

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

**професора кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб
Буковинського державного медичного університету,
доктора медичних наук, Волошина Олександра Івановича
на рукопис дисертації і автореферат Павловського Сергія
Анатолійовича на тему «Особливості перебігу, діагностики і лікування
хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на тлі цукрового
діабету 2-го типу», подану на здобуття наукового ступеня доктора
медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.**

1. **Актуальність теми.** Світова наукова і клінічна медицина констатує, що захворюваність на неалкогольну жирову хворобу печінки (НАЖХП) прогресивно зростає, вражаючи найбільш креативний контингент населення, стає найбільш значущою медико-соціальною проблемою та спричиняє значні економічні збитки суспільствам різних країн. Являючись поліетіологічним захворюванням, в основі якого лежать порушення ліпідного, білкового та вуглеводного метаболізму, НАЖХП є одним із захворювань, якому притаманний високий рівень коморбідності (Г.Д.Фадєєнко і співавт., 2016). В одних випадках НАЖХП зумовлює формування коморбідних атеросклеротичних уражень різних органів, в других – стає коморбідним наслідком інших захворювань, але найчастіше ці патологічні процеси відбуваються паралельно, внаслідок спільних патогенетичних ланок їх формування. Прояви коморбідності, в т.ч. при НАЖХП, є надзвичайно багатоваріантними, тому ця проблема в світі розглядається як одна із найбільш складних і важливих та вимагає поглибленого вивчення в клінічному, патогенетичному аспектах, оскільки завдяки цьому можна досягти дієвих вдосконалень лікувально-профілактичних заходів та покращення загальних результатів лікування. Важливо дослідити ці процеси у віковому, гендерному та хроноаспектах з метою вивчення патогенетичних можливостей пацієнтів різних вікових груп та, згідно отриманих даних, підібрати фармакологічні засоби багатоцільової дії, які б впливали на виявлені спільні ланки формування основного та коморбідних захворювань,

що визнано нині медичною спільнотою світу одним із найбільш перспективних шляхів вирішення проблеми лікування коморбідних захворювань (В.М.Коваленко, 2015; Г.Д.Фадєєнко і співавт., 2015).

НАЖХП на початкових етапах протікає малосимптомно, тому хворі переважно рідко звертаються по медичну допомогу, а якщо й звертаються з приводу інших захворювань, при яких НАЖХП є на другому плані, лікарі первинної ланки рідко враховують її в лікувальному комплексі.

Ці фактори є причиною пізньої діагностики НАЖХП і тому важливо надати «інструменти» практичному лікарю для ранньої діагностики цієї недуги та своєчасного і ефективного лікування.

Серед коморбідних захворювань при НАЖХП найчастіше і найвагоміший вплив на її прояви і ефективність лікування має цукровий діабет 2-го типу (ЦД-2), частота якого у всьому світі й в Україні також суттєво зростає. Обидва ці патологічні стани прискорюють атерогенез і формування атеросклеротичних уражень в різних формах. Попри численні наукові пошуки світової медицини у вирішенні патогенетичних взаємин цих двох патологічних станів та вдосконалень лікувального процесу, досі немає узгоджених протоколів їх діагностичного і лікувального менеджменту, що підтверджує необхідність подальших досліджень.

Саме в цьому аспекті виконане дослідження С.А.Павловського. Дисертант поставив мету розробити та впровадити концепцію менеджменту хворих на НАЖХП на тлі ЦД-2 на підставі вивчення вікових, гендерних та гормонально-метаболічних аспектів розвитку зазначеної патології та шляхів корекції виявлених порушень.

II. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота С.А.Павловського виконана в рамках комплексної НДР Івано-Франківського Національного медичного університету на тему: «Захворювання внутрішніх органів у сучасних умовах, за поєднаної патології та ураження органів-мішеней: особливості перебігу, діагностики та

лікування» (РН 01150000995). Дисертант є одним із дослідників зазначеної НДР.

III. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, сформульованих у дисертації, повноти їх викладу в опублікованих роботах. Впровадження в клінічну практику і педагогічний процес.

Опонована дисертаційна робота С.А.Павловського базується на спостереженні за 2117 хворими на НАЖХП і хворими на НАЖХП, поєднану з ЦД-2, яким проводилось лікування в Київській міській лікарні №4 та обласній клінічній лікарні м. Івано-Франківськ (із них ретроспективно 1854). Окрім рутинних методів дослідження були задіяні сучасні високоінформативні інструментальні методи (УЗД, еластографія печінки з розрахунками індексів фіброзу (FIB-4 і NFS), імуноферментні дослідження прозапальних цитокінів ФНП- α і ІЛ-6 та протизапального – адипонектину в крові, а також сучасні біохімічні методи дослідження ліпідного, вуглеводного і білкового обмінів, морфологічні та морфометричні, статистичні методи (I-III рівні).

Діагностика та лікування здійснювалися згідно відповідних Наказів МОЗ України та з дотриманням міжнародних та вітчизняних директивних документів з біоетики.

Автором акуратно побудовані програми лікування обстежених хворих з дотриманням репрезентативності у віко-статевому аспекті, розподілені на три групи по 45 осіб: в першій – із застосуванням в лікувальному комплексі перорального цукрознижувального препарату гліклазиду; в другій – з використанням в комплексному лікуванні піоглітазону; в третій – в лікувальних комплексах застосовані адеметіонін, гліклазид та піоглітазон.

Дисертантом старанно проаналізовані всі отримані дані в клінічному, статистичному аспектах, в т.ч. крізь призму сучасних досягнень в досліджуваному напрямку у вітчизняній та зарубіжній внутрішній медицині. Тому, є всі підстави вважати, що основні положення дисертації, висновки та

практичні рекомендації є належно аргументовані та достовірні і мають вагому наукову новизну і практичну значущість.

Вони повною мірою відображені в 27 наукових працях, зокрема, в 19 статтях у фахових виданнях України (із них 16 – одноосібно), 1 стаття в журналі, що належить до наукометричної бази Web of Science, 2 статті в іноземному журналі та 7 тез у матеріалах міжнародних конференцій.

Результати дисертаційного дослідження впроваджені в клінічну практику у ряді клінічних установ 3-х областей України та педагогічний процес восьми вищих медичних навчальних закладів нашої держави.

IV. Наукова новизна дисертаційного дослідження.

- Уперше представлено наукові дані щодо особливостей клінічного перебігу НАЖХП у поєднанні з ЦД-2 у хворих різних вікових груп (молодого, середнього і похилого віку).
- Уточнено дані щодо підвищення рівнів прозапальних цитокінів ФНП- α і ІЛ-6 та СРП у хворих на НАЖХП у поєднанні з ЦД-2.
- Уперше показано, що всі досліджувані показники наростають від I до III стадії стеатозу, що може свідчити про зростаючу ймовірність переходу стеатогепатозу в стеатогепатит при III стадії.
- Встановлено, що вміст адипонектину при НАЖХП у поєднанні з ЦД-2 є значно нижчим, ніж у хворих на НАЖХП без ЦД-2.
- Уперше встановлено важливі морфометричні зміни гепатоцитів при НАЖХП, що засвідчують недостатню функціональну спроможність цих клітин.
- Уперше розроблено клініко-діагностичний алгоритм ведення хворих на НАЖХП на тлі ЦД-2 на основі сформованої концепції значення визначення змін адипонектину, ФНП- α , ІЛ-6 та СРП і показників еластографії в даного контингенту хворих.
- Запропоновано метод комплексного лікування комбінованою цукрознижувальною та ліпотропною терапією (гліклазид, піоглітазон, адеметіонін) впродовж 6-ти місяців, який позитивно впливає на

клініко-інструментально-лабораторні прояви НАЖХП на тлі ЦД-2 з урахуванням вікових особливостей та стадії ураження печінки.

V. Практичне значення одержаних результатів дисертаційного дослідження.

Сформовано комплекс необхідних діагностичних заходів у вигляді алгоритму дій, які дають змогу практичному лікарю вчасно виявити наявність морфофункціональних порушень печінки у хворих на ЦД-2 на амбулаторно-поліклінічному етапі, що є особливо важливим в умовах переходу на обслуговування на засадах сімейної медицини.

Запропоновано та впроваджено в клінічну практику комплекс обстеження хворих на НАЖХП, асоційовану з ЦД-2, який містить визначення в сироватці крові вмісту адипонектину, ІЛ-6 та СРП та проведення еластометрії печінки, що дає практичним лікарям можливість отримати важливі діагностичні дані про стадію хвороби, вираженість запальних і метаболічних порушень у хворих різних вікових груп, а також отримати прогностичні критерії розвитку НАЖХП.

Запропоновано застосування на тлі комплексної цукрознижувальної терапії (гліклазид та піоглітазон) гепатопротекторного і мембраностабілізуючого препарату адеметіоніну, який позитивно впливає на ключові патофізіологічні ланки НАЖХП на тлі ЦД-2 та є ефективною і обґрунтованою терапією таких хворих.

VI. Оцінка змісту дисертації.

Дисертаційна робота С.А.Павловського побудована згідно вимог ДАК за класичною схемою клінічних наукових праць. Вона викладена на 387 сторінках машинописного тексту (290 сторінок основного тексту) і складається із анотації на українській і англійській мові, вступу, розділів «Огляд літератури», «Матеріал і методи дослідження», п'яти розділів власних досліджень, розділу «Аналіз і узагальнення результатів», висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що містить 463

джерела (кирилицею – 97, латиницею – 366). Робота ілюстрована 72 рисунками і 68 таблицями.

Анотація дисертації викладена на українській і англійській мовах, по 3 сторінки кожна, структурована згідно існуючих вимог, змістовна, зауважень не маю. Додатком до неї наведений список публікацій здобувача за темою дисертації.

«Вступ» структурований згідно вимог ДАК, в ньому чітко сформульовані мета і завдання дослідження, належно висвітлені наукова новизна і практична значущість роботи та інші структурні його підрозділи. Зауважень не маю.

Розділ огляду літератури (54 стор.) містить вісім підрозділів, в яких відображені відомості літератури про поширеність і фактори ризику НАЖХП в Україні і світі, зв'язок НАЖХП з ожирінням, цукровим діабетом, інсулінорезистентністю і кардіоваскулярною патологією, клінічні особливості перебігу НАЖХП та її видів – стеатозу, неалкогольного стеатогепатиту і фіброзу печінки в поєднанні з ЦД-2, про особливості порушень ліпідного спектру крові та метаболізму жирової тканини у хворих на НАЖХП в поєднанні з ЦД 2-го типу, особливості імунозапальної активації цитокінової ланки регуляції при такому поєднанні недуг, діагностичне значення еластографії та магніторезонансної томографії для раннього виявлення НАЖХП на тлі ЦД 2-го типу; морфологічні зміни печінкових структур в таких ситуаціях, методи лікування та їх ефективність при застосуванні різних алгоритмів комплексного використання лікарських засобів.

В усіх зазначених підрозділах критично оцінені сучасні наукові досягнення в указаних напрямках, наведено ряд невирішених на теперішній час проблем, дискусійність методів діагностики, особливо на ранніх етапах НАЖХП, зокрема, нереальність широкого використання в повсякденній клінічній практиці пункційної біопсії печінки – «золотого еталона» діагностики та диференційної діагностики уражень цього органу та

важливість і альтернативність цьому сучасних інструментальних і спеціальних біохімічних методів. Показана необхідність поглиблених досліджень при цій патології в контексті вікових, гендерних, часових аспектів розвитку НАЖХП в поєднанні з ЦД 2-го типу, на підставі розуміння патогенетичних взаємин цих недуг можна здійснити ефективні вдосконалення діагностично-лікувального менеджменту таких хворих.

Розділ свідчить про гарну орієнтацію дисертанта в досліджуваній проблемі та достойні аналітичні здібності.

Попри високу оцінку змісту цього розділу треба відмітити наявність окремих технічних огріхів та відмінкових неузгодженостей.

Розділ 2, «Матеріал і методи дослідження» (13 стор.) містить чотири підрозділи, в яких наведена загальна характеристика хворих, критерії включення, виключення, рандомізація хворих на три групи за лікувальними програмами, методи обстеження (загальноклінічні, біохімічні, інструментальні, морфологічні і морфометричні, статистичні) та посилання на відповідні Накази МОЗ щодо діагностики і лікування такого контингенту хворих.

Розділ написаний лаконічно, змістовно, зауважень не маю.

Розділ 3, «Особливості перебігу НАЖХП в поєднанні з ЦД-2» (25 стор.), в якому дисертант на підставі ретроспективного вивчення медичних карт 872 хворих неврологічного відділення і 982 хворих терапевтичного відділення Київської міської клінічної лікарні №4 робить висновок, що стеатоз печінки як стадія НАЖХП та коморбідний стан має місце в 1,3% неврологічного відділення і 3,5% - терапевтичного відділення, а серед останніх в 43,9% випадків перебігає на тлі ЦД 2-го типу. Дисертант зазначає, що в цих випадках НАЖХП перебігає малосимптомно та діагностувалася переважно методом ультрасонографії черевної порожнини.

В другому підрозділі цього розділу дослідник відобразив особливості перебігу НАЖХП у пацієнтів молодого, середнього та похилого віку. З урахуванням даних літератури та власного досвіду вивчення особливостей

клініки перебігу НАЖХП (малосимптомність), дисертант скрупульозно клінічно і статистично проаналізував всі отримані результати у віковому, гендерному і часовому (тривалість НАЖХП чи ЦД-2) аспектах і показав їх відмінності залежно від стадії НАЖХП і компенсації ЦД-2, давності цих недуг, віку та статі пацієнтів, що в загальному виражалися в прогресуванні клінічних і лабораторно-інструментальних проявів.

Особливих зауважень не маю.

Розділ 4, «Цитокиновий статус крові, морфологічна і морфометрична картина печінки, визначення ступеня прогресування фіброзу печінки (35 стор.). В першому його підрозділі дисертант висвітлює особливості змін прозапальних цитокінів, СРП, адипонектину в досліджуваного контингенту хворих, залежно від стадії гепатозу та встановив, що рівні ФНП- α , ІЛ-6 та СРП в крові хворих на НАЖХП на тлі ЦД-2 підвищені та наростають від I до III стадії, а вміст протизапального цитокіну адипонектину в такому ж контексті має зворотню тенденцію. На підставі клініко-інструментальних кореляцій автор вважає, що при III стадії НАЖХП такі співвідношення можуть свідчити про ймовірність переходу стеатогепатозу в стеатогепатит.

Але окрасою цього дисертаційного дослідження є **підрозділ 4.2 «Морфологічна і морфометрична картина печінки при НАЖХП».** Матеріал для цього дослідження вибраний адекватно при автопсії у 10 хворих на НАЖХП, яким цей діагноз виставлений прижиттєво, а для контролю слугували шматочки печінки 6 раптово померлих людей без клінічних і лабораторних проявів захворювань печінки. Проведений глибокий науковий аналіз морфологічних і морфометричних параметрів печінкових структур (гепатоцитів і мезенхімальних утворень) в групі контролю і НАЖХП, кількісні і якісні характеристики, кореляційний аналіз досліджуваних морфометричних параметрів, клініко-лабораторно-морфометричні співставлення. Цей розділ ілюстрований численними мікрофотографіями, рисунками гістограм, корелятограм, а також таблицями.

Матеріали цього підрозділу дають підстави судити про високі компенсаторні можливості печінки при НАЖХП, коли за наявності таких значних мікроморфологічних змін в ній, клінічні прояви ще досить «м'які», малі зсуви біохімічних параметрів, що характеризують функцію печінки, але вже досить значні порушення цитокінової регуляції, запального процесу, що вимагає раннього діагностичного реагування в аспекті дослідження рівнів цитокінів у крові та своєчасного внесення терапевтичних корекцій.

Хочу зазначити, що навіть дуже досвідчений клініцист не зміг би дати такий опис і науковий аналіз морфологічного матеріалу, тому при захисті буде виставлено питання: хто консультував цей розділ?

В третьому підрозділі розділу 3 наведені особливості комплексного діагностичного алгоритму у хворих на НАЖХП. Матеріал базується на співставленні показників еластографії по стадіях, оцінки ступенів фіброзу, індексу фіброзу (NFS), їх статистичного та кореляційного аналізу, клініко-ультрасоно-біохімічних співставлень, урахувань даних еластографії печінки (на підставі чого дисертант дійшов висновку, що таке комплексне використання неінвазивних методів є альтернативою біопсії печінки та важливим діагностичним алгоритмом встановлення діагнозу НАЖХП з подальшим його використанням у призначенні програми відповідного патогенетично обґрунтованого лікування.

Принципових зауважень до розділу не маю, окрім деяких технічних огріхів.

Розділ 5, «Результати лікування хворих на НАЖХП, поєднану з ЦД 2-го типу, 5-аденозилметіоніном» (50 стор.) безумовно є одним із ключових в цьому дисертаційному дослідженні. В ньому викладений матеріал, побудований на підставі даних попередніх розділів та розробленого алгоритму діагностики НАЖХП, щодо додаткового застосування в лікувальному комплексі адеметіоніну. Спостереження проведені впродовж 1, 3 і 6 місяців. Так, як і в попередніх розділах дисертант скрупульозно висвітлює і аналізує зміни в динаміці за клінічними, ультрасонографічними,

біохімічними параметрами, показниками цитокінового статусу, СРП та встановив, що за всіма обраними параметрами є вагомі позитивні зрушення. Розділ насичений численними таблицями (20), рисунками (17), гарна аналітична складова в тексті.

Є дрібні зауваження технічного характеру.

Розділ 6, «Оптимізація лікування хворих на неалкогольний стеатогепатит, поєднаний із ЦД 2-го типу комбінованою цукрознижуючою терапією (діабетон і піоглітазон)» (49 стор.).

З таким же науковим підходом, як і в розділі 5, дисертант скрупульозно аналізує динаміку клінічних, ультрасонографічних, біохімічних змін рівнів цитокінів у крові та інших параметрів при застосуванні в лікувальному комплексі діабетону і піоглітазону. Також встановлено значну зростаючу позитивну динаміку за всіма досліджуваними параметрами при тривалості спостереження впродовж 1, 3, 6 місяців. Текстовий матеріал логічний, доповнений численними таблицями (19) та рисунками (18).

Розділ 7, «Ефективність лікування хворих на НАЖХП, поєднану з ЦД 2-го типу, комплексною терапією (5-аденозилметіонін, діабетон, піоглітазон)» (51 стор.) – найбільш вагомий розділ цього дисертаційного дослідження.

За ідентичним підходом як в розділах 5 і 6 дисертант так само ретельно вивчає динаміку тих же параметрів за дії зазначених препаратів упродовж 1,3 і 6-місячного термінів спостереження.

Саме в цій групі пролікованих хворих відмічені найкращі результати лікування порівняно з результатами хворих, які наведені в розділах 5 і 6, що визнано дисертантом як найкращий підхід у цієї групи хворих.

Текстовий матеріал цього розділу підтверджений цифровим матеріалом 18 таблиць та проілюстрований 15 рисунками.

В цьому розділі є окремі огріхи: «відірвані» назви таблиць від цифрового матеріалу (сторінки 281, 282, 283), як і назва до рис. 7.13 (стор. 286). Інших зауважень не маю.

Всі розділи власних досліджень завершені коротким резюме та наведені публікації дисертанта, в яких висвітлені матеріали відповідного розділу.

Дуже солідно виглядає «Аналіз та обговорення результатів дослідження» (28 стор.). Відчувається глибока аналітична оцінка дисертанта наукових досягнень в цій складній та дискусійній проблемі. Мабуть, малосимптомний перебіг НАЖХП, недостатня діагностична інформаційна цінність різних методів її виявлення, високий ступінь коморбідності при ній, різні варіанти коморбідних залежностей при НАЖХП спонукали дисертанта ще раз в ретро- та проспективному контексті скрупульозно вивчити всі рутинні та новітні методи діагностики, розробити алгоритм більш ранньої діагностики, особливо при поєднанні з ЦД-2 і на цій основі обґрунтувати нові патогенетичні підходи до комплексного лікування та довести їх вищу ефективність. Цим самим дисертант намагався дати «інструмент» практичному лікарю, лікарю сімейної медицини у вигляді алгоритму дій в покращенні діагностики та обґрунтуванні ефективнішого лікування хворих на НАЖХП в поєднанні з ЦД 2-го типу. Цінними для поглибленого розуміння цієї проблеми є морфологічні та тонкі морфометричні дослідження тканини печінки із застосуванням статистичного і кореляційного їх аналізу. Подана гарна інтерпретація отриманих даних, в т.ч. в контексті останніх досягнень світової внутрішньої медицини. Розділ свідчить про глибоку ерудицію дисертанта як клініциста та науковця.

Висновки логічно випливають із результатів проведених досліджень, є належно обґрунтованими, чіткими і відповідають меті і завданням дослідження.

Практичні рекомендації чіткі, змістовні, є важливими і реальними для практичного застосування.

Список використаних джерел літератури оформлений згідно останніх вимог, містить основні джерела, переважно англійськомовні, за останні 5 років.

Автореферат відображає основний зміст дисертації.

VII. Рекомендації щодо використання результатів дослідження в клінічній практиці.

Результати дисертаційного дослідження С.А.Павловського можуть бути використані в діяльності лікарів загальної практики – сімейної медицини, терапевтичних відділень стаціонарів і поліклінік. Вони можуть бути використані в навчально-педагогічному процесі на до- та післядипломному етапі підготовки лікарів.

VIII. Зауваження та недоліки змісту та оформлення дисертації.

Спочатку хочу зазначити, що дисертація написана гарною українською мовою, чудовий виклад текстового та ілюстративного матеріалу і створює гарне враження. Однак все-таки мають місце окремі недоліки: русизми («протиречеві» - суперечливі, «неблагоприємний» - несприятливий, с.304; «провоспалительний» - протизапальний, с.305), часові неузгодженості в окремих місцях, пропущені букви, сторінковий відрив назви таблиць від цифрового матеріалу (табл. 7.5, 7.10, 7.12 – с. 281, 282, 283). Однак виявлені недоліки ніяк не знижують наукову і практичну цінність цієї праці.

При рецензуванні роботи в мене виникли питання, на які прошу дати відповідь при офіційному захисті:

1. Хто консультував морфологічні і морфометричні матеріали Вашої дисертації?
2. Чи є у Вас більш віддалені результати спостереження за хворими, лікованими комплексом адеметіонін, діабетон, піоглітазон хоча б до 1 року? Якщо є, то озвучте їх при прилюдному захисті.
3. В контексті отриманих уточнень і нових даних щодо патогенезу НАЖХП та результатів застосування адеметіоніну чи не розглядаєте Ви можливість застосування фіксованих комбінацій адеметіоніну з іншими активаторами метаболічних процесів та нормалізації ендотеліальної функції?

ІХ. Висновок щодо відповідності дисертації вимогам, які пред'являють до робіт на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук.

Дисертаційна робота Павловського Сергія Анатолійовича «Особливості перебігу, діагностики і лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на тлі цукрового діабету 2-го типу» є самостійною завершеною науковою працею, в якій отримані нові науково обгрунтовані результати, що в сукупності вирішують актуальну проблему внутрішньої медицини, а саме, розробка концепції менеджменту хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на тлі цукрового діабету 2-го типу на підставі вивчення вікових, гендерних особливостей та гормонально-метаболічних аспектів розвитку зазначеної патології та шляхів корекції виявлених порушень.

Робота виконана на достатньому клінічному матеріалі та з використанням сучасних методів дослідження.

ВИСНОВОК: Дисертаційна робота Павловського С.А. на тему «Особливості перебігу, діагностики і лікування хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки на тлі цукрового діабету 2-го типу» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби є завершеною науковою працею, в якій отримані нові науково обгрунтовані результати. За актуальністю, новизною, обсягом проведених досліджень, науковим та практичним значенням вона повністю відповідає вимогам п. 10 "Порядку присудження наукових ступенів", затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України №567 від 24.07.2013 та №656 від 19.08.2015 р., а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук.

Офіційний опонент
професор кафедри пропедевтики
внутрішніх хвороб Буковинського
державного медичного університету
МОЗ України, заслужений лікар України,
доктор медичних наук, професор



О.І.Волошин