

ВІДГУК ОФІЦІЙНОГО ОПОНЕНТА,
доктора медичних наук, професора, **Ганича Тараса Михайловича**
на дисертаційну роботу **Абрагамович Уляни Орестівни**
«ХАРАКТЕРИСТИКА СОМАТИЧНИХ КОМОРБІДНИХ УРАЖЕНЬ У
ХВОРИХ НА СИСТЕМНИЙ ЧЕРВОНИЙ ВОВЧАК:
СИСТЕМАТИЗАЦІЯ; ВПЛИВ НА КЛІНІЧНИЙ ПЕРЕБІГ,
ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАННЯ, ПРОГНОЗ»

виконану у Львівському національному університеті імені Данила Галицького МОЗ України і поданої до захисту в спеціалізовану вчену раду Д35.600.05 у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького МОЗ України на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Актуальність. Відомо, що системний червоний вовчак (СЧВ) — системна хвороба сполучної тканини, яка виникає через генетично зумовлену недосконалість імунорегуляторних процесів, що призводить до утворення безлічі антитіл до власних клітин і їх компонентів та виникнення імунотоксичного запалення, наслідком якого є ураження багатьох органів і систем. Завдяки ураженню життєво важливих систем та органів, СЧВ сприяє виникненню хронічного виснажливого для пацієнта патологічного стану. Захворюваність на СЧВ коливається від 1,6 випадків на 100 тис. осіб (США) до 5,0 випадків на 100 тис. осіб (Франції), поширеність – від 14,6 до 71 випадку на 100 тис. населення. Переважно хвороба уражає жінок репродуктивного віку. Останнім часом відзначається зростання поширеності СЧВ, що може бути пов'язане як і з погіршенням екологічної ситуації у світі, так і з покращенням виявлення більш легких форм хвороби. Також, за останні 60 років 5-річне виживання хворих на СЧВ також зросло з 50 до 91-97%, проте залишається невизначеним, наскільки це покращення пов'язано з ефективністю лікування, а наскільки – з вчасною діагностикою та раннім початком терапії.

Наукова робота присвячена актуальній і системній проблемі, що має важливе медико-соціальне значення. У сучасній клініці внутрішньої медицини для встановлення діагнозу СЧВ використовують критерії Американської колегії ревматологів (American College of Rheumatology – ACR), 1997 р., які вже неодноразово оновлювали, однак і досі трапляються ситуації, коли хвороба є очевидна, а кількість критеріїв є недостатня. Тому діагностування СЧВ потребує подальшого вивчення. Подальшого дослідження потребує проблема коморбідності у хворих на СЧВ. Досі не описано конкретних симптомів та нозологій, які є компонентами СЧВ, та не виділено окремо супутніх хвороб. Сьогодні є необхідним введення методики комплексної оцінки хворих на СЧВ, що дозволив би швидко оцінювати стан хворого, призначати адекватне лікування, оцінювати його ефективність, а, головне, контролювати стан хворого в динаміці. Досі не виділено основних чинників, які впливають на прогноз хворих на СЧВ і збільшують ризик смерті та не розроблено методики лікування СЧВ з врахуванням якості життя хворих.

Тому вибраний напрям дисертаційного дослідження є дуже актуальним, потребує поглибленого вивчення і впровадження результатів досліджень у клінічну практику для оптимізації комплексного лікування.

Отже, **мета дисертації**, що відповідає назві роботи, є актуальною і обґрунтованою – удосконалити діагностування, визначити прогноз для хворих на системний червоний вовчак, підвищити ефективність лікування на основі комплексної характеристики соматичних коморбідних уражень, їх систематизації, з'ясування впливу на клінічний перебіг основної хвороби.

Згідно до поставленої мети сформульовані 5 завдань дослідження:

1. Удосконалити критерії встановлення діагнозу системного червоного вовчака.
2. Виявити синтропічні коморбідні ураження у хворих на системний червоний вовчак, охарактеризувати їх, з'ясувати особливості поширення.

3. Розробити методику визначення функціонального класу системного червоного вовчака.

4. Визначити прогностично несприятливі чинники у хворих на системний червоний вовчак.

5. Обґрунтувати й оцінити ефективність диференційованого модифікованого комплексного лікування хворих на системний червоний вовчак.

Дисертаційна робота виконана відповідно до тематичного плану Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького МОЗ України та є складовою частиною науково-дослідної роботи кафедри пропедевтики внутрішньої медицини № 1 Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Особливості клінічного перебігу хронічної патології з врахуванням коморбідності» (№ державної реєстрації: 0116U004502), співвиконавцем якої є дисертант.

Наукова новизна. Дисертанткою вперше оновлено методику встановлення діагнозу «СЧВ», яка полягає у детальному клінічно-лабораторно-інструментальному обстеженні хворого з метою пошуку хоча б трьох із запропонованих 14 ознак, що володіють достовірно чутливістю, специфічністю і точністю для встановлення діагнозу «СЧВ», та обґрунтовано доцільність їх використання.

Дисертанткою виокремлено синтропічні коморбідні ураження у хворих на СЧВ, охарактеризовано їх й визначено їх особливості поширення залежно від статі, віку хворих на СЧВ та тривалості СЧВ.

Уперше розроблено методику, яка враховує активність хвороби, закономірність її перебігу, кількість та важкість синтропічних коморбідних уражень органів і систем, та дає змогу об'єктивно і в спрощений спосіб за допомогою он-лайн калькулятора оцінити інтегральний показник – функціональний клас СЧВ, підтверджено доцільність використання цієї методики у клінічній практиці.

Уперше оцінено чинники несприятливого прогнозу хворих на СЧВ, до яких належать чоловіча стать, вік менше від 42,5 років, наявність протеїн- і циліндрурії, судом, лімфопенії чи вовчакового антикоагулянту, міокардиту, пневмоніту, автоімунного гепатиту, асептичного некрозу кісток, хронічного карієсу чи активної інфекції простого герпесу I/II типів; виокремлено констеляцію ознак – чоловіча стать, індекс маси тіла понад 26,8 кг/м² та наявністю автоімунного гепатиту, як найбільш несприятливе поєднання.

Дисертантка підтвердила, що більш ранній початок лікування, із включенням у лікувальний комплекс, окрім базових, тих медикаментів, які вимагають синтропічні коморбідні ураження, динамічне спостереження та адекватне швидке корегування лікування завдяки використанню показника функціонального класу СЧВ, а також врахування прогностично несприятливих чинників у хворих на СЧВ, дозволяє достовірно підвищити ефективність лікування та якість життя хворих.

Практичне значення одержаних результатів. Виконане дослідження має важливе практичне значення, оскільки дозволяє покращити діагностику і лікування хворих на СЧВ. Удосконалено методику встановлення діагнозу «СЧВ», яка полягає у детальному клінічно-лабораторно-інструментальному обстеженні хворого з метою пошуку хоча б трьох із запропонованих 14 ознак. Обґрунтовано необхідність проводити комплексне клінічно-лабораторне та інструментальне обстеження стану серцево-судинної, дихальної, травної, сечостатевої, опорно-рухової, ендокринної, нервової систем, шкіри та її придатків, системи крові, органів чуття та імунної системи у хворих на СЧВ з метою виявлення коморбідних синтропічних уражень різних органів та систем. Запропоновано використання у клінічній практиці он-лайн калькулятора для визначення ФК СЧВ – цифрового еквівалента інтегрального показника, який враховує одночасно активність хвороби, закономірності її перебігу, ураження органів і систем, об'єктивно і в спрощений спосіб дозволяє оцінити стан хворого. Виокремлено прогностично несприятливі чинник СЧВ (чоловіча стать, вік менше 42,5

року, наявність протеїн- і циліндрурії, судом, лімфопенії, підвищення вівчакового антикоагулянту, міокардиту, пневмоніту, автоімунного гепатиту, асептичного некрозу кісток, хронічного карієсу чи активної інфекції простого герпесу I/II типів) та континентальні ознаки (чоловіча стать, індекс маси тіла понад $26,8 \text{ кг/м}^2$, автоімунний гепатит), на які клініцистам слід звертати особливу увагу. Модифіковано комплекс лікування хворих на СЧВ шляхом раннього початку завдяки використанню оновлених критеріїв діагнозу СЧВ, врахування синтропічних коморбідних уражень органів і систем, функціонального класу СЧВ, а також прогностично несприятливих чинників, достовірно підвищує його ефективність.

Впровадження результатів дослідження. Результати проведених досліджень впроваджено у діагностично-лікувальний процес ревматологічного та кардіологічного відділів, відділу нефрології і діалізу Центру трансплантації органів та інших анатомічних матеріалів Комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня», консультативної поліклініки Комунального некомерційного підприємства Львівської обласної ради «Львівська обласна клінічна лікарня», терапевтичного та кардіологічного відділів Клініки терапії Військово-медичного клінічного центру Державної прикордонної служби України, у педагогічний процес підготовки студентів Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького та Харківського національного медичного університету, що підтверджено 25 актами впровадження.

Особистий внесок здобувача. Автор особисто виконала планування НДР та інформаційно-патентний пошук, обґрунтувала актуальність теми дисертаційної роботи, визначила мету й сформулювала завдання дослідження, опанувала методи обстеження, сформувала групи дослідження. Дисертант безпосередньо брала участь у клінічному обстеженні та лікуванні хворих, формувала дослідні групи пацієнтів, провела статистичну обробку отриманих результатів, обґрунтувала висновки, розробила практичні рекомендації,

забезпечила їх впровадження у практику, підготувала й опублікувала у вигляді ряду наукових статей результати досліджень, власноручно написала дисертацію та автореферат. Запозичень ідей і розробок співавторів публікацій не було. Права співавторів публікацій порушені не були, конфлікти інтересів відсутні.

Основні положення дисертаційного дослідження опубліковані у 51 праці, із яких 22 статті у фахових наукових виданнях України (дві з них – огляди літератури), 10 статей у зарубіжних періодичних виданнях (три з них – у журналах наукометричної бази Scopus), 1 – у науковому виданні, 18 тез доповідей.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація написана грамотною професійною українською мовою з використанням уніфікованої медичної термінології, викладена на 517 сторінках тексту комп'ютерного набору, з яких 292 сторінок займає основний зміст, і складається з анотації, вступу, огляду літератури, опису методологічних принципів, методів досліджень та загальної клінічної характеристики хворих, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (513 найменувань, з яких 98 кирилицею, 415 – латиницею) та додатків. Дисертаційне дослідження ілюстроване 103 таблицями і 104 рисунками.

У вступі коротко підкреслені актуальність вибраної теми дослідження, зв'язок дисертаційної роботи із загальною програмою наукової роботи кафедри, на якій вона виконувалася, вказано на новизну і практичне значення роботи, особистий внесок дисертанта, запровадження результатів роботи та виступи і публікації, у яких були представлені результати дослідження.

У **огляді літератури** (36 стор.), що складається з чотирьох підрозділів повно викладені сучасні погляди на проблему теми дисертаційної роботи та різноманітність поглядів на вирішення завдань, поставлених у дослідженні. У *першому підрозділі* (13 стор.) детально аналізуються сучасні погляди на етіологію, патогенез та прояви СЧВ. *Другий підрозділ* огляду літератури, що

присвячений питанням діагностики СЧВ, дещо менший (7 стор), дисертант детально аналізує всі критерії діагностики СЧВ та як вони оновлювалися впродовж років, розгорнуто описує всі сучасні методики клінічної, лабораторної та інструментальної діагностики СЧВ. У *третьому* (7 стор.) подано всі відомі нам класифікації СЧВ, а в *четвертому* (9 стор.) – сучасні засади лікування СЧВ.

У **розділі 2** «Методологічні принципи, методики досліджень та загальна клінічна характеристика хворих» з трьома відповідними підрозділами на 26 сторінках добре описані методологічні принципи – дизайн дисертаційного дослідження, а також перелічуються методи дослідження, використані в ході написання дисертаційної роботи, дається їх коротка характеристика. Дизайн дослідження, зокрема, складався із завдань, кожне з яких було поділено на етапи і, при потребі, на кроки. У рандомізований спосіб із попередньою стратифікацією за наявністю СЧВ до дослідження залучено 370 хворих, які утворили дослідну групу, до групи порівняння увійшли 234 хворі на інші ревматичні недуги (ревматоїдний артрит, псоріатична артропатія, анкілозивний спондиліт). Спочатку цим хворим було проаналізовано діагностичну цінність критеріїв ACR (1997) (*перший етап першого завдання*), їх окремих складових (*другий етап*), критеріїв СЧВ, виокремлених нами на основі інформації з літературних джерел і власного досвіду (*третій етап*), проведено оцінку прогностичної цінності тих критеріїв, діагностичну цінність яких доведено (*четвертий етап*), *п'ятий етап* полягав у виокремленні констеляцій, які із найбільшою імовірністю вказували на СЧВ у хворого, а *шостий* був присвячений виокремленню найменшої кількості симптомів, що з найбільшою достовірністю свідчила б про СЧВ.

Для вирішення *другого завдання* спочатку (*перший етап*) усім хворим на СЧВ було комплексно і детально обстежено стан серцево-судинної, дихальної, травної, сечостатевої, опорно-рухової, нервової систем, шкіри та її придатків, системи крові, органів чуття та імунної системи. З цією метою

хворим було проведено окрім обов'язкових протокольних обстежень ультразвукову оцінку стану судин нижніх кінцівок, дуплексне дослідження екстракраніального відділу сонних артерій, капіляроскопію ложа нігтя IV пальця лівої руки; визначення серологічних маркерів вірусу гепатиту В, гепатиту С, автоімунного ураження печінки (ANA, SMA, anti-LKM-1, anti-LC1) у сироватці крові; визначення показників йонізованого кальцію, фосфору, паратироїдного гормону та 25-гідроксивітаміну D в сироватці крові, біохімічного маркеру кісткової резорбції та маркеру формування кісткової тканини, остеокальцин, проводили ультразвукове денситометричне дослідження п'яткової кістки, ультразвукове обстеження суглобів, рентгеноденситометрію кисті, двоенергетичну рентгенівську абсорбціометрію, за потреби – комп'ютерну томографію та магнітно-резонансну томографію; а також хворим проводили реєстрацію варіабельності серцевого ритму. Шляхом статистичного аналізу поширеності окремих нозологій залежно від ступеня активності СЧВ виокремлено синтропічні коморбідні ураження (*другий етап*). На *третьому етапі* охарактеризовано синтропічні коморбідні ураження, а на четвертому – вивчено їх поширеність залежно від статі (*перший крок*), віку хворих (*другий крок*), а також тривалості хвороби (*третій крок*).

Третє завдання полягало у створенні методики визначення функціонального класу СЧВ (*перший етап*) та навели приклади її використання (*другий етап*).

Для пошуку прогностично несприятливих чинників у хворих на СЧВ (*четверте завдання*) дисертант проаналізувала демографічні дані (*перший етап*), критерії СЧВ, затверджені ACR (1997 р.) (*другий етап*), синтропічні коморбідні ураження органів і систем (*третій етап*) та наявність найпоширеніших інфекційних уражень (*четвертий етап*). На останньому, *п'ятому етапі* виокремлено констеляцію чинників із найбільш несприятливим прогнозом для хворого на СЧВ. Для вирішення цього завдання, у хворих на СЧВ додатково було діагностовано інфікування

найбільш поширеними вірусами (серологічні маркери наявності простого герпесу I/II типу, цитомегаловірусу, вірусу М. Е. Епштейна – І. Барр) та проведено огляд стоматолога.

Виконуючи *п'яте завдання* дисертант проаналізувала інформацію з новітніх літературних джерел, власний клінічний досвід та отримані результати, та обґрунтувала принципи модифікованого лікування хворих на СЧВ (*перший етап*). Далі оцінила ефективність модифікованого лікування (*другий етап*) а на третьому – порівняла ефективність модифікованого лікування та лікування за загальноприйнятою методикою (*третій етап*). Для оцінювання ефективності лікування хворих на СЧВ поділили у рандомізований спосіб на дві групи: ДГ – 63 хворі, які отримували лікування за модифікованою нами методикою, та КГ – 61 хворий, репрезентативний за статтю, які лікувалися за загальноприйнятою методикою. Оцінка ефективності лікування передбачала заповнення пацієнтами до початку та після лікування анкети SF-36, та оцінку дослідником клінічно-лабораторно-інструментальних показників хворих до і після курсу лікування.

У першому розділі власних досліджень (**розділ 3, 21 стор.**) вирішувалось перше завдання дослідження, а саме проводилася оцінка діагностичної та прогностичної цінності критеріїв діагнозу СЧВ, виокремлення констеляції критерії діагнозу СЧВ, а також було детально описано яким саме чином відбулося випрацювання методики використання оновлених критеріїв діагнозу СЧВ. Відповідно до *першого завдання* дослідження, проведений статистичний аналіз дозволив удосконалити критерії діагнозу «СЧВ», виокремивши 14 пунктів, а саме: синдром А. Г. М. Рейно, серозит (перикардит, плеврит), ураження нирок (протеїнурія, циліндрурія), артральгії, міальгії, ураження нервової системи (судоми, психоз), «метелик», фотосенсибілізація, алопеція, ретикулярне ліведо, тромбоцитопенія, підвищення температури тіла, anti-dsDNA, ANA, з яких у хворого повинно бути не менше трьох.

У другому розділі власних досліджень (**розділ 4, 119 стор.**), де вирішуючи *друге завдання*, представлено результати вивчення коморбідних уражень у хворих на СЧВ з виділенням синтропічних до СЧВ станів. Розділ складається з одинадцяти підрозділів, де окремо дисертант визначає синтропічні ураження серцево-судинної (21 стор.), дихальної (9 стор.), травної (15 стор.), сечостатевої (7 стор.), опорно-рухової (12 стор.), ендокринної (8 стор.), нервової (18 стор.) систем, шкіри і її придатків (6 стор.), системи крові (6 стор.), органів чуття (11 стор.) та імунної системи (6 стор.). Відповідно до *другого завдання* дисертантом встановлено, що у хворих на СЧВ є ураження, частота яких зростає зі збільшенням активності СЧВ, отже вони є синтропічними коморбідними. До таких уражень належать хвороби серцево-судинної (капілярит, синдром А. Г. М. Рейно, стабільна стенокардія, ангіопатія сітківки, ретикулярного ліведа, тромбоз вен, симптоматична артеріальна гіпертензія, міокардит, атеросклероз), дихальної (легенева гіпертензія, пневмосклероз, пневмофіброз, пневмоніт), травної (стеатогепатит, автоімунний гепатит, хронічний панкреатит), сечостатевої (порушення оваріально-менструального циклу), опорно-рухової (артральгії, міальгії, остеопороз, асептичний некроз кісток, остеопенія), ендокринної (автоімунний тироїдит, ожиріння), нервової (органічний мозковий синдром, вегетосудинна дистонія, дисциркуляторна енцефалопатія, цефалгія,), шкіри та її придатків (алопеція), системи крові (анемія, геморагійний васкуліт), ураження органів чуття (хронічний кон'юктивіт, синдром «сухого ока», глаукома, увеїт, катаракта, ураження/атрофія зорового нерва) та імунної системи (набуте імунодефіцитне порушення). Усі недуги є переважного середнього ступеня важкості та мають свої особливості поширення залежно від статі, віку хворих на СЧВ та тривалості СЧВ.

Третій розділ власних досліджень (**розділ 5, 13 стор.**) пропонує вирішення завдання *третього завдання* – розробити методику визначення функціонального класу СЧВ. Дисертант на основі аналізу публікацій у наукових фахових вітчизняних і закордонних виданнях, а також результатів

власних досліджень, беручи до уваги активність хвороби, закономірності її перебігу, кількість і важкість синтропічних коморбідних уражень органів і систем, створено методику, яка дає змогу об'єктивно і в спрощений спосіб оцінити стан хворого на СЧВ визначенням у цифровому еквіваленті інтегрального показника функціонального класу СЧВ, який може бути успішно використаний у клінічній практиці для оптимізації експертної оцінки СЧВ, аналізу динаміки перебігу хвороби та оцінки ефективності лікування.

У четвертому розділі власних досліджень (**розділ 6**) на 15-ти сторінках дисертант вивчає прогностично несприятливі чинники СЧВ. Розділ складається з чотирьох підрозділів, де окремо виокремлюються прогностично несприятливі чинники з-поміж демографічних даних, критеріїв ACR (1997 р.), синтропічних коморбідних уражень інших органів і систем, найпоширеніших інфекційних чинників та п'ятого підрозділу, де дисертант виокремлює констеляцію чинників, які б найбільш вагомо впливали на ризик померти у хворого на СЧВ. Ризик померти у хворого на СЧВ зростає, якщо це чоловік віком менше 42,5 року, має протеїнурію та циліндрурію, судому, лімфопенію і вовчаковий антикоагулянт, а також міокардит, пневмоніт, автоімунний гепатит, асептичний некроз кісток, хронічний карієс чи активну інфекцію простого герпесу I/II типів. Найбільший ризик мають хворі на СЧВ чоловіки з індексом маси тіла більше $26,8 \text{ кг/м}^2$ і наявністю у них автоімунного гепатиту.

Нарешті, **розділ 7** на 19-и сторінках вирішує останнє завдання дослідження – обґрунтувати й оцінити ефективність диференційованого модифікованого комплексного лікування хворих на СЧВ. Дисертант встановила, що модифіковане лікування із включенням у нього, окрім базових, лікарських засобів, адекватних до наявних синтропічних коморбідних уражень інших органів і систем, функціонального класу СЧВ, прогностично несприятливих чинників недуги, достовірно ефективніший, ніж загальноприйнятий.

Описання отриманих результатів завершується **аналізом і узагальненням результатів дослідження**, викладеним в окремому короткому розділі, який стисло і адекватно відображає отримані дисертантом результати та їх аналіз. Достатня кількість обстежених пацієнтів дозволила об'єктивно показати зміни досліджуваних показників, оцінити ефективність запропонованих схем лікування, зробити достовірні **висновки** і запропонувати конкретні **практичні рекомендації**. Положення та п'ять, відповідно до поставлених завдань, висновків дисертаційної роботи обґрунтовані і базуються на статистично вірогідних даних. До п'яти практичних рекомендацій з діагностики і лікування обраних дослідних груп принципових зауважень немає.

Список використаних джерел складає 513 найменувань, з яких 98 кирилицею, 415 – латиницею. В рецензованому екземплярі дисертаційної роботи представлені також **додатки** – критерії діагнозу СЧВ, класифікації СЧВ, що згадуються в огляді літератури; таблиці з результатами, що не ввійшли в основні матеріали дисертації, список власних публікацій здобувача за темою дослідження, а також акти впровадження результатів дисертаційної роботи в клінічну практику та в педагогічний процес.

У цілому до змісту і загального оформлення дисертаційної роботи у рецензента суттєвих претензій немає. Дисертаційна робота написана грамотною літературною мовою. Автореферат витриманий згідно до основних вимог до його оформлення. Лише зрідка звертають на себе увагу поодинокі описки, стилістично перевантажені фрази. Водночас вказані недоліки не є принциповими і не зменшують цінності дисертації Абрагамович У.О. як завершеної науково-дослідної роботи, виконаної на достатньо високому науковому рівні.

Додатково прошу в порядку дискусії відповісти на наступні питання:

1. Що спонукало Вас оновити критерії діагнозу СЧВ?
2. Як саме було визначено прогностично несприятливі чинники у хворих на СЧВ?

3. Як було проведено оцінку ефективності лікування у хворих на СЧВ?

Висновок

Таким чином, дисертація **У.О. Абрагамович «Характеристика соматичних коморбідних уражень у хворих на системний червоний вовчак: систематизація; вплив на клінічний перебіг, ефективність лікування, прогноз»** є завершеною науковою працею, що за своїми характеристиками відповідає вимогам п.п. 9, 10, 12 «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 р. № 567 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами КМ № 656 від 19.08.2015, № 1159 від 30.12.2015 та № 567 від 27.07.2016), щодо дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора наук, а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.02 – внутрішні хвороби.

Завідувач кафедри факультетської терапії

ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

МОН України, доктор медичних наук, професор

Ганич Т. М.

Підпис поф. Ганича Т.М. засвідчую.

Вчений секретар ДВНЗ «Ужгородський національний університет»

Мельник О.О.

