

ВІДГУК

офіційного опонента, доктора медичних наук, професора кафедри невідкладних станів Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика Бобрової Валентини Іванівни на дисертаційну роботу Салій Марини Ігорівни на тему: «Оптимізація діагностики лакунарного інсульту з урахуванням гемодинамічних, нейровізуалізаційних та нейропсихологічних характеристик», подану до захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.15 – нервові хвороби

1. Актуальність теми дисертації, її зв'язок з державними та галузевими програмами.

Тема, що обрана для виконання дисертаційної роботи Салій М.І., безперечно, актуальна, враховуючи медико-соціальне значення проблеми гострих порушень мозкового кровообігу, серед яких переважають саме ішемічні інсульти. На сьогоднішній день серед п'яти основних підтипів ішемічних інсультів, згідно Міжнародних діагностичних критеріїв TOAST, саме лакунарний інсульт (ЛІ) найменше вивчений дослідниками, хоча частота його складає до 30 % в загальній структурі інфарктів мозку. Але деякі автори вважають, що їх реальна розповсюдженість значно вища, бо 80 % із них виявляють безсимптомний перебіг. Крім того, інтерес до вивчення дрібних глибинних інфарктів зумовлений ще й тим, що вони є маркерами підвищеного ризику виникнення повторних порушень мозкового кровообігу, у тому числі і геморагічних, а також мультиінфарктної деменції. Як форма гострої судинної патології, ЛІ патогенетично гетерогенні і залишаються недостатньо вивченими, незважаючи на широку розповсюдженість серед пацієнтів з різними факторами ризику. Доведено, що ці пацієнти переважно хворіють на есенціальну гіпертензію, цукровий діабет, сучасні ж методи діагностики малоінформативні щодо прижиттєвої оцінки стану дрібних перфорууючих артерій.

Як відомо, клінічні прояви ЛІ і варіанти перебігу можуть бути різними: від клінічно «німих» до завершеного інсульту з клінічною маніфестацією у формі «лакунарних» синдромів, однак причини та фактори, що викликають ці відмінності, у тому числі – особливості церебральної гемодинаміки, мікроциркуляторного русла, структурно-морфометричних характеристик мозку, ендотеліальної дисфункції та системи імунного захисту у хворих на ЛІ, вивчені недостатньо.

Необхідність вирішення цих питань зумовлює актуальність проблеми ЛІ і визначило мету та завдання проведеного дослідження Салій М.І.

Дисертаційна робота Салій М.І. виконана згідно з планом науково-дослідної роботи кафедри неврології, психіатрії, наркології та медичної психології ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» «Дослідження клініко-патогенетичних співвідношень при захворюваннях центральної та периферичної нервової системи для розробки нових методів діагностики, лікування та реабілітації» (№ державної реєстрації 0110U001821). Автор дисертації – співвиконавець фрагменту науково-дослідної роботи.

2. Ступінь обґрунтованості та достовірності основних наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації.

Основні наукові положення дисертації, її висновки та рекомендації є обґрунтованими та достовірними, оскільки базуються на достатньому за обсягом клінічному матеріалі - це 120 хворих на ЛП в порівнянні з контрольною групою (20 практично здорових осіб), повній відповідності первинних матеріалів результатам, наведеним у науковому дослідженні, адекватному методичному та методологічному підході до виконання дисертаційної роботи, глибокому аналізу отриманих результатів дослідження з використанням методів медичної статистики. Застосовані здобувачем методики відображають сучасний методичний рівень дослідження, об'єктивізують всі аспекти дисертації. Задачі дослідження є чітко окресленими, виникають із необхідності удосконалення діагностичної тактики та прогнозування когнітивних розладів у хворих з ЛП, шляхом вивчення клінічних особливостей та уточнення патогенетичних механізмів гострого періоду ЛП.

Для вирішення мети і поставлених задач, отримання обґрунтованих і достовірних результатів, автором використано цілий комплекс адекватних меті методів дослідження (клініко-неврологічних із застосування шкал - модифікованої шкали Ренкіна, модифікованої шкали Національного інституту здоров'я (США) (National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS)), індексу Бартел (індекс обмеження життєдіяльності), нейропсихологічних - Монреальської шкали оцінки когнітивних функцій (MoCA, Montreal Cognitive Assessment), опитувальника якості життя SF-36 (Medical Outcomes Study Short Form), госпітальної шкали тривожності і депресії (HADS), інструментальних (ультразвукова доплерографія (УЗДГ) магістральних судин головного мозку, капіляроскопія нігтьового ложа (капіляроскоп M-70A)), нейровізуалізаційних (МСКТ головного мозку з наступним морфометричним аналізом даних та обчисленням морфометричних індексів), біохімічних (імунні параметри (оцінка вмісту CD_3^+ , CD_4^+ , CD_8^+ , CD_{22}^+ , CD_{16}^+ (методом проточної цитофлуориметрії), імуноглобулінів А, G, M (тест Манчіні), рівня стабільного метаболіту NO (нітрит-аніону) за допомогою реактиву Грісса в калориметричній реакції за Green L.C., David A.W. й ендотеліну-1 (за допомогою «набору ІФА для визначення ендотеліну-1 EIA-3420»)), статистичних методів обробки отриманих результатів).

Статистична обробка отриманих результатів дослідження адекватна меті та задачам дисертаційної роботи. Цифровий матеріал проаналізовано з використанням сучасних підходів системного аналізу.

Поданий у дисертаційній роботі великий фактичний матеріал у вигляді 29 таблиць та 30 малюнків, конкретне описання отриманих даних дає можливість також оцінити обґрунтованість та достовірність результатів дослідження, проведеного здобувачем.

Таким чином, основні положення, висновки та практичні рекомендації дисертаційної роботи Салій М.І. віддзеркалюють весь обсяг отриманих результатів, є логічними та обґрунтованими, про що свідчить необхідна кількість обстежених хворих, доцільне використання сучасних

високоінформативних клініко-інструментальних і лабораторних методів дослідження, якісна статистична обробка одержаних даних та високий науково-методичний рівень проведеного наукового дослідження.

3. Новизна наукових положень, висновків, рекомендацій, сформульованих у дисертації, повнота їх викладення у наукових працях.

Наукова новизна дисертаційної роботи Салій М.І. полягає у системному підході до вивчення проблеми ЛІ, як одного із клінічних підтипів інфаркту мозку, із застосуванням сучасних інформативних методів дослідження нервової системи у вигляді відповідних шкал у зазначеній категорії хворих, особливостей церебральної гемодинаміки, мікроциркуляторного русла, ендотеліальної дисфункції та імунного статусу в гострому періоді ЛІ в комплексній оцінці патогенезу гострого періоду ЛІ, що виконано в такому об'ємі вперше.

Підтверджуючи наявність когнітивних порушень у цієї категорії хворих, здобувач виявив вперше, що домінуючими були поряд з порушенням пам'яті – розлади в сфері зорово-конструктивних навичок та мови. Вперше виявивши зниження якості життя за всіма рубриками опитувальника SF-36 у пацієнтів в гострому періоді ЛІ, дисертант встановив вплив на якість життя вікових особливостей. Дисертант довів, що у більшості пацієнтів ЛІ розвивався на фоні атрофії головного мозку (внутрішньої, зовнішньої та змішаної). Ознаки внутрішньої та змішаної церебральної атрофії визначені як предиктори прогресування когнітивного дефіциту, доведена залежність між видом атрофії та рівнем когнітивного дефіциту.

Вперше, досліджуючи стан мікроциркуляторної ланки судинного русла, дисертантом встановлено, що для хворих з ЛІ характерним є застійний тип мікроциркуляції. Ним вперше з'ясовані особливості мікроциркуляторного русла за наявності атрофічного процесу головного мозку. Доведено, що «німі» лакунарні вогнища вдвічі частіше виявляються у пацієнтів з великокаліберним типом мікроангіоархітекtonіки. Здобувачем встановлено, що величина периваскулярного набряку, як маркера порушення дренажної функції капіляра, залежить від типу мікроангіоархітекtonіки, швидкості капілярного кровотоку, концентрації ET-1 і нітрит-аніону, а також від тяжкості ЛІ.

Автором підтверджено порушення синтетичної активності ендотелію в гострому періоді ЛІ та встановлено достовірно нижчі показники нітрит-аніону та ET-1 у пацієнтів, як з повторними ЛІ, так і з множинними лакунарними вогнищами. Таким чином, дисертантом отримані нові результати, сукупність яких забезпечує вирішення важливої науково-практичної задачі – удосконалення діагностичних підходів при ЛІ, що поставив собі автор за мету роботи.

Наукові положення і результати дисертаційної роботи повністю відображені у публікаціях здобувача.

4. Важливість результатів дослідження для науки і практики.

Теоретичне значення роботи полягає в патогенетичному обґрунтуванні клінічних проявів та перебігу ЛП, обґрунтуванні патофізіологічних механізмів формування їх для подальшої розробки патогенетично обґрунтованих методів фармакологічної та нефармакологічної корекції виявлених змін з боку нервової системи з метою відновлення функціонального стану нервової системи.

Практичне значення дисертаційної роботи Салій М.І. полягає в детальному описанні видів ЛП, що важливо як для науковця, так і для практичного лікаря.

Практичне значення полягає також в запропонованні критеріїв оцінки стану церебральної гемодинаміки, мікроциркуляторного русла, як адекватних та інформативних методів діагностики у пацієнтів з ЛП.

Важливою є також запропонована дисертантом оцінка морфометричних характеристик та індексів для об'єктивізації церебральної атрофії у хворих з ЛП та визначення її вираженості й типу з метою прогнозування когнітивного дефіциту, а також встановлення факторів ризику розвитку та прогресування когнітивного дефіциту у зазначеній категорії хворих з ЛП. Встановлені здобувачем в гострому періоді ЛП нейропсихологічні порушення за допомогою шкал для визначення когнітивного функціонування, рівня тривожності та депресії безсумнівно сприятиме оптимізації лікування цих пацієнтів.

Результати дисертаційної роботи Салій М.І. впроваджені в діагностично-лікувальний процес неврологічних відділень лікарень м. Тернополя та області, а також використовуються в навчально-педагогічному процесі згаданої кафедри.

5. Загальна характеристика дисертаційної роботи

Дисертаційна робота Салій Марини Ігорівни оформлена згідно вимог ДАК МОН України, складається із вступу, огляду літератури, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, а також висновків, практичних рекомендацій, списку джерел використаної літератури, який складає 291 джерело, серед яких 104 викладені кирилицею.

У вступі чітко обґрунтована актуальність обраної теми, визначені мета дослідження та завдання роботи, викладено конкретно наукову новизну роботи та аспекти її практичного значення, наведені дані про апробацію результатів дослідження, чітко визначено особистий внесок дисертанта. Об'єкт і предмет дослідження автором визначені методично правильно. У вступі здобувач змістовно показала велику злободенність даної світової проблеми, що характеризується тенденцією до подальшого зростання. Дисертант логічно окреслив межу між знаним і невисвітленим у спеціальній літературі із предмету дослідження та обґрунтувала мету дослідження, що сформульована чітко і відповідає рівню кандидатської дисертації.

Основна частина дисертації, як звичайно, розпочинається з огляду літератури, що складається з двох підрозділів: 1.1. «Етіологія та патогенез ішемічного інсульту» та 1.2. «Клініко-діагностичні особливості лакунарного інсульту». В цілому, в розділі 1 «Сучасний стан проблеми лакунарного

інсульту», дисертант всебічно і глибоко дослідила основні етапи розвитку наукової думки щодо проблеми інфаркту мозку, в тому числі і його підтипу – лакунарного інсульту, проаналізувала наукові роботи останніх років з предмету дослідження.

Порівнявши різні точки зору на певні наукові питання, дисертант висвітлила й узагальнила наукові напрямки, що потребують подальшого вивчення з даної наукової проблеми. Чітко резюмувавши ті сторони наукової проблеми, що недостатньо висвітлені в літературі, автор визначила місце свого наукового дослідження в їх розв'язанні.

Розділ 1 (огляд літератури) написаний грамотно, послідовно і свідчить про добре знання здобувачем наукової літератури з цього питання, містить достатню кількість джерел використаної літератури і підкреслює високу наукову ерудицію дисертанта.

Розділ 2 «Матеріал та методи дослідження» включає 2 підрозділи, як завжди, в першому – автор розглядає загальну характеристику обстежених хворих, їх вік, гендерну різницю, критерії відбору та виключення пацієнтів для свого наукового дослідження. Автором в якості основної клінічної групи обстежено 120 хворих з лакунарним інфарктом мозку з середнім віком ($62,83 \pm 0,85$) років і переважанням чоловіків (62,5 %), з п'ятьма основними клінічними типами його на тлі есенціальної гіпертензії, атеросклерозу і цукрового діабету. Враховуючи обстежену групу контролю – 20 практично здорових людей – автором обстежено всього 140 пацієнтів.

Методичний рівень дисертації високий, методи дослідження сучасні, що дисертантом відображено в підрозділі 2.2. Логічно винесені в додаток відомі шкали, що використовуються в теперішній час для клініко-неврологічного обстеження та нейропсихологічного тестування. Широко представлені інструментальні та лабораторні методи дослідження.

Застосовані в дисертаційній роботі методики адекватні меті та завданням роботи, при обстеженні хворих застосовані сучасні шкали, медична апаратура і методи статистичної обробки клінічного матеріалу.

Розділ 3 «Клінічні особливості гострого періоду лакунарного інсульту» автор присвятив розгляду таких питань в трьох підрозділах. Це – 3.1 «Особливості клініки гострого періоду лакунарного інсульту»; 3.2 «Результати нейропсихологічного тестування хворих»: 3.2.1 «Результати дослідження когнітивних функцій за шкалою MoCA» та 3.2.2 «Результати тестування хворих за шкалою HADS»; 3.3 «Оцінка якості життя хворих за опитувальником SF-36».

Характеристика скарг пацієнтів, вираженість неврологічного дефіциту, визначена за шкалою NIHSS, розподіл хворих у вікових групах за тяжкістю інсульту, ступенем інвалідизації (за шкалою Ренкіна) залежно від віку, типу ЛІ, за значенням індексу Бартел, з різними підтипами ЛІ за індексом Бартел, результати нейропсихологічного тестування за шкалою MoCA, тестування хворих за шкалою HADS (рівень тривожності та депресії), оцінка якості життя за опитувальником SF-36, дозволили автору діагностувати шість підтипів ЛІ, когнітивний дефіцит, що відповідає помірному когнітивному зниженню, певні зміни в емоційній сфері, зниження якості життя, що відображено у висновках два, три, чотири, п'ять.

Четвертий розділ дисертації автор присвятив структурно-морфометричній характеристиці головного мозку у хворих в гострому періоді ЛІ. Характеризуючи результати нейровізуалізації за даними МСКТ та морфометрії мозку (підрозділ 4.1), автор довів наявність атрофічного процесу у 72 % хворих цієї категорії: внутрішньої церебральної атрофії – у 18 %, зовнішньої – у 26 %, змішаної – у 28 %, причому з переважанням у чоловіків. Виявлені «німі» лакунарні вогнища – у 34,17 %.

В підрозділі 4.2 дисертантом встановлена достовірна залежність між ознаками внутрішньої церебральної атрофії за морфометричними ознаками та зниженням значення МоСА-тесту. Доведена роль саме чоловічої статі та змін емоційної сфери, як додаткових чинників формування когнітивного дефіциту у хворих на ЛІ. Встановлено, що ознаки внутрішньої або змішаної церебральної атрофії є предиктором прогресування когнітивного дефіциту у зазначеній категорії пацієнтів.

Відомо, що гемодинамічні механізми в гострому періоді інфаркту мозку спрямовані на збільшення церебрального кровотоку в зоні ішемії і підтримку достатнього рівня перфузійного тиску, тому що через порушення цереброваскулярної реактивності мозковий кровотік стає пасивно залежним від рівня системного артеріального тиску. Тому свій наступний 5 розділ дисертант присвятив особливостям гемодинамічних порушень у хворих на ЛІ, а саме – церебральної гемодинаміки за даними УЗДГ (підрозділ 5.1) та характеристиці мікроциркуляторного русла у хворих в гострому періоді ЛІ (підрозділ 5.2), а також динаміці цих змін (підрозділ 5.3).

Визначені автором особливості церебральної гемодинаміки за даними УЗДГ на екстра- та інтракраніальному рівні в обох басейнах кровопостачання головного мозку та мікроциркуляторного русла за даними капіляроскопії у хворих з первинним, повторним ЛІ, а також залежно від типу церебральної атрофії, дозволили виявити характерний застійний тип мікроциркуляції у більшості хворих, залежність маркера дренажної функції капіляра – величини периваскулярного набряку – від типу мікроангіоархітекtonіки, швидкості капілярного кровотоку. Дисертантом виявлено особливості стану капілярного русла за наявності атрофічного процесу головного мозку, наявність зв'язку великокаліберного типу мікроангіоархітекtonіки з наявністю «німих» лакунарних вогнищ.

Важливим для клінічної неврології є спостереження за показниками реології в динаміці – на 1 та 7 добу гострого періоду ЛІ. Виявлене незначне покращення мікроциркуляції на 7 добу ЛІ, автором трактоване як результат інфузійної терапії, що традиційно проводиться хворим на гострий інфаркт мозку, причому з віком фіксується негативна динаміка функціонального стану мікроциркуляції – 2-гий ступінь порушення в'язкості крові та сповільнення кровотоку.

Поряд з гемодинамічними чинниками при різних підтипах інфаркту мозку, що впливають на перебіг і поліморфізм клінічних проявів гострого періоду, метаболічні та імунно-запальні чинники, їх зв'язки з попередніми, вивчені недостатні. Особливо це питання не вивчено при лакунарному підтипі інфаркту мозку. Крім того, відомо, що з ослабленням холінергічної іннервації мікросудин, причиною розвитку гіперперфузії головного мозку є порушення

фізіологічної синтетичної активності ендотелію, а значення порушень вазорегулюючої функції ендотелію, змін синтезу і вивільнення субстанцій ендотеліального генезу при розвитку судинно-мозкової недостатності повністю не з'ясовано.

Тому 6 розділ дисертаційної роботи здобувач присвятив дослідженню показників ендотеліальної дисфункції (підрозділ 6.1) та системи імунного захисту в гострому періоді ЛІ.

Визначення вмісту нітрит-аніону, що відображає систему оксиду азоту (який відіграє значну роль в механізмах ініціації та прогресування ендотеліальної дисфункції, що в свою чергу, є одним із механізмів розвитку недостатності мозкового кровопостачання), довело, що його рівень в першу добу ЛІ значно нижчий, ніж показник в контрольній групі, що є наслідком ендотеліальної дисфункції.

Рівень ендотеліну-1 (ЕТ-1) при цьому підвищувався. Констатовано ослаблення синтетичних можливостей ендотелію судин з віком. Доведена залежність цих показників від тяжкості ЛІ, від наявності множинних лакунарних вогнищ ($p < 0,01$).

Щодо зрушень імунного статусу в гострому періоді ЛІ, то автором виявлені ознаки дизрегуляції та дефіциту клітинної ланки імунітету і активація гуморальної ланки. Причому зміни в гуморальній ланці були більш вираженими, підвищення рівня Ig G відповідало II ступеню, а Ig M та Ig A – III ступеню імунних зрушень. Рівень CD₁₆⁺ корелював з тяжкістю інсульту за шкалою NIHSS.

Проведене дослідження дозволило дисертанту навести схему механізмів розвитку неврологічного дефіциту, когнітивних порушень, розладів емоційної сфери, враховуючи наявну ендотеліальну дисфункцію з втратою фізіологічного балансу між зниженням рівня оксиду азоту та підвищенням ЕТ-1, великокаліберний тип мікроангіоархітектоніки, виявлений імунний дисбаланс для появи церебральної атрофії, лейкоареозу, «німих» лакунарних вогнищ.

Саме великокаліберний тип мікроангіоархітектоніки призводить до зміни в структурі та функції капілярів – до розширення венул, зниження їх тону та сповільнення швидкості кровотоку у капілярах, що, в свою чергу, призводить до порушення дренажної функції капіляра, збільшення величини периваскулярного набряку і пошкодження гемато-енцефалічного бар'єру. Розвиток лейкоареозу та «німих» лакунарних вогнищ, що лежать в основі церебральної атрофії, зумовлені розвитком та поширенням периваскулярного набряку. Внаслідок пошкодження гемато-енцефалічного бар'єру запускаються імунні механізми, як локальні, так і генералізовані.

Наслідком взаємодії всіх перелічених факторів і є неврологічний дефіцит, порушення когнітивної та розлади емоційної сфери у хворих на ЛІ, за даними автора.

В розділі «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» здобувач уміло аналізує отримані результати дослідження. При цьому автор розставляє логічні акценти на найбільш вагомих аспектах дисертаційної роботи, наводить принципові фрагменти аналізу її, наводить підсумкову оцінку своєї роботи, даючи схему патогенезу ЛІ, на основі урахування застосованих методик

клініко-неврологічного обстеження хворих на ЛІ, інструментальних і лабораторних методів дослідження.

Ця заключна частина дисертації засвідчує високий теоретичний і практичний рівень дисертаційного дослідження, демонструє наукову кваліфікацію і професійну зрілість здобувача.

Висновки, що випливають із дисертаційної роботи, конкретні, виходять із поставленої мети і завдань дисертації. Практичні рекомендації щодо використання результатів дослідження в широкій клінічній практиці сформульовані грамотно, вони логічно завершують викладення клінічного матеріалу дисертації. Всі аспекти роботи представлені конкретно і чітко.

Важливим для клінічної неврології є висновок щодо виявлення факторів високого ризику розвитку деменції у хворих, що перенесли ЛІ, а саме – тривалий анамнез есенціальної гіпертензії без адекватної гіпотензивної терапії, чоловіча стать, низький рівень освіти, морфометричні ознаки внутрішньої або змішаної церебральної атрофії, наявність множинних та «німих» лакунарних вогнищ та великокаліберний тип будови мікроциркуляторного русла.

Список застосованої дисертантом літератури відповідає вимогам, що викладені в документах ДАК, оформлений вірно. Переважну більшість його складають літературні джерела останніх 7 років.

Зміст автореферату повністю відображає основні положення дисертації, написаний згідно вимог ДАК України.

Принципових зауважень до дисертаційної роботи не виникло. Робота добре продумана, клінічний матеріал проаналізований адекватно, викладений цілісно, оформлений акуратно. Робота написана красивою українською мовою.

Тим не менш, треба було б надати в таблиці або словесно, з кількістю хворих на ЛІ, основну нозологію або поєднання нозологій, що привели до ЛІ, надати клінічну картину недиференційованого підтипу ЛІ і ширше клініку усіх підвидів лакунарного інсульту. У підрозділі 5.3 слід надати у вигляді таблиці показники капіляроскопії у хворих з ЛІ на фоні цукрового діабету та без, недостатньо написати, що достовірної різниці показників не виявлено.

Проте ці побажання не впливають на загальну високу оцінку дисертаційної роботи.

Вважаю за доцільне винести для наукової дискусії декілька питань:

1. Як Ви вбачаєте місце ендотеліну-1, нітрит-аніону, показників клітинного та гуморального імунітету в ланках патогенезу ЛІ?
2. В плані доказової медицини, які препарати можна рекомендувати для лікування хворих на ЛІ, враховуючи дані Вашого дослідження?
3. Яке на Вашу думку співвідношення ролі віку, німих лакунарних вогнищ, атрофічного процесу головного мозку у розвитку когнітивного зниження при гострому ЛІ?

Висновок

Дисертаційна робота Салій М.І. на тему: «Оптимізація діагностики лакунарного інсульту з урахуванням гемодинамічних, нейровізуалізаційних та нейропсихологічних характеристик» є закінченим самостійним науковим

дослідженням, що вирішує важливе науково-практичне завдання для клінічної неврології, характеризується новими положеннями та висновками.

Актуальність теми дисертаційної роботи, наукова новизна, обсяг проведених автором досліджень, їх теоретичне та практичне значення дозволяють стверджувати, що дисертаційна робота Салій М.І. відповідає спеціальності 14.01.15 – «нервові хвороби», вимогам п.11 «Порядку присудження наукових ступенів і присвоєння вченого звання старшого наукового співробітника», затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24.07.2013 року №567, а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидата медичних наук, як висококваліфікований лікар-невролог, за згаданою спеціальністю.

Офіційний опонент
д.мед.н., професор
кафедри медицини невідкладних станів
Національної медичної академії
післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика
МОЗ України

В.І. Боброва