

ВІДГУК

на дисертацію Кармазіної Галини Миколаївни

“Клініко-патогенетична оцінка порушень метаболічного та імунологічного гомеостазу при гострій кишковій інфекції, спричиненій Klebsiella pneumoniae у дітей раннього віку; оптимізація підходів до їх корекції”,

подану до спеціалізованої вченої ради К 20.601.03

на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби

1. Актуальність теми дисертації.

Гострі кишкові інфекції, не дивлячись на успіхи медицини продовжують залишатися однією із значних проблем охорони здоров'я ХХІ століття. На особливу увагу заслуговують ГКІ у дітей раннього віку в зв'язку з розвитком тяжких форм захворювання, внаслідок незрілості механізмів імунного захисту.

На сьогоднішній день провідна роль в структурі захворюваності на ГКІ належить секреторним діареям вірусної природи, а саме: рото - норо, астровірусам, але заслуговують на увагу і бактеріальні чинники, істотне місце належить умовно-патогенним бактеріям (УПБ), зокрема бактеріям сімейства Klebsiella, насамперед сироварам виду Klebsiella pneumoniae. Крім ураження травного тракту, Kl.pneumoniae може спричинити гострі запальні захворювання ренальної видільної системи, викликати поліорганну недостатність, зумовлювати розвиток генералізованої форми з формуванням гнійно – деструктивних вогнищ, абсцесу печінки, фасціїту. Занепокоєння викликають внутрішньолікарняні спалахи клебсіельозної інфекції.

Слід зазначити, що токсичні субстанції K. pneumoniae спричиняють серйозні зміни на рівні слизової оболонки кишечника та інших ділянок організму, що призводить до розладів як локального, так і системного гомеостазу.

Історія вивчення клебсіельозу нараховує багато років, але досі залишаються не до кінця з'ясованими деякі сторони патогенезу, зокрема взаємовідношення окремих ланок імунного захисту в процесі розвитку

захворювання та її ускладнень, потребує удосконалення лікувальна тактика цієї хвороби.

Тому не викликає сумніву актуальність, обґрунтованість та своєчасність роботи Кармазіної Галини Миколаївни.

2. Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами.

Дисертаційна робота є частиною планової науково-дослідної роботи кафедри дитячих інфекційних хвороб Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького “Захворювання органів травлення у дітей вірусно-бактерійного генезу” (державний реєстраційний номер 0108U001139).

3. Наукова новизна одержаних результатів.

Підтверджено етіологічну причетність *K. pneumoniae* до гострого діарейного захворювання у дітей першого року життя.

Доведено, що інформативним критерієм оцінки ступеня тяжкості клінічної форми ГКК є підвищення вмісту токсичних метаболітів середньої молекулярної маси в сироватці крові та ротовій рідині. Принципова спільність закономірностей змін показників вмісту цих токсичних метаболітів у сироватці крові та ротовій рідині дає змогу визначити ступінь тяжкості ГКК за їх вмістом лише у ротовій рідині, не вдаючись до інвазивного методу отримання сироватки крові.

Вперше з'ясовано, що неспівзвучність підвищення вмісту МСМ у ротовій рідині з позитивною динамікою клінічних проявів ГКК, констатованої в динаміці хвороби, є прогностичним критерієм розвитку ускладнень на доклінічному етапі їх маніфестації.

Підтверджено визначальну роль функціональної спроможності локальних механізмів імунного захисту при ГКК. Наростання вмісту SIgA в копрофільтратах уже на 4-5-й день лікування властиве гострому циклічному перебігу хвороби. Вірогідне підвищення в копрофільтратах SIgA, що настає лише в періоді ранньої реконвалесценції на 8-10-й день лікування віддзеркалює затяжний перебіг ГКК.

З'ясовано, що у хворих з верифікованим діагнозом ГКК, як за наявності, так і відсутності дисбіотичних порушень та хворих з ГКІ нез'ясованої етіології спостерігається вірогідне підвищення вмісту прозапального цитокіну TNF- α в сироватці крові. Між вихідними та констатованими в динаміці хвороби показниками вмісту TNF- α у хворих досліджуваних груп наявний пряний кореляційний зв'язок Кендала-Тау τ , тісний ($\tau=0,83$) або, середньої сили (відповідно $\tau =0,38$ та $\tau =0,54$). Щодо змін вмісту у сироватці крові IL-10 аналогічних кореляційних зв'язків не виявлено. Лише при ГКК, що клінічно маніфестував за відсутності дисбіотичних порушень, спостерігається вірогідне зниження цього показника.

В лабораторних умовах доведено, що діоксид кремнію сприяє підвищенню чутливості *K. pneumoniae* до антибактерійних препаратів. Доведено клінічну ефективність ентеросорбенту діоксиду кремнію, залученого в комплексне лікування ГКК у дітей раннього віку та позитивний вплив препарату на функціональну спроможність локальних механізмів імунного захисту.

4. Теоретичне значення результатів дослідження.

Проведенні дослідження дозволили доповнити наукові дані про патогенетичні механізми розвитку, клебсієльозу у дітей раннього віку. Вивчено роль функціонального стану локальних механізмів імунного захисту на етапах розвитку патологічного процесу та оцінений стан системного імунологічного гомеостазу за показниками вмісту у сироватці крові цитокінів прозапальної та протизапальної дії при ГКІ. Доповнено наукові дані про ефективність застосування ентеросорбентів у комплексному лікуванні дітей з гострим кишковим клебсіельозом.

5. Практичне значення результатів дослідження.

Верифікація діагнозу ГКК дає змогу зменшити частку хворих з нез'ясованим діагнозом гострої кишкової інфекції у дітей раннього віку.

У хворих на ГКК на доклінічному етапі їх маніфестації доцільне визначення в динаміці хвороби вмісту МСМ у ротовій рідині для оцінки ступеня тяжкості та варіантів клінічного перебігу ГКК і прогнозування розвитку ускладнень (патент на корисну модель № 79262 від 10.04.2013 р.).

Клінічна ефективність ентеросорбенту діоксиду кремнію та позитивний вплив препарату на стан цитопротективної спроможності слизової оболонки кишок аргументують доцільність застування його в комплексне лікування ГКК. Застосування запропонованої схеми лікування із застосуванням діоксиду кремнію, сприяло скороченню термінів клінічних проявів хвороби позитивно впливає на функціональну спроможність локальних механізмів імунного захисту тривалості захворювання, а також дало можливість зменшити терміни лікування препаратами патогенетичної дії.

6. Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Мета дослідження: на основі даних клініко – епідеміологічних спостережень, результатів бактеріологічних досліджень, динаміки показників ступеня ендотоксикозу та розладів імунного гомеостазу підтвердити етіологічну причетність *Klebsiella pneumoniae* до гострого діарейного захворювання у дітей раннього віку та довести ефективність застосування в комплексному лікуванні хворих на гострий кишковий клебсієльоз ентеросорбенту діоксину кремнію.

Задачі дослідження цілком відповідають поставленій меті. Побудова та організація роботи логічна та послідовна. Оформлення дисертації відповідає сучасним вимогам. Робота викладена на 169 сторінках комп’ютерного тексту і складається зі із вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел.

В огляді літератури, що складається з 3-х підрозділів послідовно викладені дані щодо мінливості етіологічної структури ГКІ. дискусійні аспекти верифікації окремих нозологічних форм, роль ендотоксикозу у розвитку метаболічних та імунологічних порушень, сучасний стан проблеми лікування гострих кишкових інфекцій у дітей раннього віку. Галина Миколаївна проаналізувала значну кількість вітчизняної та зарубіжної літератури, окреслила питання, що потребують вивчення. Значне місце відведено

дискусійним питанням етіологічної причетності умовно-патогенних бактерій до розвитку гострих кишкових інфекцій .

В розділі « Матеріали та методи дослідження »наведено обсяг клінічних спостережень, перелічено клінічні, загальноприйняті параклінічні, спеціальні біохімічні та імунологічні методи досліджень; методи статистичного аналізу одержаних результатів.

Для вивчення задач, визначених метою дослідження, у Львівській обласній клінічній інфекційній лікарні упродовж 2006-2013 рр. обстежено 269 дітей віком від 29 днів до 18 місяців. З них 184 дітей з верифікованим діагнозом ГКК (116 хворих першого року життя і 68 хворих віком 13-18 міс.). Крім того обстежено 50 хворих першого року життя з ГКІ нез'ясованої етіології. Сформульовано обов'язкові лабораторні критерії верифікації діагнозу гострого кишкового клебсієльозу. Контрольні показники визначені у 35 здорових дітей. Клінічну та імуномодулючу ефективність ентеросорбенту діоксиду кремнію, залученого в комплексне лікування, вивчено у 68 хворих віком 13-18 міс.

В підрозділі “Клінічні, епідеміологічні та загальноприйняті параклінічні методи дослідження” наведено перелік та обґрунтування загально клінічних методів дослідження обстежених пацієнтів, детально вивчався анамнез життя, в тому числі з’ясувались особливості перебігу раннього неонатального періоду, характер вигодовування, фонові хвороби. Особливу увагу відведено вивченю даних епідеміологічного анамнезу, зокрема, виявленню джерела, механізмів передачі інфекції, з’ясуванню ймовірного місця інфікування.

При поступленні в інфекційний стаціонар, тяжкість клінічної форми ГКК визначали за даними інтегральних показників градаційної (бальної) оцінки найбільш інформативних клінічних симптомів хвороби. Базовим підґрунтям для розроблення таблиці використана бальна шкала Лайкерта оцінки вираженості клінічних симптомів хвороби та їх динаміки в процесі лікування.

В підрозділі «Спеціальні біохімічні та імунологічні методи досліджень.» Детально описана реакція О-аглютинації з автоштамом, виділеної з випорожнень *K. pneumoniae*. Ступінь розладів біохімічного гомеостазу оцінювали за вмістом у сироватці крові та ротовій рідині токсичних метаболітів

середньої молекулярної маси (МСМ), загальний пул яких визначали експрес- методом Н.І. Габріелян зі співав. при довжинах хвиль 254 та 280 нм на спектрофотометрі СФ-46.

Для оцінки стану системного гуморального імунітету при ГКК у динаміці хвороби визначали вміст основних класів імуноглобулінів (А, М, G) в сироватці крові методом радіальної імунодифузії в гелі за Манчині. Стан локального імунітету визначали за вмістом SIgA копрофільтратах методом ІФА (Ветор- Бест, Росія) при поступленні в стаціонар та на послідовних етапах захворювання (4-5 та 8-10 дні лікування).

Стан імунологічного гомеостазу на рівні міжклітинних зв'язків оцінювали за варіантами змін вмісту в сироватці крові прозапального цитокіну TNF- α та протизапального інтерлейкіну IL-10 методом ІФА за допомогою комерційної тест-системи (Human TNF- α ELISA Kit), IL-10 – за допомогою тест-системи (Human IL-10 ELISA Kit) (“Orgenium”, Фінляндія), при поступленні хворих до стаціонару і на 8-10 день лікування.

В підрозділі “Методи оцінки безпосереднього впливу ентеросорбенту діоксиду кремнію на Klebsiella pneumoniae та чутливість її до антибактерійних препаратів в лабораторних умовах” визначення можливої бактерицидної дії діоксиду кремнію стосовно K. pneumoniae здійснено в лабораторних умовах.

Чутливість K. pneumoniae до антибактерійних препаратів визначали методом дифузії в агар з використанням комерційних дисків, насичених різними хіміопрепаратами (Наказ МОЗ України від 05.04.2007 р. №167 ”Визначення чутливості мікроорганізмів до антибіотиків”).

У підрозділі « Методи статистичного аналізу результатів » вказано, що аналіз та обробка отриманих даних здійснювалась на персональному комп'ютері за допомогою програм MS Office Excel 2003 та пакету прикладних статистичних програм Statistica 8.0.

З непараметричних методів статистичної обробки матеріалів при порівнянні двох спарених вибірок застосовували критерій Вілкоксона, трьох та більше – критерію Краскела-Уолліса. Оцінку кореляційного зв'язку між

досліджуваними показниками проводили за коефіцієнтом кореляції Кендала-Тай (τ).

Розділ 3 « Епідеміологічні та клінічні аспекти гострої кишкової інфекції, спричиненої Klebsiella pneumoniae, у дітей першого року життя » складається з 2-х підрозділів. В першому підрозділі автор обґруntовує постановку діагнозу гострого кишкового клебсільозу. Обов'язковими лабораторними критеріями верифікації є: повторне виділення з випорожнень у період клінічної маніфестації, Klebsiella pneumoniae в кількості 10^6 та більше КУО/г, а також позитивна РА з автоштамом Klebsiella pneumoniae в динаміці хвороби.

Дисертант представляє епідеміологічні дані стосовно частки хворих на ГКІ протягом 8 років спостережень серед дітей з гострими кишковими інфекціями. З'ясовує епідеміологічний анамнез і встановлює, що ймовірним місцем інфікування хворих на ГКІ є дитячі соматичні стаціонари, з реалізацією контактно – побутового шляху передачі інфекції.

В другому підрозділі дисертант аналізує преморбідний фон у обстежених хворих, представляє особливості клінічної симптоматики кишкового клебсилозу у хворих з середньо - тяжкою та тяжкою формою захворювання. Автор в процесі наукового дослідження виділяє декілька варіантів перебігу ГКК - це гострий циклічний, затяжний, безперевний та хвилеподібний.

Для оцінки вираженності клінічних симптомів та визначення тяжкості загального стану використовується модифікований варіант бальної шкали Лайкера. Встановлено, що у дітей першого року життя ГКК проявляється здебільшого у середньо - тяжкій формі. При середньо - тяжкій формі ГКК домінує гострий циклічний, при тяжкій – затяжний перебіг хвороби.

В наступному найбільшому, щодо обсягу, четвертому розділі власних досліджень висвітлено взаємозв'язок параклінічних тестів індикації ступеня ендотоксикозу за даними вмісту у біологічних рідинах, а саме в крові та в ротовій рідині, токсичних метаболітів середньої молекулярної маси (МСМ).

Встановлено, що з нарощанням важкості захворювання зростає кількість токсичних метаболітів середньої молекулярної маси (МСМ). Отже дані

показники можуть бути інформативними критеріями оцінки ступеня тяжкості клінічної форми ГКК. Разом з тим принципова спільність закономірностей змін токсичних метаболітів середньої маси, які отримала дисерантка у сироватці крові та ротовій рідині дає змогу визначити ступінь тяжкості ГКК за їх вмістом лише у ротовій рідині, не вдаючись до інвазивного методу отримання сироватки крові.

Відомо, що місцем розвитку інфекційного процесу при ГКІ є слизова оболонка тонкої кишки, варіант перебігу хвороби значною мірою визначається функціональним станом локального імунітету.

Беручи до уваги вище викладене Галина Миколаївна у 4 розділі дисертації у хворих з ГКІ вивчає локальний імунітет за вмістом у копропрофільтратах секреторного імуноглобуліну A(SIgA), а також вивчає на послідовних етапах розвитку патологічного процесу та при різних варіантах клінічного перебігу ГКІ, системний гуморальний імунітет визначаючи три класи імуноглобулінів IgA, M, G. В процесі наукової роботи встановлено, що при гострому циклічному перебігу кишкового клебсієльозу вже на 4 -5-й день захворювання спостерігається вірогідне підвищення S IgA в копрофільтратах, порівняно з вихідними даними, при затяжному перебігу захворювання підвищення секреторного імуноглобуліну спостерігається лише на 8 -10-й день лікування.

Отже, підвищення секреторного IgA в копрофільтратах може слугувати прогностичним маркером сприятливого перебігу захворювання, адже йдеться про адекватну імунну відповідь на антигенне подразнення. Відомо, що при гострих кишкових інфекціях інвазивного типу, спостерігається розвиток запального процесу слизової оболонки всіх відділів шлунково – кишкового тракту разом з тим, має місце підвищення вмісту цитокінів – медіаторів міжклітинних взаємозв'язків, які беруть участь в регуляції специфічної імунної відповіді як клітинної так і гуморальної ланки. Слід зазначити, що при ГКІ ступінь підвищення прозапальних цитокінів не залежить від етіологічного чинника, але знаходиться в прямій залежності від тяжкості хвороби і на думку науковців може бути використаний як додатковий критерій оцінки ступеня тяжкості хвороби та прогнозування її перебігу.

Отже дисертант логічно проводить свої подальші наукові дослідження і оцінює стан системного імунологічного гомеостазу у хворих з ГКІ з різними варіантами клінічного перебігу за показниками вмісту у сироватці крові цитокінів прозапальної (TNF – а) та протизапальної (IL – 10) дії. Дані показники вивчаються у 135 хворих які були розподіленні на 3 групи дітей з діагнозом ГКІ, хворі – ГКІ на тлі дисбіозу кишок, а також група дітей з ГКІ не з'ясованої етіології. Вміст TNF – а та IL – 10 визначили при поступленні в стаціонар та в періоді ранньої реконвалесценції.

В процесі наукової роботи встановлено, що у всіх досліджуваних групах дітей спостерігається значне вірогідне підвищення вмісту TNF – а в сироватці крові на відміну від здорових дітей та зниження показників в процесі лікування. Отримані дані свідчать про нормальну імунологічну відповідь на інфекційний процес.

Стосовно IL – 10 слід зазначити , що вміст даного протизапального цитокіна відіграє істотну роль при несприятливому перебігу інфекційних хвороб, його підвищення властиве імуносупресивним процесам. В процесі наукового дослідження у хворих всіх досліджувальних груп виявлено незначне підвищення цього цитоконіну на відміну від здорових осіб, але спостерігається значне його зниження в порівнянні з TNF – а.

Важливим компонентом комплексної патогенетичної терапії ГКІ у дітей раннього віку є детоксикаційно – регідратаційна терапія спрямована на відновлення сталості внутрішнього середовища і створення оптимальних умов для реалізації адекватної імунологічної відповіді. Основна її задача – інактивація та своєчасна елімінація токсичних субстанцій збудника хвороби, що індукують розлади метаболізму. Започатковують, як місцеві зміни на рівні слизової оболонки кишок так і запальні, опосередкові біологічно активними речовинами.

Виходячи з даних літератури, а також з отриманої в попередніх розділах інформації автор логічно **п'ятий розділ** дисертації присвячує лікуванню хворих. Дисертантом запропонована схема лікування, а саме: пропонується крім базисних препаратів використовувати діоксин кремнію – сучасний

ентеросорбент. Клінічна ефективність оцінюється за даними клінічних та лабораторних досліджень. Встановлено, що у разі включення діоксину у комплексне лікування ГКК, спостерігається вірогідне зменшення тривалості розладів мікроциркуляції, підвищення температури тіла, клінічних проявів зневоднення, діарейного синдрому та наявності у випорожненнях патологічних домішок. Діоксид кремнію позитивно впливає не лише на клінічні прояви хвороби, але й на стан локальних механізмів імунного захисту та на процес бактеріовиділення.

В розділі « Аналіз та узагальнення результатів дослідження » детально обговорюються результати отриманих досліджень.

Висновки, практичні рекомендації, як і усі наукові положення, представлені у дисертаційній роботі є обґрунтованими і випливають з обговорення отриманих результатів і відзеркалюють пункти новизни й основні положення роботи, мету і її задачі. Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, їх достовірність підтверджуються репрезентативністю одиниць спостереження, логічною і статистичною обробкою матеріалу, сучасним рівнем технології дослідження.

7. Повнота матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.

Матеріали дисертації викладені в 13 опублікованих наукових працях, з них 5 статей у фахових журналах, рекомендованих ДАК України для публікації матеріалів дисертаційних досліджень, 1 стаття в закордонному виданні, 6 – в матеріалах профільних науково-практичних конференцій, конгресів; одержано патент на корисну модель № 79262 від 10.04.2013 р., що дозволяє ознайомитися з ними широкому колу фахівців. Автореферат відображає основні положення наукової праці, детально висвітлює наукову новизну, теоретичне та практичне значення роботи.

Зауваження до дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення.

1. В третьому розділі дисертації автор описує особливості клінічної симптоматики ГКК у дітей представляючи в основному ці дані в текстовому

варіанті, бажано б було використати таблиці з детальною ілюстрацією ознак, що вивчались, а також статистичні розрахунки.

2. Другий висновок дисертації необхідно було б підсилити достовірними статистичними даними, які отримані в процесі наукового дослідження.

3. В практичних рекомендаціях відводиться належна роль вмісту токсичних метаболітів середньої молекулярної маси та діоксину кремнію в комплексному лікуванні ГКК, разом з тим, не визначена роль і місце в обстеженні хворих показників місцевого (S IgA) та системного імунологічного гомеостазу, адже ці показники можна використати для оцінки ступеня важкості та прогнозу захворювання.

4. В розділі « Аналіз та узагальнення результатів дослідження » автор представляє результати власних досліджень без порівняння з даними літератури.

5. В роботі зустрічаються орфографічні та стилістичні помилки.

Вище зазначені зауваження не зменшують науково – теоретичного та практичного значення дисертації Кармазіної Галини Миколаївни та цінність отриманих результатів.

У порядку дискусії вважаю за необхідне задати наступні питання:

1). Обґрунтуйте Ваш вибір використання в науковому дослідженні TNF- α та медіаторів міжклітинних взаємозв'язків – цитокінів, а також практичне значення отриманих результатів стосовно цих показників?

2). Які засоби етіотропної терапії використовувались в комплексному лікуванні ГКК і до яких антибактеріальних препаратів підвищувалась чутливість Klebsiella pneumoniae в присутності діоксину кремнію?

8. Рекомендації щодо використання результатів дослідження в практиці.

Дисертантом рекомендовано: при гострих діарейних захворюваннях у дітей першого року життя у разі повторного виділення з випорожнень K. pneumoniae в концентрації 10^6 та більше КУО/г в періоді початкових клінічних проявів хвороби з метою підтвердження її етіологічної причетності

до наявної клінічної симптоматики, визначати наростання титру антитіл в РА у сироватці крові до автоштамів виділеної з випорожнень *K. pneumoniae*.

Для оцінки ступеня тяжкості та варіанта перебігу гострого кишкового клебсієльозу доцільне визначення вмісту токсичних метаболітів середньої молекулярної маси у ротовій рідині.

Визначення вмісту токсичних метаболітів середньої молекулярної маси у ротовій рідині в динаміці хвороби дає змогу прогнозувати розвиток ускладнень на їх доклінічному етапі.

В комплексне лікування гострого кишкового клебсієльозу доцільне застосування ентеросорбенту діоксиду кремнію, дозування якого визначається відповідно з інструкцією.

Враховуючи все вище сказане, вважаю, що дисертаційна робота містить значний обсяг епідеміологічних, клінічних спостережень та інструментальних даних, завдяки яким вона має чітке практичне спрямування, що дозволяє запропонувати для застосування в практичній медицині основні матеріали дисертаційного дослідження.

9. Відповідність дисертації вимогам, які пред'являються.

На основі всебічного аналізу представленої роботи можна прийти до висновку, що дисертація Кармазіної Г.М. “Клініко-патогенетична оцінка порушень метаболічного та імунологічного гомеостазу при гострій кишковій інфекції, спричиненій *Klebsiella pneumoniae* у дітей раннього віку; оптимізація підходів до їх корекції”, яка виконана у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького під керівництвом професора Прокопів Олександри Володимирівни є самостійною, закінченою науковою працею, проведеною на високому методичному рівні з використанням сучасних методів обстеження, у якій вирішується актуальне наукове завдання щодо підтвердження етіологічної причетності *Klebsiella pneumoniae* до гострого діарейного захворювання у дітей раннього віку на основі даних клінічних, бактеріологічних, імунологічних методів дослідження, динаміки показників ступеня ендотоксикозу та застосування в комплексному лікуванні хворих на гострий кишковий клебсієльоз ентеросорбенту діоксиду кремнію.

Дисертація відповідає вимогам “Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567, а автор Кармазіна Г.М. заслуговує присудження наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби.

Завідувач кафедри
дитячих інфекційних хвороб
Вінницького національного медичного
університету імені М.І. Пирогова
доктор медичних наук, професор

Незгода І.І.



Відгук отриманий 30 січня 2016 р.

Ученій сектор створювався
Вченій раді К 20. 601. 03