

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Ректор

Харківського національного
медичного університету,

д. мед. н., професор

Капустник В. А.


«» 2021 р.

Витяг

з протоколу № 1

засідання фахового семінару кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб та кафедри фтизіатрії та пульмонології Харківського національного медичного університету щодо проведення попередньої експертизи з оцінки наукової новизни, теоретичного та практичного значення результатів дисертаційної роботи аспіранта кафедри фтизіатрії та пульмонології ХНМУ

Погорєлової Ольги Олександрівни на тему: «Оптимізація прогнозування та підвищення ефективності лікування туберкульозу легень на підставі вивчення β -дефензину-1», що представлена на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD) за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація «Фтизіатрія»

10 листопада 2021 р.

м. Харків

Голова фахового семінару: завідувач кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб, доктор медичних наук, професор Пасієшвілі Л.М.

Присутні: завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1, д.мед.н., проф. Железнякова Н.М., професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2 та медсестринства, д.мед.н., проф. Бездітко Т.В., науковий керівник, завідувач кафедри фтизіатрії та пульмонології, д.мед.н., проф. Шевченко О.С., професор кафедри загальної практики –

сімейної медицини та внутрішніх хвороб, д.мед.н., проф. Заздравнов А.А., доцент кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб, к.мед.н., доц. Шапкін В.Є., доцент кафедри фтизіатрії та пульмонології, к.мед.н. Чопорова О.І., асистент кафедри фтизіатрії та пульмонології, к.мед.н. Овчаренко І.А., асистент кафедри фтизіатрії та пульмонології, к.мед.н. Говардовська О.О., асистент кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб, к.мед.н. Карая О.В., асистент кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб, к.мед.н. Іванченко С.В., асистент кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб, к.мед.н. Голозубова О.В.

Порядок денний: Апробація дисертаційної роботи очного аспіранта кафедри фтизіатрії та пульмонології ХНМУ Погорелової О.О. на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація – «Фтизіатрія» на тему: «Оптимізація прогнозування та підвищення ефективності лікування туберкульозу легень на підставі вивчення β -дефензину-1».

Тема дисертації затверджена на засіданні вченої ради ХНМУ протокол № 10 від 25.10.2018 року.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри фтизіатрії та пульмонології ХНМУ Шевченко Ольга Станіславна.

Термін виконання 01.09.2018 – 31.08.2022 рр.

Рецензенти:

- доктор медичних наук, професор Бездітко Тетяна Василівна, професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2 та медсестринства Харківського національного медичного університету;

- доктор медичних наук, професор Железнякова Наталя Мерабівна, завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1 Харківського національного медичного університету.

Із запитаннями до дисертанта та в обговоренні результатів роботи виступили: завідувач кафедри загальної практики – сімейної медицини та

внутрішніх хвороб, д.мед.н., проф. Пасієшвілі Л.М., професор кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 2 та медсестринства, д.мед.н., проф. Бездітко Т.В., завідувач кафедри внутрішньої медицини № 1, д.мед.н., проф. Железнякова Н.М., професор кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб, д.мед.н., проф. Заздравнов А.А., доцент кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб, к.мед.н., доц. Шапкін В.Є., асистент кафедри загальної практики – сімейної медицини та внутрішніх хвороб, к.мед.н. Карая О.В.

На підставі доповіді Погорелової О.О., відповідей на запитання, виступів рецензентів та дискусії одностайно ухвалили такий висновок:

Актуальність дисертаційного дослідження та його зв'язок з науковими планами Харківського національного медичного університету

Відповідно до даних ВООЗ, туберкульоз входить до переліку 10 найбільш поширених причин смерті у світі. Щороку фіксується близько 1,6 млн. смертей від туберкульозу та виявляється близько 10 млн. нових випадків.

Відповідно до задач, проголошених ВООЗ в рамках програми “End TB”, для подолання епідемії туберкульозу необхідно досягти зниження рівня захворюваності на туберкульоз на 90% від теперішнього та зниження смертності на 95%. Для цього необхідне підвищення ефективності лікування медикаментозно чутливого туберкульозу до 85% та мультирезистентного – до 75%.

На сьогодні ефективність лікування медикаментозно чутливого туберкульозу в Україні становить 77,6% для нових випадків та 69,2% - для рецидивів. Щодо хіміорезистентного туберкульозу, то ефективність лікування мультирезистентного туберкульозу наразі становить 51,0%, а розширено резистентного – 34,3%. При цьому звертає на себе увагу висока летальність серед цих хворих (вперше діагностований медикаментозно

3

чутливий туберкульоз – 9,5%, рецидив медикаментозно чутливого туберкульозу – 13,6%, мультирезистентний туберкульоз – 15,2%, розширено резистентний туберкульоз – 17,5%) та частота відривів від лікування (вперше діагностований медикаментозно чутливий туберкульоз – 5,3%, рецидив медикаментозно чутливого туберкульозу – 7,8%, мультирезистентний туберкульоз – 15,5%, розширено резистентний туберкульоз – 16,5%). При повторних курсах лікування ефективність лікування туберкульозу знижується ще більше, а частота відривів від лікування зростає.

Одним з основних факторів, які впливають на перебіг туберкульозного процесу та ефективність лікування є тяжкість туберкульозного ураження та здатність імунної системи забезпечувати адекватну відповідь. У цьому розрізі цікавим постає вивчення катіонних пептидів імунної системи, які мають багатопрофільне функціонування в імунній відповіді: імуномодуляторну активність, пряму протимікробну дію, селективні запальні та протизапальні властивості та додаткову репаративну активність.

β -дефензин-1 проявляє хемотаксичну активність та активує міграцію Т-лімфоцитів, макрофагів, дендритних клітин. Експресія β -дефензину-1 макрофагами активується безпосередньо під впливом *M. tuberculosis*. Продукція β -дефензинів одними макрофагами запускає його продукцію іншими.

Крім того, β -дефензини проявляють пряму антимікробну активність шляхом ушкодження клітинних мембран бактерій, які були захоплені фагоцитом або знаходяться позаклітинно. При проникненні всередину клітини β -дефензин-1 може зв'язувати поліаніонні молекули ДНК.

β -дефензин може виступати маркером ефективності лікування туберкульозу, оскільки його рівень, імовірно, прогресивно знижуватиметься аж до нормального при стиханні туберкульозного процесу та досягненні позитивного ефекту лікування.

Перелічені властивості β -дефензину-1 визначають також його перспективну роль у покращенні патогенетичного лікування туберкульозу. У

дослідженні А. Kalita, 2004, спостерігалася синергічна роль β -дефензинів та протитуберкульозної терапії, оскільки β -дефензини через пошкодження мембран *M. tuberculosis* полегшували проникнення протитуберкульозних препаратів всередину клітин, а також здійснювали безпосередній вплив на збудників, які розташовувалися внутрішньоклітинно.

Штучне введення рекомбінантних дефензинів не є виправданим через високу вартість та короткий період напіврозпаду пептидів. Проте можливим вирішенням є стимулювання вироблення β -дефензину-1 власними клітинами організму. У 2011 та 2015 роках Rivas-Santiago та ін. продемонстрували в експериментальних дослідженнях на тваринних моделях, що застосування L-ізолейцину стимулює вироблення власних β -дефензинів та знижує ступінь бактеріовиділення та вираженість інфільтративних туберкульозних змін. Пізніше у 2013 році подібне дослідження було проведене на свинях і показало, що застосування L-ізолейцину у комплексі з препаратами цинку підвищує біосинтез β -дефензинів та стимулює макрофагальну імунну відповідь.

Вивчення механізму дії L-ізолейцину на культурі епітеліальних клітин дозволило припустити, що стимуляція вироблення β -дефензинів відбувається через внутрішньоклітинний вплив на хіральний рецептор або фермент через активацію транскрипційних факторів родини NF- κ B. Підвищення імунної відповіді може бути пов'язане не лише зі збільшенням синтезу β -дефензинів під впливом L-ізолейцину, але також і з тим, що ізолейцин та лейцин в N-кінцевій ділянці α -спіралі β -дефензину необхідні для CCR6-опосередкованого хемотаксису CD4+ Т-лімфоцитів.

Незважаючи на достатню теоретичну базу та проведені дослідження на тваринних моделях та культурі епітеліальних клітин, дослідження можливостей стимулювання продукції β -дефензину-1 у хворих на туберкульоз людей не проводилось.

Таким чином, вивчення катіонних пептидів імунної системи, а саме β -дефензину-1 та шляхів стимулювання його продукції шляхом призначення L-

ізолейцину та інших незамінних кислот як елементу патогенетичної терапії хворих на туберкульоз легень, постає актуальним питанням фтизіатрії.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертація є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри фтизіатрії та пульмонології Харківського національного медичного університету «Оптимізація прогнозування та підвищення ефективності лікування вперше діагностованого туберкульозу легень на підставі вивчення динаміки показників вуглеводного, ліпідного та білкового обміну» термін виконання – 2019-2021, № держреєстрації 0119U002903.

Наукові положення, розроблені особисто дисертантом, та їх новизна

Уперше визначено, що рівень β -дефензину-1 у хворих на туберкульоз достовірно вищий, ніж у здорових осіб. Крім того, рівень β -дефензину-1 вищий у пацієнтів з більш поширеним туберкульозним ураженням і більш вираженою клінічною симптоматикою, а також у хворих з деструкцією легеневої тканини, тобто у хворих з більш тяжким перебігом туберкульозу. Виявлено, що у пацієнтів, які мали початково вищий рівень β -дефензину-1 частіше виявлялася неефективною інтенсивна фаза лікування, що дозволяє використовувати β -дефензин-1 як прогностичний маркер.

Уперше виявлено, що включення комплексу амінокислот в патогенетичну терапію туберкульозу легень стимулює вироблення β -дефензину-1.

Виявлено, що застосування комплексу незамінних амінокислот нормалізує показники функції печінки на фоні протитуберкульозної терапії.

Виявлено, що призначення комплексу амінокислот як додаткової патогенетичної терапії у хворих на туберкульоз легень дозволяє підвищити якість життя пацієнтів, що, своєю чергою, збільшує їхню прихильність до лікування і зменшує частоту відривів від лікування.

Уточнено, що застосування комплексу незамінних амінокислот призводить до зменшення вираженості побічних реакцій, покращення якості життя хворих, збільшення прихильності до лікування та підвищення ефективності лікування як у хворих на медикаментозно чутливий, так і у хворих на хіміорезистентний туберкульоз.

Уперше розроблено математичну модель прогнозування ефективності інтенсивної фази лікування туберкульозу, якості життя та біохімічних показників функціонування гепатобіліарної системи хворих на туберкульоз на підставі визначення показників β -дефензину-1.

Обґрунтованість і достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, які захищаються

Робота виконана на достатній кількості досліджуваного матеріалу: обстежено 100 хворих на туберкульоз легень, серед яких були 50 хворих, котрі мали збережену медикаментозну чутливість та 50 хворих на хіміорезистентні форми, а також 20 практично здорових осіб, які склали групу контролю.

Обґрунтованість та достовірність наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, підтверджується застосуванням сучасних методів досліджень, які сприяють вирішенню поставленої мети та завданням дослідження. Результати досліджень отримано на апаратурі, яка пройшла державний метрологічний контроль. Статистична обробка одержаних результатів проводилася відповідно до сучасних вимог з використанням пакету програм обробки даних загального призначення Statistica for Windows версії 8.0.

Робота переконливо обґрунтована, наукові положення, висновки та рекомендації достовірні, повністю випливають з фактичного матеріалу, мають теоретичне й практичне значення.

Наукове та практичне значення одержаних результатів

На початку протитуберкульозної терапії доцільно визначати хворим рівень β -дефензину-1 плазми крові, а також повторювати його визначення через 30 та 60 доз протитуберкульозного лікування, оскільки рівень β -дефензину-1 на початку лікування більше 22,3 нг/мл, а також динаміка рівня β -дефензину-1 зі зниженням до 30 доз лікування з подальшим підвищенням в 2-3 рази до 60 доз лікування є прогностично несприятливими ознаками щодо ефективності лікування туберкульозу. Розроблена математична модель дозволяє, використовуючи показники β -дефензину-1, прогнозувати ефективність протитуберкульозної терапії, якість життя хворих та біохімічні показники функціонування гепатобіліарної системи, що дасть змогу заздалегідь коригувати етіотропну та патогенетичну терапію туберкульозу задля досягнення кращих результатів в лікуванні та якості життя хворих.

До патогенетичного лікування хворих на туберкульоз легень доцільно додавати комплекс незамінних амінокислот терміном на 30 днів. Це дозволить стимулювати вироблення β -дефензину-1, який є природним катіонним пептидом імунної системи та бере активну участь у протитуберкульозній імунній відповіді, знизити вираженість гепатотоксичної побічної дії протитуберкульозних препаратів, стимулювати білковосинтетичну функцію печінки і тим самим покращити ефективність лікування на 24% при застосуванні тільки таблетованої форми препарату та на 28% при застосуванні ін'єкційної форми препарату з наступним переходом на таблетовану.

У хворих з поширеними білатеральними ураженнями, розпадом легеневої тканини, масивним бактеріовиділенням та вираженими загальноінтоксикаційними симптомами, тобто у хворих з тяжким перебігом туберкульозу легень, доцільно застосовувати ін'єкційну форму комплексу незамінних амінокислот протягом 10 днів, а потім переводити їх на таблетовану форму на 20 днів.

Використання результатів роботи

Результати досліджень впроваджені в лікувальну практику Комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Обласний протитуберкульозний диспансер № 1», Державного закладу «Спеціалізований (спеціальний) санаторій «Аркадія» Міністерства охорони здоров'я України», Комунального підприємства «Полтавський обласний клінічний протитуберкульозний диспансер Полтавської обласної ради». Матеріали дисертації використовуються у науково-педагогічному процесі Полтавського державного медичного університету.

Повнота викладу матеріалів дисертації в публікаціях

За темою дисертації опубліковано 14 наукових робіт, з них 7 статей, у тому числі 2 – у виданнях країн ЄС/ОЕСР, 1 – у виданні країни ЄС/ОЕСР, індексованому у науково-метричній базі SCOPUS, 4 – у фахових виданнях України, 7 робіт, опублікованих у матеріалах науково-практичних конференцій.

Видання, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Шевченко О.С., Петренко В.І., Киба В.П., Погорелова О.О. Психологічні та психічні розлади у хворих на туберкульоз. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2020;2(41):45-52. (дисертанткою виконано огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту статті)

2. Shevchenko O.S., Pohorielova O.O. Role of β -defensins in immune response in tuberculosis patients. Inter Collegas. 2020;7:102-106. (дисертантка проводила огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту статті)

3. Shevchenko O.S., Pohorielova O.O. Dependence of Human-Beta-Defensin-1 level on drug-resistance spectrum and treatment regimens in patients with pulmonary tuberculosis. Deutscher Wissenschaftsherold. 2020;2:4-8. (дисертанткою виконано огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту статті)

4. Шевченко О.С., Погорелова О.О. Вплив призначення комплексу амінокислот на рівень β -дефензину-1 і функцію печінки на тлі протитуберкульозної терапії. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2020;4(43):9-16. (дисертанткою виконано огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту статті)

5. Shevchenko O.S., Pohorielova O.O. Dynamics of life quality in patients with pulmonary tuberculosis against the background of the appointment of an essential amino acids complex. Туберкульоз, легеневі хвороби, ВІЛ-інфекція. 2021;1(44):15-24. (дисертанткою виконано огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту статті)

6. Shevchenko O.S., Pohorielova O.O. The effect of prescribing a complex of essential amino acids on the level of human-beta-defensin-1 in patients with drug-susceptible and drug-resistant pulmonary tuberculosis. Deutscher Wissenschaftsherold. 2021;1:2-7. (дисертанткою виконано огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту статті)

7. Shevchenko O.S., Pohorielova O.O. Human-beta-defensin-1: prognostic marker of tuberculosis severity and treatment effectiveness in pulmonary tuberculosis. Wiadomosci Lekarskie. 2021;75(8):1839-1843. (дисертанткою виконано огляд літератури, збір матеріалу, аналіз отриманих результатів, написання тексту статті)

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

8. Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні проблеми коморбідності у клініці внутрішньої медицини, м. Чернівці, 2021 (форма участі – постерна доповідь на тему «Dependence of life quality on liver function in pulmonary tuberculosis patients»); дисертантці належить ідея дослідження, літературний пошук, набір та оброблення клінічних результатів, узагальнення)

9. Pohorielova O.O. The effect of prescribing a complex of amino acids on liver function against the background of antituberculosis therapy. Збірник матеріалів конференції фестивалю молодіжної науки «Медицина третього

тисячоліття». ХНМУ. 18-20.01.2021. с. 279-280 (постерна доповідь; дисертантці належить ідея дослідження, літературний пошук, набір та оброблення клінічних результатів, узагальнення й підготовка до друку)

10. Pohorielova O.O., Polozyshnyk K.O., Bezuhla L.V. Gender differences in biochemical parameters in the context of anti-TB treatment. Матеріали науково-практичної онлайн-конференції з міжнародною участю «Проблема людини у соціально-гуманітарному-та медичному дискурсах». Харків. 28-29.05.2020. с. 80 (дисертантці належить ідея дослідження, літературний пошук, набір та оброблення клінічних результатів, узагальнення й підготовка до друку)

11. Погорелова О.О. Динаміка рівня β -дефензину-1 залежно від застосування різних схем лікування хіміорезистентного туберкульозу. Тези за матеріалами XIV Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини». 20.11.2020, м. Запоріжжя. с. 173-174 (дисертантці належить ідея дослідження, літературний пошук, набір та оброблення клінічних результатів, узагальнення й підготовка до друку)

12. IV Національний конгрес з клінічної імунології, алергології та імунореабілітації, м. Чернівці, 19-21.05.2021 (форма участі – усна доповідь на тему «The effect of prescribing a complex of amino acids on the level of human-beta-defensin-1 as a component of the anti-tuberculosis immune response the effect of prescribing a complex of amino acids on the level of human-beta-defensin-1 as a component of the anti-tuberculosis immune response»; дисертантці належить ідея дослідження, літературний пошук, набір та оброблення клінічних результатів, узагальнення)

13. International scientific interdisciplinary conference, м. Харків, 20-22.10.2021 (форма участі – стендова доповідь на тему «Mathematical model for predicting biochemical parameters in patients with pulmonary tuberculosis on the basis of determining the level of human-beta-defensin-1»; дисертантці належить

ідея дослідження, літературний пошук, набір та оброблення клінічних результатів, узагальнення)

14. International Conference on Problems of Infocommunications Science and Technology, м. Харків, 05-07.10.2021 (форма участі – стендова доповідь на тему «Dynamics of Human-beta-defensin-1 level as a marker of the anti-tuberculosis treatment effectiveness and treatment adherence»); дисертантці належить ідея дослідження, літературний пошук, набір та оброблення клінічних результатів, узагальнення)

Відомості щодо проведення біоетичної експертизи дисертаційного дослідження.

Наукове дослідження очного аспіранта Погорелової О.О. за темою: «Оптимізація прогнозування та підвищення ефективності лікування туберкульозу легень на підставі вивчення β -дефензину-1», комісією з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету визнано таким, що відповідає загальноприйнятим нормам моралі, вимогам дотримання прав, інтересів та особистої доступності учасникам дослідження.

Ризик для суб'єктів дослідження під час виконання роботи відсутній. Учасники дослідження інформувалися про всі аспекти, пов'язані з метою, завданнями, методиками та користю дослідження.

Лабораторні та інструментальні методи досліджень є загальноприйнятими. Погорелова О.О. у своїй діяльності керувалася гуманними цілями, гідно виконувала свої обов'язки та діяла на благо хворих.

Мета та завдання дисертації є науково обґрунтованими, використані методи дослідження є безпечними.

Висновки та рекомендації не пов'язані з безпосереднім ризиком для здоров'я пацієнтів, порушенням їх прав чи морально-етичних норм, приниженням людської гідності або дискримінацією. Експерименти на людині не проводились.

Ухвалили: ЕК не заперечує проти подання до офіційного захисту дисертаційної роботи на здобуття наукового ступеня доктора філософії (PhD) очного аспіранта кафедри фтизіатрії та пульмонології ХНМУ Погорєлової О.О. за темою: «Оптимізація прогнозування та підвищення ефективності лікування туберкульозу легень на підставі вивчення β -дефензину-1», та вважає, що описані в дисертаційній роботі методи дослідження, використовувалися з дотриманням прав людини, відповідно до чинного в Україні законодавства, відповідають міжнародним етичним вимогам і не порушують етичних норм у науці та стандартів проведення біомедичних досліджень (протокол № 8 засідання комісії з питань етики та біоетики Харківського національного медичного університету від 06.10.2021 року).

Оцінка мови та стилю дисертації

Дисертація викладена українською мовою, написана грамотно, професійно, легко сприймається. Матеріал викладено послідовно, логічно, висновки відповідають меті та завданням роботи, що свідчить про кваліфікаційну фахову підготовку автора.

Відповідність змісту дисертації спеціальності, за якою вона подається до захисту

Дисертація присвячена покращенню прогнозування та підвищенню ефективності лікування туберкульозу легень на підставі вивчення β -дефензину-1.

Дисертаційне дослідження за даною тематикою відповідає науковим напрямкам:

2.2. Патофізіологія дихання та кровообігу, мікробіологічні, імунологічні, біохімічні й генетичні основи реактивності при туберкульозі органів дихання.

2.4. Експериментальне та клінічне розроблення методів лікування

туберкульозу, впровадження їх у клінічну практику – паспорта спеціальності 222 «Медицина», спеціалізація «Фтизіатрія», що відповідає паспорту спеціальності 14.01.26 – фтизіатрія.

Рекомендація дисертації до захисту

Дисертація очного аспіранта кафедри фтизіатрії та пульмонології Харківського національного медичного університету Погорелової Ольги Олександрівни за темою: «Оптимізація прогнозування та підвищення ефективності лікування туберкульозу легень» на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина», спеціалізація – «Фтизіатрія» є кваліфікаційною науковою працею, в якій наведено теоретичне обґрунтування і нове вирішення наукового завдання, яке полягає у підвищенні ефективності прогнозування та патогенетичного лікування туберкульозу легень.

За своїм обсягом і рівнем досліджень, теоретичною та практичною цінністю, науковою новизною результатів, об'єктивністю та обґрунтованістю висновків дисертаційна робота Погорелової Ольги Олександрівни відповідає вимогам пункту 10 Тимчасового порядку присудження ступеня доктора філософії, затвердженого постановою КМУ від 09.06.2021 № 608, і може бути рекомендована до офіційного захисту.

Результати голосування: за – 11 голосів, проти – 0 , утрималося – 0.

Голова фахового семінару:

д. мед. н., професор



Л.М. Пасієшвілі

Рецензенти:

д. мед. н., професор



Н.М. Железнякова

д. мед. н., професор



Т.В. Бездітко