

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА

доктора медичних наук, професора

КРЯЧОК Ірини Анатоліївни

на дисертаційну роботу СКРИПНИКА Романа Ігоровича на тему «Взасмозв'язок уражень печінки та кишечника у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання та методи їх корекції», представлену до захисту у спеціалізовану вчену раду при Полтавському державному медичному університеті з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина»

Ступінь актуальності обраної теми.

Хронічні лімфопроліферативні захворювання є одними з найбільш розповсюджених онкогематологічних захворювань у світі. Основним методом лікування хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання є програмна хіміотерапія. Протягом останніх років було досягнуто значного прогресу у розробці та впровадженні у клінічну практику нових схем хіміотерапії у хворих на В-клітинну хронічну лімфоцитарну лейкемію, В-клітинну неходжкінську злоякісну лімфому та множинну мієлому, що дозволило значно підвищити частоту досягнення клініко-гематологічної ремісії та показники виживаності хворих. Однак проведення програмної хіміотерапії асоціюється з високою частотою розвитку небезпечних побічних ефектів з боку різних органів та систем. Одними з найчастіших побічних ефектів у хворих на гемобластози на фоні проведення хіміотерапії є розвиток гепатотоксичних реакцій та ураження слизової оболонки гастроінтестинального тракту. Більше того, дані побічні ефекти можуть негативно вплинути не лише на якість життя хворих, але й на ефективність лікування. Основною умовою ефективною хіміотерапії є чітке дотримання доз препаратів відповідно схеми хіміотерапії. Розвиток тяжких гепатотоксичних реакцій та гастроінтестинального мукозиту на фоні отримання цитостатичних агентів може стати доз-лімітуючим фактором, що зумовить зменшення дози цитостатиків, а отже і зменшить ефективність хіміотерапії.

Гепатотоксичні реакції є найбільш поширеним побічним ефектом у хворих, що отримують програмну хіміотерапію. Висока частота ураження печінки передусім

пояснюється фармакокінетикою хіміотерапевтичних препаратів, оскільки більшість цитостатиків метаболізуються печінковою тканиною. Враховуючи, що у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання ураження печінки може бути викликане інфільтрацією печінкової тканини власне неопластичними клітинами, ще до проведення хіміотерапії, комбінація цитостатик-індукованого та первинного ураження печінки у даної категорії хворих може призвести до розвитку тяжких гепатотоксичних реакцій.

Мукозит на сьогоднішній день є одним з найчастіших побічних ефектів при проведенні хіміотерапії. Висока частота розвитку мукозиту у хворих, що отримують хіміотерапію, пояснюється високою мітотичною активністю епітеліальних клітин слизової оболонки гастроінтестинального тракту. Хіміотерапевтично-індукований мукозит може бути поділений на дві групи, оральний та інтестинальний. Особливу проблему у хворих, що отримують програмну хіміотерапію становить розвиток саме інтестинального мукозиту, що передусім пояснюється складністю його діагностики, оскільки у більшості випадків у хворих з інтестинальним мукозитом ендоскопічні методи дослідження протипоказані через високий ризик розвитку ендоскопічно-асоційованих ускладнень. Враховуючи дані клінічні особливості мукозиту, на сьогоднішній день, першочергове значення має дослідження та впровадження у клінічну практику неінвазивних маркерів оцінки ураження слизової оболонки тонкого і товстого кишківника.

На даний час також актуальним є питання розробки методів превенції ураження печінки та кишківника у хворих, що отримують програмну хіміотерапію. З огляду на це, особливої уваги заслуговує дослідження основних патогенетичних механізмів розвитку цитостатик-індукованих уражень печінки та кишківника у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання, що дозволить розробити ефективні методи їх профілактики з диференційованим підходом до пацієнта залежно від виду гемобластозу.

У дисертаційній роботі Скрипника Р.І. досліджується взаємозв'язок уражень печінки та тонкого і товстого кишківника у хворих на хронічні

лімфопроліферативні захворювання та методи їх корекції, на підставі експериментального та клінічного дослідження основних патогенетичних механізмів їх формування. На підставі проведених досліджень здобувачем було розроблено диференційований підхід до профілактики цитостатик-індукованих уражень печінки, тонкого і товстого кишківника у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання залежно від виду гемобластозу.

Враховуючи вищевикладене, дисертаційна робота є сучасною та актуальною, оскільки спрямована на вирішення клінічно та теоретично важливої задачі у сучасній гематології та гастроентерології, а саме – діагностики та профілактики цитостатик-індукованих уражень печінки та тонкого і товстого кишківника у хворих, що отримують програмну хіміотерапію залежно від виду гемобластозу.

Зв'язок наукового дослідження з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідницьких робіт кафедри внутрішньої медицини №1 Української медичної стоматологічної академії МОЗ України на тему «Розробка методів профілактики та лікування медикаментозно-індукованих уражень внутрішніх органів», державний реєстраційний номер 0115U001087; та Полтавського державного медичного університету «Удосконалення методів діагностики, лікування та профілактики медикаментозно-індукованих уражень внутрішніх органів», державний реєстраційний номер 0121U113862. Здобувач є безпосереднім виконавцем вищезазначених тем.

Оцінка наукового рівня дисертації і наукових публікацій здобувача.

Дисертаційна робота Скрипника Р.І. виконана на високому науковому рівні. Представлена дисертація є завершеною науковою працею, в якій здобувачем проведено аналіз сучасних публікацій вітчизняних та іноземних авторів з проблеми цитостатик-індукованих уражень тонкого і товстого кишківника та печінки, висвітлено актуальні невирішені питання, на підставі чого сформульовано мету та завдання дослідження, предмет та об'єкт дослідження.

Автором проведено експериментальне та клінічне дослідження, на підставі чого був розроблений диференційований підхід до профілактики гепатотоксичних реакцій та інтестинального мукозиту. Застосовані сучасні адекватні біохімічні та морфологічні методи дослідження, проведений математико-статистичний аналіз, що дозволило вирішити окремі завдання та мету дослідження в цілому.

За результатами роботи Скришника Р.І. опубліковано 16 наукових праць, у тому числі 13 статей: 9 статей у фахових виданнях, рекомендованих ДАК України та опублікованих у закордонних журналах, з яких - 3 статті у виданнях, що індексуються у наукометричній базі Web of Science; 6 статей – у наукометричній базі Scopus; 3 тез у матеріалах конференцій та симпозіумів.

За матеріалами дисертаційної роботи видано 2 патенти, 2 нововведення та 1 інформаційний лист.

Новизна представлених теоретичних та/або експериментальних результатів проведених здобувачем досліджень, повнота викладу в опублікованих працях.

Уперше розроблена модель неалкогольного стеатогепатиту, в основі якої лежить застосування висококалорійної дієти із 42,8% вмісту жирів на фоні споживання 4% водного розчину фруктози як єдиного джерела рідини впродовж 63-х днів.

Уперше розроблений спосіб моделювання доксорубіцин-індукованих уражень печінки у щурів із експериментальним неалкогольним стеатогепатитом, який полягає у введенні щурам доксорубіцину внутрішньочеревно із розрахунку 5 мг/кг/добу впродовж 3-х днів.

Уперше встановлений взаємозв'язок між розвитком прооксидантно-антиоксидантного дисбалансу та порушенням функціональної здатності і гістоморфологічної структури слизової оболонки кишківника на фоні введення доксорубіцину у щурів із експериментальним неалкогольним стеатогепатитом.

Уперше доведений ефект S-адеметіоніну із розрахунку 100 мг/кг маси внутрішньочеревно паралельно із введенням доксорубіцину впродовж 3-х днів у профілактиці розвитку оксидативного стресу, порушень функціональної здатності

і гістоморфологічної структури слизової оболонки кишківника у щурів із експериментально модельованим неалкогольним стеатогепатитом.

Отримало подальше вивчення частота розвитку і характер уражень печінки у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання у залежності від виду гемобластозу. Показано, що ураження печінки цитолітичного типу спостерігаються частіше на фоні прогресії множинної мієломи.

Уперше доведено, що ураження кишківника на фоні прогресії хронічних лімфопроліферативних захворювань та у динаміці специфічної хіміотерапії супроводжуються зниженням рівня цитруліну та зростанням концентрації N-ацетилнейрамінової кислоти у сироватці крові хворих. Дані показники можна використовувати у якості непрямих маркерів порушень функціональної здатності і структурної цілісності кишківника.

Отримало подальше вивчення роль порушень прооксидантно-антиоксидантного статусу у формуванні цитостатик-індукованих уражень кишківника у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання. Доведена провідна роль хіміотерапевтично-індукованого оксидативного стресу у розвитку порушень функціональної здатності і структурної цілісності кишківника у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання.

Уперше обґрунтовано призначення S-адеметіоніну у комбінації з *Bifidobacterium infantis* 35624 на фоні хіміотерапії, що дозволяє ефективно попереджувати розвиток цитостатик-індукованих гепатотоксичних та ентеротоксичних реакцій у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання за рахунок пригнічення активності оксидативного стресу.

Вперше обґрунтовано комбіноване призначення L-орнітину-L-аспартату і *Bifidobacterium infantis* 35624 на фоні хіміотерапії у хворих на множинну мієлому з метою впливу на провідні механізми розвитку цитостатик-індукованих гепатотоксичних та ентеротоксичних реакцій, усунення порушень аргінін/цитрулінового циклу та покращення функціональних властивостей слизової оболонки кишківника.

Все це знайшло повне відображення у наукових публікаціях здобувача. Усі опубліковані праці за результатами даного наукового дослідження є сучасними науковими роботами, що підготовлені на високому рівні та опубліковані у провідних наукових фахових виданнях України, у виданнях, що індексуються у наукометричній базі Web of Science та у виданнях, які індексуються у наукометричній базі Scopus;

Наукова обґрунтованість отриманих результатів, наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Основні положення, висновки та практичні рекомендації відповідають меті та завданням дослідження. Їх обґрунтованість підтверджується результатами власних досліджень. Дисертаційна робота складається з експериментальної та клінічної частин.

Експериментальна частина дисертаційної роботи виконана на 60 білих нелінійних статевозрілих щурах. На першому етапі експериментального дослідження щурам моделювали неалкогольний стеатогепатит за власно розробленим способом. На другому етапі експериментальної частини дослідження автором проведено моделювання доксорубіцин-індукованого ураження за власно розробленим способом, який передбачав введення доксорубіцину внутрішньочеревно впродовж 3-х днів із досягненням кумулятивної дози 15 мг/кг як у щурів із модельованим неалкогольним стеатогепатитом, так і у тих, які отримували стандартний раціон віварію. Застосування висококалорійної дієти та введення доксорубіцину дозволило дослідити основні патогенетичні механізми розвитку доксорубіцин-індукованого ураження та особливості структурних змін тонкого і товстого кишківника залежно від наявності неалкогольного стеатогепатиту. У якості неінвазивних маркерів для оцінки цитостатик-індукованого ураження кишківника автором запропоновано визначення концентрації N-ацетилнейрамінової кислоти та цитруліну у сироватці крові. Профілактики доксорубіцин-індукованого ураження печінки, тонкого та товстого кишківника у щурів проводили шляхом введення S-адеметіоніну.

У клінічній частині дослідження дисертантом було обстежено 75 хворих на

хронічні лімфопроліферативні захворювання, які проходили специфічне лікування у гематологічному відділенні КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського ПОР» з 2018 по 2022 рік. У порівняльному аспекті оцінку стану хворих обох груп проводили двічі: до початку специфічної терапії та на 56-й день лікування. Під час дослідження застосовано інформативні методи клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень. Їх результати оброблено із застосуванням методів статистичного аналізу, що рекомендовані для медико-біологічних досліджень. На підставі проведених досліджень автором було досліджено особливості порушення аргінін/цитрулінового циклу, зміни у прооксидантно-антиоксидантного статусі, резистентності слизової оболонки гастроінтестинального тракту та у печінкових біохімічних аналізах у хворих на фоні прогресії хронічних лімфопроліферативних захворювань та під час проведення хіміотерапії.

Рівень виконання поставленого наукового завдання, оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності.

Мета дослідження та поставлені завдання повністю виконані в процесі дисертаційного дослідження. Формулювання основних положень дисертації свідчить про оволодіння здобувачем методологією наукової діяльності, методами статистичної обробки інформації.

Теоретичне і практичне значення результатів дослідження.

Отримані результати мають теоретичне і практичне значення в наступних галузях медицини: терапії, гематології, гастроентерології, сімейній медицині.

Дослідження дало змогу оцінити частоту розвитку і особливості ураження печінки та кишківника на фоні прогресії хронічних лімфопроліферативних захворювань та під дією специфічної хіміотерапії. Дослідження дало можливість оцінити доцільність застосування неінвазивних маркерів для оцінки стану слизової оболонки кишківника у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання в динаміці хіміотерапії, а саме рівень цитруліну та концентрацію N-ацетилнейрамінової кислоти у сироватці крові.

За результатами дослідження була обґрунтована ефективність комплексного

застосування S-адеметионіну і *Bifidobacterium infantis* 35624 у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання у якості профілактики розвитку цитостатик-індукованих гепатотоксичних та ентеротоксичних реакцій.

Включення L-орнітину-L-аспартату і *Bifidobacterium infantis* 35624 до складу лікувальних комплексів хворих на множинну мієлому попереджує формування уражень печінки і кишечника під дією хіміотерапії, що дозволяє проводити хіміотерапію без зміни доз і режимів введення препаратів цитостатичного ряду.

Результати дослідження впроваджено в практику роботи гематологічних відділень КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім. М.В. Скліфосовського Полтавської обласної ради», КНП «Обласна клінічна лікарня Івано-Франківської обласної ради», ОКНП «Чернівецька лікарня швидкої медичної допомоги», КНП Сумської обласної ради «Сумська обласна клінічна лікарня».

Результати впроваджені в навчальний процес на кафедрах внутрішньої медицини №1 Полтавського державного медичного університету, внутрішньої медицини Буковинського державного медичного університету, терапії, сімейної та екстреної медицини післядипломної освіти ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», внутрішньої медицини з центром респіраторної медицини Медичного інституту Сумського державного університету.

Оцінка змісту дисертації, її завершеності в цілому.

Дисертація викладена українською мовою на 206 сторінках загального тексту і складається з вступу, огляду літератури, матеріалів і методів, 4 розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який містить 218 найменувань, із них 21 кирилицею, 197 латиницею. Робота ілюстрована 32 таблицями, 8 рисунками, 2 клінічними випадками. Дисертація містить додатки.

У вступі викладені актуальність теми з визначенням мети, наведені завдання і методи дослідження, вказується зв'язок роботи з науково-дослідними роботами,

наукова новизна та практичне значення одержаних результатів, особистий внесок здобувача та дані щодо апробації результатів дисертації, кількість публікацій.

Перший розділ (огляд літератури) містить три підрозділи. У першому підрозділі наведені огляд сучасних вітчизняних та іноземних публікацій щодо сучасних поглядів на проблему уражень печінки у хворих на фоні прогресії хронічних лімфопроліферативних захворювань залежно від виду гемобластозу. Проаналізовано наукові публікації останніх років щодо структури та динаміки захворюваності на В-клітинний хронічний лімфолейкоз, В-клітинну неходжкінську злоякісну лімфому та множинну мієлому в Україні та світі. Висвітлена роль оксидативного стресу як провідного фактора у патогенезі вторинних гепатотоксичних реакцій на фоні проведення хіміотерапії. Детально описані клінічні особливості цитостатик-індукованих гепатотоксичних реакцій залежно від виду цитостатичних агентів. У другому підрозділі автором наведений сучасний погляд на проблему хіміотерапевтично-індукованого ураження тонкого і товстого кишківника. Дисертантом детально описані основні патогенетичні механізми формування хіміотерапевтично-індукованого мукозиту, залежно від виду цитостатичного агенту. Автором приділена особлива увага клінічним аспектам перебігу мукозиту, а саме складності його діагностики у хворих, що перебувають на програмній хіміотерапії. Третій підрозділ присвячений питанню профілактики цитостатик-індукованих уражень печінки та тонкого і товстого кишківника у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання. Особливу увагу приділено препаратам, що мають виражені антиоксидантні властивості. Детально висвітлена роль пробіотиків у підтримці антиоксидантного захисту, що дозволяє розглядати їх, як потенційних агентів, що можуть застосовуватися для профілактики цитостатик-індукованих уражень кишківника і печінки у пацієнтів із хронічними лімфопроліферативними захворюваннями.

Другий розділ «Матеріали і методи» складається з п'яти підрозділів, в яких наведено опис матеріалів та методів дослідження, у тому числі дизайн дослідження, надана загальна характеристика клінічних груп обстежених хворих із В-клітинним лімфолейкозом, В-клітинною неходжкінською злоякісною

лімфоною та множинною мієлоною, їх розподіл на групи. Описані біохімічні та морфологічні методи дослідження, а також методи математико-статистичного аналізу. Для оцінки стану слизової оболонки кишківника дисертантом було запропоновано використання неінвазивних маркерів, а саме рівня цитруліну та рівня N-ацетилнейрамінової кислоти у сироватці крові.

У третьому розділі власних досліджень висвітлені основні патофізіологічні механізми ураження тонкого та товстого кишківника на фоні введення доксорубіцину щурам в експерименті. Висвітлена роль оксидативного стресу, як провідного фактору у розвитку доксорубіцин-індукованого ураження кишківника. Описані встановлені зміни у аргінін/цитруліновому циклі на фоні введення доксорубіцину, що характеризувались зниженням вмісту цитруліну у гомогенаті тонкого і товстого кишківника щурів. Продемонстровані гістоморфологічні зміни тонкого і товстого кишківника під впливом доксорубіцину залежно від наявності неалкогольного стеатогепатиту.

У четвертому розділі експериментальних досліджень описаний вплив S-адеметіоніну на активність оксидативного стресу та стан аргінін/цитрулінового циклу у щурів на фоні введення доксорубіцину. За результатами експериментального та морфологічного дослідження підтверджено, що застосування S-адеметіоніну на фоні введення доксорубіцину зменшує тяжкість цитостатик-індукованого ураження тонкого і товстого кишківника.

В п'ятому розділі здобувачем висвітлено основні патологічні зміни у біохімічних печінкових тестах, стані аргінін-цитрулінового циклу та антиоксидантного/прооксидантного балансу у хворих на В-клітинний хронічний лімфолейкоз та В-клітинну неходжкінську злоякісну лімфому на фоні прогресії гемобластозу та на фоні проведення програмної хіміотерапії. За результатами клінічного дослідження продемонстровано, що проведення хіміотерапії асоціюється з підвищенням частоти розвитку гепатотоксичних реакцій, з активацією оксидативного стресу та зі зменшенням концентрації антиоксидантних ензимів. На фоні хіміотерапії у хворих розвивалися порушення аргінін-цитрулінового циклу, що характеризувались зниженням рівня цитруліну у

плазмі крові, причому зниження рівня цитруліну супроводжувалося зростанням концентрації N-ацетилнейрамінової кислоти у сироватці крові. На підставі клінічного дослідження автором була доведена ефективність комбінації S-адеметіоніну та *Bifidobacterium infantis* 35624 у якості профілактики цитостатик-індукованих уражень печінки і кишківника у хворих із В-клітинним хронічним лімфолейкозом та В-клітинною пеходжкінською злоякісною лімфомою.

У шостому розділі автором описані виявлені особливості патологічних змін у біохімічних печінкових тестів, аргінін-цитруліновому циклі, вільнорадикальному окисненні та антиоксидантної системи у хворих на множинну мієлому на фоні прогресії захворювання та під час проведення програмної хіміотерапії. У даному розділі автором на підставі клінічного дослідження була обґрунтована ефективність застосування комбінації L-орнітину-L-аспартату та *Bifidobacterium infantis* 35624 з метою профілактики гепатотоксичних та ентеротоксичних реакцій у хворих на множинну мієлому, що отримують програмну хіміотерапію.

Аналіз та узагальнення отриманих результатів висвітлює актуальність проблеми та результати особистих досліджень у порівнянні з результатами досліджень інших авторів.

За результатами проведеного дослідження автором сформульовано 10 висновків, які відповідають меті та завданням дослідження і повністю відображають основні результати дослідження. Практичні рекомендації відповідають отриманим результатам та можуть бути використані у практичній діяльності.

Список літератури оформлений згідно з сучасними бібліографічними вимогами.

У додатках міститься інформація щодо впровадження результатів дослідження.

Рекомендації щодо подальшого використання результатів дисертації.

Отримані результати дослідження мають практичне спрямування, їх доцільно використовувати у практичній діяльності при веденні хворих з хронічними

лімфопроліферативними захворюваннями, клінічній практиці гематологічних та гастроентерологічних відділень.

Зауваження щодо оформлення та змісту дисертації, запитання до здобувача.

Принципових зауважень щодо змісту та оформлення дисертаційної роботи немає. Разом із загальною позитивною оцінкою виконаного дослідження слід відзначити деякі недоліки, які суттєво не позначаються на позитивній оцінці проведеного дослідження:

1. В тексті рукопису дисертації зустрічаються деякі орфографічні помилки.
2. З метою об'єктивізації оцінки ефективності лікування хворих на лімфопроліферативні захворювання доцільно було б вивчити показники якості життя.

Для наукової дискусії прошу дати відповідь на наступні запитання:

1. Чим можна пояснити зниження цитруліну у сироватці крові на фоні проведення хіміотерапії?
2. Чи була принципова відмінність між вираженістю оксидативного стресу на фоні введення доксорубіцину щурам з неалкогольним стеатогепатитом та нормальною масою тіла. У чому вона виявлялась?
3. На Вашу думку, яким був провідний механізм токсичної дії препаратів, які застосовували у схемах лікування хронічних лімфопроліферативних захворювань?

Висновок про відповідність дисертації встановленим вимогам

Дисертація Скрипника Романа Ігоровича на тему «Взаємозв'язок уражень печінки та кишечника у хворих на хронічні лімфопроліферативні захворювання та методи їх корекції», представлена до захисту у спеціалізованій вченій раді при Полтавському державному медичному університеті з правом прийняття до розгляду та проведення разового захисту дисертації на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина» є самостійною, завершеною кваліфікаційною науковою роботою, виконаною особисто здобувачем, в якій отримані нові клінічно важливі дані, що мають велике

теоретичне та практичне значення. Дана робота вирішує важливу наукову задачу – обґрунтовує диференційований підхід до профілактики уражень печінки, тонкого і товстого кишечника на фоні хіміотерапії хронічних лімфопроліферативних захворювань на підставі експериментального і клінічного вивчення патогенетичних механізмів їх формування.

Зміст дисертації відповідає спеціальності 222 «Медицина» у галузі знань 22 «Охорона здоров'я».

За актуальністю, змістом, науковою новизною, обґрунтованістю основних положень і висновків, теоретичним та практичним значенням дисертаційна робота Скрипника Р. І. у повній мірі відповідає вимогам «Порядку присудження ступеня доктора філософії та скасування рішення разової спеціалізованої вченої ради закладу вищої освіти, наукової установи про присудження ступеня доктора філософії», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 12 січня 2022 р. №44, та оформлена відповідно до наказу МОН України від 12.01.2017 №40 «Про затвердження Вимог до оформлення дисертації», а її автор заслуговує на присудження ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина».

Офіційний опонент

Завідувач клініки хіміотерапії та онкогематології

Державного некомерційного підприємства

«Національний інститут раку», м. Київ

доктор медичних наук, професор

І. А. КРЯЧОК

