

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора Омельченко Людмили Іванівни на дисертаційну роботу Нікуліної Анни Олексіївни «Диференційований підхід до ведення дітей з різними фенотипами ожиріння, асоційованих з хронічним низькорівневим запаленням», подану до спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при Державній установі «Всеукраїнський центр материнства та дитинства НАМН України» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія» (наукова спеціальністю 14.01.10 – педіатрія)

Актуальність теми дисертації. Ожиріння становить серйозну медико-соціальну проблему в Україні та інших країнах світу і визначається експертами Всесвітньої організації охорони здоров'я як епідемія 21 століття, що асоційована не тільки з постійно зростаючою поширеністю серед населення хвороб цивілізації, зокрема, цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, серцево-судинних захворювань, атеросклерозу, але й сприяє суттєвому підвищенню рівня загальної захворюваності, зниженню очікуваної тривалості життя та збільшенню летальності від інфекційної патології.

Витоки набору надлишкової маси тіла у дорослих з ожирінням у 25-30% випадків спостерігаються вже в дитячому віці. В цьому ж віці починають формуватися високі ризики підвищення артеріального тиску та розвитку цукрового діабету, які значно вищі порівняно з такими у дітей з нормальною масою тіла (Sharon Leri M.D., MPH. Harvard Medical School, 2022).

Поширеність полігенного ожиріння в різних країнах світу становить серед дітей від 12 до 20% дитячої популяції населення (Ю.Г. Антипкін, О.П. Волосовець, 2020) і має тенденцію до постійного зростання із одночасним збільшенням у його структурі частки фенотипу метаболічно-нездорового ожиріння. (Williamson K. et.al.,2020). Відомо, що цей фенотип характеризується наявністю у пацієнтів метаболічних-ускладнень і розвитком цукрового діабету, серцево-судинних, гастроінтестинальних розладів, патології опорно-рухового апарату та інших захворювань, які погіршують якість життя, сприяють зростанню

первинної інвалідності та летальності (LiQ et al., 2018; Jastreboff .M. et. Al., 2019, Мітюряєва-Корнієнко І.О., Волосовець О.П., Кривоустов, 2023).

Такий стан проблеми свідчить про актуальність подальших досліджень з етіології та патогенезу різних форм ожиріння у дітей і високу потребу в розробці ефективних методів прогнозування, профілактики, лікування та диференційованих підходів до ведення пацієнтів.

Сучасні досягнення медичної генетики, впровадження в практику методу повного геномного секвенування дали змогу визначити понад 500 генів-кандидатів, що пов'язані з надлишковим набором маси тіла та розвитком ожиріння. Однак залишаються недостатньо вивченими питання впливу однонуклеотидних варіантів цих генів і їх численних асоціацій на розвиток ожиріння, окремих його фенотипів та ускладненого перебігу захворювання. З'явилися також дані про наявність взаємозв'язків між поліморфізмом абіогенних генів і низькорівневим запаленням в організмі, та впливом різних несприятливих екологічних факторів на геном людини. В даному аспекті проведення молекулярно-генетичних досліджень з цих питань є надзвичайно перспективним для пошуку нових шляхів вирішення проблеми ожиріння в дитячому віці.

З урахуванням останніх досягнень медичної генетики докторська дисертація Нікуліної А.О присвячена розв'язанню головних завдань щодо підвищення ефективності надання медичної допомоги дітям з ожирінням. Метою її стало підвищення ефективності профілактики ожиріння та лікування асоційованих з ним ускладнень в дітей шляхом розробки персоналізованого підходу до терапії метаболічно нездорового ожиріння з урахуванням генотипів однонуклеотидних варіантів причинно значущих генів, відповідальних за ініціацію хронічного низькорівневого запалення та створення моделей прогнозу індивідуальної траєкторії ризику формування метаболічних порушень.

Потреба в таких дослідженнях обумовлена також й тим, що питання профілактики розвитку ожиріння та його ускладнень у дітей майже не розроблялись в останні роки, а в сучасних протоколах та клінічних настановах, якими користуються лікарі України (Наказ МОЗ України від 24.09.2022 року) в

основному представлені алгоритми обстеження дітей з надлишковою масою тіла та діагностика ожиріння і лікування різних його фенотипів. Не достатньо висвітлено питання ролі генетичних факторів у розвитку ускладнень при ожирінні, в тому числі асоційованих з хронічним низькорівневим запаленням в організмі, а також питання профілактики та прогнозування перебігу і формування нездорового ожиріння у дітей.

Для досягнення мети автором чітко визначені завдання дисертаційної роботи, створено дизайн дослідження, адекватний меті та завданням дисертації, в який увійшли: обсерваційне, аналітичне, лонгітудинальне та когортне дослідження.

Дисертаційні дослідження проведено відповідно до етичних принципів і сучасних стандартів, що передбачають забезпечення прав пацієнтів та морально-етичних норм у відповідності до Гельсінської декларації, Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину, відповідних законів Конституції України та основ законодавства України про охорону здоров'я, Закону України про лікарські засоби.

Зв'язок роботи з науковими програмами планами, темами.

Виконане дисертаційне дослідження є фрагментом науково-дослідних робіт кафедри педіатрії та медичної генетики Дніпровського державного медичного університету: «Генотип-асоційована персоналізація діагностичного та лікувального процесу у дітей з хворобами респіраторної, ендокринної та травної систем», № держреєстрації 0118U006629, термін виконання 2020-2023 рр. «Прогнозування розвитку дитячих захворювань, асоційованих з цивілізацією», № держреєстрації 0120U101324, термін виконання 2020-2022 рр.; та «Прецизійні підходи до діагностики та лікування соматичних та ендокринних захворювань у дітей», № держреєстрації 0123U105100, термін виконання 2024-2027 рр.

Наукова новизна одержаних результатів.

Автором дисертації отримано нові дані, які суттєво розширюють і поглиблюють сучасні уявлення про роль спадкового фактору у порушеннях харчової поведінки та апетиту у дітей і розвитку різних форм ожиріння.

Докторанткою патогенетично обґрунтована та створена концепція розвитку у дітей метаболічно нездорового ожиріння та його ускладнень, яка полягає у визначеній ролі однонуклеотидних варіантів генів, що детермінують метаболічні порушення і пов'язані з інсулінорезистентністю, атерогенністю, остеопенією та цитокін-індукованою адипозопатією.

Вперше описані нові однонуклеотидні варіанти генів, які асоційовані з фенотипом, метаболічно нездорового ожиріння, визначено вклад механізмів низькорівневого запалення, лептинорезистентності та інсулінорезистентності у його розвиток, доведено зв'язок з формуванням ускладнень, що призводять до багатьох сучасних хвороб цивілізації, зокрема цукрового діабету 1 і 2 типів, артеріальної гіпертензії, стеатогепатозу, екстремального ожиріння.

Доведено можливість використання генотипування і вперше визначено прогностичну цінність певних однонуклеотидних варіантів окремих генів в якості маркерів для прогнозування метаболічно-нездорового ожиріння (МНО) та оцінки ефективності його лікування в дитячому і підлітковому віці.

Новизною відрізняється також створений новий діагностичний алгоритм, який поєднує генотипування з визначенням у пацієнтів лабораторних показників низькорівневого запалення, вмісту адипонектину, лептину, інсуліну та 25-оксихолекальциферолу у сироватці крові і обов'язкового інструментального обстеження, а саме за показами проведення еластографії печінки, денситометрії та біоімпедансометрії. Такий алгоритм забезпечує своєчасну диференційну діагностику різних фенотипів ожиріння у дітей і можливість селекції хворих з фенотипом метаболічно нездорового ожиріння та визначення для них обсягу немедикаментозного лікування та за показами персоніфікованої фармакотерапії.

Важливим також є те, що на підставі аналізу предикторів неконтрольованого перебігу аутоімунного цукрового діабету I типу розроблено алгоритм побудови прогностичної моделі ймовірності його неконтрольованого перебігу та розвитку ускладнень, що дає змогу своєчасно проводити превентивне лікування і забезпечувати персоніфікований менеджмент таких складних пацієнтів.

Теоретичне значення результатів.

Отримані дисертантом дані є суттєвим внеском у наші уявлення про патогенез різних фенотипів полігенного ожиріння у дітей. Автором доведено, що при метаболічно нездоровому ожирінні визначається низка генів та їх однонуклеотидних варіантів, асоційованих з такими важливими ланками патогенетичного ланцюгу, як наявність в організмі метазапалення, процесів атерогенезу та інсулінорезистентності і збільшення жирової маси тіла.

Такі дані покладено в основу розробки автором прогностичних моделей та диференційованих підходів до лікування і ведення хворих на ожиріння дітей.

Практична значимість результатів.

Для практичного використання запропоновано алгоритм прогнозування метаболічно нездорового ожиріння у дітей за рахунок відокремлення таргетних груп пацієнтів-носіїв кластерних асоціацій однонуклеотидних варіантів генів, що пов'язані зі смаковими уподобаннями та генами, які впливають на апетит адипозогенез, ліпідний статус і асоційовані із низькорівневим хронічним запаленням в організмі.

Розроблено також алгоритм прогнозування жирової хвороби печінки у дітей з ожирінням на основі секвенування гена PNPLA3 та відокремлення таргетної групи хворих з наявністю визначених варіантів цього гена.

Важливе практичне значення мають створений алгоритм персоналізованої дієтотерапії для дітей з порушенням смакових уподобань з метою профілактики розвитку у них метаболічно нездорового ожиріння та розроблена достовірною моделлю прогнозування неконтрольованого перебігу цукрового діабету I типу на тлі такого фенотипу. Це сприяє реальним можливостям своєчасно передбачати розвиток ускладнень, зумовлених контрінсулярним імуногенезом та імунорезистентністю і проводити хворим комплекс заходів (дієтотерапія, зміни режиму харчування, тощо), які попереджають тяжкі порушення здоров'я у пацієнтів внаслідок цієї патології, а за необхідності проводити превентивне лікування з застосуванням фармпрепаратів.

Для практики охорони здоров'я розроблено також конкретні практичні рекомендації щодо ведення дітей з різними фенотипами ожиріння, надлишковою масою тіла, та мальдигестією лактози, які включають диференційовані підходи залежно від результатів антропометричних вимірювань, підрахунку індексу маси тіла та даних комплексного лабораторно-інструментального та генетичного обстеження пацієнтів.

Ступінь обґрунтованості і вірогідності наукових положень, висновків і рекомендацій, що містяться в дисертації забезпечена достатнім фактичним матеріалом; використанням для обробки отриманих результатів сучасних методів математичного аналізу, що надає проведеним дослідженням силу непереконливості.

Дисертантка методологічно вірно підійшла до вирішення поставлених в дисертації завдань та досягнення її мети. Обстежено достатньо велику кількість (500) дітей віком 6-18 років, з яких, 350 – з ожирінням, 100 дітей – з цукровим діабетом I типу і 50 здорових дітей без ожиріння (контрольна група). Робота виконана на високому методичному рівні. Застосовано сучасні загально-клінічні та параклінічні методи обстеження, які обрано відповідно завданням дисертаційної роботи. Серед них антропометричні вимірювання, загально клінічне і параклінічне обстеження, з визначенням показників ліпідного профілю, гормонального статусу і вмісту 25-оксихолекальциферолу в сироватці хворих, молекулярно-імунологічне обстеження (IL6, IL1 β , визначення СРБ) та визначення пептину, адипонектину і ауто антитіл до глутаматдекарбоксилази, тирозин фосфатази і білків транспортерів цинку.

Використано також інструментальні методи: ультразвукова денситометрія, фіброелестографія печінки, біоімпедансометрія (з розрахунком відсоткового вмісту жиру в організмі), а також психологічні методи, що включали і застосування сучасних опитувальників для оцінки харчової поведінки та смакових уподобань.

Обробку отриманих результатів проведено за допомогою Microsoft Excel з застосуванням програмного продукту Statistica 6.1 з різними програмними текстами.

Оцінка достовірності різниць середніх при множинних порівняннях проведена за однофакторним дисперсійним аналізом.

Оцінка значущості впливу факторів на результат здійснювалась розрахунком відношення шансів з довірним інтервалом 95%.

Прогностичні моделі побудовано з використанням алгоритмів заснованих на теоремі Баєса та послідовного аналізу Вальда.

За методичним рівнем, обґрунтованістю і вірогідністю положень і висновків дисертаційна робота Нікуліної А.О. це фундаментальне клінічне дослідження, результати якого дали змогу обґрунтувати та розробити сучасні методи прогнозування розвитку ожиріння і ефективності різних методів його лікування у дітей, обґрунтувати диференційовані підходи до ведення пацієнтів з різними фенотипами ожиріння, в тому числі асоційованого з хронічним низькорівневим запаленням.

Оцінка структури та змісту роботи, її завершеності, висновків та рекомендацій.

Дисертація викладена на 426 сторінках комп'ютерного тексту, побудована традиційно, складається із анотації, вступу, розділу 1, присвяченого аналізу даних літератури про сучасний стан проблеми ожиріння у дітей, розділу 2 «Матеріали і методи», 7-ми розділів власних досліджень і розділу «Аналіз та узагальнення результатів дослідження», висновків, практичних рекомендацій та списку використаних джерел, який включає 662 найменування (13 – кирилицею і 649 – латиною). Дисертація ілюстрована 64 таблицями і 70 рисунками, які займають 100 сторінок.

У вступі розкрито сутність та стан наукової проблеми, відображено актуальність теми, зв'язок дисертаційної роботи з науково-дослідними роботами кафедри педіатрії та медичної генетики Дніпровського державного медичного університету, сформульовано мету дослідження та завдання для її досягнення.

Наведені наукова новизна та практичне значення одержаних результатів, визначено особистий внесок здобувача. Представлено дані про апробацію результатів дисертації і їх опублікованість.

У розділі 1 (Огляд літератури) наведено аналіз та узагальнення сучасних даних літератури про етіопатогенез, діагностику та лікування ожиріння у дітей, як предиктора метаболічно асоційованих хвороб, висвітлено фактори ризику набору надлишкової маси тіла та ожиріння в дитячому віці, наведено класифікацію ожиріння та описано його фенотипи. Підкреслено, що відсутність загально прийнятих критеріїв для верифікації різних фенотипів ожиріння потребує проведення досліджень з пошуку нових маркерів порушень різних метаболічних шляхів в організмі хворих при здоровому та метаболічно нездоровому ожирінні, які дозволили б достовірно розрізняти ці фенотипи у дітей і персоніфікувати профілактичні засоби (модифікація способу життя, харчування) та медикаментозну терапію.

Окремі підрозділи огляду літератури присвячені особливостям харчової поведінки та смаковим уподобанням дітей з ожирінням. Наведено дані про асоціацію їх з особливостями поліморфізму певних генів, що кодують смакові рецептори. Автор допускає, що зміна активності таких рецепторів може бути асоційована з однонуклеотидними варіантами смакових генів та епігенетичними механізмами.

Дуже цікавим є: підрозділи, в яких проаналізовано дані літератури щодо діагностичних критеріїв ожиріння та метаболічно-асоційованих коморбідних станів у пацієнтів, а також питання немедикаментозного лікування, яке передбачає застосування гіпокалорійної та/або низькокалорійної дієти з високим рівнем білків і обмеженням вуглеводів, середньоземноморської та інших дієт, а також включає важливі питання фізичної активності дітей при ожирінні.

Окремо представлено підрозділ щодо медикаментозного лікування ожиріння (згідно наказу МОЗ України №1732 від 24.09.2022 р. «Стандарти медичної допомоги» «Ожиріння у дітей»), підкреслено саногенетичний вплив

вітаміну Д при ожирінні, Омега -3 –ПНЖК, бетаїну та урсодезоксихолевої кислоти.

Огляд літератури об'ємний, але легко читається, доступний до розуміння складних механізмів розвитку ожиріння у дітей і основних положень його лікування. В ньому визначено перспективи подальших досліджень, серед яких перш за все питання прогнозування розвитку метаболічно нездорового ожиріння, профілактики його ускладнень: гепатостеатозу, неконтрольованого перебігу ЦД 1 типу, які можна вирішувати шляхом використання скринінгу геномів і відокремлення серед пацієнтів груп високого ризику по цій патології та розробки удосконалених алгоритмів персоніфікованої дієтотерапії і диференційованого ведення пацієнтів з різними фенотипами ожиріння.

Розділ 2 «Матеріали і методи» складається з двох підрозділів: клінічної характеристики та детально описаних застосованих методів і технологічних засобів, методик обстеження хворих і методів математичного аналізу результатів та створення моделей прогнозування, що дає підстави вважати основні положення та висновки дисертації такими, що ґрунтуються на повністю достовірних даних.

Результати власних досліджень описані в семи розділах дисертації, структура котрих повністю відповідає поставленим завданням, виконання яких забезпечило досягнення мети дисертаційного наукового дослідження.

На основі аналізу результатів проведеного геномного секвенування, а також узагальнення результатів визначення у хворих на ожиріння дітей маркерів хронічного метазапалення, імунної відповіді, показників ліпідного, вуглеводного обмінів, Д-вітамінної забезпеченості та гормонального статусу організму було доведено, що в розвитку полігенного ожиріння в дитячому віці приймає участь низка генів, та вперше визначених і описаних їх одонуклеотидних варіантів, які контролюють апетит і смакові уподобання дітей та пов'язані з регуляцією імуногенезу і метаболічних процесів в організмі.

В роботі з'ясовані генетично обумовлені особливості формування різних фенотипів ожиріння у дітей, визначено і описано нові варіації генів, які асоційовані з розвитком фенотипів метаболічно-нездорового та здорового

ожиріння зі збільшенням загальної маси тіла і ожиріння з нормальною масою тіла, пов'язаного з контрінсулярнісулярним імуногенезом.

Великий науковий і практичний інтерес представляють результати, які свідчать що найбільший вклад у формування нездорового ожиріння у дітей і підлітків вносять: дисбаланс між активним та пасивним відпочинком, порушення секреції гормонів, що контролюють харчову поведінку та статеву диференціацію форми тіла, а також зміни вуглеводного, ліпідного обмін речовин і формування хронічного низькорівневого запалення в організмі.

Наведено перелік клініко-генетичних прогностичних маркерів при цьому фенотипі ожиріння та розроблено прогностичну модель розвитку метаболічно нездорового ожиріння з чутливістю 90,6% та 75% специфічністю.

Автором обґрунтовано, що метаболічно нездорове ожиріння збільшує шанси формування у пацієнтів артеріальної гіпертензії за рахунок підвищення рівня діастолічного тиску та сприяє розвитку остеопенії на тлі дефіциту або недостатності вітаміну Д.

Важливий практичний інтерес становлять також результати аналізу предикторів неконтрольованого перебігу автоімунного діабету I типу у дітей та алгоритм побудови прогностичної моделі його неконтрольованого перебігу.

На підставі аналізу результатів лікування дітей з ожирінням за комплексною міждисциплінарною програмою управління масою тіла, протягом 6 місяців⁷ та аналізу показників покращення у них обміну речовин створено модель прогнозу ефективності застосування немедикаментозної терапії захворювання. Показано його найбільшу ефективність у дітей зі здоровим ожирінням без наявності метаболічних порушень в організмі.

На основі результатів розрахунків показників ефективності не медикаментозного лікування та фармакотерапії створено диференційований алгоритм ведення пацієнтів з різними генетично детермінованими фенотипами ожиріння, розроблено конкретні показання для немедикаментозного лікування (саплементация раціону дієтичними добавками вітамінного та мікроелементозного

складу), психотерапевтичної, психологічної допомоги і збільшення фізичної активності.

Обґрунтовано, що при доведеній неефективності такого лікування показана медикаментозна терапія.

В дисертації представлено розділ «Узагальнення результатів дослідження», в якому надано їх авторську трактовку, порівняння з даними світової літератури та оцінено пріоритетність і практичну значимість виконаних досліджень.

На підставі результатів виконаних досліджень автором сформульовані висновки, які є достовірними, конкретними і витікають повністю із основних положень дисертації, мають науково-теоретичне та практичне значення.

Розроблені практичні рекомендації дозволять підвищити ефективність надання медичної допомоги дітям з надлишковою масою тіла та ожирінням за рахунок впровадження диференційованих підходів до ведення дітей з різними фенотипами ожиріння, удосконалення методів профілактики і лікування.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті.

Основні результати та положення, висновки і практичні рекомендації, розроблені в дисертаційній роботі повністю висвітлені в опублікованих наукових роботах.

За результатами дисертації опубліковано 54 наукові праці, у т.ч. 1 монографія, 21 стаття та 9 літературних оглядів у наукових фахових виданнях України та/або проіндексованих у міжнародних науко метричних базах Scopus, Web of Science, Core Collection Q3-Q4; 14 тез – опубліковано у матеріалах наукових конференцій міжнародного та загальнодержавного рівня, включаючи 6 тез у наукових виданнях, що індексуються у міжнародних наукометричних базах Scopus Q1; видано 1 навчально-методичний посібник. Автор має 2 свідоцтва про реєстрацію авторського права на твір та 2 нововведення. Повнота опублікування відповідає вимогам наказу МОН України від 23.09.2019 р. № 1220 та п.8 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук (Постанова КМ України від 17.11.2021 р. №1197).

Зміст автореферату повністю відповідає основним положенням дисертації.

Недоліки дисертації та реферату, зауваження та побажання.

Принципових зауважень до докторської дисертації немає. При позитивній оцінці роботи виникли окремі зауваження, які не впливають на високу оцінку дисертації, як фундаментального клінічного дослідження. Це стилістичні неточності, певна перевантаженість аббревіатурами, могла б бути скороченою кількість найменувань у списку використаних джерел.

В плані дискусії та уточнення окремих положень, висунутих автором виникли такі запитання.

1. Яким чином можна пояснити переважно ІЛ-6 залежний характер мета запалення при метаболічно нездоровому ожирінні у дітей?

2. Як співвідноситься застосована автором в дисертації класифікація ожиріння у дітей (метаболічно здорове та метаболічно нездорове ожиріння) з загально-прийнятими класифікаційними типами ожиріння?

3. З якого віку треба починати профілактику ожиріння, зокрема метаболічно-нездорового його фенотипу, та які дози вітаміну Д застосовували у спостережених дітей з ожирінням?

Висновок

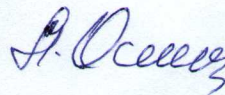
Докторська дисертація Нікуліної Анни Олексіївни «Диференційований підхід до ведення дітей з різними фенотипами ожиріння, асоційованих з хронічним низькорівневим запаленням» розкриває нові підходи до вирішення актуальної проблеми педіатрії – ожиріння у дітей шляхом ранньої діагностики, прогнозування перебігу та формування його ускладнень, прогностичної оцінки ефективності немедикаментозного лікування та фармакотерапії при різних фенотипах цього захворювання, асоційованих з низькорівневим запаленням в організмі.

Дисертаційна робота носить характер клінічних фундаментальних досліджень, результати яких обґрунтовують практично важливі рекомендації з ранньої діагностики ожиріння, прогнозування його ускладнень, підвищення ефективності лікування та попередженню формування соціально значущої

патології, починаючи з дитячого віку. Впровадження в практичну медицину цих рекомендацій сприятиме покращенню здоров'я дітей та підлітків, а також здоров'я дорослої популяції населення держави.

Дисертація за актуальністю, науковою новизною результатів, їх теоретичним і практичним значенням, ступенем обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і практичних рекомендацій, з повнотою викладення матеріалу в наукових статтях та апробації на наукових форумах повністю відповідає вимогам, передбаченим пп.7, 8, 9 «Порядку присудження та позбавлення наукового ступеня доктора наук» (Постанова КМ України від 17.11.2021 №1197), які пред'являються до дисертацій на здобуття наукового ступеня доктора наук та вимогам до оформлення дисертації, затвердженим Наказом МОН України від 12.01.2017 № 40, а її авторка володіє високим рівнем теоретичної підготовки та заслуговує на присудження наукового ступеня доктора медичних наук з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 228 «Педіатрія» (наукова спеціальністю 14.01.10 – педіатрія).

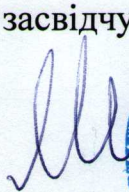
Офіційний опонент
головний науковий співробітник
відділення ревматичних хвороб у дітей
Державної установи «Всеукраїнський центр
материнства та дитинства Національної
академії медичних наук України»,
доктор медичних наук, професор



Людмила ОМЕЛЬЧЕНКО

Підпис професора Л.І.Омельченко засвідчую

Учений секретар Центру
кандидат медичних наук




Олександр МІРОШНИКОВ