

# Особенности метаболизма оксида азота в норме и при патологии

**В.Ю.Титов<sup>2</sup>, М.В.Крейнина<sup>1</sup>, В.А.Петров<sup>1</sup>, А.В.Иванова<sup>3</sup>, В.С.Болдырихин<sup>1</sup>, Ю.В.Балякин<sup>3</sup>, А.Н.Осипов<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра общей и медицинской биофизики медико-биологического факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. А.Н.Осипов);

<sup>2</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, НИИ фундаментальных и прикладных биомедицинских исследований, отдел медицинской биофизики, Москва (зав. отделом — проф. А.Н.Осипов);

<sup>3</sup>Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра общей патологии медико-биологического факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. Ю.В.Балякин)

Проведен краткий анализ современного состояния методов исследования метаболизма оксида азота (NO) в живых системах в норме и при развитии патологических состояний, а также причин, препятствующих успешному развитию представлений в этой области. Используя ферментативный сенсор, авторы установили, что в норме основные физиологические жидкости, включая кровь, содержат только следовые количества нитрита и N-нитрозосоединений (RNNO). При воспалительных процессах концентрации нитрита и RNNO в плазме крови могут существенно увеличиваться. Суммарная концентрация нитрита и RNNO свыше 150 нМ однозначно говорит о наличии в организме воспалительного процесса. Кроме того, авторами показано, что нитрит и RNNO образуются не вследствие усиления синтеза NO, а в результате деструкции находящихся в плазме доноров NO под воздействием активных форм кислорода, продуцируемых активированными лейкоцитами.

*Ключевые слова:* оксид азота, нитрит, нитрат, динитрозильные комплексы железа, N-нитрозосоединения, нейтрофилы, воспаление

## Specificity of nitric oxide metabolism in health and pathology

**V.Yu.Titov<sup>2</sup>, M.V.Kreynina<sup>1</sup>, V.A.Petrov<sup>1</sup>, A.V.Ivanova<sup>3</sup>, V.S.Boldyrikhin<sup>1</sup>, Yu.V.Balyakin<sup>3</sup>, A.N.Osipov<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>The Russian National Research Medical University named after N.I.Pirogov, Department of General and Medical Biophysics of Medical-Biological Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. A.N.Osipov);

<sup>2</sup>The Russian National Research Medical University named after N.I.Pirogov, Institute for Fundamental and Applied Biomedical Research, Department of Medical Biophysics, Moscow (Head of the Department — Prof. A.N.Osipov);

<sup>3</sup>The Russian National Research Medical University named after N.I.Pirogov, Department of General Pathology of Medical-Biological Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. Yu.V.Balyakin)

The article contains a brief review of nitric oxide (NO) metabolism assay studies in biological systems in health and in the development of pathological conditions as well as the reasons that prevent the successful development of concepts in this field. Using enzymatic sensor, the authors found that in normal core body fluids including blood contain only trace amounts of nitrite and N-nitrosocompounds (RNNO). In inflammation processes nitrite and RNNO concentrations increase in blood plasma significantly. The total concentration of nitrite and RNNO over 150 nM is obviously a proof of inflammatory process in the body. Moreover, we have shown that nitrite and RNNO concentration rise is not the result of the inducible NO-synthase activation, but is due to NO donor destruction, presumably by active oxygen species, produced by activated leukocytes.

*Key words:* nitric oxide, nitrite, nitrate, dinitrosyl iron complex, N-nitrosocompounds, neutrophils, inflammation

### Для корреспонденции:

Титов Владимир Юрьевич, доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела медицинской биофизики НИИ фундаментальных и прикладных биомедицинских исследований Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Телефон: (495) 434-8192

E-mail: vtitov43@yandex.ru

Статья поступила 14.05.2012 г., принята к печати 05.06.2012 г.

**Х**орошо известно, что оксид азота (NO) синтезируется в тканях человека и животных из L-аргинина с помощью NO-синтаз. Оксид азота является универсальным медиатором, регулирующим такие процессы как: 1) поддержание тонуса гладкой мускулатуры кровеносных сосудов и желудочно-кишечного тракта (через активацию гуанилатциклазы); 2) деятельность

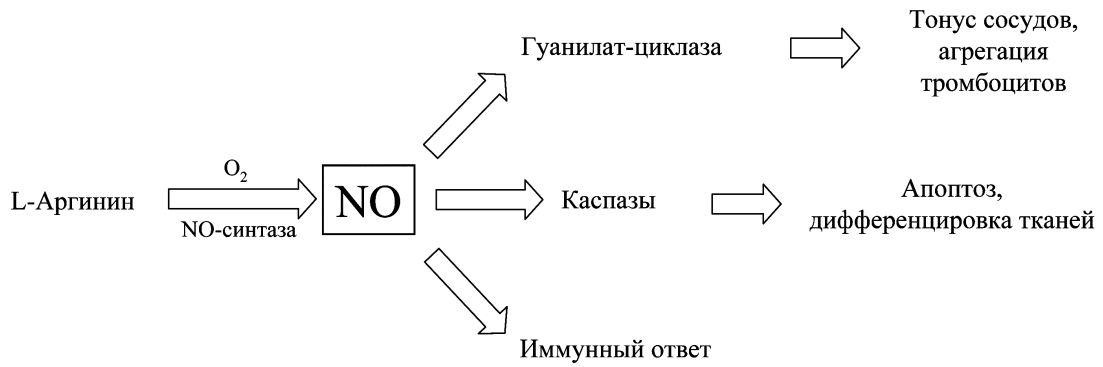


Рис. 1. Синтез NO и его физиологическое действие

центральной и вегетативной нервной системы [1]; 3) дифференцировка тканей и апоптоз (посредством регуляции активности каспаз [2]); 4) иммунный ответ [1]; 5) регуляция экспрессии ряда генов [3]. Управление физиологическими процессами, опосредованными NO, может дать возможность коррекции физиологического статуса организма (рис. 1).

К сожалению, в настоящее время доноры оксида азота практически не используются в качестве лекарственных средств (за исключением нитроглицерина). Основной причиной этого является недостаток понимания метаболических путей NO в организме животных и человека. На сегодняшний день хорошо известно, что оксид азота в организме быстро окисляется до нитрита и нитрата. Время его полужизни составляет от долей секунды до нескольких секунд. В то же время продолжительность физиологического действия NO многократно больше. Этот факт можно объяснить наличием доноров NO, которые образуются при его метаболизме в тканях и выполняют роль депо оксида азота [4]. В качестве таких соединений рассматривают S-нитрозотиолы (RSNO) и динитрозильные комплексы железа (ДНКЖ) [5, 6]. Существует мнение, что некоторые высокомолекулярные нитраты (RNO<sub>2</sub>) также способны выполнять эту функцию [7]. На рис. 2 представлена схема метаболических путей NO, составленная согласно работам А.Ф.Ванина и соавт. [5, 6].

Эта схема, однако, не дает полного объяснения механизма физиологического действия NO, и остаются неясными следующие вопросы: 1) под действием каких факторов происходит высвобождение оксида азота из депо; 2) что является регулятором физиологического действия этих факторов? Очевидно, что молекула NO, оказавшаяся в свободном состоянии



Рис. 2. Обобщенная схема физиологических реакций NO

в клетке или межклеточном пространстве, с очень малой вероятностью прореагирует с физиологической мишенью. Вероятнее всего, она будет окислена кислородом до нитрита или нитрата. По-видимому, должны существовать механизмы, обеспечивающие связывание оксида азота с основными физиологически значимыми мишенями и предохраняющие молекулу NO от окисления кислородом (рис. 3).

Знание этих механизмов позволит решить проблемы практического использования NO и его метаболитов. Для выяснения механизмов, определяющих связывание NO с мишенью, и механизмов предохранения оксида азота от окисления необходимы прежде всего методики, способные обеспечить контроль за содержанием и метаболизмом всех производных NO в биообъектах, и в первую очередь — соединений-доноров NO. К сожалению, применяемые до сих пор методы оценки их содержания не обладают высокой избирательностью. Все они требуют предварительной очистки образца либо создания нефизиологических условий среды, что в конечном итоге приводит к неконтролируемой модификации исследуемых соединений и ошибочным результатам измерений [8, 9]. Так, S-нитрозотиолы и ДНКЖ очень часто определяются методом Грисса как нитрит. Независимо ДНКЖ можно определить методом ЭПР. Однако далеко не все комплексы, содержащие оксид азота, можно зарегистрировать этим способом [9, 10].

Разработанный нами ферментный сенсор позволяет с высокой точностью (до 50 нМ) и с высокой специфичностью определить основные группы метаболитов NO в биологических объектах без предварительной очистки. Метод основан на уникальном свойстве нитрита (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>), N-нитрозосоединений (RNNO), RSNO и ДНКЖ ингибировать каталазу в присутствии галоид-ионов и на утрате ими этого свойства под действием определенных химических агентов [11-15].

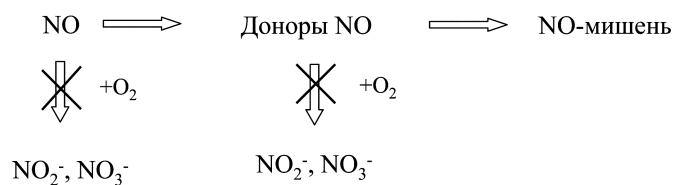


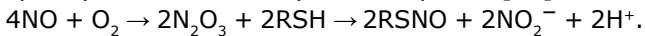
Рис. 3. Условия, необходимые для успешной реализации физиологического действия NO

Так, ДНКЖ разрушаются хелаторами железа (ЭДТА, о-фенантролином), а высвобождающийся NO связывается гемоглобином — ловушкой NO, в связи с чем ингибирующий эффект утрачивается. RSNO можно трансформировать в ДНКЖ в присутствии закисного железа. Нитрит и RNNO не продуцируют в нейтральной среде нитрозильных комплексов железа и не теряют способности ингибировать каталазу в среде, содержащей хелатор железа и ловушку NO ни до, ни после добавления закисного железа и тиолов. Других эффективных ингибиторов каталазы биологические объекты в норме обычно не содержат [9, 14]. Высокмолекулярные нитраты (RNO<sub>2</sub>), в отличие от нитрата, могут приобретать ингибирующие свойства ДНКЖ в присутствии закисного железа и тиолов [10]. Под действием треххлористого ванадия все нитросоединения восстанавливаются до нитрозосостояния и приобретают способность ингибировать каталазу [13, 15].

Согласно полученным нами данным, все основные физиологические жидкости — кровь, амниотическая жидкость, молоко, сперма — в норме содержат нитрит и RNNO в концентрации не более 100 нМ. Такие объекты, как амнион и сперма, в норме содержат следовые количества не только нитрита, но и нитрата. Метаболиты NO в этих объектах представлены главным образом RSNO, ДНКЖ и RNO<sub>2</sub> [9, 15].

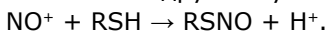
Таким образом, в норме в живых тканях существуют механизмы, предотвращающие образование нитрита и RNNO из оксида азота. Теоретически это возможно при двух условиях. Первое — образование S-нитрозотиолов не должно сопровождаться продукцией нитрита.

В настоящее время считается, что RSNO образуются преимущественно следующим образом [16]:



Однако в этом случае на одну молекулу S-нитрозотиола должна образовываться одна молекула нитрита, что противоречит нашим экспериментальным данным [9, 15].

Возможен и другой путь образования RSNO:



Однако в этом случае весь синтезированный NO должен быть каким-то образом окислен до иона нитрозония. Как это может происходить, пока не ясно.

Второе условие — при распаде молекулы донора молекула NO либо не будет выделяться в свободном виде в окружающую среду, либо ее пребывание там будет очень коротким. Нами показано, что RSNO и ДНКЖ в физиологических условиях являются устойчивыми соединениями. Перенос NO с ДНКЖ на мишень может происходить, если на комплекс в присутствии ловушки NO воздействует, например, хелатор железа. При этом не происходит предварительного высвобождения NO в реакционную среду, о чем можно судить по отсутствию образования нитрита в среде. Мы предположили, что подобный механизм может лежать в основе регуляции важнейших физиологических эффектов NO [9, 10].

Согласно данным различных исследователей, плазма крови в норме содержит нитрит в концентрации от сотен наномолей до нескольких микромолей на литр [4, 8]. По нашим данным, полученным с помощью ферментного сенсора, концентрация нитрита и RNNO в плазме здорового человека составляет менее 100 нМ [9]. Завышенные результаты классических методов, по-видимому, связаны с тем, что плазма содержит в норме от 4 до 20 мкМ ДНКЖ, которые и определяются методом Грисса полностью или частично как нитрит [9, 10, 17].

По данным ряда исследователей, при воспалительных заболеваниях значительно повышается содержание нитрита и нитрата, а также N-нитрозосоединений в плазме крови [18–22], что обычно связывают с активацией индуцибельной NO-синтазы (iNOS) нейтрофилов и макрофагов. Следовательно, количественный и качественный состав нитро- и нитрозосоединений плазмы может иметь большое диагностическое значение, в частности, может служить индикатором воспаления [1, 23, 24] (рис. 4).

Как отмечалось выше, использование традиционных методов измерения содержания метаболитов оксида азота (к которым мы в первую очередь относим метод Грисса) приводит к тому, что нитрит обнаруживается и в плазме крови здоровых доноров. Что касается нитрата, то он интенсивно поступает в организм с пищей. В связи с этим показатель суммарной концентрации нитрита и нитрата не может дать однозначного ответа в случае повышения концентрации метаболитов оксида азота при воспалении.

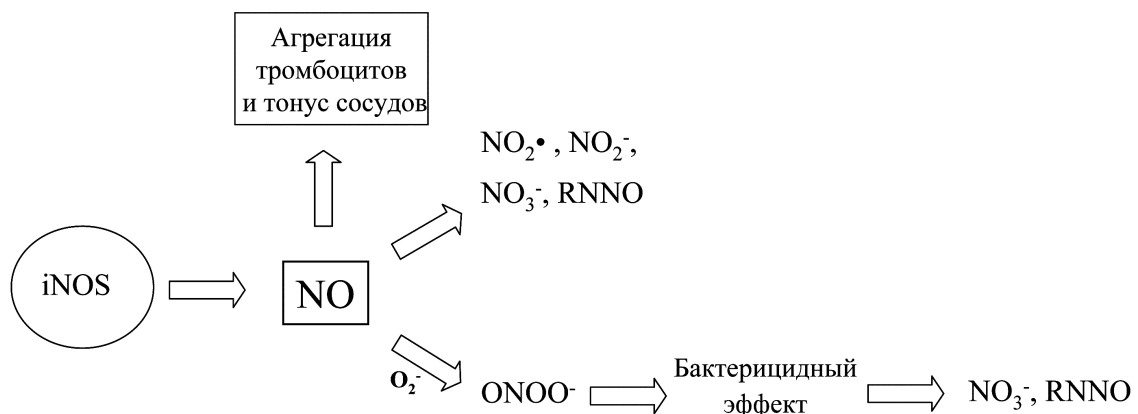


Рис. 4. Предполагаемый механизм физиологического действия NO, продуцируемого активированными нейтрофилами и макрофагами (согласно общепринятым представлениям)

Использование ферментного сенсора позволило зарегистрировать, что в плазме крови больных, страдающих различными воспалительными заболеваниями, появляются нитрит и RNNO. Кроме того, обследование более чем 100 больных показало, что появление нитрита и RNNO в плазме крови в концентрации выше 150 нМ однозначно является признаком воспаления, поскольку у здоровых доноров эти соединения присутствуют в следовых количествах. Повышенное содержание нитрита и RNNO наблюдалось и при хирургических заболеваниях (острый аппендицит, острый панкреатит, острый холецистит), и при пневмонии, и при ОРЗ. Причем этот показатель оказался значительно более чувствительным критерием для ранней диагностики воспаления, чем СОЭ и количество лейкоцитов [17]. Более того, на примере 29 больных с ишемическим инсультом, проходивших лечение в стационаре, было показано, что использование определения содержания нитрита и N-нитрозосоединений ( $\text{NO}_2^- + \text{RNNO}$ ) в плазме крови в качестве теста на наличие генерализованного воспалительного процесса позволяет своевременно и однозначно определить его начало еще до появления клинических признаков. Кроме того, данный тест позволяет осуществлять оперативный мониторинг хода лечения [25]. Последнее особенно важно в связи с ограниченной коммуникабельностью неврологических больных.

Проведенные исследования позволили выявить следующие закономерности. Во всех случаях по мере выздоровления больных содержание нитрита и RNNO снижалось до следовых количеств [9, 17]. Однако общее содержание нитро- и нитрозосоединений (нитрит, RNNO, ДНКЖ, нитрат) существенно не изменялось [17]. Этот факт ставит под сомнение утверждения о том, что появление нитрита и RNNO является следствием активации индуцибельной NO-синтазы лейкоцитов [1, 23, 24]. Возникают вопросы: 1) если при продукции оксида азота эндотелиальной NO-синтазой, что имеет место в норме, существуют механизмы, предотвращающие окисление NO до нитрита и RNNO, то почему они не действуют при активации индуцибельной NO-синтазы; 2) каков в этом случае физиологический смысл ее активации?

Для выяснения механизма образования нитрита и RNNO при воспалении была проведена серия экспериментов по исследованию изменения состава нитро- и нитрозосоединений крови при активации лей-

коцитов зимозаном. Тем самым была предпринята попытка моделирования процессов, происходящих при воспалении. Обнаружено, что при стимуляции лейкоцитов крови зимозаном появлялись  $\text{NO}_2^-$  и RNNO и пропорционально снижалось содержание ДНКЖ — основных соединений-доноров NO в плазме крови. Содержание нитрата при этом не изменялось [26]. Таким образом, общее содержание нитро- и нитрозосоединений не изменяется, что дает основание предполагать, что происходит не интенсификация синтеза NO, а изменение состава его метаболитов вследствие деструкции ДНКЖ.

В присутствии ловушек активных форм кислорода (системы, содержащей 100 мкМ аскорбата и 1 мМ глутатиона) происходит снижение образования  $\text{NO}_2^- + \text{RNNO}$  и, соответственно, убыли ДНКЖ примерно в 2,5 раза. Добавление аскорбата и глутатиона в плазму крови через 2 ч после активации зимозаном, когда активированные лейкоциты погибают, не приносило каких-либо изменений в состав нитро- и нитрозосоединений плазмы [26]. Можно предположить, что фактором, вызывающим разрушение доноров NO, являются активные формы кислорода.

При наличии в реакционной среде гемоглобина (ловушки NO) происходит только снижение содержания ДНКЖ без образования нитрита и RNNO. Эти результаты были получены нами на суспензии нейтрофилов периферической крови [26].

На основании полученных экспериментальных данных можно заключить, что появление нитрита и RNNO при воспалении связано главным образом не с активацией индуцибельной NO-синтазы, как предполагалось ранее [1, 23, 24], а с воздействием активных форм кислорода на соединения-доноры NO (ДНКЖ), находящиеся в плазме крови (рис. 5).

Результаты приведенных исследований позволяют сделать следующие выводы:

1. Живые ткани в норме имеют механизм, предотвращающий окисление оксида азота до нитрита. Высвобождение NO из депо и связывание его с мишенью также происходит без окисления NO кислородом.

2. Традиционная оценка интенсивности синтеза NO по величине суммарной концентрации нитрита и нитрата — конечных продуктов метаболизма NO — не является корректной, так как содержание нитрита и нитрата определяется не только интенсивностью синтеза NO, но и интенсивностью распада соединений-доноров, которые в ряде биологических объек-

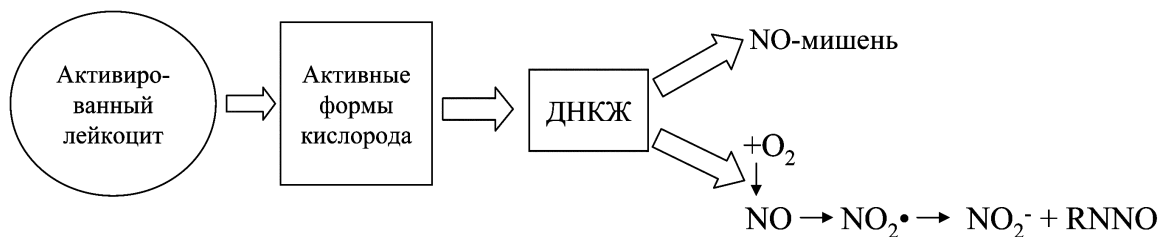


Рис. 5. Предполагаемый механизм появления нитрита и RNNO в плазме крови при воспалении (исходя из собственных данных)

тов (амнион, сперма) составляют основу всего пула нитро- и нитрозосоединений.

3. При воспалительных заболеваниях в плазме крови появляются нитрит и N-нитрозосоединения. Их появление является результатом, главным образом, деградации находящихся в плазме соединений-доноров NO (предположительно под воздействием активных форм кислорода, продуцируемых активированными лейкоцитами), а не интенсификации синтеза NO.

4. Концентрация нитрита и N-нитрозосоединений в плазме крови свыше 150 нМ однозначно свидетельствует о наличии в организме воспалительного процесса. Этот показатель является одним из самых чувствительных и может быть использован для контроля за ходом лечения.

## Литература

- Moncada S., Palmer R., Higgs E. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology // *Pharm. Rev.* 1991. V.43. P.109-142.
- Kim Y.-M., Chung H.-T., Simmons R., Billiar T. Cellular nonheme iron content is a determinant of nitric oxide-mediated apoptosis, necrosis, and caspase inhibition // *J. Biol. Chem.* 2000. V.275. P.10954-10961.
- Zhou J., Brune B. NO and transcriptional regulation: from signaling to death // *Toxicology.* 2005. V.208. P.223-233.
- Rassaf T., Preik M., Kleinbongard P. et al. Evidence for in vivo transport of bioactive nitric oxide in human plasma // *J. Clin. Invest.* 2002. V.109. P.1241-1248.
- Vanin A., Muller B., Alencar J. et al. Evidence that intrinsic iron but not intrinsic copper determines S-nitrosocysteine decomposition in buffer solution // *Nitric Oxide.* 2002. V.7. P.194-209.
- Severina I., Bussygina O., Pyatakova N. et al. Activation of soluble guanylate cyclase by NO donors S-nitrosothiols, and dinitrosyl-iron complexes with thiol-containing ligands // *Nitric Oxide.* 2003. V.8. P.155-163.
- Lima E., Bonini M., Augusto O. et al. Nitrated lipids decompose to nitric oxide and lipid radical and cause vasorelaxation // *Free Radic. Biol. Med.* 2005. V.39. P.532-539.
- Tsikis D. Simultaneous derivatization and quantification of the nitric oxide metabolites nitrite and nitrate in biological fluids by gas chromatography/mass spectrometry // *Anal. Chem.* 2000. V.72. P.4064-4072.
- Titov V. The enzymatic technologies open new possibilities for studying nitric oxide (NO) metabolism in living systems // *Curr. Enzym. Inhib.* 2011. V.7. P.56-70.
- Titov V.Yu. Mechanisms of interaction of nitric oxide (NO) and its metabolites with enzymes responsible for the physiological effects of NO // *Curr. Enzym. Inhib.* 2008. V.4 №2. P.73-81.
- Titov V.Yu., Petrenko Yu.M. Nitrite-catalase interaction as an important element of nitrite toxicity // *Biochemistry (Moscow).* 2003. V.68. №6. P.627-633.
- Titov V.Yu. Interaction of nitrite with hydrogen peroxide-destroying enzymes as an important element of nitrite toxicity // *Curr. Enzym. Inhib.* 2006. V.2. №1. P.1-17.
- Titov V.Yu., Petrenko Yu.M., Vanin A.F. Mechanism of inhibition of catalase by nitro and nitroso compounds // *Biochemistry (Moscow).* 2008. V.73. №1. P.92-96.
- Титов В.Ю., Петренко Ю.М., Ванин А.Ф. Ферментативный сенсор для определения содержания нитро- и нитрозосоединений в биообъектах // *Клин. лаб. диагностика.* 2009. №9. С.6-14.
- Titov V., Petrenko Yu., Vanin A., Stepuro I. Detection of nitrite and nitrosocompounds in chemical systems and biological liquids by the calorimetric method // *Biophysics.* 2010. V.55. P.77-86.
- Gaston B. Nitric oxide and thiol groups // *Biochim. Biophys. Acta.* 1999. V.1411. P.323-333.
- Титов В.Ю., Иванова А.В., Агапов М.А., Петров В.А. Содержание нитрита и N-нитрозосоединений плазмы как важный диагностический показатель // *Клин. лаб. диагностика.* 2011. №11. С.13-19.
- Jang D., Murrell G. Nitric oxide in arthritis // *Free Radic. Biol. Med.* 1998. V.24. P.1511-1519.
- Benjamin N., Vallance P. Plasma nitrite as a marker of nitric oxide production // *Lancet.* 1994. V.344. P.960-961.
- Blum J., Dosogne H., Hoeben D. et al. Tumor necrosis factor-alpha and nitrite/nitrate responses during acute mastitis induced by Escherichia coli infection and endotoxin in dairy cows // *Domest. Anim. Endocrinol.* 2000. V.19. P.223-235.
- Deroee A., Naraghi M., Sontou A. et al. Nitric oxide metabolites as biomarkers for follow-up after chronic rhinosinusitis surgery // *Am. J. Rhinol. Allergy.* 2009. V.23. P.159-161.
- de Haro Miralles J., Martinez-Aguilar E., Florez A. et al. Nitric oxide: link between endothelial dysfunction and inflammation in patients with peripheral arterial disease of the lower limbs // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2009. V.9. P.107-112.
- Stuehr D., Marletta M. Synthesis of nitrite and nitrate in murine macrophage cell lines // *Cancer Res.* 1987. V.47. P.5590-5594.
- Iyengar R., Stuehr D., Marletta M. Macrophage synthesis of nitrite, nitrate, and N-nitrosamines: precursors and role of the respiratory burst // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1987. V.84. P.6369-6373.
- Титов В.Ю., Иванова А.В., Петров В.А. и др. Ранняя диагностика воспалительных заболеваний у больных с острым ишемическим инсультом // *Журн. неврол. и психиатр.* 2012. №7. в печати.
- Титов В.Ю., Иванова А.В., Петров В.А. и др. Может ли суммарное содержание нитрита и нитрата служить показателем интенсивности синтеза оксида азота (NO) в тканях организма? // *Бюл. экспер. биол. и мед.* 2012. Т.153. № 6. в печати.

## Информация об авторах:

Осипов Анатолий Николаевич, доктор биологических наук, профессор, заведующий кафедрой общей и медицинской биофизики медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова, заведующий отделом медицинской биофизики НИИ фундаментальных и прикладных биомедицинских исследований Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова  
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1  
Телефон: (495) 434-1174  
E-mail: anosipov@yahoo.com

Крейнина Марина Владимировна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры общей и медицинской биофизики медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова  
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1  
Телефон: (495) 434-1511

Петров Владимир Александрович, кандидат биологических наук, профессор кафедры общей и медицинской биофизики медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова  
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1  
Телефон: (495) 434-1511

Болдырихин Вячеслав Сергеевич, аспирант кафедры общей и медицинской биофизики медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова  
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1  
Телефон: (495) 434-1174

Балякин Юрий Викторович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой общей патологии медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова  
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1  
Телефон: (495) 434-8637

Иванова Анна Владимировна, ассистент кафедры общей патологии медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова  
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1  
Телефон: (495) 434-8764