий для проявления керамид-опосредованной проапоптотической сигнализации [5].

Несмотря на наличие работ, посвящённых изучению влияния алиментарных факторов на обмен веществ у крыс, комплексное изучение влияния неполноценного питания на морфофункциональное состояние печени беременных самок крыс остаётся недостаточно изученным, хотя в последнее время в связи с социальными особенностями жизни этот вопрос становится крайне актуальным.

**Цель работы** – изучение влияния неполноценного питания с дефицитом белков и углеводов на морфофункциональное состояние печени беременных крыс.

#### **Материал и методы**

Экспериментальное исследование проведено на 4-месячных рандомбредных крысах-самках популяции WAG/G Sto, которые были разделены на две группы: 1-я (контрольная) группа – 7 самок, получавших в период беременности стандартный рацион вивария; 2-я (опытная) – 6 самок, которые на протяжении беременности получали питание с дефицитом белков. Влияние алиментарного фактора на крыс устанавливали на экспериментальной модели, разработанной на кафедре патологической физиологии им. Д.Е. Альперна Харьковского национального медицинского университета [6].

Морфологическое исследование ткани печени выполнено по общепринятым методикам [7]. Для оценки состояния эндотелия сосудов печени иммуногистохимическим методом проведена качественная реакция определения экспрессии маркёров обмена оксида азота: эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) и индуцибельной синтазы оксида азота (iNOS). Используются концентрированные поликлональные кроличьи антитела (ПКАТ) фирмы Thermo scientific (Германия), Nitric Oxide Synthase inducible (iNOS) Rabbit Polyclonal Antibody в разведении 1:100, Nitric Oxide Synthase endothelial (eNOS) Rabbit

Polyclonal Antibody в разведении 1:50. В гомогенатах ткани печени изучены фракционный состав липидов (холестерина – ХС, фосфолипидов – ФЛ, триглицеридов – ТГ, неэстерифицированных жирных кислот – НЭЖК) методом тонкослойной хроматографии на пластинках Silufol [8] и содержание гликогена (ГГ) спектрофотометрическим методом по В.Г. Асатиани [8]. В сыворотке крови определяли активность индикаторных ферментов: аланин- и аспаратаминотрансферазы (АлАТ, АсАТ),  $\gamma$ -глутамилтрансферазы (ГГТ), сорбитолдегидрогеназы (СДГ), содержание общего белка и его фракций (альбуминов,  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -глобулинов), мочевины и глюкозы спектрофотометрическим методом с помощью наборов реактивов «Филисит Диагностикум» (Днепр, Украина), ХС, ТГ, липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) с помощью наборов реактивов фирмы «Ольвекс» (Россия), липопротеидов низкой и очень низкой плотности (ЛПНП, ЛПОНП) расчётным методом [8].

Исследования выполнены с соблюдением правил и международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или других научных целей (Страсбург, 1986). Животных выводили из эксперимента сразу после рождения крысят путём декапитации с использованием высоких концентраций диоксида углерода (CO<sub>2</sub>). Статистическую обработку результатов проводили с использованием программы STATISTICA-10. Для определения достоверности отличий использовали критерий U Манна–Уитни.

#### **Результаты и их обсуждение**

При макроскопическом исследовании существенных отличий ткани печени у крыс опытной и контрольной групп не выявлено. При микроскопическом исследовании в печени крыс, получавших гипобелковый и гипоуглеводный рацион, установлены отличия от животных группы контроля, заключающиеся в умеренной дисконкомплексации балочно-радиарного строения, наличии тёмной зернистости цитоплазмы гепатоцитов в центрах долек, пикнотичных изменениях их ядра, что свидетельствует о нарушении их морфофункциональной активности.

Степень повреждения паренхимы печени оценивали на основании определения регенераторной активности и относительного объёма элементов паренхимы и стромы с вычислением стромально-паренхиматозного индекса (СПИ), а также степени эндотелиальной дис-

функции путём выявления экспрессии маркёров обмена оксида азота eNOS и iNOS.

Регенераторную активность печени оценивали на основании подсчёта количества двухъядерных гепатоцитов в процентном соотношении к их одноядерным формам. Выявлено, что у крыс опытной группы количество двухъядерных гепатоцитов в 3 раза ( $p < 0,05$ ) превышает их количество у животных контрольной группы: соответственно ( $7,12 \pm 0,05$ ) и ( $2,37 \pm 0,03$ ). Это свидетельствует о высокой интенсивности повреждения печени и активации процессов регенерации паренхимы печени.

Результаты исследования структурных элементов печени представлены в табл. 1.

Таблица 1. Структурные элементы печени у крыс ( $M \pm m$ )

Структурный элемент	Контрольная группа (n=7)	Опытная группа (n=6)
Строма, %	28,1±1,1	33,4±1,1*
Паренхима, %	71,9±1,1	66,6±1,1*
Стромально-паренхиматозный индекс (СПИ)	0,39±0,01	0,50±0,01*

\*  $p < 0,05$ .

Установлено, что у крыс опытной группы имеет место достоверное уменьшение объёма паренхимы и увеличение объёма стромальной части; стромально-паренхиматозный индекс увеличен на 28,21% ( $p < 0,05$ ). Полученные данные свидетельствуют об активации процесса пролиферации в строме печени, что чревато развитием органической патологии в дальнейшем.

О нарушении морфофункционального состояния печени свидетельствовали изменения, выявленные при иммуногистохимическом исследовании ткани печени. У крыс опытной группы экспрессия eNOS в сосудах печени была слабой, неравномерной. Позитивно окрашенный эндотелий синусоидов в большинстве случаев обнаруживался в перипортальных отделах долек, тогда как центральные отделы были мозаичными или в них полностью отсутствовало окрашивание. Клетки эндотелия располагались на значительном расстоянии друг от друга, частью были слущены и находились в просветах вен. Индуцибельная синтаза, напротив, маркировала эндотелиоциты синусоидов и центральных вен и прилежащие к ним гепатоциты, находящиеся в состоянии белковой дистрофии. Кроме того, позитивно окрашенные участки выявлялись в мышечных стенках сосудов пролиферирующих портальных трактов. Данные иммуноморфологические особенности свидетельствовали о высокой степени эндо-

телиальной дисфункции и о потере функциональной активности паренхимы печени.

Для оценки функционального состояния печени были проведены биохимические исследования крови и ткани печени, результаты которых представлены в табл. 2 и 3.

В сыворотке крови крыс 2-й группы снижена активность органоспецифических «печёночных» ферментов АсАТ, АлАТ, СДГ и ГГТ на 23,37; 19,05; 26,79 и 21,42% соответственно по сравнению с контролем, что связано с уменьшением числа гепатоцитов и снижением количества ферментов в ткани печени.

Установлен «печёночный» тип протеинограммы. При уровне общего белка, соответ-

ствующем физиологической норме, отмечается небольшое снижение фракции альбуминов (на 5,26%), что может быть связано с повышенным их гидролизом в связи с дефицитом белка в питании. Гипоальбуминемия также может быть обусловлена снижением синтеза альбумина, что связано с уменьшением числа гепатоцитов и нарушением их функций. В то же время наблюдалось увеличение синтеза  $\beta$ -глобулинов (повышение на 47,31%). Известно, что в состав  $\beta$ -глобулинов входит ЛПОНП и ЛПНП. Вероятно, рост концентрации  $\beta$ -глобулинов связан с активацией использования жиров в качестве источника энергии и повышением транспорта ТГ и жирных кислот из печени. Отмечается снижение процентного содержания  $\gamma$ -глобулинов у крыс 2-й группы (на 11,23%) по сравнению с контролем, основным компонентом которых являются иммуноглобулины, что свидетельствует о снижении иммунитета.

ТГ используют в условиях недостаточности питания как энергетический субстрат, а ХС – для синтеза глюкокортикоидов, осуществляющих компенсаторную регуляцию обмена веществ в условиях голодания. Повышением уровня ЛПОНП (на 34,69%) объясняется и выявленное увеличение содержания ТГ (на 37,23%).

Как видно из полученных нами данных, в сыворотке крови крыс 2-й группы снижена концентрация глюкозы (на 4,32%), что связа-

Таблиця 2. Уровень биохимических показателей функционального состояния печени в сыворотке крови крыс ( $M \pm m$ )

Показатель	Контрольная группа (n=7)	Опытная группа (n=6)
АсАТ, нмоль/(с·л)	27,07±0,84	20,74±0,68*
АлАТ, нмоль/(с·л)	28,13±0,92	22,77±1,59*
ГГТ, нмоль/(с·л)	143,65±3,67	112,88±6,47**
СДГ, нмоль/(с·л)	5,63±0,62	4,12±1,06*
Общий белок, г/л	64,86±1,01	62,77±1,52
Белковые фракции, %		
альбумин	52,48±0,75	49,72±0,66*
$\alpha_1$ -глобулин	8,05±0,39	6,45±0,3*
$\alpha_2$ -глобулин	8,25±0,45	7,57±0,9
$\beta$ -глобулин	14,09±1,09	20,76±0,95**
$\gamma$ -глобулин	16,39±0,65	14,55±0,39*
Мочевина, моль/л	7,67±0,23	6,88±0,23*
Холестерин, ммоль/л	6,63±0,21	6,22±0,16*
Триглицериды, ммоль/л	1,07±0,32	1,47±0,30*
ЛПНП, ммоль/л	2,86±0,15	2,41±0,18
ЛПОНП, ммоль/л	0,49±0,14	0,66±0,13*
ЛПВП, ммоль/л	3,24±0,32	3,14±0,30
Глюкоза, ммоль/л	6,17±0,34	5,9±0,54
Кетоновые тела, ммоль/л	1,85±0,35	4,54±0,28**

Примечание. \*  $p < 0,05$ ; \*\*  $p < 0,01$ .

Здесь и в табл. 3.

Таблиця 3. Уровень биохимических показателей функционального состояния печени в гомогенате печени крыс ( $M \pm m$ )

Показатель	Контрольная группа (n=7)	Опытная группа (n=6)
Холестерин, мг/г	0,64±0,04	0,33±0,03**
Фосфолипиды, мг/г	24,37±1,34	19,17±0,75**
Триглицериды, мг/г	5,71±0,82	3,23±1,2*
НЭЖК, мг/г	8,55±1,3	6,56±0,3*
Гликоген, мг/г	26,38±1,43	23,65±1,52

но с дефицитом её в питании и повышенной утилизацией тканями. В связи с тем, что кровь бралась натощак (после 12-часового интервала в приёме пищи), можно предположить, что гликогенный резерв недостаточен для поддержания постоянного уровня глюкозы крови, а глюконеогенез снижен из-за функциональных нарушений в печени. Это подтверждается снижением уровня гликогена в печени крыс 2-й группы на 10,35%.

В гомогенате печени выявлено снижение всех изучаемых липидных фракций: ХС – на 49,22%, фосфолипидов (ФЛ) – на 21,34%, ТГ – на 43,52% и НЭЖК – на 23,31%, что, по-видимому, объясняется повышенной секрецией транспортной формы ЛПОНП, а также уменьшением синтеза этих липидов в связи со сниженным числом гепатоцитов.

Дефицит глюкозы как энергетического субстрата компенсируется активацией син-

теза кетоновых тел, что объясняет выявленный нами повышенный уровень кетоновых тел (КТ) на 145,14% в сыворотке крови крыс опытной группы. Уменьшение количества паренхимы печени свидетельствует о белковом голодании крыс и использовании не только белков крови, но и белков печени как источника незаменимых аминокислот. Дефицит синтеза белка в организме (из-за недостатка белка в питании) сопровождается снижением его катаболизма, о чем свидетельствует снижение содержания мочевины на 10,25% в сыворотке крови крыс опытной группы.

Таким образом, проведённые исследования свидетельствуют о том, что у крыс, находившихся на гипобелковой и гипогликемической диете в течение беременности, развиваются дислипидемия (с повышением уровня ТГ и ЛПОНП), гипогликемия, кетонемия, а также диспротеинемия (снижение фракций аль-

бумина,  $\alpha_1$ -,  $\alpha_2$ - и  $\gamma$ -глобулинов), что можно расценивать как риск развития атеросклероза.

В гомогенате печени крыс выявлено понижение уровня всех фракций липидов (ХС, ФЛ, ТГ и НЭЖК), а также снижение уровня гликогена печени. Это отражается на липидном спектре сыворотки крови и содержании глюкозы в крови и свидетельствует о наличии функциональных нарушений в органе на фоне частичного голодания.

#### Выводы

1. Гипобелковое питание с дефицитом углеводов в рационе беременных самок крыс приводит к морфофункциональным нарушениям печени, проявлявшимся дискомплексацией балочно-радиарного строения, белковой дистрофией гепатоцитов, повышенной регенераторной активностью органа и повышением стромально-паренхиматозного индекса

в ткани печени, которые могут стать причиной развития фиброза печени.

2. В сосудах печени выявлено выраженное снижение уровня экспрессии eNOS, свидетельствующее о значительном органическом повреждении паренхимы печени беременных крыс, получавших гипокалорийный рацион питания.

3. Функциональные изменения печени проявлялись диспротеинемией, дислипидемией (повышение уровня ЛПОНП и ТГ) и гипогликемией с кетонемией, что является фактором риска развития атеросклероза.

4. В ткани печени наблюдается снижение уровня всех фракций липидов, что свидетельствует о нарушении синтеза липидов.

5. Недостаточное питание во время беременности является фактором риска печеночной недостаточности, фиброза печени и атеросклероза.

#### Литература

1. Сазонова Е. Болезни печени в практике клинициста / Е. Сазонова // Провизор. – 2007. – № 5. – С. 12–15.
2. Звягинцева Т.Д. Хронические заболевания печени: фокус на поликомпозиционные растительные гепатопротекторы – антиоксиданты / Т.Д. Звягинцева, А.И.Чернобай // Сучасна гастроентерологія. – 2014. – № 4 (78). – С. 70.
3. Волощук О.Н. Состояние системы энергообеспечения митохондрий печени крыс при алиментарной белковой недостаточности / О.Н. Волощук, Г.П. Копыльчук, Т.Г. Кадайская // Вопросы питания. – 2014. – Т. 83, № 3. – С. 12–16.
4. Буров П.Г. Пероксидация липидов в печени крыс на разных фазах голодания / П.Г. Буров, Д.И. Кузьменко, В.Ю. Серебров // Вестник НГУ. – 2011. – Т. 9, № 3. – С. 34–38.
5. Буров П.Г. Компоненты сингомиелинового цикла и активность нейтральной сфингомиелиназы печени на различных фазах голодания / П.Г. Буров, Д.И. Кузьменко, В.Ю. Серебров // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. XVIII, № 3. – С. 21–22.
6. Пат. 81453 Україна. МПКG09B 22/28 (2006.01) G 09B 23/24 (2006.01) Спосіб моделювання аліментарної недостатності / Николаєва О. В., Ковальцова М. В., Євтушенко Т. Г.; заявник та патентовласник Харківський національний медичний університет. – № у 2013 01910; заявл. 18.02.2013; опубл. 25. 06. 2013, Бюл. №12.
7. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия / Г.Г. Автандилов. – Москва: Медицина, 1990. – 384 с.
8. Камышников В.С. Методы клинических лабораторных исследований / В.С. Камышников. – Москва: «Медпресс-информ», 2016. – 736 с.

#### References

1. Sazonova Ye. (2007). Bolezni pecheni v praktike klinitsista [Diseases of the liver in the practice of a clinician]. *Provizor – Pharmacist*, № 5, pp. 12–15 [in Russian].
2. Zvyahintseva T.D., Chernobai A.I. (2014). Hronicheskiie zabolevaniia pecheni: fokus na polikompozicionnyie rastitelnyie hepatoprotektory – antioksidanty [Chronic liver diseases: focus on polycomposition plant hepatoprotectors – antioxidants]. *Suchasna gastroenterolohiia – Modern gastroenterology*, № 4 (78), p. 70 [in Ukrainian].
3. Voloshchuk O.N., Kopylchuk H. P., Kadaiskaia T.H. (2014). Sostoianiiie sistemy enerhoobespecheniia mitohondrii pecheni krys pri alimentarnoi belkovoii nedostatocchnosti [The state of the energy supply system for mitochondria of liver in rats with alimentary protein deficiency]. *Voprosy pitaniya – Nutrition issues*, vol. 83, № 3, pp. 12–16 [in Russian].

4. Burov P.H., Kuzmenko D.I., Serebrov V.Yu. (2011). Peroksidatsiia lipidov v pecheni krysv na raznykh fazakh holodaniia [Peroxidation of lipids in the liver of rats at different phases of fasting]. *Vestnik NGU – Bulletin of NSU*, vol. 83, № 3, pp. 34–38 [in Russian].

5. Burov P.G., Kuzmenko D.I., Serebrov V.Yu. (2011). Komponenty sinhomielinovoho cikla i aktivnost neitralnoi sfingomielinazy pecheni na razlichnykh fazakh holodaniia [Components of the syngomyelin cycle and the activity of neutral sphingomyelinase of the liver at various phases of fasting] // *Vestnik novykh meditsynskikh tekhnolohii – Bulletin of new medical technologies*, vol. XVIII, № 3, pp. 21–22 [in Russian].

6. Pat. 81453 Ukraina MPKG09B 22/28 (2006.01) G 09B 23/24 (2006.01) Sposib modeliuvannia alimentarnoi nedostatnosti [Method of modeling alimentary deficiency]. Nikolaieva O.V., Kovaltsova M.V., Yevtushenko T.H.; zaiavnyk ta patentovlasnyk Kharkivskiy natsionalnyi medychniy universytet. - № u 2013 01910; zaiavl. 18. 02. 2013; opubl. 25. 06. 2013, Biul. № 12 [in Ukrainian].

7. Avtandilov H. H. (1990). *Meditsynskaia morfometriia [Medical morphometry]*. Moscow: Meditsina, 384 p. [in Russian].

8. Kamyshnikov V.S. (2016). *Metody klinicheskikh laboratornykh issledovaniy [Methods of clinical laboratory research]*. Moscow: Medpress-inform, 736 p. [in Russian].

**М.О. Кузнецова**

#### **ВПЛИВ РАЦІОНУ ХАРЧУВАННЯ З ДЕФІЦИТОМ ПОЖИВНИХ РЕЧОВИН НА МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ПЕЧІНКИ ВАГІТНИХ ЩУРІВ**

Досліджено морфофункціональний стан печінки 6 щурів, що отримували незбалансоване харчування з дефіцитом протеїнів під час вагітності та 7 щурів групи контролю. Морфологічні зміни органа у щурів дослідної групи полягали в дисконкомплексції балочно-радіарної будови, білкової дистрофії гепатоцитів, збільшенні регенераторної активності печінки та стромально-паренхіматозного індексу в тканині печінки. Імуногістохімічно виявлена виражена експресія маркерів eNOS та iNOS, також при детальному вивченні ендотеліальної вистілки капілярів, центральних вен та більш великих судин виявлено порушення її цілісності з формуванням «голих зон», що свідчить про помірно високу ступінь ендотеліальної дисфункції та втрату функціональної активності паренхіми печінки. Функціональні порушення проявлялися розвитком диспротеїнемії, дисліпідемії, гіпоглікемії, гіперкетонемії. Це свідчить про ризик розвитку у тварин фіброзу печінки і атеросклерозу.

**Ключові слова:** морфофункціональний стан печінки, гіпопротеїнова дієта, вагітні щури.

**М.О. Kuznetsova**

#### **THE EFFECT OF FOOD RATION WITH DIETARY DEFICIENCY ON THE MORPHOFUNCTIONAL STATE OF PREGNANT RATS' LIVER**

The morphofunctional state of liver of 6 rats having unbalanced diet with protein deficiency and 7 rats from the control group has been studied. The structural changes of the rat organ from the main group contained discomplexation of radial arrangement of hepatic cords, albuminous degeneration of hepatocytes, growth of regenerative activity of liver and increase of SPI in liver tissues. The immunohistochemical study discovered the evident expression of eNOS and iNOS markers. Moreover, the detailed study of the endothelial capillary lining, great veins and bigger vessels revealed the disruption of continuity with formation of «bare» zones which evidence on high level of endothelial dysfunction and functional deactivation of liver pulp. The functional disorders were evident as development of dysproteinemia, dyslipidemia, hypoglycemia and hyperketonemia. It evidences on higher risk on getting hepatic fibrosis in animals, type 2 diabetes mellitus and atherosclerosis.

**Keywords:** morphofunctional state of liver, hypoprotein diet, pregnant rats.

Надійшла до редакції 23.08.18

#### **Контактна інформація**

Кузнецова Мілена Олександрівна – аспірант кафедри патологічної фізіології ім. Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету.

Адреса: 61022, м. Харків, просп. Науки, 4.

Тел.: +380994163151.

E-mail: kusya388@gmail.com.