

Большакова С.Е., Гомелля М.В., Байрова Т.А., Бердина О.Н., Бугун О.В., Михалевич И.М., Рычкова Л.В.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПРОТРОМБОТИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ У ПОДРОСТКОВ С ЭССЕНЦИАЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»
(664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16, Россия)

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются важнейшей причиной смертности во всем мире. Наиболее распространённым ССЗ является эссенциальная артериальная гипертензия (ЭАГ), рост заболеваемости которой отмечается среди детей, особенно среди подростков. Исследования по изучению нарушений в системе гемостаза у больных с ЭАГ свидетельствуют о возможности формирования протромботических изменений (ПТИ). Однако проблема ранней диагностики ПТИ у подростков с ЭАГ является на сегодняшний день актуальной и требующей внимания педиатров. Цель исследования – разработать прогностические критерии риска возникновения ПТИ у подростков с ЭАГ для своевременного проведения профилактических мероприятий и предупреждения развития тромботических осложнений. Обследовано 37 подростков с ЭАГ и ПТИ и 60 – с ЭАГ, в возрасте 14–17 лет, проживающих на территории Восточной Сибири, у которых изучали особенности генеалогического анамнеза, показатели суточного мониторирования уровня артериального давления (СМАД), коагуляционные нарушения системы гемостаза и структуру полиморфизмов генов предрасположенности к тромбозам по данным клинико-анамнестического, функционального и лабораторного исследований. Контрольную выборку составили здоровые подростки, сопоставимые по полу и возрасту с пациентами клинических групп. В результате проведённого исследования создана модель прогнозирования риска развития ПТИ, позволяющая с точностью 86,18 % выявлять тромботический риск в подростковом возрасте у лиц с ЭАГ по определённым признакам (полиморфизм C677T гена MTHFR, полиморфизм A66G гена MTRR, ДАДд, САДн, ИВ гипертензии САДд,отягощённый тромботический генеалогический анамнез, раннее наступление тромбозов, ИО тромботического анамнеза) и своевременно начать проведение профилактических мероприятий с целью снижения частоты тромботических осложнений ЭАГ и смертности больных.

Ключевые слова: подростки, гены, эссенциальная артериальная гипертензия, протромботические изменения, тромбоз

PREDICTING THE RISK OF PROTHROMBOTIC CHANGES IN ADOLESCENTS WITH ESSENTIAL HYPERTENSION

Bolshakova S.E., Gomellya M.V., Bairova T.A., Berdina O.N., Bugun O.V., Mikhalevich I.M., Rychkova L.V.

Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems
(664003, Irkutsk, ul. Timiryazeva, 16, Russian Federation)

Today, the problem of early diagnosis of hematological changes predisposing to the development of thrombotic complications in patients with essential hypertension (EH) is an urgent problem that requires close attention not only of physicians, but also of pediatricians. The aim of the study was the development of prognostic criteria for risk of prothrombotic changes (PC) in adolescents with EH, timely preventive measures and prevention of thrombotic complications. Sixty adolescents with EH without PC and 37 adolescents with EH and PC were examined. We used the following methods: clinical anamnestic (including genealogy), functional and ultrasound, laboratory, mathematical and statistical. To create a mathematical model of forecasting, discriminant analysis was used, with the help of which from the 59 proposed predictors the algorithm selected 8 most informative features: the C777T polymorphism of the 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene, the A66G gene of the methionine synthase reductase gene, the daily diastolic blood pressure level, the level of the nocturnal systolic arterial pressure-time index of hypertension, systolic blood pressure during the day, weighed down by thrombotic genealogically history, early onset of thrombosis, burdened thrombotic genealogical history. Our method for predicting the risk of developing PC allows to place adolescents with EH having an increased risk of developing these coagulation shifts in a separate group, to identify thrombotic risk in adolescence and, if necessary, to initiate preventive measures in time to reduce the incidence of thrombotic complications of EH and mortality of patients.

Key words: adolescents, genes, essential hypertension, prothrombotic changes, thrombosis

ВВЕДЕНИЕ

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) остаются важнейшей причиной смертности во всем мире [8]. В 2012 г. от ССЗ умерли 17,5 млн человек, что составило 31 % всех случаев смерти в мире. Из этого числа 7,4 млн человек умерли от ишемической болезни сердца и 6,7 млн человек – в результате инсульта. По оценкам ВОЗ, к 2030 г. от ССЗ умрёт около 23,3 млн человек – главным образом, от болезней сердца и

инсульта, которые, по прогнозам, останутся единственными основными причинами смерти [1].

Наиболее распространённым ССЗ является эссенциальная артериальная гипертензия (ЭАГ), рост заболеваемости которой отмечается среди детей, особенно среди подростков [3]. Осложнения данной патологии, в том числе со стороны системы гемостаза, все чаще регистрируются не только у людей старшего возраста, но и у молодых и даже у подростков [4, 9, 12].

Существует большое количество работ, посвящённых изучению различных изменений и маркеров, ассоциированных с развитием ЭАГ и её осложнений [2, 5, 7, 10, 11]. Тем не менее, на сегодняшний день чётко не определены факторы, играющие роль в возникновении протромботических изменений (ПТИ) у подростков с ЭАГ, предшествующих тромбозу. Кроме того, в литературе не встречаются работы, посвящённые прогнозированию риска развития ПТИ у подростков с ЭАГ. Поэтому данная проблема на сегодняшний день является достаточно актуальной и требующей дальнейшего изучения.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Разработать прогностические критерии риска возникновения ПТИ у подростков с ЭАГ для своевременного проведения профилактических мероприятий и предупреждения развития тромботических осложнений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе клиники ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (г. Иркутск) в период с 2009 по 2012 гг. проведено обследование 97 подростков (14–17 лет): 60 подростков с ЭАГ, не имеющие ПТИ (71,7 % мальчиков и 28,3 % девочек), и 37 подростков с ЭАГ, имеющие ПТИ (67,6 % мальчиков и 32,4 % девочек). Группы исследования значительно не различались по возрасту и полу. Размер выборки предварительно не рассчитывался. Исследование было выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики (Good Clinical Practice) и принципами Хельсинкской декларации. Получение письменного информированного согласия на участие в проводимом исследовании являлось обязательной процедурой до включения подростка в одну из групп наблюдения. Протокол исследования был одобрен Комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека».

Диагноз ЭАГ установлен на основании клинико-инструментальных критериев в соответствии с современной классификацией, разработанной экспертной группой Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2003) и Ассоциацией детских кардиологов России (2003).

Критериями исключения из исследования являлись: наличие симптоматической (вторичной) формы артериальной гипертензии; наличие «гипертонии белого халата»; наличие вегетососудистой дистонии по гипертензивному типу; неславянская этническая группа и подростки от смешанных браков; приём лекарственных препаратов. Группу контроля составляли подростки, у которых на момент осмотра не было отмечено острых и хронических заболеваний, которые в двух предыдущих поколениях не имели родственников с артериальной гипертензией и неславянской этнической группы, не предъявляли жалоб на повышение уровня артериального давления (АД), и показатели АД у которых при многократном измерении и по данным суточного мониторинга не превышали 89-го перцентиля

кривой распределения АД для соответствующего возраста, пола и роста.

В ходе проведённого исследования применялись следующие методы: клинико-anamnestический, в том числе генеалогический; функциональные и ультразвуковые; лабораторные; математико-статистические. Особое внимание при сборе анамнеза жизни уделялось наличию тромботического анамнеза в семье с уточнением линии родства. Для количественной оценки отягощённости генеалогического тромботического анамнеза рассчитывали индекс отягощённости (ИО), определяемый отношением общего количества эпизодов тромбоза у кровных родственников пробанда, о которых есть сведения (А), к общему числу всех родственников (Б), исключая пробанда ($ИО = А / Б$). При значении $ИО = 0-0,2$ степень отягощённости анамнеза считали низкой, при $ИО = 0,3-0,5$ – умеренной, при $ИО = 0,6-0,8$ – выраженной, при $ИО = 0,9$ и выше – высокой. Оценка функционального состояния сердечно-сосудистой системы включала электрокардиографию в 12 стандартных отведениях (аппарат FCP-4101U Fukuda Denshi, Япония) доплерэхокардиографию (аппарат Aloka SSD 1400), суточное мониторирование уровня АД (СМАД) в течение 24 часов (аппарат Oscar 2 для системы OXFORD Medilog Prima). Лабораторные методы исследования: оценка показателей коагуляционного гемостаза на автоматическом коагулометре STA-R Evolution (Roche Diagnostics, Швейцария) с наборами реагентов фирмы Roche (Швейцария) (активированное парциальное тромбoplastиновое время, протромбиновое время в % по Квику, тромбиновое время, концентрация фибриногена, уровень растворимых фибрин-мономерных комплексов); определение полиморфизмов генов предрасположенности к тромбозам методом полимеразной цепной реакции с последующим изучением полиморфизма длин рестрикционных фрагментов с использованием комплектов реагентов «SNP-экспресс» фирмы «Литех» (Россия) по протоколу производителя. Статистическая обработка данных проводилась на персональном компьютере с помощью электронных таблиц Excel и пакета прикладных программ Biostat и STATISTICA 6.0 (StatSoft Inc., США). Разработку математической модели индивидуального прогнозирования риска проводили на кафедре информатики ИГМАПО (заведующий кафедрой к.г.-м.н., доцент Михалевич И.М.) с помощью дискриминантного анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Все подростки с ЭАГ, включённые в исследование, имели определённый набор признаков, полученных в результате проведённого обследования, которые, по нашим данным и данным литературы, могут выступать в качестве факторов риска (ФР) развития ПТИ. Исходно нами был рассмотрен набор из 59 признаков, объединённых в несколько групп: клинико-anamnestические данные (тромботический генеалогический анамнез, акушерский анамнез матерей подростков, данные о течении антенатального, интранатального и неонатального периодов, сопутствующие заболева-

ния), данные функционального обследования (параметры СМАД), данные молекулярно-генетического обследования пациентов.

Для создания математической модели прогнозирования был применён многомерный метод статистического анализа – дискриминантный анализ. Это один из методов решения так называемой задачи классификации – задачи отнесения изучаемого объекта (пациента) к одной из групп на основе измерения у него некоторого числа признаков, а также определение «веса» каждой дискриминантной переменной для разделения объектов на классы. При использовании данного метода алгоритм выбирает такие признаки, значения которых наиболее близки у объектов исследования одной группы и наиболее различны у объектов исследования из разных групп. В итоге выявляются и включаются в модель наиболее информативные признаки [6].

Исходные данные были следующие: $n = 97$, $m = 59$, где n – количество подростков, принявших участие в исследовании; m – количество признаков.

При сравнении групп с помощью дискриминантного анализа из 59 предложенных предикторов алгоритм отобрал 8 наиболее информативных признаков, для которых уровень значимости по F-критерию $p < 0,100$ (табл. 1).

Мера Махаланобиса, с помощью которой оценивается сумма квадратов расстояния между значениями канонических величин у обследованных подростков, равна 5,19 ($p < 0,0001$), что характеризует статистически значимое различие между группами подростков. Суммарный показатель правильной классификации в группе подростков с ЭАГ и ПТИ составил 76,00 %, в группе подростков с ЭАГ без ПТИ – 96,36 %, средний – 86,18 %, что является высоким значением дифференциации групп.

Вклад каждого признака в различие был следующим: полиморфизм С677Т гена МТНFR – 13,52 %; полиморфизм А66G гена МТRR – 8,45 %; ДАДд – 11,80 %; САДн – 9,83 %; ИВ гипертензии САДд – 11,06 %; отягощённый тромботический генеалогический анамнез

– 9,98 %; раннее наступление тромбозов – 13,68 %; ИО тромботического анамнеза – 11,68 %.

Для определения принадлежности объекта (пациента) к определенной группе необходимо рассчитать значения F по формулам:

$$F_1 = -0,59 - 0,42 \times x_1 + 0,21 \times x_2 - 0,30 \times x_3 + 0,29 \times x_4 - 0,42 \times x_5 + 0,28 \times x_6 - 0,34 \times x_7 - 0,42 \times x_8,$$

$$F_2 = -2,44 + 1,01 \times x_1 - 0,69 \times x_2 + 0,95 \times x_3 - 0,76 \times x_4 + 0,75 \times x_5 - 0,77 \times x_6 + 1,11 \times x_7 + 0,82 \times x_8,$$

где x_1 – полиморфизм С677Т гена МТНFR; x_2 – полиморфизм А66G гена МТRR; x_3 – ДАДд; x_4 – САДн; x_5 – ИВ гипертензии САДд; x_6 – отягощённый тромботический генеалогический анамнез; x_7 – раннее наступление тромбозов; x_8 – ИО тромботического анамнеза. Значения x_1 – x_8 стандартизированы.

При этом при $F_1 > F_2$ делается благоприятный прогноз и вероятность развития ПТИ подростков с ЭАГ считается низкой, а при $F_2 > F_1$ делается неблагоприятный прогноз и вероятность развития ПТИ подростков с ЭАГ считается высокой.

Математическая модель, полученная в ходе применения дискриминантного анализа, требует дальнейшей проверки на работоспособность (валидизация модели). Процедура проверки заключается в применении уравнений к новым объектам исследования, не включённым ранее в исследование (экзаменующая группа), с целью оценки ее эффективности и устойчивости результатов распознавания.

В нашей работе экзаменующую группу составили 14 подростков. На данной группе применили описанные выше дискриминантные уравнения. Среди подростков из группы с ЭАГ и ПТИ в 6 (75,0 %) случаях развитие изменений в системе гемостаза было предсказано верно, у 2 (25,0 %) – неверно. У всех подростков из группы с ЭАГ без ПТИ прогноз оказался верным.

ВЫВОДЫ

1. Предложенные математико-статистические построения с точностью 86,18 % дают возможность

Таблица 1

Признаки, используемые для дискриминантного анализа

$n = 97$	Wilks' Lambda: ,47271 approx. F (8,71) = 9,8996 $p < 0,00001$					
	Wilks'	Частичные	F-remove	p-level	Toler.	1-Toler.
С677Т	0,557114	0,848505	12,67655	0,000666	0,843675	0,156325
А66G	0,510499	0,925984	5,67516	0,019888	0,883839	0,116161
ДАДд	0,522945	0,903945	7,54456	0,007622	0,670612	0,329388
САДн	0,508478	0,929666	5,37153	0,023355	0,633020	0,366980
ИВ САДд	0,513296	0,920939	6,09521	0,015963	0,690371	0,309629
Отягощённый тромботический анамнез	0,484779	0,975112	1,81216	0,182532	0,229941	0,770058
Раннее наступление тромбозов	0,529788	0,892271	8,57224	0,004584	0,533750	0,466250
ИО	0,489867	0,964985	2,57631	0,112914	0,256084	0,743916

Примечание. С677Т – полиморфизм С677Т гена МТНFR, полиморфизм А66G гена МТRR; ДАДд – диастолическое артериальное давление среднедневное; САДн – систолическое артериальное давление средненочное; ИВ САДд – индекс времени гипертензии систолического артериального давления днём.

спрогнозировать развитие ПТИ у подростков с ЭАГ по определённым признакам (полиморфизм С677Т гена МТНFR, полиморфизм А66G гена МТRR, ДАДд, САДн, ИВ гипертензии САДд, отягощенный тромботический генеалогический анамнез, раннее наступление тромбозов, ИО тромботического анамнеза).

2. Разработанный метод прогнозирования риска возникновения ПТИ позволяет выделить группу подростков с ЭАГ, имеющих повышенный тромбогенный риск, и своевременно начать проведение профилактических мероприятий с целью снижения частоты тромботических осложнений ЭАГ и смертности больных.

Авторы данной статьи сообщают об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА REFERENCES

1. ВОЗ. Сердечно-сосудистые заболевания. Информационный бюллетень № 317. – 2015 г. – Режим доступа: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/> (дата обращения: 7.04.2017).

WHO. (2015). Cardiovascular diseases. Fact sheet № 317 [Serdechno-sosudistyе zabolevaniya. Informatcionnyу byulleten' № 317]. – Available at: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/ru/> (date of access 7.04.2017)

2. Долгих В.В., Большакова С.Е., Филиппов Е.С., Гомелля М.В. Изменчивость генов фолатного цикла детей с эссенциальной артериальной гипертензией // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2012. – № 2-2 (84). – С. 26–29.

Dolgikh VV, Bolshakova SE, Filippov ES, Gomellya MV. (2012). Variability of folate cycle genes in children with essential hypertension [Izmenchivost' genov folatnogo tsiklau detey s essentsial'noy arterial'noy gipertenziey]. Bulletin' Vostочно-Sibirskogo nauchnogo centra, (2-2), 26-29.

3. Долгих В.В., Леонтьева И.В., Рычкова Л.В., Погодина А.В., Мандзяк Т.В., Бугун О.В., Поляков В.М. Алгоритмы диагностики и лечения, принципы профилактики артериальной гипертензии у подростков. – Иркутск: ООО «Аспринт», 2008. – 26 с.

Dolgikh VV, Leontyeva IV, Rychkova LV, Pogodina AV, Mandzyak TV, Bugun OV, Polyakov VM. (2008). Algorithms for diagnosis and treatment, principles of prevention of arterial hypertension in adolescents [Algoritmy diagnostiki i lecheniya, printsipy profilaktiki arterial'noy gipertenzii u podrostkov]. Irkutsk, 26 p.

4. Житникова Л.М. Ацетилсалициловая кислота в профилактике и лечении сердечно-сосудистых заболеваний: клинические рекомендации для практикующих врачей // Русский медицинский журнал. – 2012. – № 14. – С. 708–714.

Zhitnikova LM. (2012). Acetylsalicylic acid in the prevention and treatment of cardiovascular diseases: clinical recommendations for practicing doctors [Atsetil-salitsilovaya kislota v profilaktike i lechenii serdechno-sosudistykh zabolevaniy: klinicheskie rekomendatsii dlya praktikuyushchikh vrachey]. *Russkiy meditsinskiy zhurnal*, (14), 708-714.

5. Колесникова Л.И., Долгих В.В., Поляков В.М., Рычкова Л.В. Проблемы психосоматической патологии детского возраста. – Новосибирск: Наука, 2005. – 221 с.

Kolesnikova LI, Dolgikh VV, Polyakov VM, Rychkova LV. (2005). Problems of psychosomatic pathology of childhood [Problemy psikhosomaticheskoy patologii detskogo vozrasta]. Novosibirsk, 221 p.

6. Михалевич И.М., Алферова М.А., Рожкова Н.Ю. Основы прикладной статистики: учебное пособие. – Иркутск: РИО ИГИУВа, 2008. – 71 с.

Mikhalevich IM, Alferova MA, Rozhkova NY. (2008). Basic concepts of applied statistics: textbook [Osnovy prikladnoy statistiki: uchebnoe posobie]. Irkutsk, 71 p.

7. Погодина А.В., Долгих В.В., Рычкова Л.В. Мочевая кислота и факторы кардиометаболического риска при артериальной гипертензии у подростков // Кардиология. – 2014. – Т. 54, № 7. – С. 36–42.

Pogodina AV, Dolgikh VV, Rychkova LV. (2014). Uric acid and cardiometabolic risk factors for hypertension in adolescents [Mochevaya kislota i faktory kardiometabolicheskogo riska pri arterial'noy gipertenzii u podrostkov]. *Kardiologiya*, 54 (7), 36-42.

8. Gaeta M, Campanella F, Gentile L, Schifino GM, Capasso L, Bandera F, Banfi G, Arpesella M, Ricci C. (2017). European cardiovascular mortality over the last three decades: evaluation of time trends, forecasts for 2016. *Ann Ig, May-Jun.*, 29 (3), 206-217.

9. Isordia-Salas I, Mendoza-Valdez AL, Almeida-Gutiérrez E, Borrayo-Sánchez G. (2010). Genetic factors of the hemostatic system in young patients with myocardial infarction. *Cir.*, 78 (1), 93-97.

10. Kunnas T, Solakivi T, Määttä K, Nikkari ST. (2016). Glucuronic acid epimerase (GLCE) variant rs3865014 (A>G) is associated with BMI, blood hemoglobin, hypertension, and cerebrovascular events, the TAMRISK Study. *Ann. Hum. Genet.*, 80 (6), 332-335.

11. Ozturk MT, Ebinç FA, Okyay GU, Kutlugün AA. (2017). Epicardial adiposity is associated with microalbuminuria in patients with essential hypertension. *Acta Cardiol. Sin.*, 33 (1), 74-80.

12. Sepúlveda C, Palomo I, Fuentes E. (2017). Antiplatelet activity of drugs used in hypertension, dyslipidemia and diabetes: Additional benefit in cardiovascular diseases prevention. *Vascul. Pharmacol.*, 1537-1891 (16), 30288-30289.

Сведения об авторах Information about authors

Большакова Светлана Евгеньевна – кандидат медицинских наук, научный сотрудник лаборатории педиатрии и нейрофизиологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16; e-mail: sebol@bk.ru)

Bolshakova Svetlana Evgenyevna – Candidate of Medical Sciences, Research Officer at the Laboratory of Pediatrics and Neurophysiology of Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (664003, Irkutsk, ul. Timiryazeva, 16; e-mail: sebol@bk.ru)

Гомелля Марина Владимировна – доктор медицинских наук, доцент, научный сотрудник лаборатории педиатрии и кардиоваскулярной патологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (тел. (3952) 20-73-67; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Gomellya Marina Vladimirovna – Doctor of Medical Sciences, Docent, Research Officer at the Laboratory of Pediatrics and Cardiovascular Pathology of Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (tel. (3952) 20-73-67; e-mail: iphr@sbamsr.irk.ru)

Баирова Татьяна Ананьевна – доктор медицинских наук, руководитель лаборатории персонализированной медицины ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»

Bairova Tatyana Ananyevna – Doctor of Medical Sciences, Head of the Laboratory of Personalized Medicine of Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems

Бердина Ольга Николаевна – кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник лаборатории педиатрии и нейрофизиологии ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (e-mail: goodnight_84@mail.ru)

Berdina Olga Nikolaevna – Candidate of Medical Sciences, Leading Research Officer at the Laboratory of Pediatrics and Neurophysiology of Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems (e-mail: goodnight_84@mail.ru)

Бугун Ольга Витальевна – доктор медицинских наук, заместитель директора по клинической работе ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»

Bugun Olga Vitalyevna – Doctor of Medical Sciences, Deputy Director for Clinical Work of Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems

Михалевич Исай Моисеевич – кандидат геолого-минералогических наук, инженер ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»

Mikhalevich Isay Moiseevich – Candidate of Geological and Mineralogical Sciences, Engineer at Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems

Рычкова Любовь Владимировна – доктор медицинских наук, профессор РАН, директор ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека»

Rychkova Lyubov Vladimirovna – Doctor of Medical Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Director of Scientific Centre for Family Health and Human Reproduction Problems