

*Вх N 25 сп Виг 12.10.20 р.*

## **ВІДГУК**

**офіційного опонента, доктора медичних наук, професора  
Мельника Василя Павловича  
на дисертацію Говардовської Ольги Олександрівни  
«Оцінка динаміки рівнів неоптерину та біомаркерів запалення в  
моніторингу та прогнозуванні ефективності лікування хворих на моно- та  
полірезистентний туберкульоз легень» подану до захисту на здобуття  
наукового ступеня кандидата медичних наук  
за спеціальністю 14.01.26 — фтизіатрія**

### **Актуальність вибраної теми дисертації**

Безперечно туберкульоз (ТБ) зі стійкістю до протитуберкульозних препаратів в останні десятиріччя є актуальним питанням фтизіатрії в Україні та багатьох інших державах що знаходяться на стадії економічного розвитку. Ізоніазид - є основою емпіричних схем лікування ТБ, а тому стійкість збудника ТБ до нього призводить до погіршення загальних результатів лікування. У нашій країні більше 5 % пацієнтів з вперше виявленими випадками ТБ мають монорезистентність до вказаного лікарського засобу.

Лікування хворих на лікарсько-стійкий ТБ потребує розробки нових протитуберкульозних препаратів та схем антимікобактеріальної терапії, що неможливо без біомаркерів, що будуть відзеркалювати реакцію організму при ефективному чи неефективному лікуванні.

Дисертанткою запропоноване вивчення вмісту біомаркеру неоптерину у сироватці крові хворих на моно- та полірезистентний ТБ та ТБ зі збереженою чутливістю до протитуберкульозних препаратів на різних етапах терапії — на початку лікування, після завершення інтенсивної фази протитуберкульозної терапії та в кінці лікування. Такий алгоритм обстеження дав можливість доповнити моніторинг ефективності лікування хворих на ТБ. Додатково початковий вміст неоптерину, поряд з іншими показниками, представлений як дієвий інструмент прогнозування ефективності лікування ТБ.

У зв'язку з вищезначеним обрана тема наукової роботи є актуальною та значимою.

## **Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами**

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри фтизіатрії та пульмонології Харківського національного медичного університету МОЗ України «Прогнозування перебігу хіміорезистентного туберкульозу легень шляхом вивчення ефективності різних схем хіміотерапії» (№ державної реєстрації 0116U004974).

## **Найбільш суттєві результати, отримані автором**

Визначена несприятлива тенденція до зростання рівнів ТБ з моно- та полірезистентністю МБТ до Н у Харківській області, особливо за рахунок первинної резистентності (+ 144,4 %). Середній показник моно- та полірезистентного ТБ за період 2012-2017 рр. склав 16,7 % та 17,2 % серед нових та повторних випадків ТБ, відповідно. Визначено що основними факторами неефективного лікування хворих на моно- та полірезистентний ТБ є побічні реакції на АМБП, полірезистентність збудника, використання неповноцінної схеми лікування з використанням лише препаратів I ряду.

Установлено достовірне ( $p < 0,05$ ) підвищення рівнів неоптерину у сироватці крові у хворих на ТБ на початку лікування у 2 рази, порівняно з контрольною групою. Виявлені помірні достовірні взаємозв'язки неоптерину з масивністю бактеріовиділення визначеного бактеріоскопічним методом ( $R = +0,57$ ,  $p < 0,05$ ) та з поширеністю специфічного процесу ( $R = +0,56$ ,  $p < 0,05$ ); достовірною є ( $p < 0,05$ ) середня зворотна кореляція між рівнями неоптерину та гемоглобіну ( $r = -0,36$ ;  $p = 0,01$ ), що вказує на можливість використання неоптерину, як специфічного маркеру.

Доведено, що при позитивному ефекті у інтенсивній фазі (ІФ) АМБТ через 2 міс. визначається зниження рівнів неоптерину, а наприкінці основного курсу хіміотерапії показники досягають контрольних значень, тоді як у хворих з уповільненим ефектом на АМБТ, коли зберігається бактеріовиділення та спостерігається негативна рентгенологічна динаміка більше ніж через 2 міс. від початку лікування, рівень неоптерину залишається стабільним.

У хворих на ТБ спостерігається екстерналізація фосфоліпиду фосфатидилсерину у фосфоліпідному бішарі цитоплазматичної мембрани лейкоцитів периферійної крові. Відсоток функціонально спроможних лейкоцитів є на 20,7 % ( $p < 0,05$ ) меншим у хворих на ТБ, ніж у практично здорових донорів. Вірогідно ( $p < 0,05$ ) нижчі рівні неоптеріну виявлені у пацієнтів з дефіцитом лейкоциторного пулу непошкоджених лейкоцитів, ніж у пацієнтів з меншим дефіцитом непошкоджених лейкоцитів.

Оцінка комплексу початкових показників вмісту у сироватці неоптеріну та серомукоїдів, а також кількості лімфоцитів у лейкоцитарній формулі за розробленою математичною моделлю прогнозування ефективності лікування у ІФ АМБТ з врахуванням нелінійних ефектів дозволила визначити порогові значення вказаних предикторів, що склали 10,3 нмоль/л для неоптеріну,  $1,2 \times 10^9$  л лімфоцитів у лейкоцитарній формулі та 6 S-H для серомукоїдів. Апробація моделі показала високу точність прогнозування ( $> 80$  %) для позитивного та подовженого або негативного ефекту лікування.

### **Наукова новизна дослідження та одержаних результатів**

Дисертанткою Говардовською О. О. на підставі загально-клінічних, лабораторних, імуноферментних, цитологічних, бактеріологічних, інструментальних, епідеміологічних, аналітико-статистичних методів дослідження, представлено нове вирішення сучасної задачі фтизіатрії - оптимізування моніторингу та прогнозування ефективності лікування хворих на моно- та полірезистентний ТБ легень на підставі вивчення динаміки рівнів сироваткового неоптеріну та біомаркерів запалення.

В результаті аналізу статистичних форм, отримано нові наукові дані щодо поширення ТБ моно- та полірезистентного до ізоніазиду у Харківській області. За період 2012–2017 рр. поширеність якого склала 16,7 та 17,2 % серед нових та повторних випадків ТБ. Встановлена тенденція до приросту ТБ з моно- та полірезистентністю до ізоніазиду, особливо за рахунок первинної резистентності (+144,4 %).

Визначено, що основними факторами неефективного лікування у хворих на моно- та полірезистентний ТБ є побічні реакції на протитуберкульозні препарати, полірезистентність мікобактерії туберкульозу, використання неповноцінної схеми лікування (з використанням лише протитуберкульозних препаратів I ряду).

Виявлено залежність рівнів біомаркери неоптерину від масивності бактеріовиділення, поширеності специфічного процесу у легенях, а також з рівнем гемоглобіну у крові.

Установлені особливості зміни вмісту неоптерину за умов різної ефективності лікування в інтенсивній фазі лікування. Так, при ефективному лікуванні відбувається достовірне зниження рівня неоптерину у сироватці крові, що досягає контрольних значень наприкінці лікування, при неефективному та подовженому лікуванні в інтенсивній фазі такої тенденції не визначено. Динаміка рівнів неоптерину пропонується як критерій моніторингу ефективності хіміотерапії ТБ легень.

Уперше вивчено стадії апоптозу лейкоцитів у периферійній крові пацієнтів з ТБ легень, встановлено достовірний ( $p < 0,05$ ) дефіцит (більше 20 %) життєздатних лейкоцитів наприкінці інтенсивної фази, що не залежав від ефективності лікування. Достовірно ( $p < 0,05$ ) нижчі рівні сироваткового неоптерину виявлені у пацієнтів з дефіцитом лейкоцитарного пулу  $\leq 75\%$  непошкоджених лейкоцитів, ніж у пацієнтів з меншим дефіцитом  $\geq 75\%$  непошкоджених лейкоцитів.

Розроблено математичну модель прогнозування ефективності лікування на основі комплексу початкових показників вмісту в сироватці крові неоптерину та серомукоїдів, а також кількості лімфоцитів у крові, об'єктивізовано порогові значення цих показників.

### **Теоретичне значення результатів дослідження**

Теоретична цінність роботи впливає із наукової новизни та пов'язана із доповненням наукових даних щодо перебігу специфічного запалення при ТБ легень, динаміки рівнів неоптерину, як біомаркери активності клітинно-

опосередкованого імунітету та біомаркерів запалення у сироватці крові хворих на ТБ легень на тлі АМБТ, апоптозу лейкоцитів периферійної крові хворих на ТБ.

Результати роботи можуть бути використані у навчальному процесі вищих медичних навчальних закладів, читання спецкурсів у післядипломній освіті лікарів різних спеціальностей.

### **Практичне значення результатів дослідження**

Підвищення рівнів неоптерину удвічі вище референтних значень ( $>10$  нмоль/л) у пацієнтів на моно- та полірезистентний ТБ на момент завершення інтенсивної фази протитуберкульозної терапії є раннім біомаркером ризику невдачі лікування на момент використання всіх курсових доз протитуберкульозної терапії.

Розроблена математична модель на основі початкових показників вмісту сироваткового неоптерину, серомукоїдів та кількості лімфоцитів у крові, дає можливість прогнозування ефективності лікування у інтенсивній фазі протитуберкульозної терапії та проведення своєчасної корекції її режиму. Апробація моделі показала високу точність прогнозування ( $>80\%$ ) як для позитивного, так і для подовженого або негативного ефекту лікування у інтенсивній фазі протитуберкульозної терапії, що дає можливість рекомендувати її використання у практичній діяльності лікаря-фтизіатра.

Результати роботи впроваджено в практичну роботу у Волинському обласному територіальному медичному протитуберкульозному об'єднанні (м. Луцьк), Тернопільському обласному протитуберкульозному диспансері (м. Тернопіль), Чернівецькому обласному протитуберкульозному диспансері (м. Чернівці), КУ «Сєверодонецька міська багатопрофільна лікарня», протитуберкульозне відділення КВПВ № 1 (м. Сєверодонецьк), КЗОЗ «Обласна туберкульозна лікарня № 1» (м. Харків), Обласний протитуберкульозний диспансер № 3 (м. Зміїв). Матеріали дисертаційної роботи широко представлені в доповідях та обговорювалися на вітчизняних та міжнародних наукових майданчиках.

## **Зміст та побудова дисертації**

Матеріали дисертаційної роботи викладені на 170 сторінках друкованого тексту, містять 18 таблиць, 11 рисунків, складаються із вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів, що були застосовані у дослідженні, 5-ти розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку літератури.

Розділи дисертаційної роботи Говардовської О. О. за сутністю, обсягом, використаними аналітичними методами, обґрунтуванням результатів, висновками і практичними рекомендаціями, відповідають завданням та відображають науково-практичне значення вказаного дослідження.

У розділі “Вступ” представлений аналіз актуальності теми, мета та завдання дослідження, об’єкт та предмет дослідження, наукова новизна і практична значущість роботи, впровадження її у заклади охорони здоров’я, особистий внесок здобувача, список публікацій дисертантки за темою дисертаційної роботи.

Перший розділ - “Огляд літератури” містить три підрозділи. Перший з яких у повній мірі розкриває сучасні знання та тенденції з питання поширеності та ефективності лікування хворих на моно- та полірезистентний ТБ легень. У наступних підрозділах докладно висвітлено механізми формування та клінічну цінність сучасних імунологічних та біохімічних біомаркерів, особливо неоптеріну.

Другий розділ представляє матеріали та методи, що були використані у даному дослідженні, описує дизайн дослідження, критерії включення та виключення пацієнтів, клінічну характеристику груп, додаткові та стандартні методики, які були використані у дослідженні та дозволили отримати достовірні результати та вирішити поставлені завдання. Використані методи дослідження є сучасними та адекватними та відповідають поставленим завданням.

Наступний розділ присвячений аналізу статистичних даних Харківської області та має назву “Аналіз діагностики моно- та полірезистентного туберкульозу”. Розділ присвячений аналізу частоти діагностики моно- та полірезистентного ТБ, його структурі, а також динамічним змінам за останні

роки, він розкриває локальну проблему ТБ з моно- та полірезистентністю збудника до ізоніазиду. Авторкою вказано, що у Харківській області виявляється значний приріст таких випадків, особливо за рахунок первинної резистентності + 144,4 % (2012-2017 рр.).

У четвертому розділі продемонстроване дослідження ефективності лікування хворих на моно- та полірезистентний ТБ. Розділ “Аналіз факторів неефективного лікування хворих на моно- та полірезистентний туберкульоз” представляє результати ретроспективного аналізу медичної документації пацієнтів з моно- та полірезистентним ТБ. Встановлено, що основними факторами неефективного лікування таких хворих є побічні реакції на протитуберкульозні препарати, полірезистентність мікобактерії туберкульозу, використання неповноцінної схеми лікування з використанням лише протитуберкульозних препаратів I ряду, довгий термін призначення індивідуальної схеми лікування.

У п'ятому розділі представлені результати проспективного фрагменту дослідження. Розділ “Вміст сироваткового неоптерину та біомаркерів запалення на початковому етапі лікування хворих на туберкульоз легень” надає аргументацію для використання сироваткового неоптерину, як специфічного біомаркеру ТБ процесу. Така можливість об'єктивно впливає з його достовірного підвищення у порівнянні з реферативними значеннями показника, а також виявленими взаємозв'язками з масивністю бактеріовиділення визначеного бактеріоскопічним методом та з поширеністю специфічного процесу виявленого радіологічними методами.

У шостому розділі - “Динаміка вмісту неоптерину та біомаркерів запалення у хворих на туберкульоз з різною ефективністю лікування”, демонструється клінічне значення неоптерину та біомаркерів запалення у моніторингу ефективності лікування хворих на ТБ. Виявлено, що при позитивному ефекті терапії через 2 місяці відбувається зниження неоптерину та біомаркерів запалення, окрім церулоплазміну. У хворих з уповільненим ефектом на терапію, коли після 2 місяців терапії зберігається бактеріовиділення та спостерігається негативна або в'яла рентгенологічна динаміка, показники

запалення та напруги клітинного імунітету залишаються стабільними, на відміну від достовірного зниження при позитивному ефекті. У хворих з негативним результатом лікування у інтенсивній фазі відзначається стабільне підвищення неоптеріну та біомаркерів запалення.

У цьому розділі представлено обґрунтування та результати апробації розробленої математичної моделі прогнозування ефективності лікування. Розділ “Прогнозування ефективності лікування туберкульозу легень” включає в себе розрахунок найбільш об’єктивних показників, розрахунок їх порогових значень та приклади використання моделі. Потрібно відзначити, що результати апробації вказують на високу прогностичну цінність моделі, з похибкою у 20 %, як для позитивного, так і для негативного результатів лікування.

Розділ “Аналіз і узагальнення результатів дослідження” представлений на 17 друкованих сторінках, в яких обґрунтовані та сформульовані основні положення та підсумки проведеної роботи. Літературні джерела обрані для аналізу та обговорення отриманих даних відповідають сучасним критеріям та є прийнятними.

У розділі “Висновки” представлено 5 висновків, які повністю випливають із матеріалів та відповідають поставленим завданням дисертаційної роботи.

Практичні рекомендації представляють собою шляхи оптимізації моніторингу та прогнозування ефективності лікування хворих на моно- та полірезистентний ТБ, описані конкретно та лаконічно, сформульовані доступно для використання у рутинній діяльності лікаря-фтизіатра.

Список використаної літератури оформлений за стандартними вимогами, викладений на 21 сторінці, включає 171 найменування (129 іноземні).

### **Ступінь обґрунтованості та достовірності положень, висновків і рекомендацій сформульованих у дисертації**

Дисертаційна робота виконана на сучасному науково-методичному рівні й ґрунтується на достатній кількості клінічного матеріалу. Методи дослідження сучасні, інформативні і адекватні поставленим меті і завданням. Ілюстрації і таблиці доречні і вдало доповнюють текст, покращуючи його сприйняття.

Статистична обробка даних проходила з використанням програмного забезпечення Microsoft Excel 2016 (ліцензія № 00201-10554-16848-AA351), усі обчислення здійснювали засобами Statsoft Statistica 8.0. (ліцензія № STA862D175437Q). Оскільки розподіл параметрів відрізнявся від нормального був використаний непараметричний критерій Манна-Уїтні, при цьому значущі відмінності вважалися такими при рівні  $p < 0,05$ . Коефіцієнти кореляції R Спірмана та  $r$  Пірсона розраховували для встановлення існування функціональних зв'язків між параметрами, зі статистичною значущістю при  $p < 0,05$ . Для утворення математичної моделі прогнозування ефективності лікування у інтенсивній фазі протитуберкульозної терапії застосовувався непараметричний критерій  $\chi^2$  Пірсона, який дозволив врахувати нелінійні ефекти та виділити інформативні показники для класифікації груп. На наступному етапі для класифікації пацієнтів по групах використовувався кореспондентський аналіз.

Первинна документація оформлена згідно з вимогами й повністю підтверджує всі етапи виконаної роботи.

### **Повнота викладу матеріалів в опублікованих працях і в авторефераті**

За темою дисертації опубліковано 32 наукові праці, з яких: 10 статей у фахових виданнях, рекомендованих МОН України та внесених до міжнародних науково-метричних баз (Google Scholar, Science Index, CrossRef, ResearchBib, Scientific Indexing Services, International Innovative Journal Impact Factor, UlrichsWeb, Index Copernikus), а також 22 публікації в матеріалах вітчизняних та міжнародних науково-практичних конференцій, конгресів, симпозіумів.

Основні результати дисертаційної роботи доповідались та обговорювались на таких наукових заходах: науково-практичній конференції «Втілення ідей М. М. Соловйова в збереження популяційного здоров'я нації» (м. Харків, 2016 р.); науково-практичній конференції «Інфекційний контроль та актуальні проблеми інфекцій, пов'язаних з наданням медичної допомоги» (м. Харків, 2016 р.); міжнародній науково-практичній конференції «Annual Young Medical Scientists'

Conference 2016» (м. Київ, 2016 р.); міжрегіональній науково-практичній конференції з міжнародною участю «Проблеми діагностики та лікування захворювань органів дихання та їх коморбідності – реалії сьогодення» (м. Чернівці, 2016 р.); Міжнародній конференції молодих вчених «PHOENIX 2017» (м. Мангалур, Індія, 2017 р.); V міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини» (м. Суми, 2017 р.); V науковому симпозиумі з міжнародною участю «Імунопатологія при захворюваннях органів дихання та травлення» (м. Тернопіль, 2017 р.); Ювілейній науково-практичній конференції, присвяченій 95-річчю від дня заснування кафедри фтизіопульмонології ОНМедУ (м. Одеса, 2017 р.); II міжнародному Конгресі USERN (м. Харків, 2017 р.); II Міжнародній науково-практичній конференції «Ліки – людині. Сучасні проблеми фармакотерапії і призначення лікарських засобів» (м. Харків, 2018 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Реалії, пріоритети та перспективи внутрішньої медицини» (м. Харків, 2018 р.); 14-ому Варшавському міжнародному конгресі молодих вчених (14-th Warsaw International Medical Congress for young scientists) (м. Варшава, Польща, 2018 р.); Мечниковських читаннях – 2018 «Актуальні проблеми парентеральних інфекцій» (м. Харків, 2018 р.), міжнародному конгресі Європейського респіраторного товариства (м. Париж, Франція 2018 р.).

Всі розділи дисертаційної роботи у повній мірі відображені у авторефераті та друкованих роботах.

**Особистий внесок здобувача в одержання наукових результатів, що  
вносяться на захист**

Здобувачем самостійно визначено напрямок і обґрунтовано методи дослідження, сформульовано мету та завдання дослідження. Здійснено визначення контингенту груп, що аналізувалися, проведено та організовано клінічне та інструментальне обстеження хворих, аналіз, узагальнення та статистична обробка отриманих результатів. Сумісно з науковим керівником підготовлені наукові дані до публікацій та оприлюднення їх на наукових

форумах різних рівнів. Здобувач самостійно написала усі розділи дисертації, сформулювала та узгодила із науковим керівником висновки й практичні рекомендації.

### **Недоліки дисертації та автореферату щодо їх змісту і оформлення.**

Позитивно оцінюючи дисертаційну роботу Говардовської О. О., необхідно відзначити наявність незначних стилістичних та граматичних помилок, не розшифрованих термінологічних скорочень, були неузгодженості в назві роботи, визначеності стадій апоптозу, в оформленні таблиць, в компактності викладення матеріалу, що виходив за рамки завдань дослідження, що було враховано на період апробації роботи.

У процесі рецензування виникли наступні дискусійні питання:

1) Яка була прихильність до лікування у хворих включених у проспективний фрагмент дослідження?

2) Яке додаткове фінансове навантаження припадає на хворого на ТБ або заклад охорони здоров'я, що надає йому лікування, при використанні математичної формули прогнозування ефективності лікування запропонованої Вами?

3) На скільки протитуберкульозні заклади забезпечені використанням запропонованої методики оптимізації ефективного лікування хворих з моно- та полірезистентним туберкульозом легень?

Виявлені зауваження та вказані дискусійні питання суттєво не впливають на загальну позитивну оцінку роботи і не зменшують її теоретичного значення та науково-практичної цінності.

### **Рекомендації щодо використання результатів дисертації у практиці.**

Результати дисертаційної роботи можуть бути використані в практичній діяльності лікувальних установ різних рівнів з метою оптимізації моніторингу та прогнозування ефективності лікування хворих на моно- та полірезистентний туберкульоз легень. Матеріали дисертаційної роботи можуть бути використані

у процесі навчання студентів медичних факультетів та лікарів-інтернів на кафедрах фтизіатрії та пульмонології.

### **Відповідність дисертації встановленим вимогам**

Дисертаційна робота Говардовської О. О., «Оцінка динаміки рівнів неоптерину та біомаркерів запалення в моніторингу та прогнозуванні ефективності лікування хворих на моно- та полірезистентний туберкульоз легень», що виконана під керівництвом доктора медичних наук, професора Шевченко О. С., є завершеною науково-дослідною роботою, яка наводить шляхи вирішення актуальної задачі фтизіатрії – оптимізації моніторингу та прогнозування ефективності лікування хворих на моно- і полірезистентний туберкульоз легень на підставі вивчення динаміки рівнів сироваткового неоптерину та біомаркерів запалення.

За актуальністю теми, методичним рівнем, науковою новизною та практичним значенням одержаних результатів дисертаційна робота Говардовської О. О. відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів» постанови Кабінету Міністрів України №567 від 24.07. 2013 р.

### **Спеціальність, якій відповідає дисертація**

Дисертація Говардовської О. О. на тему «Оцінка динаміки рівнів неоптерину та біомаркерів запалення в моніторингу та прогнозуванні ефективності лікування хворих на моно- та полірезистентний туберкульоз легень» відповідає спеціальності 14.01.26 – фтизіатрія.

### **Відповідність дисертації профілеві спеціалізованої вченої ради**

Дисертація Говардовської О. О. за спеціальністю та рівнем наукового ступеня, на який претендує здобувач, відповідає профілеві спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01.

## Висновок

Дисертаційна робота Говардовської Ольги Олександрівни «Оцінка динаміки рівнів неоптерину та біомаркерів запалення в моніторингу та прогнозуванні ефективності лікування хворих на моно- та полірезистентний туберкульоз легень», що виконана під керівництвом д.мед.н., професора, Шевченко О.С. є завершеною науково-дослідницькою роботою, яка вирішує актуальну і важливу задачу для фтизіатрії підвищення ефективності лікування хворих з моно- та полірезистентним туберкульозом легень шляхом оптимізації моніторингу та прогнозування ефективності лікування на підставі вивчення динаміки рівнів сироваткового неоптерину та біомаркерів запалення.

Результати дисертації мають суттєве науково-практичне значення.

Основні результати досліджень належно апробовані, відображені в друкованих працях, кількість публікацій та їх зміст відповідає вимогам МОН України.

Дисертація відповідає спеціальності 14.01.26 фтизіатрія та профілю спеціалізованої вченої ради Д 26.552.01. Дисертаційна робота подається до захисту вперше.

За актуальністю теми, науковою новизною, обґрунтуванням результатів дослідження, теоретичним та практичним значенням дисертаційна робота відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів» постанови Кабінету Міністрів України №567 від 24.07. 2013 р., а її автор заслуговує на присудження наукового ступеня кандидат медичних наук.

Офіційний опонент:

завідувач кафедри інфекційних хвороб, фтизіатрії та пульмонології

Приватного вищого навчального закладу «Київський медичний університет»,

доктор медичних наук, професор



A handwritten signature in blue ink, which appears to be "В. П. Мельник".

Мельник В. П.