

В. В. Гнатів<sup>1</sup>, Х. С. Демчак<sup>2</sup>, О. М. Бабуленко<sup>2</sup>ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО<sup>1</sup>  
КИЇВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ ТАРАСА ШЕВЧЕНКА<sup>2</sup>**АКТИВНІ ФОРМИ КИСНЮ В ПАТОГЕНЕЗІ АНГІОПАТІЙ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ 2-ГО ТИПУ**

*В оглядовій статті охарактеризовано активні форми кисню: їх утворення, біологічну роль в організмі в нормі та при патологічних станах, зокрема при гіперглікемії. Показано роль оксидного стресу у формуванні ускладнень при цукровому діабеті – макро- та мікроангіопатій.*

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **цукровий діабет, активні форми кисню, ангіопатії.**

Цукровий діабет (ЦД) – одне з найпоширеніших захворювань з неухильною тенденцією до зростання, “неінфекційна епідемія XXI століття” [11]. Частота його серед усього населення в розвинутих країнах світу становить 5–6 %.

У розвитку цукрового діабету та його ускладнень, зокрема ангіопатій, важливу участь беруть активні форми кисню (АФК): іони кисню, вільні радикали та пероксиди.

АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ І ПУБЛІКАЦІЙ. Невід’ємною умовою існування живих організмів є окисні процеси з участю активованих кисневих метаболітів. АФК мають дуже короткий період життя: супероксидний аніон-радикал кисню –  $10^{-6}$  с, гідроксильний радикал –  $10^{-9}$  с, пероксидний –  $10^{-12}$  с [23]. Вони виконують функцію між- і внутрішньоклітинних месенджерів, модуляторів та індукторів у біохімічній регуляції і реалізації метаболічних процесів, є найпершою і найбільш мобільною ланкою в адаптаційній перебудові організму при екстремальних ситуаціях [4]. Для клітини дуже важливо, щоб молекула кисню, приєднавши чотири електрони, повністю відновлювалася до двох молекул води. У результаті перенесення першого електрону до молекули  $O_2$  утворюється супероксидний іон-радикал, порівняно малоактивний. На наступному етапі перенесення другого електрону і двох протонів призводить до утворення пероксиду водню ( $H_2O_2$ ) внаслідок розриву одного з двох зв’язків між атомами у молекулі кисню. Пероксид водню не має неспарених електронів і не є вільним радикалом. При взаємодії з  $O_2^-$  або за присутності іонів заліза ( $Fe^{2+}$ ) пероксид вод-

© В. В. Гнатів, Х. С. Демчак, О. М. Бабуленко, 2013.

ню швидко розпадається з утворенням гідроксильного радикала:  $H_2O_2 + Fe^{2+} = HO \cdot + OH^- + Fe^{3+}$  (реакція Фентона – основне джерело  $OH \cdot$  в більшості біологічних систем);  $H_2O_2 + O_2^- + Fe^{2+} = HO \cdot + OH^- + O_2$  (реакція Хабера–Вейса) [7]. Після розриву другого зв’язку між атомами кисню та акцепції третього електрону утворюється гідроксильний радикал  $OH \cdot$  – основний пошкоджувальний агент у клітині, який може розривати будь-які С-Н- та С-С-зв’язки. Приєднання четвертого електрону закінчує процес відновлення молекули кисню утворенням двох молекул води [8].

Вільні радикали поділяють на 3 великі групи: радикали реактивного кисню, реактивного азоту (монооксид азоту, діоксид азоту) та реактивного хлору (атомний хлор) [1].

Рівень АФК у нормі настільки малий, що клітина або інактивує їх за допомогою антиоксидантної системи, або замінює пошкоджені молекули. Будь-який адаптивний або патологічний процес перебігає на тлі утворення АФК та інтенсифікації вільнорадикального окиснення біосубстратів. При неспроможності клітини подолати гіперпродукування АФК розвивається оксидний стрес, що проявляється пошкодженням клітинних структур [10]. Оксидний стрес призводить до деструкції на клітинному, тканинному й організменому рівнях.

Активація процесів вільнорадикального окиснення є однією з важливих ланок розвитку цукрового діабету [5]. При цьому відмічають чотири головні джерела АФК у клітині: 1 – ферментативне глікозилювання; 2 – дихальний ланцюг (при діабеті він активується); 3 – НАДФ-оксидазу, яка активується багатьма фак-

торами (ангіотензином II, інсуліном, продуктами неферментативного глікозилювання тощо); 4 – гіперінсулінемію, що активує симпатичну нервову систему. Під впливом катехоламінів зростає утворення вільних радикалів, як безпосередньо, так і внаслідок гіперпродукування неетерифікованих жирних кислот [1, 17].

При ЦД відбувається одночасно виснаження антиоксидантів: при гіперглікемії спостерігають зниження рівня глутатіону (одна з причин зменшення активності NO); активація ферментів поліольного шляху окиснення глюкози супроводжується зниженням вмісту відновленого глутатіону, діальдегіду, а також активності глутатіону. Внаслідок порушення концентрації іонів деяких металів і глікозилювання змінюється активність супероксиддисмутази [8].

При гіперглікемії активуються такі шляхи метаболізму глюкози:

1. Автоокиснення глюкози та її метаболічних інтермедіатів (глюкозо-6-фосфату і фруктозо-6-фосфату), яке каталізується перехідними металами. Цей процес призводить до апоптозу клітин [8].

2. Глікозилювання протеїнів [1, 15]. Продукти автоокиснення глюкози (метилгліоксаль і 3-дезоксиглюкозон) запускають процес неферментативного глікозилювання білків. Ініціюється експресія генів колагену та інших білків капілярної мембрани, що володіють проатерогеними властивостями. Окрім цього, глюкоза та її метаболіти за наявності Fe і Cu реагують із  $H_2O_2$  з утворенням  $OH^\cdot$ , що поглиблює процеси окисної деструкції макромолекул [21]. Окиснені модифіковані білки активують протеоліз, посилюючи деструктивні процеси і запалення, пошкоджують ДНК, знижують функцію білків-переносників, змінюють активність АТФ-ази, викликають порушення каскаду дихального ланцюга [8].

3. Обмін сорбітолу, що призводить до генерації вільних радикалів і зниження активності відновленого глутатіону.

4. Утилізація глюкози по гексозаміновому шляху з утворенням уридинфосфат-N-ацетилглюкозаміну, який може брати участь у глікозилюванні білків по залишках серину і треоніну. Цей процес корелює з інсулінорезистентністю, а також із продукуванням АФК [8].

5. Пригнічення гліколізу сприяє накопиченню тріозофосфатів, які можуть перетворюватися в  $\alpha$ -гліцерофосфат – попередник діацилгліцеролу, з подальшою активізацією протеїнкінази С. Крім того, накопичення тріозофосфатів також призводить до утворення карбонільних сполук, що беруть участь в окисній модифікації білків, ліпідів і ДНК [2].

6. Активація окисного фосфорилування з інтенсифікацією функції електронно-транспортного ланцюга мітохондрій. Мембранний потенціал зростає до критичної межі, й електрон із коензиму Q починає передаватися молекулі кисню з утворенням радикала супероксид-аніона ( $O_2^{\cdot-}$ ) [6].

#### **ПОЛ – причина порушення цілісності та властивостей біологічних мембран.**

Пероксидне окиснення ліпідів (ПОЛ) є фізіологічним процесом. Відхилення його від норми призводить до пошкодження і загибелі клітини. Необхідним компонентом реакції ПОЛ є фосфоліпіди, що містять ненасичені жирні кислоти, кисень, іони заліза і відновники іонів заліза. Порушення цілісності мембран внаслідок ПОЛ викликає зниження мембранного потенціалу, порушення функцій ферментів, рецепторів і каналотворювальних білків, вбудованих у мембрани [9]. Процес ПОЛ розвивається автокаталітично за наявності сприятливих умов: температури, вільного доступу молекулярного кисню і достатньої кількості радикалів-ініціаторів. У результаті змінюється функціональна активність клітин, у них розвивається метаболічний ацидоз, знижується поглинання глюкози та вільних жирних кислот. Це призводить до стійкої гіперглікемії та гіперліпідемії.

Слід зазначити, що ПОЛ – невід’ємна частина таких життєво важливих процесів, як перенесення електрону флавіновими елементами, оновлення складу ліпідів біомембран, окисне фосфорилування, мітогенез, проведення нервового імпульсу та ін. ПОЛ є попередниками простагландинів і їх похідних – тромбоксанів і простагліну. Низький рівень кисню і АФК у клітині забезпечує перебіг корисних реакцій ПОЛ у біологічних мембранах [3].

Дієнові кон’югати, які є первинними продуктами ПОЛ, чинять шкідливий вплив на ліпопротеїни, білки і нуклеїнові кислоти. Подальшими продуктами ПОЛ є альдегіди і кетони, яким належить важлива роль у процесі синтезу простагландинів, прогестерону та інших стероїдів. Внаслідок взаємодії діальдегіду з вільними групами мембранних сполук утворюються кінцеві продукти ПОЛ, безперервне накопичення яких дестабілізує мембрани і сприяє деструкції клітин [3].

Основним джерелом АФК в організмі є нейтрофіли. Протягом секунд після їх активації рівень продукції АФК у них збільшується у понад 100 разів внаслідок роботи NADPH-оксидази, яка каталізує відновлення молекулярного кисню до супероксидного радикала. Активовані нейтрофіли виробляють велику

кількість різних біологічно активних речовин, які взаємодіють з тромбоцитами та ендотеліальними клітинами. Виникає агрегація тромбоцитів, утворюються такі продукти: серотонін, адреналін, АТФ і АДФ, які посилюють адгезивні властивості нейтрофілів. Присутність тромбоцитів індукує хемотаксис нейтрофілів, а також генерацію ними АФК [18]. Збільшення супероксиду призводить до пошкодження клітин організму [20].

У ряді досліджень показано, що в основі розвитку інсулінорезистентності лежить дисфункція судинного ендотелію, внаслідок чого зменшується транспорт інсуліну до тканин [14].

**Формування ангіопатій.** Токсична дія високих концентрацій глюкози на судинну стінку, порушення метаболізму ліпопротеїнів, білків спричиняє розвиток діабетичних судинних ускладнень. Мікроангіопатія супроводжується порушенням мікроциркуляції в тканинах, а макроангіопатія зумовлює прогресування атеросклерозу, який стає одним з етіологічних факторів розвитку зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози. Ендотеліальні клітини першими контактують з АФК, окисненими ліпопротеїнами низької щільності (оЛПНЩ), гіперхолестеринемією та гіперглікемією [14].

Оксид азоту викликає розширення судин, перешкоджає адгезії клітин крові. NO стимулює синтез ендотеліального фактора росту й ангіогенез, але гальмує проліферацію і міграцію гладком'язових клітин (перешкоджаючи тим самим утворенню неоінтимі і гіпертрофії судин), зменшує (у невеликих концентраціях) або збільшує (у великих концентраціях) апоптоз, пригнічує синтез позаклітинного матриксу, підтримуючи нормальну структуру судинної стінки. NO має протизапальну й антитромбогенну дію, перешкоджає патогенним впливам ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ). Він є базовим чинником антиатерогенезу [6, 12]. NO-продукуюча функція ендотелію найбільш вразлива через нестабільність молекули NO, який є вільним радикалом. У результаті сприятлива антиатерогенна дія NO нівелюється і поступається місцем токсичній атерогенній дії інших факторів пошкодженого ендотелію.

Надлишок АФК викликає суттєві зміни функції ендотелію судин: гальмування ендотелієзалежної вазодилатації, збільшення синтезу адгезивних молекул, що призводить до прилипання і проникнення моноцитів у судинну стінку, перетворення їх у макрофаги; збільшення продукції факторів росту, підвищення агрегації тромбоцитів, активності апоптозу та ін. [3, 12].

Рецептори для продуктів глікозилювання (рКПНГ) знайдено на макрофагах, ендотеліальних клітинах [3]. Після взаємодії КПНГ з рКПНГ посилюється продукування молекул адгезії, які є початковою ланкою у процесі пошкодження судин [16]. Інкубація ендотеліальних клітин зі специфічними КПНГ призводить до внутрішньоклітинної генерації пероксиду водню через NADPH-оксидазу. В цілому виникає виражена дисфункція судинного ендотелію [22].

Вільні радикали активують ядерний фактор транскрипції (NF-κB). Він опосередковує виділення цитокінів, які призводять до ендотеліальної дисфункції, а також до дефіциту секреції та дії інсуліну [8].

Серед патогенних ефектів надлишку АФК необхідно також відзначити посилення проліферації гладком'язових клітин, що призводить до потовщення медіального шару судинної стінки, порушення складу позаклітинного матриксу [19]. Збільшення маси гладких м'язів у судинах сприяє посиленню їх скорочення і звуженню просвіту у відповідь на судинозвужувальні фактори [12]. Оксидний стрес через ядерний фактор транскрипції активує протеїнкіназу С. Багато авторів вказує на роль протеїнкінази в активації експресії гена судинного ендотеліального фактора росту, що сприяє розвитку мікро- і макроангіопатій [8].

Показано, що супероксид-аніон має здатність пригнічувати експресію та активність eNOS, а також зв'язувати й інактивувати NO, зменшуючи його концентрацію в ендотеліальних клітинах. Можна припустити, що це відбувається внаслідок порушення структури лізину й аргініну, а отже, і порушення синтезу оксиду азоту. Отже, супероксид-аніон пригнічує судинорозширювальну дію NO. Поряд з прямим вазоконстрикторним ефектом, він забезпечує підвищення синтезу ендотеліну [6, 12].

Як супероксид-аніон, так і NO є вільними радикалами кисню. При зустрічі вони вступають у реакцію, яка перебігає з винятково великою швидкістю ( $6,7 \cdot 10^9$  моль/л-9с-1), утричі вищою, ніж при реакції супероксид-аніона із супероксид-дисмутазою. Можна цілком обґрунтовано вважати, що в будь-який момент життєдіяльності ендотеліальних клітин має місце взаємодія між супероксид-аніоном ( $O_2^-$ ) і NO. Однак у фізіологічних умовах ця взаємодія мінімізується і підтримується певний баланс між  $O_2^-$  і NO. Порушення рівноваги в бік  $O_2^-$  призводить до утворення високотоксичного пероксинітриду [12].

Внаслідок інсулінорезистентності при цукровому діабеті 2-го типу з везикул бета-клітин

передчасно вивільняється проінсулін, який має значні атерогенні властивості.

При ожирінні порушується здатність інсуліну до регуляції активності ліпопротеїнази і кліренсу тригліцеридів, зростають синтез і секреція ЛПНЩ, порушується їх елімінація.

Ліпідна пероксидація і неферментативне глікозилювання включають аналогічні реакції і проміжні продукти та, ймовірно, можуть посилювати один одного. Глікозилювання ЛПНЩ перешкоджає їх взаємодії з рецепторами клітинних мембран, що здійснюють подальші перетворення холестерину. В результаті в крові накопичується надлишок ЛПНЩ та холестерину. Глікозилювання апопротеїнів, що входять до складу ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), які транспортують холестерин з периферичних тканин у печінку, призводить до прискорення видалення ЛПВЩ із кров'яного русла. У крові збільшується співвідношення ЛПНЩ/ЛПВЩ. Під впливом оЛПНЩ підвищуються тонус і скоротливість судин, інгібуючи дію ендотелієзалежних вазодилаторів і підвищуючи експресію ендотеліну. Крім цього, оЛПНЩ сприяють апоптозу та гальмують виділення NO ендотеліальними клітинами [9].

Усі вищеперераховані фактори, що призводять до мікро- та макроангіопатій, в остаточному результаті клінічно проявляються небезпечним ускладненням – синдромом діабетичної ступні, при якому спостерігається

некроз усіх тканин нижніх кінцівок з генералізацією процесу, безпосередньою загрозою життю хворих, потребують адекватного хірургічного лікування та часто призводять до інвалідизації [13].

При гіперглікемії внаслідок самоокиснення глюкози виникає оксидний стрес. Активні форми кисню поглиблюють інсулінорезистентність, сприяють розвитку ангіопатій. У хворих спостерігають глибоке виснаження балансу прооксиданти/антиоксиданти, порушення структурно-функціональної цілісності мембран. Дестабілізація ліпідного бішару, порушення трансмембранної фосfolіпідної асиметрії і, як наслідок, зміна активності мембранозв'язаних ферментів лежать в основі гемореологічних розладів і виникнення інсулінорезистентності за умов окисної деструкції.

Автоокиснення глюкози та окисне неферментативне глікозилювання аміногруп білків і фосfolіпідів призводять до акумуляції кінцевих продуктів обміну, які погано елімуються і тривало циркулюють у крові. Вони також є генераторами активних форм кисню, оскільки імітують властивості металовмісних окисних систем.

Тому одним з основних профілактичних та лікувальних завдань при цукровому діабеті для попередження виникнення ангіопатій та синдрому діабетичної ступні є боротьба з оксидним стресом.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Балаболкин М. И. Лечение сахарного диабета и его осложнений : руководство для врачей / М. И. Балаболкин. – М. : Медицина, 2005. – С. 60–67.
2. Балаболкин М. И. Особенности модификации липопротеинов низкой плотности в развитии атеросклероза и сахарного диабета типа 2 / М. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Креминская // Кардиол. вестник. – 2008. – № 1. – С. 60–67.
3. Балаболкин М. И. Роль гликирования белков, окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений при сахарном диабете / М. И. Балаболкин // Сахарный диабет. – 2002. – № 4. – С. 8–16.
4. Владимиров Ю. А. Свободные радикалы и антиоксиданты / Ю. А. Владимиров // Вестник РАМН. – 1998. – № 7. – С. 43–51.
5. Деримедвідь Л. В. Возможности застосування комбінацій природних антиоксидантів за умов первинної інсулінорезистентності / Л. В. Деримедвідь, І. П. Бухтіярова // Фармакологія та лікарська токсикологія : двомісячне науково-практичне медичне видання. – 2011. – № 2. – С. 37–42.

6. Дрель В. Р. Основні механізми виникнення та розвитку діабетичних ускладнень: роль нітративного стресу / В. Р. Дрель // Біологічні Студії. – 2010. – № 2. – С. 141–158.
7. Зайчик А. Ш. Основы общей патологии. Часть 1. Основы общей патофизиологии : учеб. пособ. для мед. вузов / А. Ш. Зайчик, Л. П. Чурилов – М. : Элби, 1999. – 557 с.
8. Занозина О. В. Свободнорадикальное окисление при сахарном диабете 2-го типа: источники образования, составляющие, патогенетические механизмы токсичности / О. В. Занозина, Н. Н. Боровков, Т. Г. Щербатюк // Современные технологии в медицине. – 2010. – № 3. – С. 104–112.
9. Климанов В. В. Клиническая патофизиология детского возраста / В. В. Климанов, Ф. Г. Садыков. – М. : Лань, 1997. – 157 с.
10. Колісник М. І. Активні форми кисню та їх роль у метаболізмі клітин / М. І. Колісник, Г. В. Колісник // Біологія тварин. – 2009. – **11**, № 2. – С. 59–70.
11. Литвинова Л. О. Сучасний стан поширеності

цукрового діабету серед населення країн Європейського регіону ВООЗ / Л. О. Литвинова, О. Б. Тонковид // Східноєвропейський журнал громадського здоров'я. – 2008. – № 3. – С. 92–96.

12. Марков Х. М. Молекулярные механизмы дисфункции сосудистого эндотелия / Х. М. Марков // Кардиология. – 2005. – № 12. – С. 62–72.

13. Хірургічні ускладнення цукрового діабету / [І. І. Чонка, А. Д. Беденюк, В. В. Гнатів та ін.]. – Тернопіль : ТДМУ, 2012. – 135 с.

14. Христин Т. М. Возможна роль функціонального стану підшлункової залози у розвитку та прогресуванні метаболічного синдрому / Т. М. Христин, Т. Б. Кендзерська // Мистецтво лікування. – 2006. – № 4. – С. 53–58.

15. Baynes J. W. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes / J. W. Baynes // Diabetes. – 1991. – **40**, № 4. – P. 405–412.

16. Chappey O. Advanced glycation end products, oxidant stress and vascular lesions / O. Chappey, C. Dosquet, M. P. Wautier // European Journal of Clinical Investigation. – 1997. – **27**, № 2. – P. 97–177.

17. Evans J. L. Oxidative stress and stress-activated signaling pathways: a unifying hypothesis of type 2

diabetes / J. L. Evans, I. D. Goldfine, B. A. Maddux // Endocrine Reviews. – 2002. – **23**, № 5. – P. 599–622.

18. Ferreiro J. L. Platelet abnormalities in diabetes mellitus / J. L. Ferreiro, J. A. Gomez-Hospital, D. J. Angiolillo // Diabetes and Vascular Disease Research. – 2010. – **7**, № 4. – P. 251–259.

19. Irani K. Oxidant signaling in vascular cell growth, death, and survival : a review of the roles of reactive oxygen species in smooth muscle and endothelial cell mitogenic and apoptotic signaling / K. Irani // Circulat. Res. – 2000. – **87**, № 3. – P. 179–183.

20. Sahng Y. Kim. Neutrophils Are Associated With Capillary Closure in Spontaneously Diabetic Monkey Retinas / Y. Sahng Kim, A. Mary Johnson, D. Scott McLeod // Diabetes. – 2005. – **54**, № 5. – P. 1534–1542.

21. Shacter E. Y. Quantification and significance of protein oxidation in biological samples / E. Y. Shacter // Drug metabolism reviews. – 2000. – **32**, № 3. – P. 307–326.

22. Wautier J. L. Blood cells and vascular cell interactions in diabetes / J. L. Wautier M. P. Wautier // Clin Hemorheol Microcirc. – 2001. – **25**, № 2. – P. 49–53.

23. Yu B. P. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species / B. P. Yu // Physiol. Rev. – 1994. – **74**, № 1. – P. 139–162.

**В. В. Гнатів<sup>1</sup>, Х. С. Демчак<sup>2</sup>, О. М. Бабуленко<sup>2</sup>**

*ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО<sup>1</sup>  
КИЕВСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ ТАРАСА ШЕВЧЕНКО<sup>2</sup>*

## **АКТИВНЫЕ ФОРМЫ КИСЛОРОДА В ПАТОГЕНЕЗЕ АНГИОПАТИЙ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ 2-ГО ТИПА**

### **Резюме**

*В обзорной статье проанализировано активные формы кислорода: их образование, биологическую роль в организме в норме и при патологии, в частности при гипергликемии. Показано роль оксидного стресса в формировании осложнений при сахарном диабете – макро- и микроангиопатий.*

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** сахарный диабет, активные формы кислорода, ангиопатии

**V. V. Hnativ, Kh. S. Demchak, O. M. Babulenko**

*I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY<sup>1</sup>  
TARAS SHEVCHENKO KYIV NATIONAL UNIVERSITY<sup>2</sup>*

## **REACTIVE OXYGEN SPECIES IN THE PATHOGENESIS OF ANGIOPATHY AT DIABETES MELLITUS OF TYPE 2**

### **Summary**

*The reactive oxygen species is described in a review article: their formation, biological role in the body in the case of normal and pathological conditions, particularly in hyperglycemia. It is shown the role of the oxide stress in formation of complications at diabetes mellitus as – macro- and microangiopathies.*

**KEY WORDS:** diabetes, reactive oxygen species, angiopathy.

Отримано 27.12.12

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