

ЗАСТОСУВАННЯ КЕРАТОКСЕНОІМПЛАНТАТА У КРОЛІВ З ХІМІЧНИМ ОПІКОМ РОГІВКИ НА ТЛІ ГІПОТИРЕОЗУ

У статті проведено аналіз ефективності застосування кератоксеноімплантата свині у кролів з хімічним опіком рогівки на тлі мерказоліліндукованого гіпотиреозу. Гіпотиреоз у кролів викликали, вводячи мерказоліл у дозі 10 мг/кг протягом 60 діб. Хімічний опік рогівки моделювали шляхом аплікації на рогівку експериментальних тварин фільтрувального паперу діаметром 5 мм, змоченого в 1 N розчині натрію гідроксиду (NaOH) протягом 30 с. З метою хірургічної корекції покривали місце нанесення опікової травми рогівки кератоксеноімплантатом, який пришивали в 4 місцях (на 12, 15, 18 та 21 год) до склери через кон'юнктиву за допомогою атравматичної голки 8/0 нейлон. Встановлено, що опікова травма рогівки у кролів з гіпотиреозом перебігала на тлі пригнічення неспецифічних факторів захисту, більш виразного зростання ендогенної інтоксикації, пригнічення антиоксидантного захисту порівняно з еутиреоїдними тваринами, в яких моделювали хімічний опік рогівки. Застосування кератоксеноімплантата сприяло нормалізації досліджуваних показників і швидшому загоєнню опікової рани. Зроблено висновок про те, що використання кератоксеноімплантата за умов хімічного опіку рогівки позитивно впливає на перебіг опікового процесу і сприяє швидшому відновленню цілісності рогівки.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хімічний опік рогівки, гіпотиреоз, кератоксеноімплантат.

ВСТУП. Серед причин виникнення патології рогівки опікова травма є однією з провідних, а проблема лікування опіків рогівки досі залишається гострою та актуальною [2, 9]. Найчастіше зустрічаються опіки, спричинені хімічними факторами, – 60–85 %, а з хімічних опіків превалюють опіки лугами. За даними R. Kuckelkorn та ін. [14], у структурі опіків очей переважали хімічні (89,2 %), а серед них лужні склали 79,8 %.

Численні дослідження механізмів розвитку опікової хвороби, проведені на патоморфологічному, біохімічному, імунологічному, електронно-мікроскопічному рівнях, як у тканинах ока, так і в організмі в цілому, сформували уявлення про їх патогенез як про багатофакторний, багатокомпонентний і взаємопов'язаний процес, що не обмежується тільки ділянкою ока, а викликає різноманітні патологічні зміни в різних системах організму людини: наростають явища автоінтоксикації та аутосенсibiliзації, виникають порушення реактивності організму, в процес втягуються імунокомпетентні органи, порушуються ферментні й обмінні процеси тощо [10, 12].

Одним із найпоширеніших захворювань ендокринної системи є гіпотиреоз (ГТ) [17, 18]. Велика кількість органів і систем, що реагують на тиреоїдні гормони, включає проблеми

тиреоїдології у сферу інтересів різних медичних спеціальностей, а зростання частоти захворювань щитоподібної залози серед населення виводить ці проблеми на передній план сучасної ендокринології [13]. Недостатнє продукування гормонів щитоподібної залози викликає зниження оксидативних процесів і термогенезу, накопичення продуктів обміну та, як наслідок, розвиток дистрофічних процесів у тканинах. Порушення продукування тиреоїдних гормонів істотно впливає і на метаболізм сполучної тканини [15–19].

У сучасній стратегії лікування опіків рогівки великого значення надають активному хірургічному втручанню [2]. Методом кардинального усунення запально-деструктивного вогнища в рогівці може стати її пересадження, однак тут виникають проблеми біологічної сумісності й обмеженої доступності донорського матеріалу. Ці проблеми можна вирішити, якщо покрити опечену рогівку ксеноматеріалом. Клінічно обґрунтованим є пошук нових ксеноматеріалів для покриття ушкодженої опіковою травмою рогівки, які б не стали причиною агресії і дозволили організму активно втручатись в опіковий процес через осмотичний та судинний вплив. Останнім часом розроблено методику отримання кератоксеноімплантата свині, який

© З. Л. Савчук, І. М. Кліщ, 2015.

можна використати для покриття, однак його ефективність не вивчено, що і спонукало нас до проведення цього дослідження.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліди проведено на статевозрілих кролях породи “Білий великан” масою 2,5–3 кг згідно з Женевською конвенцією “International Guiding principles for Biochemical research involving animals” (Женева, 1990) та Загальними принципами експериментів на тваринах, схваленими на Національному конгресі з біоетики (Київ, Україна, 2001). Тварин утримували на стандартному раціоні віварію [6]. В процесі роботи використано 60 кролів.

Усіх піддослідних кролів було поділено на три групи: 1-ша – контрольна (інтактні тварини); 2-га – тварини з хімічним опіком рогівки на тлі попередньо змодельованого гіпотиреозу; 3-тя – тварини з хімічним опіком рогівки на тлі попередньо змодельованого гіпотиреозу, в яких застосовували для покриття кератоксеноімплантат. Термін спостереження становив 24 і 72 год, 7 та 14 днів після нанесення опікової травми.

Гіпотиреоз моделювали згідно з рекомендаціями [4, 11]. Кролям внутрішньошлунково через металевий зонд вводили мерказоліл (“Здоров’я”, Україна) в дозі 10 мг/кг у 2 % розчині крохмалю протягом 60 днів. Тварини перебували в тих же умовах, що й усі експериментальні групи, та отримували той самий харчовий раціон. Масу кролів контролювали щотижня, корекцію доз мерказолілу проводили відповідно до зміни маси тіла. Повноту досягнення гіпотиреозу контролювали шляхом вимірювання концентрації трийодтироніну і тироксину в сироватці крові.

Хімічний опік рогівки викликали шляхом аплікації на її поверхню фільтрувального паперу діаметром 5 мм, змоченого в 1 N розчині натрію гідроксиду (NaOH) протягом 30 с. Маніпуляції проводили під місцевою епідуральною анестезією 0,5 % розчином алкаїну та ретробульбарною анестезією 2 % розчином лідокаїну.

З метою хірургічної корекції покривали місце нанесення опікової травми рогівки кератоксеноімплантатом, виготовленим ТОВ “Інститут біомедичних технологій” (Тернопіль, Україна), який пришивали в 4 місцях (на 12, 15, 18 та 21 год) до склери через кон’юнктиву за допомогою атравматичної голки 8/0 нейлон.

Функціональну активність нейтрофілів оцінювали за допомогою тесту з нітросинім тетразолієм (НСТ-тест) [3]. Результат виражали у відсотках диформазанпозитивних нейтрофілів від загального числа підрахованих клітин. Для визначення функціонального резерву нейтрофілів використовували індукований НСТ-тест

(іНСТ-тест), для цього в середовище інкубації додатково додавали 0,05 мл пірогеналу. Результат виражали у відсотках диформазанпозитивних нейтрофілів на 100 підрахованих клітин. Розраховували показник резерву (ПР) за формулою: $iНСТ/cНСТ$, а також коефіцієнт метаболічної активації нейтрофілів ($K_{акт}$) за формулою: $iНСТ - cНСТ / iНСТ$, де cНСТ – спонтанний НСТ-тест [1].

Стан антиоксидантної системи оцінювали за активністю супероксиддисмутази [8] і каталази [5] у крові, а також концентрацією церулоплазміну [6] та відновленого глутатіону [1] в сироватці крові тварин.

Ступінь вираження ендогенного токсичного синдрому оцінювали за вмістом у сироватці крові молекул середньої маси (МСМ) при довжині хвилі 254 і 280 нм [7] та еритроцитарним (ЕІІ) і лейкоцитарним (ЛІІ) індексами інтоксикації [10].

Достовірність відмінностей порівнюваних параметрів між різними вибірками визначали з використанням t-критерію Стьюдента (за нормального розподілу результатів) чи Манна-Уїтні (в разі розподілу, що не був нормальним). Достовірними вважали відмінності при $p \leq 0,05$.

Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського в програмному пакеті Statsoft STATISTICA.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. З метою аналізу показників неспецифічної резистентності організму було проведено тест із нітросинім тетразолієм. Опікова травма спричинила збільшення вмісту активних нейтрофілів у периферійній крові, однак це супроводжувалось зменшенням показника резерву, що вказувало на зниження функціональних резервів нейтрофілів, характерне для запалення. Дослідження функціональної активності нейтрофілів периферійної крові у кролів з опіком, що перебігав на тлі гіпотиреозу, показало зменшення інтенсивності дихального вибуху в поліморфноядерних лейкоцитах, про що свідчило зниження основних показників НСТ-тесту.

Використання кератоксеноімплантата сприяло підвищенню біоцидності нейтрофілів, що проявилось зростанням спонтанного НСТ-тесту порівняно з тваринами, яким корекцію не проводили (табл.). Ще більшою мірою зріс індукований НСТ-тест: на 1-шу добу показник перевищував рівень тварин без коригувального впливу на 61 %, на 7-му – на 70 %, на 14-ту – на 51 %, а до 21-ї доби – на 38 %. Це спричинило значне достовірне зростання показника резерву, який

Таблиця – Показники НСТ-тесту крові тварин з хімічним опіком рогівки на тлі мерказоліліндукованого гіпотиреозу та при застосуванні ксенорогівки і кератоксеноімплантата (M±m)

Група тварин		Показник			
		сНСТ-тест, %	іНСТ-тест, %	ПР	K _{АКТ}
Інтактні (n=10)		15,53±0,91	25,96±0,79	1,70±0,07	0,40±0,02
Хімічний опік рогівки+гіпотиреоз (n=10)	24 год	19,01±0,54*	25,46±0,45	1,34±0,04*	0,25±0,02*
	7-ма доба	14,82±0,32	22,34±0,52*	1,51±0,05*	0,33±0,02*
	14-та доба	13,91±0,34#	22,26±0,49*	1,60±0,06	0,34±0,02*
	21-ша доба	14,74±0,54	21,92±0,48*	1,50±0,07	0,33±0,03
Хімічний опік рогівки+гіпотиреоз+лікування (n=10)	24 год	21,03±0,52**	41,07±0,63**	1,96±0,07**	0,46±0,02#
	7-ма доба	19,41±0,44**	38,07±0,53**	1,97±0,06**	0,47±0,02#
	14-та доба	19,23±0,65**	33,66±0,62**	1,75±0,07#	0,42±0,02#
	21-ша доба	17,81±0,44**	30,32±0,70**	1,71±0,06#	0,41±0,02

Примітки:

1. * – різниця достовірна відносно інтактних тварин.

2. # – різниця достовірна відносно тварин з хімічним опіком рогівки на тлі гіпотиреозу.

на 1-шу добу перевищував аналогічний показник тварин без корекції на 27 %, на 7-му – на 30 %, на 14-ту – на 9 %, на 21-шу – на 14 %. Ще більше зріс показник активації, він перевищував показник кролів, у яких кератоксеноімплантат не застосовували, відповідно, на 96, 44, 16 і 24 %, що вказувало на значне зростання резервних можливостей фагоцитуючих клітин.

Встановлено, що гіпотиреоз супроводжується зниженням активності антиоксидантних ферментів І лінії захисту – супероксиддисмутази і каталази. У кролів з хімічним опіком рогівки супероксиддисмутазна і каталазна активність у крові до 21-ї доби зменшувалась, ще більше пригнічення ми відмітили у тварин, в яких хімічний опік рогівки моделювали на тлі гіпотиреозу. Використання кератоксеноімплантата мало стимульовальний вплив на супероксиддисмутазну активність у крові. На 1-шу добу експерименту ензимна активність у крові зросла на 51 % від рівня уражених кролів, яким корекцію не проводили, і на 15 % перевищувала норму, а в подальшому дещо знижувалась порівняно з інтактними тваринами, проте достовірно перевищувала показник кролів 2-ї групи: на 7-му добу вона склала 106 %, на 14-ту – 149 %, а на 21-шу – 138 % від

рівня тварин, в яких кератоксеноімплантат не застосовували (рис. 1).

Каталазна активність також суттєво зростала за використання кератоксеноімплантата. На 1-шу добу вона у 2,5 раза перевищила рівень тварин 2-ї групи і склала 206 % від норми. До 14-ї доби спостерігали прогресивне зниження ензимної активності, однак на 21-шу добу вона знову зросла і становила 126 % від норми, на 64 % перевищуючи показник тварин, в яких кератоксеноімплантат не застосовували (рис. 1).

Концентрація основного антиоксиданта плазми крові – церулоплазміну також збільшувалась (рис. 2). На 1-шу добу після моделювання опікової травми рогівки на тлі гіпотиреозу і при його покритті кератоксеноімплантатом вона перевищувала рівень тварин, в яких кератоксеноімплантат не застосовували, на 84 %, а до 21-ї доби – на 29 %, не відрізняючись достовірно від рівня здорових кролів.

Визначення вмісту відновленого глутатіону в гемолізаті еритроцитів кролів з хімічним опіком рогівки на тлі гіпотиреозу, в яких застосували кератоксеноімплантат, дозволило встановити факт його достовірного зростання на 18 %

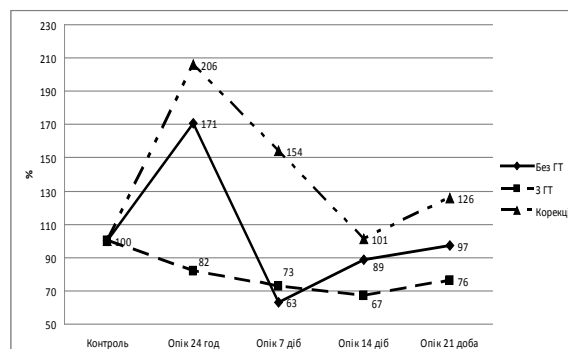
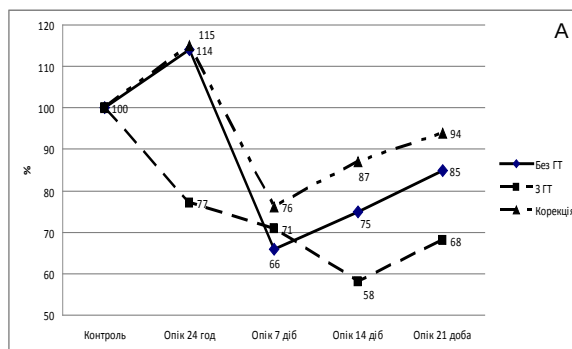


Рис. 1. Активність супероксиддисмутази (А) і каталази (Б) у крові тварин з хімічним опіком рогівки на тлі гіпотиреозу та при корекції кератоксеноімплантатом.

вже через одну добу після нанесення опікової травми. До 21-ї доби зростання склало 39 % від рівня уражених тварин, однак показник все ж був достовірно меншим, ніж у інтактних кролів (рис. 2).

Отже, застосування кератоксеноімплантата мало сприятливий вплив на стан антиоксидантної системи, що може сприяти зменшенню пошкоджувального впливу вільнорадикальних продуктів на рогівку.

Як показали попередні дослідження, у тварин зі змодельованим хімічним опіком рогівки на тлі гіпотиреозу спостерігали зростання вмісту МСМ в організмі тварин, що вказувало на посилення катаболічних процесів і порушення виведення продуктів розпаду з організму. За умов застосування кератоксеноімплантата відмічено суттєве зниження інтенсивності цих процесів. Зокрема, концентрація МСМ₁ на 1-шу добу від моделювання опіку рогівки у тварин зі зниженою функцією щитоподібної залози була меншою в 1,3 раза, ніж у кролів, яким корекцію не проводили, а до 21-ї доби цей показник знизився до 138 %, наблизившись до показника здорових тварин. Аналогічну тенденцію зафіксовано і щодо концентрації МСМ₂ – зниження, відповідно, в 1,7 та 1,4 раза (рис. 3).

Позитивну динаміку ми відмітили при визначенні еритроцитарного індексу інтоксикації.

За результатами попередніх досліджень, ЕІ в еутиреоїдних кролів зріс в 1,3 раза з поступовим зниженням до 21-ї доби, а гіпотиреоїдний стан спричинив більш суттєве підвищення ЕІ (в 1,8 раза). Застосування кератоксеноімплантата, що супроводжувалось нормалізацією інтенсивності процесів ліпопероксидації та імунного статусу, позначилось і на ступені проникності еритроцитарних мембран. Зокрема, на 1-шу добу після нанесення опікової травми тваринам з гіпотиреозом і покриття її кератоксеноімплантатом ЕІ був нижчим від показника кролів, у яких кератоксеноімплантат не застосовували, на 16 %, на 7-му – на 38 %, на 14-ту – на 19 % і на 21-шу – на 52 %, причому в цей термін спостереження він лише на 8 % перевищував рівень здорових тварин.

Лейкоцитарний індекс інтоксикації показав аналогічну тенденцію і також досягав рівня здорових тварин до 21-ї доби спостереження (рис. 4).

ВИСНОВОК. Застосування кератоксеноімплантата покращує перебіг опікового процесу в тканині рогівки, що сприяє зменшенню накопичення продуктів, які викликають ендogenous інтоксикацію, активації захисних систем організму.

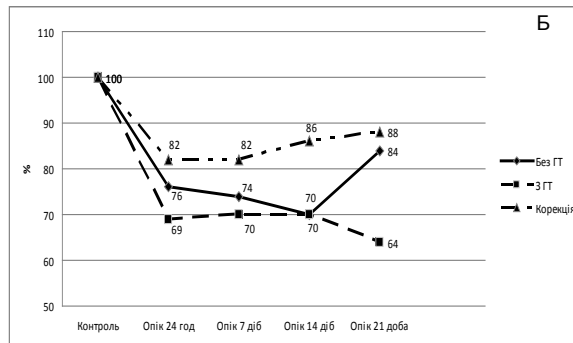
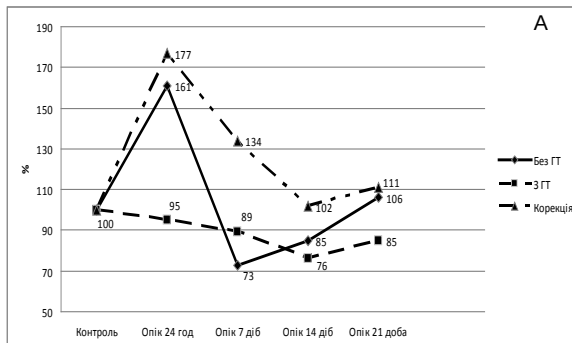


Рис. 2. Концентрація церулоплазміну (А) та відновленого глутатону (Б) у сироватці крові тварин з хімічним опіком рогівки на тлі гіпотиреозу і при застосуванні кератоксеноімплантата.

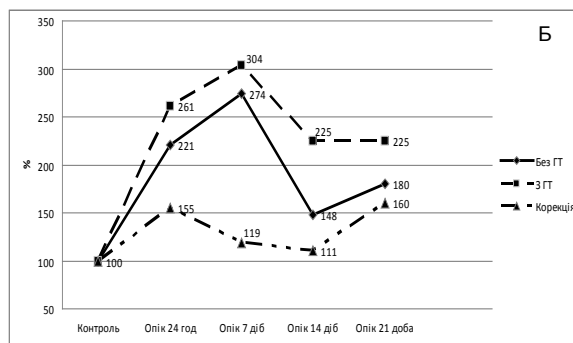
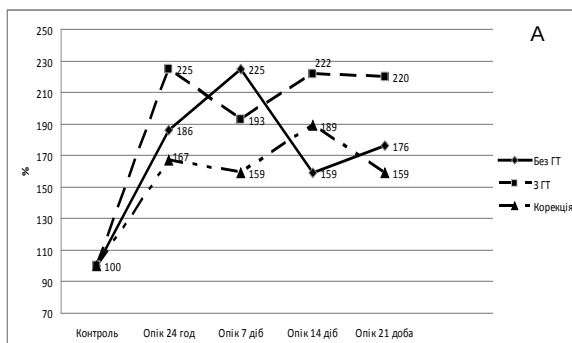


Рис. 3. Динаміка вмісту МСМ₁ (А) та МСМ₂ (Б) у сироватці крові тварин з хімічним опіком рогівки на тлі гіпотиреозу і при застосуванні кератоксеноімплантата.

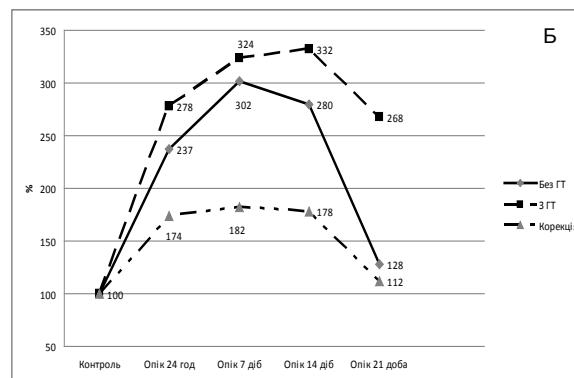
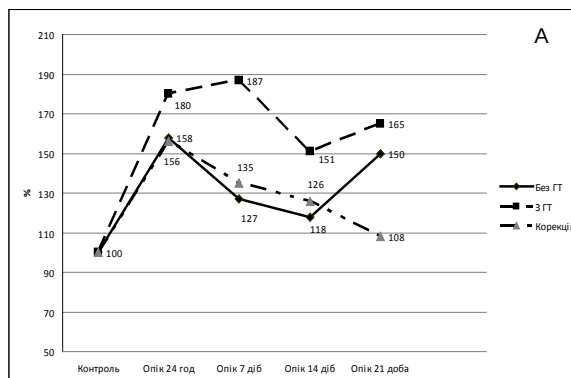


Рис. 4. Динаміка ЕІІ (А) та ЛІІ (Б) у крові тварин з хімічним опіком рогівки на тлі гіпотиреозу і при застосуванні кератоксенімпланта.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Лабораторні методи дослідження у біології, тваринництві і ветеринарній медицині : довідник / [В. В. Влізло, Р. С. Федорук, І. Б. Ратич та ін.]. – Львів : СПОЛОМ, 2012. – 764 с.

2. Дадашева З. Р. Хирургическая тактика при лечении тяжелой и очень тяжелой ожоговой травмы глаз : дис. ... доктора мед. наук : 14.00.08 / Дадашева З. Р. – М., 2004. – 304 с.

3. Диагностическая ценность лейкоцитарных тестов. II. Определение биоцидности лейкоцитов : метод. рек. / под ред. Д. Н. Маянского. – Новосибирск, 1996. – 32 с.

4. Доклінічне вивчення тиростатичних та тиреоїд-стимулюючих засобів // Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. – К., 2001. – С. 409–420.

5. Дубинина Е. Е. Методы определения активности каталазы / Е. Е. Дубинина, Л. Ф. Ефимова, Л. Н. Сафронова // Лаб. дело. – 1988. – № 8. – С. 16–19.

6. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике / В. С. Камышников. – Минск : Беларусь, 2000. – 280 с.

7. Корякина Е. В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений / Е. В. Корякина, С. В. Белова // Клинич. лаб. диагностика. – 2004. – № 3. – С. 3–8.

8. Макаревич О. П. Активность супероксиддисмутазы крови в острый период различных заболеваний / О. П. Макаревич, П. П. Голиков // Лаб. дело. – 1983. – № 6. – С. 24–27.

9. Макаров П. В. Осложнения тяжелой ожоговой травмы глаз: патогенез, анализ причин, профилактика и возможные пути оптимизации результатов лечения : дис. ... доктора мед. наук : 14.00.08 / Макаров П. В. – М., 2003. – 335 с.

10. Мустафина Ж. Г. Интегральные гематологические показатели в оценке иммунологической реактивности организма у больных с офтальмопатологией / Ж. Г. Мустафина, Ю. С. Крамаренко,

В. Ю. Кобцева // Клинич. лаб. диагностика. – 1999. – № 5. – С. 47–48.

11. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / [Кожем'якін Ю. М., Хромов О. С., Філоненко М. А., Сайфетдінова Г. А.]. – К. : Авіцена, 2002. – 156 с.

12. Ченцова Е. В. Система патогенетически обоснованного лечения ожоговой травмы глаз : автореф. дис. на соискание ученой степени доктора мед. наук / Е. В. Ченцова. – М., 1998. – 34 с.

13. Isman C. A. Methimazole-induced hypothyroidism in rats ameliorates oxidative injury in experimental colitis / C. A. Isman, B. C. Yegen, I. Alican // J. Endocrinol. – 2003. – **177**, № 3. – P. 471–476.

14. Kuckelkorn R. Treatment of severe eye burns by Tenon-plasty / R. Kuckelkorn, N. Schrage, M. Reim // Lancet. – 1995. – **345** (8950). – P. 657–658.

15. Thyroid hormone regulation of cell migration and oxidative metabolism in polymorphonuclear leukocytes: clinical evidence in thyroidectomized subjects on thyroxine replacement therapy / F. Marino, L. Guasti, M. Cosentino [et al.] // Life Sci. – 2006. – **78**, № 10. – P. 1071–1077.

16. Nongenomic effect of thyroid hormone on free-radical production in human polymorphonuclear leukocytes / E. Mezosi, J. Szabo, E. V. Nagy [et al.] // J. Endocrinol. – 2005. – **185**, № 1. – P. 121–129.

17. Evaluation of oxidative phosphorylation in hearts from euthyroid, hypothyroid and hyperthyroid rats / K. Nishiki, M. Ericinska, D. F. Wilson [et al.] // Am. J. Physiol. – 1978. – **235**, № 5. – P. 212–219.

18. Rao M. K. Extracellular metabolism of thyroid hormones by stimulated granulocytes / M. K. Rao, A. L. Sagone // Infect Immun. – 1984. – **43**, № 3. – P. 846–849.

19. Hypothyroidism attenuates protein tyrosine nitration, oxidative stress and renal damage induced by ischemia and reperfusion: effect unrelated to antioxidant enzymes activities / V. M. Tenorio-Velazquez, D. Barrera, M. Franco [et al.] // BMC Nephrol. – 2005. – № 6. – P. 12.

ПРИМЕНЕНИЕ КЕРАТОКСЕНОИМПЛАНТАТА У КРОЛИКОВ С ХИМИЧЕСКИМ ОЖОГОМ РОГОВИЦЫ НА ФОНЕ ГИПОТИРЕОЗА

Резюме

В статье проведен анализ эффективности применения кератоксеноимплантата свиньи у кроликов с химическим ожогом роговицы на фоне мерказолилдуцированного гипотиреоза. Гипотиреоз у кроликов вызывали введением мерказолила в дозе 10 мг/кг в течение 60 суток. Химический ожог роговицы моделировали путем аппликации на роговицу экспериментальных животных фильтровальной бумаги диаметром 5 мм, смоченной в 1 N растворе натрия гидроксида (NaOH) в течение 30 с. С целью хирургической коррекции покрывали место нанесения ожоговой травмы роговицы кератоксеноимплантатом, который пришивали в 4 местах (на 12, 15, 18 и 21 часы) к склере через конъюнктиву с помощью атравматической иглы 8/0 нейлон. Установлено, что ожоговая травма роговицы у кроликов с гипотиреозом протекала на фоне угнетения неспецифических факторов защиты, более выразительного роста эндогенной интоксикации, угнетения антиоксидантной защиты по сравнению с эутиреоидными животными, у которых моделировали химический ожог роговицы. Применение кератоксеноимплантата способствовало нормализации исследуемых показателей и более быстрому заживлению ожоговой раны. Сделан вывод о том, что использование кератоксеноимплантата в условиях химического ожога роговицы положительно влияет на течение ожогового процесса и способствует более быстрому восстановлению целостности роговицы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: химический ожог роговицы, гипотиреоз, кератоксеноимплантат.

Z. L. Savchuk, I. M. Klishch
I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPIIL STATE MEDICAL UNIVERSITY

APPLICATION OF KERATOXENOIMPLANT IN THE CASES OF EXPERIMENTAL CHEMICAL BURN OF THE CORNEA ASSOCIATED WITH HYPOTHYROIDISM

Summary

The article analyzes the efficacy of keratoimplant of pigs in rabbits with corneal chemical burns with underlying merkazolil-induced hypothyroidism. Hypothyroidism in rabbits was caused by injection of merkazolil at a dose of 10 mg/kg during 60 days. Chemical burn of the cornea was simulated by applications on the cornea of experimental animals filter paper of 5 mm in diameter soaked in a solution of 1 N sodium hydroxide (NaOH) during 30 seconds. With the purpose of surgical correction the place of burn injuries was covered with keratoxenoimplant which was sewn in 4 places (after 12, 15, 18 and 21 hours) to the sclera through the conjunctiva with the help of atraumatic needle 8/0 nylon. It was established that corneal burn injury in rabbits with hypothyroidism ran against the background of oppression of nonspecific factors of protection, more expressive growth of endogenous intoxication, depression of antioxidant protection as compared to euthyroid animals with simulated chemical burn of the cornea. Application of keratoxenoimplant contributed to the normalization of the studied parameters and faster healing of burn wounds. It was concluded that the application of keratoxenoimplant under conditions of chemical burn of the cornea positively affected the course of the burn process and promoted more rapid restoration of the integrity of the cornea.

KEY WORDS: chemical burn of the cornea, hypothyroidism, keratoxenoimplant.

Отримано 12.05.15

Адреса для листування: І. М. Клищ, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Воли, 1, Тернопіль, 46001, Україна.