

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора Ніколенка Євгенія Яковичана дисертаційну роботу Шалімової Анни Сергіївни «Роль генетичних, кардіогемодинамічних і метаболічних механізмів у розвитку коморбідної патології – гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу», яка представлена до спеціалізованої вченої ради Д 64.600.04 у Харківському національному медичному університеті МОЗ України для захисту на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Актуальність теми. Незважаючи на успіхи в дослідженні механізмів розвитку та підходів до лікування артеріальної гіпертензії (АГ) і цукрового діабету 2 типу (ЦД 2т), втрата працездатності і смертність пацієнтів залишається однією з самих високих з найбільш поширених неінфекційних хвороб. Присутність супутньої патології обумовлює несприятливий прогноз у цієї групи пацієнтів. Розповсюдженість ЦД 2т на фоні АГ досить висока та в значній мірі обумовлює тяжкість перебігу та розвиток фатальних ускладнень у цієї категорії хворих.

Значна кількість хворих на АГ у поєднанні з ЦД 2т, пов'язані з цим безпрецедентні поточні та регресні видатки, обумовлює непересічну медико-соціальну проблему і підтверджує безумовну актуальність подальшого дослідження цієї коморбідної патології.

Поєднаний перебіг ЦД 2т та АГ асоціюється з наявністю безпосередньо непов'язаних з прогресуванням атеросклеротичного процесу кардіогемодинамічних зрушень, які порушують в тій чи іншій мірі міокардіальну функцію, що продемонстровано в останніх експериментальних та клінічних дослідженнях. Тим не менш, встановлення внеску та етапності різних патогенетичних чинників є нагальною задачею.

Так, виходячи з неоднозначних та суперечливих даних щодо ролі спадкових факторів ризику, встановлення значущості експресії та поліморфізму генів на особливості розвитку цієї коморбідної патології є

нагально необхідним. Окремим питанням являється розробка підходів та конкретних пропозицій до терапевтичної корекції виявлених спадково-обумовлених зрушень.

Цукровий діабет 2 типу патогенетично асоціюється з наявністю гіперінсулінемії та інсулінорезистентності, які в значній мірі кореспондують з порушенням регуляції ендотеліальної функції та обумовлюють ризик виникнення ускладнень з боку серцево-судинної системи.

Однією з суттєвих ланок розвитку патологічного процесу являється система оксидативного стресу – антиоксидантного захисту у хворих на коморбідну патологію. Цілком імовірно, що ризик кардіо-судинних ускладнень може бути реалізованим у тому числі і за рахунок генетично детермінованих чинників. Дослідження цього аспекту являє собою безумовний інтерес.

За результатами досліджень, які проведено останнім часом, знайдено щільні зв'язки між станом обміну гормонів жирової тканини та патогенетичними особливостями, виразністю клінічних проявів інсулінорезистентності, які можуть мати місце вже на етапі предіабету. Цей факт не може не мати вплив на процеси атерогенезу.

Останні роки широко обговорюється участь маркерів імунізапалення (інтерлейкіну-6, фактора некрозу пухлин- α) у формуванні даної коморбідної патології. Тим більшу зацікавленість викликає дослідження цих питань сумісно з вивченням обміну гормонів жирової тканини (вмісту у крові адипонектину, лептину).

Тому вивчення наявності опосередкованості та взаємозв'язку між структурно-функціональними змінами в серці і судинах та біохімічними показниками обміну гормонів жирової тканини при АГ з супутнім ЦД 2т., встановлення спрямованості реалізації усіх перерахованих чинників представляє безумовний теоретичний та практичний інтерес.

Даний напрямок медико-біологічних досліджень є актуальним, важливим та перспективним, оскільки потребує нових підходів, концепцій,

встановлення достовірних результатів, які можуть лягти в основу подальших клініко-діагностичних і лікувальних підходів щодо артеріальної гіпертензії поєднаної з цукровим діабетом 2 типу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри терапії та нефрології Харківської медичної академії післядипломної освіти МОЗ України «Кардіальні і нейрогуморальні механізми розвитку хронічної серцевої недостатності у хворих з сумісною патологією» (державний реєстраційний №0111U003579, 2011–2015 рр.) та науково-дослідної роботи кафедри клінічної фармакології Харківського національного медичного університету МОЗ України «Оптимізувати діагностику ураження органів-мішеней та лікувальну стратегію у пацієнтів з артеріальною гіпертензією молодого віку» (державний реєстраційний №0114U003386, 2014–2016 рр.). Здобувач приймала участь у проведенні відбору тематичних хворих, інтерпретуванні отриманих результатів, написанні наукових праць, впровадженні результатів дослідження у заклади практичної охорони здоров'я..

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність і новизна, повнота їх викладу в опублікованих працях. Робота є науковим дослідженням, у якому представлено нове вирішення сучасної проблеми внутрішніх хвороб, а саме розроблені нові заходи, спрямовані на оптимізацію діагностики і розробку диференційованих підходів до лікування ГХ і супутнього ЦД 2т на підставі вивчення генетичних, кардіогемодинамічних і метаболічних механізмів у розвитку зазначеної коморбідності.

Для досягнення поставленої мети автором проведено комплексне клінічне обстеження 441 пацієнта у віці 45–60 років з використанням загальноклінічних, антропометричних, інструментальних, біохімічних, імуноферментних, спектрофотометричних, молекулярно-генетичних методів дослідження.

Оцінено характер структурно-функціональних змін серця і судин у хворих з ГХ і супутнім ЦД 2т, досліджено стан системи оксидативного стресу – антиоксидантного захисту у хворих з коморбідною патологією – ГХ і ЦД 2т, визначено вплив різних патогенетичних ланок формування ІР, встановлено модулюючий вплив поліморфізму генетичних маркерів АГ (гена рецепторів ангіотензину II типу 1 (AGTR1) та ЦД 2т (пероксисомальних проліфератор-активууючих рецепторів- γ_2 (PPAR γ_2), гена субстрату інсулінового рецептора типу 1 (IRS-1), гена транскрипційного фактору-7 (TCF7L2)) на стан гемодинаміки і метаболізму у хворих з коморбідною патологією – ГХ і ЦД 2т, виділено детермінанти розвитку коморбідної патології при проведенні факторного аналізу та порівняльної оцінки кардіогемодинамічних і метаболічних показників у пацієнтів з ГХ у сполученні з ЦД 2т та хворих з ГХ при відсутності ЦД 2т, оцінено ефективність призначення хворим з коморбідністю ГХ і ЦД 2т інгібітора ангіотензинперетворюючого ферменту і антагоніста рецепторів ангіотензину II (АРА II) в залежності від генетичного поліморфізму AGTR1, з'ясовано динаміку ремоделювання серця і судин, факторів імунного запалення, ліпідного і вуглеводного профілів у хворих з ГХ і супутнім ЦД 2т на тлі лікування препаратами, що впливають на різні патогенетичні ланки ГХ і ЦД 2т, з урахуванням генетичного поліморфізму.

Значний фактичний матеріал, що отримано, опрацьовано адекватними статистичними методами, що дозволило дати достовірну інформацію для обґрунтування 8 логічних висновків та запропонувати 8 практичних рекомендацій, які покращили діагностику та лікування хворих з коморбідною патологією – АГ і ЦД 2т.

Застосування сучасних високоінформативних методів досліджень, велика кількість обстежених хворих і використані дисертантом статистичні методи опрацювання медичної інформації демонструють високий фаховий рівень здобувача і свідчать про репрезентативність та достовірність викладених у дисертації наукових положень. Висновки обґрунтовані, логічні,

відображають результати дисертації. Практичні рекомендації доступні для використання у практичній медицині, впроваджені у практику відділень ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України», Центральної клінічної лікарні укрзалізниці, Харківської міської клінічної лікарні швидкої та невідкладної медичної допомоги ім. проф. О.І. Мещанінова, КЗОЗ «Харківська міська студентська лікарня», Золочівської ЦРЛ Харківської області, Балаклійської ЦРЛ Харківської області, Полтавської міської клінічної лікарні №5, Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського, Полтавської обласної клінічної лікарні відновного лікування та діагностики, Сумської клінічної лікарні №1, КЗОЗ Дніпродзержинської міської ради «Центр первинної медико-санітарної допомоги №2» Дніпропетровської області, КЗОЗ Дніпродзержинської міської ради «Центр первинної медико-санітарної допомоги №3» Дніпропетровської області, що підтверджено відповідними актами впровадження. Результати дисертації включені до навчальних програм підготовки лікарів-інтернів і курсантів кафедри терапії та нефрології Харківської медичної академії післядипломної освіти.

Наукова новизна. Отримано нові дані щодо оцінки внеску генетичних поліморфізмів AGTR1, Pro/Pro генотип PPAR γ 2, Arg/Arg і Gly/Arg генотипи IRS-1, T/T і C/T і TCF7L2 в розвиток артеріальної гіпертензії поєднаної з цукровим діабетом 2 типу. Установлена спрямованість та характер зв'язку між генетичними маркерами, а саме, генетичним поліморфізмом A1166C гена AGTR1 та гемодинамічними показниками морфо-функціональних патологічних змін серця та судин, що підтверджують вищі швидкості пульсових хвиль у сонній артерії та черевній аорті та нижчі ступені ендотелійзалежної вазодилатації у цієї категорії хворих.

Уперше було проведено порівняльне дослідження ехокардіографічних показників серцевої кінетики та гормональної функції жирової тканини (адипонектину, лептину). Встановлено взаємозв'язок та рівень взаємного впливу параметрів, які характеризують ступінь метаболічних та

гемодинамічних зрушень при АГ в залежності, від наявності або відсутності цукрового діабету 2 типу. Також встановлено, що за відсутності цукрового діабету 2 типу Pro12Ala поліморфізм PPAR γ 2 меншою мірою асоціюється з виразністю ремоделювання лівого шлуночка серця.

Розширені наукові дані стосовно достовірно більш високого рівня впливу Pro12Ala поліморфізму PPAR γ 2 за наявності поєднаної патології АГ та цукрового діабету 2 типу в залежності від гемодинамічних (рівнів діастолічного і середнього АТ, показників серцевої кінетики) та метаболічних патологічних зрушень (виразність інсулінорезистентності, рівнів глюкози і HOMA-IR). Встановлено вплив поліморфного маркера rs7903146 гена TCF7L2 на порушення вуглеводного і ліпідного спектру. Виявлені зв'язки між наявністю поліморфізму rs1801278 гена IRS-1 та інсулінорезистентністю, а також з показниками ліпідного обміну.

На підставі дослідження показників цитокінового статусу, функціонального стану ендотелію, окислювального стресу та системи антиоксидантного захисту структурно-функціональних параметрів лівого шлуночку встановлено їх роль в етапності розвитку патологічних зрушень у пацієнтів з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу.

Розширені наукові дані відносно імунозапального компоненту патогенезу коморбідної патології, яка є предметом вивчення, шляхом дослідження рівнів прозапальних цитокінів ФНП- α та ІЛ-6 з наявністю ендотеліальної дисфункції, уперше встановлено їх зв'язок з особливостями перебігу захворювання.

Уперше розроблено підходи та конкретні алгоритми диференційованої терапії в залежності від наявності перехрестів несприятливих генетичних поліморфізмів у пацієнтів з артеріальною гіпертензією поєднаної з цукровим діабетом 2 типу. Показано ефективність призначення раміприлу, телмісартану, індапаміду з метаболічнокоректуючими мельдонієм та α -ліпоєвою кислотою в залежності від генетичного поліморфізму AGTR1.

Уперше встановлено ефективність терапії стосовно впливу на показники гемодинаміки та рівень гормонів жирової тканини інгібіторами АПФ (раміприл) і антагоністами рецепторів ангіотензину II (телмісартан) при даній коморбідній патології. У порівнянні з базисною терапією зазначеними препаратами доцільно додаткове призначення цитопротектору мельдонія (мілдронат) на протязі 6 місяців. Показано, що комбінація ІАПФ з індапамідом та АРА II з індапамідом призводить до більшого впливу на зниження рівнів прозапальних цитокінів і функціональний клас серцевої недостатності. Також обґрунтовано призначення α -ліпоевої кислоти на протязі 6 місяців для зниження рівня прооксидантних показників, нормалізації структурно-функціональних порушень серця і судин (зменшення швидкості пульсових хвиль у сонній артерії та черевній аорті та збільшення ендотелійзалежної вазодилатації) та балансу гормонів жирової тканини (зниження рівня лептину та зростання рівня адипонектину).

Оптимальною щодо хворих на артеріальну гіпертензію та цукровий діабет 2 типу визнано комбіновану терапію телмісартаном з індапамідом, α -ліпоевою кислотою і мельдонієм в комплексі з цукрознижуючою та гіполіпідемічною терапією.

Наукова новизна роботи підтверджена 4 державними патентами України на корисну модель: Патент №92704, UA. G01N 33/48 (2006.01). Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з гіпертонічною хворобою і цукровим діабетом 2 типу / А.С. Шалімова, М.М. Кочуєва, Г.В. Лінська, І.Г. Крайз, Т.В. Шевела, О.О. Качанова; ХМАПО. – № u 2014 03913; заявл. 14.04.2014; опубл. 26.08.2014, Бюл. №16; Патент №92680, UA, МПК (2014.01). А61К 31/00. Спосіб корекції ендотеліальної дисфункції у хворих з коморбідною патологією – гіпертонічною хворобою і цукровим діабетом 2 типу / А.С. Шалімова; ХМАПО. – № u 2014 03555; заявл. 07.04.2014; Опубл. 26.08.2014, Бюл. №16.; . Патент №101132, UA, МПК (2015.01). G01N 33/48 (2006.01). А61К 31/00. Спосіб диференційованого лікування пацієнтів з гіпертонічною хворобою і супутнім цукровим діабетом 2 типу / А.С.

Шалімова; ХМАПО. – № u 2015 02617; заявл. 23.03.2015; опубл. 25.08.2015, Бюл. №16.; Патент №101637, UA. G01N 33/48 (2006.01). Спосіб оцінки функціонального стану ендотелію у пацієнтів з коморбідною патологією – гіпертонічною хворобою і цукровим діабетом 2 типу / А.С. Шалімова, О.М. Біловол, М.М. Кочуєва, Г.В. Лінська; ХМАПО. – № u 2015 02610; заявл. 23.03.2015; опубл. 25.09.2014, Бюл. №18.

Структура та об'єм дисертації. Дисертація побудована за класичним принципом, викладена на 407 сторінках друкованого тексту (з них 313 сторінок основного змісту) та складається зі вступу, огляду літератури, клінічної характеристики обстежених хворих та методів дослідження, 6 розділів з результатами власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел літератури (381 найменування, з яких 98 кирилицею та 283 латиницею). Робота ілюстрована 59 таблицями та 63 рисунками.

Вступ підкреслює актуальність роботи та адекватність мети і відповідних їй завдань. Огляд літератури має 3 підрозділи, кожний з яких присвячений різним досліджуваним аспектам розвитку і лікування АГ і супутнього ЦД 2т. Об'єм літературного огляду відповідає вимогам, його зміст розкриває сучасні погляди на генетичні, кардіогемодинамічні та метаболічні механізми розвитку, ефективність лікування і невирішені питання коморбідної патології.

Клінічна характеристика хворих різнобічна, представлена у вигляді таблиць, зручних для сприйняття. Методи обстеження описані докладно, грамотно.

Результати власних досліджень подані у тематичних підрозділах, містять раціонально побудовані таблиці і рисунки. Усі розділи власних досліджень представлені у відповідності до послідовності завдань дослідження. Кожний підрозділ результатів власних досліджень починається коротким основним вступом і закінчується обґрунтованим узагальненням отриманих даних.

У третьому розділі автором встановлені особливості ремоделювання серця і судин у пацієнтів з коморбідністю, а також дана їх порівняльна оцінка з хворими на ГХ без ЦД 2т та контрольною групою. Слід зазначити, що у даному розділі виділені особливості порушень структурно-функціонального стану серця і судин з урахуванням індексу маси тіла та наявності ІР у хворих на ГХ.

Четвертий розділ присвячений оцінці порушень в системі оксидативного стресу – антиоксидантного захисту у хворих з коморбідністю ГХ і ЦД 2т. При цьому автором встановлені кореляції різної сили і спрямованості показників перекисного окислення ліпідів і антиоксидантного захисту з показниками серцево-судинного ремоделювання.

У п'ятому розділі автором досліджені порушення ліпідного і вуглеводного спектрів крові у пацієнтів з ГХ і супутнім ЦД 2т, оцінений внесок адипокінів і прозапальних цитокінів у розвиток коморбідності, а також проведений кореляційний і дисперсійний аналіз зазначених показників.

Окремої уваги заслуговує шостий розділ дисертації «Внесок генетичного поліморфізму у формування і перебіг коморбідної патології», в якому автором встановлений модулюючий вплив поліморфізму генетичних маркерів ГХ (AGTR1) та ЦД 2т (PPAR γ 2, IRS-1, TCF7L2) на гемодинаміку і метаболізм у хворих з коморбідною патологією – ГХ і ЦД 2т.

На підставі даних, отриманих у сьомому розділі дисертації при проведенні факторного аналізу, були виділені основні детермінанти розвитку коморбідності ГХ і ЦД 2т.

У восьмому розділі дисертантом запропонований цікавий підхід до оцінки ефективності лікування хворих на ГХ і супутній ЦД 2т. Першочергово автором оцінена ефективність комплексного лікування у пацієнтів з 1-2 перехрестами «несприятливих» генотипів (A/C і C/C генотипах AGTR1, Pro/Pro генотипі PPAR γ 2, Arg/Arg і Gly/Arg генотипах IRS-1, T/T і C/T генотипах TCF7L2), на підставі якої встановлена різна

ефективність призначення інгібіторів АПФ і сартанів у пацієнтів з ГХ і ЦД 2т в залежності від того чи іншого варіанту генотипів AGTR1. На наступному етапі представлена ефективність лікування хворих з 3-4 перехрестами «несприятливих» генотипів, що дозволило обґрунтувати доцільність призначення α -ліпоевої кислоти і мельдонію хворим з коморбідністю ГХ і ЦД 2т. При цьому комплексна оцінка ефективності лікування, проведена на заключному етапі дослідження, встановила вираженість впливу варіанту обраної терапії, кількості перехрестів «несприятливих» генотипів та генотипу AGTR1 на зміну показників у пацієнтів, а також дозволила автору розробити алгоритм диференційованого лікування хворих на ГХ і супутній ЦД 2т.

Обговорення результатів підсумовує проведений аналіз отриманих даних та їх взаємозв'язок, що дає можливість зробити обґрунтовані та конкретні висновки.

Висновки та практичні рекомендації оформлені правильно, відображають основні і найбільш значимі результати дослідження, відповідають завданням і мети дослідження.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях. За темою дослідження опубліковано 57 робіт, в тому числі, 23 статті в наукових журналах, з яких 23 - у регламентованих як фахові видання України (13 – моноавторство), 6 статей у виданнях іноземних держав, 10 - у виданнях, що увійшли до міжнародних науко-метричних баз (Scopus, Google Scholar, Pub Med), 30 публікацій в матеріалах та збірниках тез наукових конгресів, отримано 4 патенти на корисну модель України. Результати роботи доповідались на міжнародних та національних конгресах і конференціях.

Опубліковані роботи повністю відображають зміст проведеного дослідження, зроблені висновки і практичні рекомендації логічні і конкретні.

Практичне значення роботи. Впроваджений в практику спосіб діагностики генетично обумовлених морфо-функціональних змін щодо стану серця і судин шляхом виявлення поліморфного маркеру A1166C гена AGTR1 за наявності A/C і A/C генотипів AGTR1 у пацієнтів з поєднаною патологією може використовуватися закладами практичної охорони здоров'я з метою удосконалення діагностики.

Встановлено прогностичне значення щодо перебігу хвороб та ризику ускладнень наявності генетичних маркерів Pro12Ala поліморфізм PPAR γ 2, Pro/Pro генотип. Для раннього виявлення метаболічних порушень стосовно ліпідного та вуглеводного обміну встановлено доцільним визначення наявності T/T і C/T генотипів, rs7903146 поліморфізму гена TCF7L2. Для оцінки рівня інсулінорезистентності - дослідження генотипу Arg/Arg поліморфного маркера rs1801278 гена IRS-1.

Розроблено кількісні критерії функціонального стану та ступеня порушень функції магістральних судин за показниками окислювального стресу і антиоксидантного захисту.

Встановлено порогові рівні прозапальних цитокінів та ФНП- α щодо розвитку ендотеліальної дисфункції у цієї категорії хворих.

З метою оптимізації терапевтичної тактики стосовно коморбідної патології в залежності від наявності спадковообумовлених чинників при виявленні A1166C поліморфізму гена AGTR1 за наявності генотипів A/C і C/C гена AGTR1 основною групою антигіпертензивних препаратів є АРА II, які більш ефективні щодо динаміки артеріального тиску порівняно з інгібіторами АПФ. За наявності 3-4 перехрестів поліморфізму генів A/C і C/C генотипах AGTR1, Pro/Pro генотипі PPAR γ 2, Arg/Arg і Gly/Arg генотипах IRS-1, T/T і C/T генотипах TCF7L2 встановлено ефективність комбінації АРА II з похідними сульфонілсечовини, α -ліпоєвою кислотою та мельдонієм.

Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення.

У процесі вивчення дисертаційної роботи суттєвих недоліків не виявлено. У якості непринципових та дискусійних зауважень можна навести

наступні: в роботі використано широкий спектр біохімічних та інструментальних методик, які дали великий обсяг різноманітної інформації щодо особливостей клінічного перебігу даної коморбідної патології, що призвело в деякій мірі до переобтяженості інтерпретацій отриманих результатів дослідження; в розділі 6 «Внесок генетичного поліморфізму у формування і перебіг коморбідної патології» забагато таблиць, які в окремих випадках ускладнюють сприйняття матеріалу; перелік літературних джерел має видання більш ніж 5-річної давнини, які можна скоротити, не втрачаючи загальної цінності роботи. Проте наведені зауваження не є принциповими, не знижують цінності дисертаційної роботи, не зменшують її науково-практичне значення та можуть бути предметом дискусії.

В порядку дискусії хотілось би отримати відповіді автора на наступні питання:

1. Як Ви можете пояснити нижчу ступінь ендотелійзалежної вазодилатації при поєднанні АГ та цукрового діабету 2 типу?
2. Чим Ви можете пояснити різницю рівнів артеріального тиску при різних генотипах пероксисомальних проліфератор-активуєчих рецепторів- γ 2?
3. Який, на Вашу думку, механізм терапевтичної ефективності мельдонію на активність прозапальних цитокінів у хворих з АГ та цукровим діабетом 2 типу?

Заключення

Відповідність дисертації встановленим вимогам.

Таким чином, дисертаційна робота Шалімової Анни Сергіївни «Роль генетичних, кардіогемодинамічних і метаболічних механізмів у розвитку коморбідної патології – гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу», подану на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 - внутрішні хвороби є завершеним науковим

дослідженням, виконаним самостійно, має незаперечний науковий та практичний інтерес. Робота містить нові, раніше не захищені науково обґрунтовані положення, які в сукупності слід розглядати як суттєвий внесок у розв'язання актуальної медичної проблеми – оптимізації діагностики і лікування поєднаної патології гіпертонічної хвороби та цукрового діабету 2 типу на підставі дослідження генетичних, кардіогемодинамічних і метаболічних механізмів у розвитку коморбідності.

За актуальністю, значним обсягом досліджень, науковою новизною, теоретичною та практичною значимістю одержаних результатів зазначена робота відповідає п.10 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вчених звань старшого наукового співробітника» Постанови Кабінету Міністрів України №567 від 24.07.2013р., а Шалімова Анна Сергіївна заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Офіційний опонент,

завідувач кафедри загальної практики – сімейної медицини

Харківського національного університету

імені В.Н. Каразіна,

доктор медичних наук, професор



Є.Я. Ніколенко