

Севергина Л.О., Меновщикова Л.Б., Коровин И.А.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА РАЗВИТИЕ И ЛЕЧЕНИЕ ГИПОСПАДИИ

Первый Московский государственный университет им. И.М. Сеченова;
Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Severgina L.O., Menovschikova L.B., Korovin I.A.

MODERN VIEW ON THE DEVELOPMENT AND TREATMENT OF HYPOSPADIA

I. M. Sechenov First Moscow State University; N. I. Pirogov Russian National Research Medical University of the Ministry of Health of Russia

Резюме

Гипоспадия представляет собой мальформацию полового члена, при которой наблюдается неполное слияние уретеральных складок с эктопией выходного отверстия уретры; в зависимости от его расположения по классификации Barcat выделяют «переднюю», «среднюю» и «заднюю» форму гипоспадии. Основными причинами развития гипоспадии считаются генетические нарушения и гормональные сдвиги – низкий уровень тестостерона. Особенностью кровоснабжения кожи препуция при гипоспадии является неправильный, рассыпной, тип ветвления сосудов и недостаточная васкуляризация кожи препуция, что указывает на сопряженность нарушений мальформации полового члена и процесса дизангиогенеза. Степень васкуляризации дермы кожи крайней плоти, различная при трех формах гипоспадии, также существенно влияет на благоприятное течение послеоперационного периода. Как избыточное, так и слабое ее кровоснабжение способно осложнять течение послеоперационного периода, вызывая образование уретральных свищей. Наличие воспалительного компонента, стимулирующего патологический ангиогенез, рассматривается как отягчающий фактор. Достаточное кровоснабжение кожи препуция при отсутствии выраженной воспалительной реакции является важным критерием благоприятного исхода послеоперационного периода.

Ключевые слова: гипоспадия, дизангиогенез, препуций, фертильность

Abstract

Hypospadias is a malformation of the penis when incomplete fusion of ureteral folds and the ectopy of the ureteral outlet are observed; depending on its position according to Barcat there are anterior, medium and posterior forms of hypospadias. The main reasons for hypospadias development are genetic disturbances and hormonal shifts such as a low level of testosterone. Peculiarities of the prepuce skin blood supply in hypospadias are irregular and diffuse type of vascular branching and insufficient prepuce skin vascularization pointing at the conjugation of penis malformation disturbances and dysangiogenesis. The degree of vascularization of prepuce skin derma varies in three forms of hypospadias also produces a significant effect on the favourable course of the postoperative period. Both its excessive and weak blood supply can complicate the course of the postoperative period forming ureteral fistulas. An inflammatory component stimulating the pathological angiogenesis is considered as the aggravating factor. Sufficient blood supply of the prepuce skin in the lack of a pronounced inflammatory reaction is an important criterion of favourable outcome of the postoperative period.

Key words: dias, dysangiogenesis, prepuce, fertility

Гипоспадия представляет собой мальформацию полового члена, при которой наблюдается неполное слияние уретеральных складок с эктопией выходного отверстия уретры, что сопряжено с ук-

рочением и деформацией органа. Эта патология встречается достаточно редко: ей страдают от 0,3% до 4,5% новорожденных мальчиков, однако она является одной из самых распространенных анома-

лий гениталий у мужчин, кроме того, в последнее время наблюдается стойкая тенденция к увеличению частоты гипоспадии. Если в 80–90-е годы прошлого столетия частота ее развития у новорожденных мальчиков составляла 1:400–500, то в настоящее время это соотношение составляет уже 1:125–150 случаев. Таким образом, можно говорить о более чем трехкратном увеличении частоты развития этого заболевания за последние 30–40 лет [1, 3, 4, 5, 8, 10, 12].

Выраженность изменений при гипоспадии может варьировать от минимальных – незначительно-го смещения отверстия мочеиспускательного канала на головке полового члена и до тяжелой степени с тяжелой деформацией полового члена и локализацией уретры в области промежности. Отверстие уретры может открываться на вентральной поверхности полового члена, когда крайняя плоть недостаточно развита и имеет вид «колпачка» или «клапана» на дорзальной поверхности. Клинически степень гипоспадии определяется расположением выходного отверстия уретры, когда меат открывается в области головки полового члена (I степень), его ствола (II степень), в мошоночной или промежностно-мошоночной области (III степень). В настоящее время большинство клиницистов используют классификацию гипоспадии по Bagcat (1973), согласно которой локализация наружного отверстия уретры определяется после ликвидации искривления полового члена. Согласно данной классификации выделяются: «передняя» гипоспадия, включающая головчатую, венечную и передне-стволовую формы; «средняя» или средне-стволовая гипоспадия; наиболее тяжелая «задняя» гипоспадия с задне-стволовой, стволо-мошоночной, мошоночной и промежностной формами.

Следует отметить, что часто после проведения корригирующей операции по поводу ликвидации искривления полового члена положение меата становится более проксимальным, то есть происходит «сдвиг» гипоспадии к более тяжелым, задним, формам.

В настоящее время предполагается мультифакторный механизм развития данного порока развития. Среди этиологических факторов отмечаются генетические нарушения, гормональные сдвиги, прежде всего низкий уровень тестостерона, а также влияние факторов окружающей среды. Одной из ключевых причин развития гипоспадии

считается генетическая – в частности, дефекты таких генов, как BMP4 и BMP7, FGFs. BMP 4 и BMP 7, принимают участие в целом каскаде сигналов, контролирующих формирование уретры в эмбриогенезе, и играют одну из центральных ролей в этом процессе. Нормальное развитие гениталий связано с формированием уретральной эпителиальной пластинки, что контролируется эпителиально-мезенхимальными взаимодействиями, нарушение которых и приводит к гипоспадии [9]. Согласно проведенному статистическому анализу генетического статуса показано, что если в семье рождается мальчик с гипоспадией, то риск рождения второго ребенка мужского пола с этим же пороком составляет 12%, при наличии гипоспадии у двух рожденных ранее мальчиков частота ее развития у третьего ребенка составляет уже 19%. Если же гипоспадией страдали отец и один рожденный ранее ребенок, то риск рождения второго сына с тем же пороком развития возрастает уже до 26%. Гипоспадия может быть одним из проявлений большого количества генетических синдромов. В частности, это синдром телеканта-гипоспадии, включающий гипоспадию, крипторхизм, гипертеларизм, телекант, умственную отсталость, незаращение губы и неба, асимметрию черепа, врожденный порок сердца, а также и синдром Рейфенштейна, для которого характерно развитие тяжелой формы гипоспадии (промежностно-мошоночной), гипоплазию яичек, гинекомастию, отсутствие вторичных половых признаков. Гипоспадия рассматривается как одно из проявлений синдрома «недомускулинизации», который включает также гинекомастию и нарушение фертильности. Развитие данного синдрома связано с многократными повторениями фрагмента CAG AR-гена (ген андрогеновых рецепторов); так, у мальчика с тяжелой формой гипоспадии при проведении генетического анализа было выявлено 42 повторения фрагмента CAG. Кроме того, повторение этого же фрагмента связано с развитием спинальной и бульбарной мышечной атрофии, которая может сочетаться с гипоспадией [14]. В последних работах, посвященных эпидемиологии гипоспадии, внимание уделяется и этническому фактору, так, синдром общей низкой фертильности, включающий крипторхизм, рак яичек, гипоспадию, низкий уровень тестостерона, проблемы с формированием вторичных половых признаков, неполноцен-

ную сперму, чаще встречается у афроамериканцев и у испанцев [17]. Согласно данным, полученным в ходе ретроспективного анализа частоты встречаемости гипоспадии за 1910–2013 годы (архивные материалы), можно говорить о значительном превалировании этого порока развития на североамериканском континенте – в среднем 34,2 случая и в Европе – в среднем 19,9 случаев на 10 000 живорожденных мальчиков [18].

Большое значение в развитии гипоспадии придается и гормональному статусу. Формирование наружных половых органов из эмбриональных зачатков требует достаточного уровня андрогенов. Под их влиянием половой бугорок трансформируется в половой член, а половые складки – в мошонку. Влияние гормонов наиболее важно на 7–15-й неделе эмбрионального развития, когда и происходит эмбриогенез уретры. Что касается непосредственно гипоспадии, то следует отметить, что формирование мужской уретры также происходит под влиянием тестостерона после его трансформации в активный метаболит дигидротестостерон при помощи фермента 5 α -редуктазы в коже крайней плоти, который, соединяясь с андрогенными рецепторами, обеспечивает правильное формирование органов и тканей этой зоны [11]. Интенсивность метаболической трансформации тестостерона в дигидротестостерон объясняет различный уровень влияния тестостерона на разные ткани организма. Она гораздо эффективнее в коже мошонки (целевая ткань), чем в других органах. Для реализации целевого эффекта андрогенного характера необходим более низкий уровень тестостерона, чем для обеспечения общего проанаболического эффекта. Общие эффекты тестостерона оказывают влияние и на состояние васкуляризации препуция – процессы ангио- и васкулогенеза в коже крайней плоти. Увеличение их числа или высокая аффинность рецепторов тестостерона в тканях-мишенях может вызвать более высокую концентрацию гормона и соответственно его большую активность и стимуляцию, в том числе функции эндотелиальных клеток [13, 19]. Локализация и количество андрогеновых рецепторов у плодов мужского пола отличается на разных сроках эмбрионального развития. На 12–14-й неделе эти рецепторы локализируются в эпителии уретеральной площадки, сформированного уретерального желоба, а также и в стромальной ткани вокруг эпителия. На более поздних

сроках (16–20 недель беременности) плотность андрогеновых рецепторов повышается в эпителии формирующейся уретры и становится ниже в стромальной ткани. Кроме непосредственного действия тестостерона на кожу препуция как целевую андроген-зависимую ткань, количество сосудов в дерме кожи крайней плоти может определяться и количеством и сродством рецепторов к тестостерону. Таким образом, более ранний срок гестации является ключевым для корректной закладки половых органов, поскольку развитие как стромальных сосудов, так и кавернозных тел происходит под патронажем тестостерона. Подтверждением этой концепции служит синдром тестикулярной феминизации, так называемая неполная его форма, когда имеет место мутация гена андрогеновых рецепторов или AR-ген (q1-12). В этом случае пениальная или мошоночная гипоспадия сочетается с недоразвитием кавернозных тел полового члена. В данном случае речь идет о комбинации структурных нарушений пениса и сосудистой мальформации, что указывает на сопряженность данных патологических состояний в процессе эмбриогенеза. Вообще абсолютный или относительный дефицит андрогенов и/или их рецепторов приводит к незавершенному формированию уретры; одной из основных причин развития гипоспадии является нарушение синтеза тестостерона – этот феномен назван синдромом тестикулярного дизгенеза (СТГ).

Формирование половых органов происходит в первой половине эмбрионального развития плода. Уже на 4–5-й неделе развития плода в области первичной почки появляется гребневидное утолщение – половой валик (будущие гонады). Затем из области первичного появления (краниальная зона зародышевого щитка) сюда по кровеносным сосудам с током крови мигрируют первые половые клетки. Очевидно, что недостаточно и/или порочно развитая сосудистая сеть в этот период времени может приводить к серьезным нарушениям формирования органов половой сферы. В последующем от полового бугорка отходит уретральная бороздка, ограниченная половыми складками, по бокам которых формируются половые валики. Половые складки и уретральная щель образуют мужскую уретру и губчатое тело полового члена, а половые валики формируют мошонку.

Последовательные стадии развития мочеиспускательного канала, когда имеет место задержка

формирования уретры, по срокам развития сопоставимы с различными формами гипоспадии. Заддержка развития каудального конца плода на 7-й неделе приводит к развитию проксимальных форм гипоспадии, после 10–13-й недели возникают дистальные формы заболевания.

При изолированной гипоспадии достаточно часто констатируются ее идиопатические формы, когда исключается влияние генетических и гормональных нарушений, а также и действие факторов окружающей среды. Можно предположить, что именно у этих пациентов сосудистая мальформация или дизангиогенез играет существенную роль в формировании данного порока развития. Следует обратить внимание на то, что половой бугорок – будущий половой член – образуется именно из индифферентных закладок мезенхимы, как и кровеносные сосуды, которые в составе стромального компонента также дифференцируются из мезенхимального остова полового валика. Составными элементами развивающихся гонад являются не только половые клетки (сперматогонии), производные целомического эпителия, а также и мезенхимальная ткань [2].

Одной из особенностей кровоснабжения кожи препуция при гипоспадии является неправильный, рассыпной, тип ветвления сосудов (в норме он древовидный), что указывает на сопряженность нарушений мальформации полового члена и процесса дизангиогенеза [20]. Кровоснабжение образующихся половых органов происходит из брюшной аорты, когда образуются две подвздошные артерии, а затем глубокая и дорсальная артерии, дающие начало внутренней половой артерии. Кожа полового члена кровоснабжается из наружной половой артерии. Безусловно, среди причин развития гипоспадии необходимо отметить влияние недостаточной васкуляризации препуция, на что указывают некоторые авторы [16], однако нельзя исключить и суммацию эффектов нескольких факторов, включая гормональные. Тестостерон стимулирует процесс ангиогенеза в крайней плоти за счет прямого действия на эндотелиальные клетки, усиления их пролиферации и стимуляции экспрессии VEGF. Кроме того, высокий уровень тестостерона вызывает новообразование капилляроподобных тубулярных структур и препятствует фиброзу [13, 19]. Терапия андрогенами при низком уровне тестостерона при гипоспадии усиливает васкуляризацию крайней плоти,

что подчеркивает его активную роль в этом процессе. Для улучшения микроциркуляции и повышения метаболизма в препуции в клинике перед проведением корригирующих операций применяют аппликацию препаратов тестостерона (местная терапия), так как ткани мошонки и полового члена чувствительны к половым гормонам [7].

Однако только в единичных работах отмечена роль сосудов препуция в развитии гипоспадии. Изучению влияния степени васкуляризации кожи крайней плоти на формирование гипоспадии, а также на течение послеоперационного периода после проведенных корригирующих операций было посвящено одно из наших исследований [6]. На базе отделения детской урологии ДГКБ №13 им. Н.Ф. Филатова были исследованы биоптаты кожи крайней плоти 20 мальчиков в возрасте от 1 года до 15 лет с различными формами гипоспадии: «передней», «средней» и «задней» по классификации Bagcat (с учетом локализации выходного отверстия уретры). Сопоставление степени васкуляризации в слоях дермы «передней» и «средней» форм гипоспадии позволило отметить некоторое снижение числа сосудов в сетчатом слое, а также и неравномерность их распределения в сосочковом слое по сравнению с контролем. Что же касается степени васкуляризации дермы, то при этих формах она отличается незначительно, однако обращает на себя внимание более компактное расположение структурных элементов соединительной ткани, прежде всего коллагеновых волокон при «средней» форме.

Опираясь на полученные нами данные морфологического исследования, дети с «задней» формой гипоспадии были разделены на две группы. Так, у двух детей определялась богатая васкуляризация на фоне воспалительной инфильтрации дермы. В этом случае обилие мелких полнокровных сосудов может быть напрямую связано с наличием воспаления в препуции, поскольку большинство провоспалительных цитокинов обладают ангиостимулирующим эффектом. Однако более интенсивное кровоснабжение препуция при «задней» форме отнюдь не определяет положительный исход хирургического лечения. У детей этой группы наблюдалось не только более длительное послеоперационное заживление, но и частое развитие различных осложнений. В другой группе детей с «задней» формой гипоспадии выявлена крайне

слабая васкуляризация дермы в сочетании с менее выраженными фокусами воспалительной инфильтрации.

Таким образом, на благоприятное течение послеоперационного периода существенно влияет васкуляризация дермы; сделанные нами выводы согласуются с данными других авторов [15, 16]. Можно говорить о том, что оба этих процесса – как избыточная, так и недостаточная васкуляризация – способны осложнять послеоперационное течение, вызывая образование уретральных свищей, что требовало более длительного послеоперационного заживления. Степень васкуляризации тканей вносит коррекцию в процесс заживления послеоперационной раны; достаточная васкуляризация препуция, но лишь при отсутствии выраженной воспалительной реакции, является одним из критериев благоприятного исхода послеоперационного периода. Таким образом, наличие воспалительного компонента, стимулирующего патологический ангиогенез, рассматривается как отягчающий фактор, вызывающий развитие осложнений. Негативная роль воспаления в препуции подтверждается быстрым заживлением послеоперационной раны у детей с «передней» формой гипоспадии, когда недостаточная по сравнению с группой контроля васкуляризация дермы не оказала существенного отрицательного эффекта на этот процесс; при этом воспалительная инфильтрация в биоптатах практически отсутствовала.

У части детей с «задней» формой гипоспадии наблюдалось выраженное недоразвитие кожи крайней плоти и ствола полового члена, и им был проведен месячный предоперационный курс аппликации препаратами андрогенов: дигидротестостероновым гелем или смесью эфиров тестостерона – омнадреном. Согласно полученным результатам, применение андрогенов в предоперационном периоде у этих детей привело к увеличению размеров полового члена: его длина в среднем возросла на 1,2 см, а крайней плоти – на 0,8 см, что позволило устранить дефицит пластического материала и облегчить проведение операции. По сравнению с детьми с «задней» формой гипоспадии, не получавшими местную гормональную терапию в предоперационном периоде, частота развития кожно-уретральных свищей в этой группе пациентов была ниже почти на 15%. Это можно объяснить тем, что местное применение андрогенов стимулировало процесс

ангиогенеза и васкуляризацию дермы кожи полового члена за счет анаболического эффекта тестостерона, экспрессии VEGF и прямого воздействия на эндотелиальные клетки [19], то есть способствовало улучшению репарации тканей в послеоперационном периоде.

Исследование гормонального профиля на основании теста с хорионическим гонадотропином человека дает возможность определения базальных и стимулированных сывороточных уровней андрогенов (тестостерона). Анализ данных, полученных после морфологического исследования, и последующее сравнение их с показателями стимулированного тестостерона дал возможность отметить слабую положительную корреляцию между степенью васкуляризации кожи препуция и уровнем стимулированного тестостерона.

У детей с «передней» формой гипоспадии значимых отклонений в уровне стимулированного тестостерона не обнаружено, таким образом дефекты биосинтеза тестостерона и его клеточного метаболизма в данной группе могут быть исключены. Однако отсутствие стабильной взаимосвязи количественных характеристик в виде диаметра сосудов и суммарной площади просвета артерий с показателями стимулированного тестостерона, приближенных к контрольным, дает возможность предположить, что нарушение ангиогенеза кожи препуция может носить и автономный характер.

Анализ результатов гормонального исследования при «средней» форме гипоспадии показал снижение по сравнению с передней формой уровня стимулированного тестостерона. При «задней» форме его показатель достигал максимально низких значений. Следовательно, данные гормонального обследования показывают, что «задняя» форма гипоспадии сопровождается гормональными нарушениями, которые могут не только сопутствовать процессу дизангиогенеза, но и усугублять его. В целом известно два направления действия тестостерона. Прежде всего это его так называемое целевое действие, направленное на ткани половых органов и их кожу, то есть на ткани-мишени. Для реализации целевого эффекта андрогенного характера необходимо меньшее количество тестостерона, чем для общего, проанаболического, воздействия, включающего и непрямой ангиогенный эффект. В тканях-мишенях он

проникает в цитоплазму клеток и под влиянием 5 α -редуктазы превращается в дегидротестостерон. Отмечена разница в действии тестостерона в разных тканях, так, метаболическая его трансформация гораздо эффективнее в коже мошонки, чем в коже других участков тела. Следовательно, действие тестостерона носит индивидуальный характер и определяется как уровнем его синтеза клетками Лейдига, так и количеством рецепторов в клетках-мишенях.

Целевой тканью для тестостерона является и кожа препуция, которая контролируется им и его метаболитами. В препуции у пациентов с гипоспадией так же, как и в норме, имеются андрогенные рецепторы, которые способны взаимодействовать с тестостероном, а так называемый «общий эффект» тестостерона обуславливает усиление ангиогенеза в крайней плоти за счет активации эндотелиальных клеток и усиления экспрессии VEGF [19]. Есть данные о том, что высокий уровень тестостерона усиливает пролифе-

рацию эндотелиальных клеток, а также оказывает стимулирующее действие на формирование капиллярноподобных структур [13]. Хотя большинство исследователей отмечают количественное снижение продукции тестостерона у больных гипоспадией, следует отметить, что гипоспадия может трактоваться как андроген-независимый синдром, который характеризуется отсутствием реакции целевой ткани на действие стероидов. Таким образом, нарушение рецепторного механизма приводит к «псевдодефициту» тестостерона, проявляющемуся резистентностью к андрогенам. Отсюда и снижение васкуляризации кожи препуция по сравнению с контролем [20].

Можно говорить о том, что отсутствие прямой коррелятивной зависимости между уровнем тестостерона и степенью васкуляризации кожи препуция у пациентов с гипоспадией позволяет наряду с нарушениями генетического характера отвести значительную роль и процессу дизангиогенеза при развитии данной патологии.

Список литературы

1. Ашкрафт К.У., Холдер Т.М. Детская хирургия. Т. III. Санкт-Петербург, 1999. С. 28–50, 79–105.
2. Волкова О.В., Пекарский М.И. Эмбриогенез и возрастная гистология внутренних органов человека. Москва, 1976.
3. Лопаткин Н.А., Пугачев А.Г. Детская урология: Руководство. Москва, 1986. С. 217–242.
4. Люлько А.В. Хирургическая андрология. Москва, 2005. С. 159–212.
5. Савченко Н.Е. Гипоспадия и гермафродитизм. Минск, 1974.
6. Севергина Л.О. Роль дизангиогенеза в пороках развития мочеполовой системы // Автореферат дисс. Москва, 2014.
7. Ташиулатов Б.К. Оценка гормонального статуса у детей с гипоспадией // Автореферат дисс. Москва, 2009.
8. Baskin L.S., Himes K., Colborn T. Hypospadias and endocrine disruption: is there a connection? // Environ. Health Perspect., 2011, Nov.109 (11), pp.1175–1183.
9. Beleza-Meireles A., Lundberg F. FGFR2, FGF10 and BMP7 as candidate genes for hypospadias // Eur J. Genet, 2007, Apr15 (4), P405–410
10. Duckett J.W. Advances in hypospadias repair // Postgrad. Med. J., 1990, 66 Suppl.1, pp.62–71.
11. Holmes N.M., Miller W.L., Baskin L.S. Lack of defects in androgen production in children with hypospadias // J. Clin. Endocrinol. Metab, 2004, Jun89 (6), pp.2811–2816.
12. Leung A.K., Robson W.L. Hypospadias: an update. Asian J. Androl, 2007, Jan. 9 (1), pp.16–22.
13. Lissbrant I.F., Lissbrant E., Persson A., Damber J.E., Bergh A. Endothelial cell proliferation in male reproductive organs of adult rats is high and regulated by testicular factors // Biol. Reprod. 2003, Apr, 68 (4), pp.1107–1111.
14. Nordenvall A.S., Paucar M., Almqvist C. Hypospadias as a novel feature of spinal bulbar muscle atrophy // J. Neurol. 2016, Apr. 263 (4), pp.703–6.
15. Perovic S.V., Radojicic Z.I. Vasculatisation of the hypospadiac prepuce and its impact on hypospadiac repair // J. Urol. 2003, Mar, 169 (3), pp.1098–1001.
16. Radojicic Z.I., Perovic S.V. Classification of prepuce in hypospadias according to morphological abnormalities and their impact on hypospadias repair // J. Urol. 2004 Jul, 172 (1), pp.301–304.

17. *Skakkebaek N.E., Rajpert-De Meyts E., Buck Louis G.M.* Male Reproductive Disorders and Fertility Trends: Influences of Environmental and Genetic Susceptibility // *Physiol. Rev.* 2016, Jan, 96 (1), pp.55–97.
18. *Springer A., van den Heijkant M., Baumann S.* Worldwide prevalence of hypospadias // *J. pediatr. Urology.* 2015, Dec, 12, pp.1477–85.
19. *Stern J.M., Chen J., Peters S.B., Stahl P.J., El-Chaar M., Falsen D., Poppas D.P.* Testosterone treatment of human foreskin in a novel transplant model // *Urology,* 2004, May, 63 (5), pp.999–1003.
20. *Yucel S., Guntekin E., Kukul E., Ciftcioglu A., Melocoglu M., Baykara M.* Comparison of hypospadiac and normal preputial vascular anatomy // *J. Urol.* 2004 Nov, 172 (5 Pt 1), pp.1973–1976.

Авторы

СЕВЕРГИНА
Любовь Олеговна

Доктор медицинских наук, профессор кафедры патологической анатомии лечебного факультета имени академика А.И. Струкова Первого МГМУ имени И.М. Сеченова

МЕНОВЩИКОВА
Людмила Борисовна

Доктор медицинских наук, профессор кафедры детской хирургии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

КОРОВИН
Игорь Андреевич

Студент 3-го курса лечебного факультета Первого МГМУ имени И.М. Сеченова