

Трудности диагностики нейроакантоцитоза в клинической практике

Т.Е. Попова^{1,2}, А.А. Таппахов^{1,2}, М.Е. Андреев¹,
Т.Г. Говорова¹, А.А. Дьячковская¹
¹Северо-Восточный федеральный
университет имени М.К. Аммосова
Министерства науки и высшего образования
Российской Федерации, Якутск
²Якутский научный центр комплексных
медицинских проблем, Якутск

Нейроакантоцитозы представляют собой генетически разнородную группу заболеваний, характеризующихся наличием неврологических и иных проявлений с выявлением в крови особых шиповидных эритроцитов – акантоцитов. Неврологические проявления вариабельны и включают различные двигательные расстройства, атаксию, личностные и когнитивные изменения, аксональную полинейропатию и эпилептические приступы, что определяет трудности диагностики заболевания и требуют проведения тщательной дифференциальной диагностики.

Ключевые слова: нейроакантоцитоз, акантоциты, эпилепсия, двигательные нарушения, генетика.

The Difficulties in the Diagnosis of Neuroacanthocytosis in Clinical Practice

T.E. Popova^{1,2}, A.A. Tappakhov^{1,2}, M.E. Andreev¹,
T.G. Govorova¹, A.A. Dyachkovskaya¹
¹M.K. Ammsov North-Eastern Federal University,
Yakutsk, Russia
²Yakutsk Scientific Center for Complex Medical
Problems, Yakutsk, Russia

Neuroacanthocytosis is a genetically heterogeneous group of diseases characterized by various neurological symptoms and the presence of acanthocytes in the blood. Neurological manifestations include various movement disorders, ataxia, behavioral and cognitive changes, axonal polyneuropathy, and epileptic seizures. The polymorphic clinical picture of the disease determines the difficulties of diagnosing and requires an in-depth differential diagnosis.

Keywords: neuroacanthocytosis, acanthocytes, epilepsy, movement disorders, genetics

Дефиниция. Нейроакантоцитоз (НА) включает комбинированные признаки акантоцитоза (наличие в крови акантоцитов – аномальных эритроцитов со «звездчатой», шиповидной поверхностью), хорей, орофациальных гиперкинезов, амиотрофии, часто с гиперкреатинфосфатемией и нормобеталипопротеинемией. НА может наследоваться по аутосомно-рецессивному, аутосомно-доминантному и X-сцепленному (синдром Мак Леода) типам. Аутосомно-ре-

цессивный тип, обычно называемый хорей-акантоцитозом (ХА), является наиболее распространенной формой НА и первоначально описан Левином и Кричли в 1960-х годах. Кроме этого, к синдромам НА относят гентингтоноподобное заболевание 2-го типа (HDL2) и нейродегенерацию, ассоциированную с пантотенаткиназной активностью (PKAN) [1–5].

Этиология. В 2001 г. идентифицирована делеционная мутация в гене (ныне известном как VPS13A), локализованном в 9q21, как сайт дефекта, генерирующего аутосомно-рецессивную форму НА. Было установлено, что VPS13A кодирует белок хорейн. Таким образом, пациенты с НА, как правило, несущие эту делеционную мутацию, имеют дефицит или даже отсутствие хорейна. В 2005 г., основываясь на исследованиях с участием нескольких больших франко-канадских семей с височной эпилепсией, была достигнута расширенная концептуализация молекулярной генетики аутосомно-рецессивной формы НА. Среди членов семьи в этом исследовании, которые страдали эпилепсией, 70–80% имели большие делеции в гене НА, теперь известном как VPS13A, в хромосоме 9. Некоторые члены семьи без эпилепсии, но с более мягкими особенностями, такими как тики и дисфагия, например, могут быть гетерозиготными носителями делеции в гене VPS13A с аутосомно-доминантным типом наследования [6–8]. При всех типах неврологическая симптоматика носит прогрессирующий характер.

Патоморфологически НА характеризуется дегенерацией базальных ганглиев. При классической форме патологические особенности центральной нервной системы включают атрофию хвостатого и путаменального отделов и, в меньшей степени, бледного шара и черной субстанции. Сообщалось о потере 90% клеток в стриатуме при астроцитарном глиозе. В отличие от болезни Хантингтона кора головного мозга и мозолистое тело при НА относительно интактны, а также присутствует акантоцитоз. Дефекты в таких разрозненных системах (базальных ганглиях и эритроцитах) привели к предположению, что в этом участвует общий нейрогенетологический дефект мембраны. VPS13A может участвовать в синтезе белка через сеть Гольджи и обнаруживается в мозге, сердце, скелетных мышцах и почках.

Дефицит хорейна также был связан с активацией рецепторов гефририна и ГАМК. Японские исследователи подтверждают данную точку зрения, утверждая, что расстройство в нескольких семьях с дефектом хорейна и отсутствием судорог может иметь доминантную форму НА с неполной пенетрантностью. Дальнейшая генетическая изменчивость получена из работы Walker R.H. (2005), который обнаружил семью с синдромом НА с аутосомно-доминантным типом наследования, похожим на болезнь Хантингтона (HDL2), с дефектом в гене junctophilin-3 [3, 6, 7].

Эпидемиология. Во всем мире насчитывается около тысячи случаев хорей-акантоцитоза и несколько сотен случаев синдрома МакЛеода. Хорей-акантоцитоз более распространен в Японии, возможно, из-за генетического эффекта основателя [9]. Кроме того, кластеры накопления данного заболевания обнаружены в других географически изолированных сообществах, например, среди франко-канадского населения [10]. Синдром МакЛеода описан в Европе, Северной и Южной Америке и Японии без явной кластеризации [11]. Несколько чаще встречается нейродегенерация, ассоциированная с пантотенаткиназной активностью (PKAN), с предполагаемой распространенностью от 1 до 3 случаев на 1 млн населения. Гентингтоноподобное заболевание 2-го типа (HDL2)

Рис. 1. Дефект нижней губы и кончика языка у пациентки с НА



встречается очень редко, во всем мире выявлено менее 50 семей, преимущественно африканского происхождения [12], а также две бразильские семьи [13].

Клиника. Характерной особенностью НА является сочетание хорей и орамандибулярной дистонии с рядом других двигательных расстройств – тиками, паркинсонизмом, атаксией, амиотрофиями, периферическими парезами конечностей, арефлексией. Гиперкинетический синдром при НА у 16% пациентов сопровождается аутоагрессивными действиями (чаще всего обкусыванием губ и языка) [14–17]. Приблизительно у 60% пациентов с синдромом МакЛеода развивается кардиомиопатия, проявляющаяся фибрилляцией предсердий, злокачественными аритмиями или дилатационной кардиомиопатией [18].

Диагностика. Помимо характерной клинической картины для уточнения необходимо прибегнуть к помощи инструментальных, биохимических, нейрорепродуктивных методов исследования.

Решающее диагностическое значение имеет исследование мазка крови с обнаружением в нем не менее 5% акантоцитов (выявление акантоцитов улучшается при исследовании влажного мазка крови, что необходимо для исключения наличия эхиноцитов) [19].

В крови может быть повышена активность сывороточной креатинфосфокиназы [20].

Исследование и контроль липидного профиля является необходимым у пациентов в связи с прогрессированием неврологического дефицита при нормальных показателях [21].

Электромиография может выявить сенсомоторную аксональную невропатию и признаки миопатии. Электроэнцефалографические данные не являются специфическими, однако позволяют проводить дифференциальную диагностику с эпилепсией. В то же время у 40% пациентов могут развиваться генерализованные эпилептические припадки [22].

Офтальмологическое обследование направлено на выявление пигментного ретинита, наблюдающегося более чем в половине случаев НА [23].

Нейровизуализационные признаки довольно неспецифичны для верификации НА и включают атрофию хвостатых ядер и/или гиперинтенсивность стриатума (в T2-режиме). ПЭТ выявляет гипометаболизм в области хвостатого ядра, снижение захвата 18F-флуородопа, преимущественно в задних отделах скорлупы, и уменьшение количества дофаминовых рецепторов в стриатуме [14, 24–26].

Лечение. До настоящего времени не существует лечебных или модифицирующих болезнь методов лечения. Своевременное выявление определенных синдромов, таких как судороги, дисфагия и кардиомиопатия, имеет важное прогностическое значение. Нейропсихиатрические проявления, в частности депрессия, могут значительно снижать качество жизни. Антагонисты дофамина, такие как тиаприд, клоза-

пин или тетрабеназин, могут ослаблять гиперкинезы. Эпипристулы купируются стандартными противосудорожными препаратами, включая фенитоин и вальпроаты. Однако установлено, что ламотриджин и карбамазепин могут ухудшать произвольные движения [27]. Результаты глубокой стимуляции головного мозга (DBS) при хорее-акантоцитозе и синдроме МакЛеода неоднозначны, отсутствуют определенные параметры стимуляции [28, 29]. Часто оказывается полезной немедицинская терапия с междисциплинарным подходом, включающая занятия с логопедом, стоматологические приспособления (применение прикусной пластинки), ботулинотерапия, зондовое питание, реабилитологию.

Ввиду редкой встречаемости существуют трудности в диагностике заболевания. В качестве примера приводим клиническое наблюдение.

Клиническое наблюдение

Пациентка Л., 20 лет, обратилась в неврологическую клинику с жалобами на приступы, во время которых она с силой прикусывает губу. Из анамнеза заболевания известно, что страдает эпилепсией с 11 лет. Приступы проявляются в виде замираний с длительностью 10–20 с и частотой до 30 раз в сутки, во время которых происходит прикусывание нижней губы, языка, пальцев рук, слизистой щеки. После приступа беспокоит ощущение слабости. Судорожные приступы отрицает. С момента дебюта пароксизмов клиническая картина заболевания не изменилась.

Ранее наблюдалась с диагнозом идиопатическая генерализованная эпилепсия с миоклонией век. Принимала вальпроаты, фенобарбитал, карбамазепин, ламотриджин. В возрасте 17 лет самостоятельно отказалась от противосудорожной терапии из-за беременности, что не отразилось на частоте приступов. На момент обращения за консультативной помощью принимала вальпроовую кислоту по 500 мг 2 раза в сутки. Наследственность по эпилепсии не отягощена.

Во время беременности на сроке гестации 15,5 нед. был проведен консилиум по решению вопроса о прерывании беременности в связи с частыми эпиприступами, пациентка отказалась от прерывания беременности. Роды оперативные на сроке 40 нед., ребенок здоров.

Неврологический статус: глазные щели D>S. Страбизм за счет OD. Недостаточность конвергенции. Блезненность при пальпации 3 ветви тройничного нерва. Опущен правый угол рта. Мимическая мускулатура сглажена справа. Дефект нижней губы (пациентка откусила нижнюю губу) и кончика языка (рис. 1). Мышечный тонус нарастает по экстрапирамидному типу, выше слева. Сила мышц в верхних конечностях достаточная, в проксимальных отделах нижних конечностей снижена до 4 баллов. Сухожильные и периостальные рефлексy равномерно снижены. Дистальный гипергидроз. Орофасциальные гиперкинезы. Оценка когнитивных функций по тесту 3-КТ (тест рисования часов, фонетическая и семантическая речевая активность, тест на зрительную память) – без нарушений. Повышен уровень ситуативной и личностной тревоги. Эмоционально лабильна.

Неоднократные рутинные ЭЭГ не регистрировали эпилептиформной активности. На ЭЭГ-мониторинге в состоянии пассивного бодрствования, нагрузочных пробах зарегистрирован фокус условно эпилептиформной активности в лобных отделах левого полушария головного мозга с феноменом билатеральной синхронизации. При проведении видео-ЭЭГ-мониторинга зафиксированы характерные орофасциальные

Рис. 2. Видео-ЭЭГ-мониторинг. При параллельном анализе видеофайла и ЭЭГ зарегистрированы орофациальные гиперкинезы с прикусыванием нижней губы и двигательные артефакты

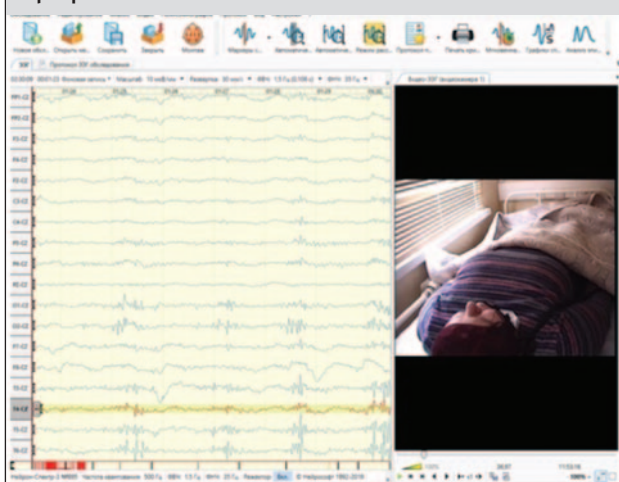
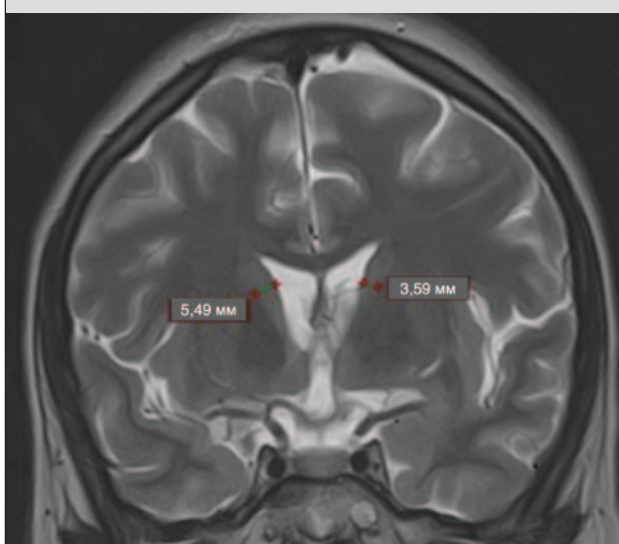


Рис. 3. МРТ пациентки с НА: признаки атрофии хвостатого ядра



гиперкинезы, не сопровождавшиеся эпилептиформной активностью (рис. 2).

При офтальмоскопии клинически значимых изменений не выявлено.

На МРТ головного мозга выявлена атрофия хвостатого ядра (рис. 3).

В общем анализе крови: лейкоциты – $10,8 \times 10^9/\text{л}$, эритроциты – $4,65 \times 10^{12}/\text{л}$, гемоглобин – $120 \text{ г}/\text{л}$, тромбоциты – $267 \times 10^9/\text{л}$, СОЭ – $5 \text{ мм}/\text{ч}$. При микроскопии были выявлены акантоциты +++ в поле зрения, гипохромия +++, умеренное количество микроцитов.

Липидный профиль, уровень КФК – в пределах нормы.

Учитывая жалобы, анамнез, клиническую картину, отсутствие эпилептической активности по ЭЭГ, характерные орофациальные гиперкинезы с обкусыванием губы, языка, отсутствие эффекта от противосудорожной терапии, изменения на МРТ головного мозга, наличие анемии и акантоцитов в крови, было установлено, что данных за эпилепсию нет. Пациентке выставлен клинический диагноз: Нейроакантоцитоз с орофасциальными гиперкинезами.

Обсуждение

В данном клиническом наблюдении проведена дифференциальная диагностика НА с эпилепсией.

Видео-ЭЭГ-мониторинг и отсутствие эффекта от противосудорожной терапии позволили исключить диагноз эпилепсии. Клиническая картина нашей пациентки в виде гиперкинезов, эмоционально-волевых нарушений и наличия акантоцитов в периферическом мазке крови согласуется с хореей-акантоцитозом. Гематологические признаки акантоцитоза обычно связаны с дефектом в составе липидов или белков эритроцитарной мембраны. Важно отметить, что степень акантоцитоза в крови не коррелирует с тяжестью заболевания. У части пациентов акантоциты в крови могут отсутствовать, что требует проведения повторных анализов при высокой вероятности заболевания.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Литература

- Levine I.M., Estes J.W., Looney J.M. Hereditary neurological disease with acanthocytosis. A new syndrome. Arch Neurol. 1968; 19 (4): 403–409. doi: 10.1001/archneur.1968.00480040069007
- Critchley E.M., Clark D.B., Wikler A. Acanthocytosis and neurological disorder without betalipoproteinemia. Arch Neurol. 1968; 18 (2): 134–140. doi: 10.1001/archneur.1968.00470320036004
- Peikert K., Danek A., Hermann A. Current state of knowledge in Chorea-Acanthocytosis as core Neuroacanthocytosis syndrome. Eur J Med Genet. 2018; 61(11): 699–705. doi: 10.1016/j.ejmg.2017.12.007
- Jung H.H., Danek A., Walker R.H. Neuroacanthocytosis Syndromes. Orphanet J Rare Dis. 2011; 6: 68. doi: 10.1186/1750-1172-6-68
- Frey B.M., Gassner C., Jung H.H. Neurodegeneration in the elderly – When the blood type matters: An overview of the McLeod syndrome with focus on hematological features. Transfus Apher Sci. 2015 Jun; 52 (3): 277–184. doi: 10.1016/j.transci.2015.04.007
- Jung H.H., Danek A., Walker R.H. Neuroacanthocytosis Syndromes. Orphanet J Rare Dis. 2011; 6: 68. doi: 10.1186/1750-1172-6-68.
- Walker R.H. Untangling the Thorns: Advances in the Neuroacanthocytosis Syndromes. J Mov Disord. 2015 May; 8(2): 41–54. doi: 10.14802/jmd.15009.
- Walker R.H., Morgello S., Davidoff-Feldman S.B., Melnick A., Walsh M.J., Shashidharan P., Brin M.F. Autosomal dominant chorea-acanthocytosis with polyglutamine-containing neuronal inclusions. Neurology. 2002 Apr 9; 58(7): 1031–1037. doi: 10.1212/wnl.58.7.1031
- Ueno S., Maruki Y., Nakamura M., Tomemori Y., Kamae K., Tanabe H., Yamashita Y., Matsuda S., Kaneko S., Sano A. The gene encoding a newly discovered protein, chorein, is mutated in chorea-acanthocytosis. Nat Genet. 2001; 28 (2): 121–122. doi: 10.1038/88825
- Dobson-Stone C, Velayos-Baeza A, Jansen A., Andermann F, Dubau F, Robert F, Summers A., Lang A.E., Chouinard S., Danek A., Andermann E., Monaco A.P. Identification of a VPS13A founder mutation in French Canadian families with chorea-acanthocytosis. Neurogenetics. 2005; 6 (3): 151–158. doi: 10.1007/s10048-005-0220-9
- Jung H.H., Danek A., Frey B.M. McLeod syndrome: a neurohaematological disorder. Vox Sang. 2007; 93 (2): 112–121. doi: 10.1111/j.1423-0410.2007.00949.x
- Margolis R.L., Holmes S.E., Rosenblatt A., Gourley L., O'Hearn E., Ross C.A., Seltzer W.K., Walker R.H., Ashizawa T., Rasmussen A., Hayden M., Almquist E.W., Harris J., Fahn S., MacDonald M.E., Mysore J., Shimohata T., Tsuji S., Potter N., Nakaso K., Adachi Y., Nakashima K., Bird T., Krause A., Greenstein P. Huntington's Disease-like 2 (HDL2) in North America and Japan. Ann Neurol. 2004; 56 (5): 670–674. doi: 10.1002/ana.20248
- Santos C., Wanderley H., Vedolin L., Pena S.D., Jardim L., Sequeiros J. Huntington disease-like 2: the first patient with apparent European ancestry. Clin Genet. 2008; 73(5): 480–485. doi: 10.1111/j.1399-0004.2008.00981.x

14. Danek A., Rubio J.P., Rampoldi L., Ho M., Dobson-Stone C., Tison F., Symmans W.A., Oechsner M., Kalkreuth W., Watt J.M., Corbett A.J., Hamdalla H.H., Marshall A.G., Sutton I., Dotti M.T., Malandrini A., Walker R.H., Daniels G., Monaco A.P. McLeod neuroacanthocytosis: genotype and phenotype. *Ann Neurol.* 2001; 50: 755–764. doi: 10.1002/ana.10035
15. Bader B., Walker R.H., Vogel M., Prosiel M., McIntosh J., Danek A. Tongue protrusion and feeding dystonia: A hallmark of chorea-acanthocytosis. *Mov Disord.* 2010; 25(1): 127–129. doi: 10.1002/mds.22863
16. Загидуллина К.Л., Попова Н.А. Острый дебют нейроакантоцитоза в клинической практике. *Казанский медицинский журнал.* – 2016. – Т. 97, № 6. – С. 971–973. doi: 10.17750/KMJ2016-971 / Zagidullina K.L., Popova N.A. Ostryj debyut nejroakantocitoza v klinicheskoj praktike. *Kazanskij medicinskij zhurnal.* 2016; 97 (6): 971–973 [in Russian]
17. Селиверстов Ю.А., Костырева М.В., Шабалина А.А., Коновалов Р.Н., Иллариошкин С.Н. Первый случай нейроакантоцитоза в России. В руководстве для врачей по материалам IV Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений / Под ред. Иллариошкина С.Н., Левина О.С. М.: ЛакершиПринт, 2017 – С. 272–274 / Seliverstov Yu.A., Kostyрева M.V., Shabalina A.A., Kononov R.N., Illarioshkin S.N. Pervyj sluchaj nejroakantocitoza v Rossii. V rukovodstve dlya vrachej po materialam IV Nacional'nogo kongressa po bolezni Parkinsona i rasstrojstvam dvizhenij / Pod red. Illarioshkina S.N., Levina O.S. – М.: LakershiPrint, 2017 – С. 272–274 [in Russian]
18. Oechslin E., Kaup D., Jenni R., Jung H.H. Cardiac abnormalities in McLeod syndrome. *Int J Cardiol.* 2009; 132 (1): 130–132. doi: 10.1016/j.ijcard.2007.07.167
19. Siegl C., Hamminger P., Jank H., Ahting U., Bader B., Danek A., Gregory A., Hartig M., Hayflck S., Hermann A., Prokisch H., Sammler E.M., Yapici Z., Prohaska R., Salzer U. Alterations of red cell membrane properties in neuroacanthocytosis. *PLoS One.* 2013; (10): e76715. doi: 10.1371/journal.pone.0076715
20. Dotti M.T., Battisti C., Malandrini A., Federico A., Rubio J.P., Circiarello G., Monaco A.P. McLeod syndrome and neuroacanthocytosis with a novel mutation in the XK gene. *Mov Disord.* 2000; 15(6): 1282–1284.
21. Bohlega S., Riley W., Powe J., Baynton R., Roberts G. Neuroacanthocytosis and aprebetalipoproteinemia. *Neurology.* 1998; 50(6): 1912–1914. doi: 10.1212/wnl.50.6.1912.
22. Marson A.M., Bucciantini E., Gentile E., Geda C. Neuroacanthocytosis: clinical, radiological, and neurophysiological findings in an Italian family. *Neurol Sci.* 2003; 24(3): 188–189. doi: 10.1007/s10072-003-0123-1
23. Ichiba M., Nakamura M., Sano A. Neuroacanthocytosis update. *Brain Nerve.* 2008; 60(6): 635–641.
24. Jung H.H., Hergersberg M., Kneifel S., Alkadhi H., Schiess R., Weigell-Weber M., Daniels G., Kollias S., Hess K. McLeod syndrome: a novel mutation, predominant psychiatric manifestations, and distinct striatal imaging findings. *Ann Neurol.* 2001; 49(3): 384–392. doi: 10.1002/ana.76
25. Henkel K., Danek A., Grafman J., Butman J., Kassubek J. Head of the caudate nucleus is most vulnerable in chorea-acanthocytosis: a voxel-based morphometry study. *Mov Disord.* 2006; 21(10):1728–1731. doi: 10.1002/mds.21046
26. Walterfang M., Yucel M., Walker R., Evans A., Bader B., Ng A., Danek A., Mocerlin R., Velakoulis D. Adolescent obsessive compulsive disorder heralding chorea-acanthocytosis. *Mov Disord.* 2008; 23(3): 422–425. doi: 10.1002/mds.21725
27. Al-Asmi A., Jansen A.C., Badhwar A., Dubeau F., Tampieri D., Shustik C., Mercho S., Savard G., Dobson-Stone C., Monaco A.P., Andermann F., Andermann E. Familial temporal lobe epilepsy as a presenting feature of choreoacanthocytosis. *Epilepsia.* 2005;46(8):1256–1263. doi: 10.1111/j.1528-1167.2005.65804.x
28. Wihl G., Volkmann J., Allert N., Lehrke R., Sturm V., Freund H.J. Deep brain stimulation of the internal pallidum did not improve chorea in a patient with neuro-acanthocytosis. *Mov Disord.* 2001;16(3):572–575. doi: 10.1002/mds.1109
29. Burbaud P., Vital A., Rougier A., Bouillot S., Guehl D., Cuny E., Ferrer X., Lagueny A., Bioulac B. Minimal tissue damage after stimulation of the motor thalamus in a case of chorea-acanthocytosis. *Neurology.* 2002; 59(12): 1982–1984. doi: 10.1212/01.wnl.0000038389.30437.1e

Сведения об авторах.

Попова Татьяна Егоровна – д.м.н., доцент, профессор кафедры неврологии и психиатрии, старший научный сотрудник УНЛ нейропсихологических исследований Медицинского института, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет имени М. К. Аммосова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Якутск; старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», Якутск

Таппахов Алексей Алексеевич – к.м.н., старший преподаватель кафедры внутренних болезней и общей врачебной практики (семейной медицины) и старший научный сотрудник УНЛ нейропсихологических исследований Медицинского института, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет имени М. К. Аммосова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Якутск; старший научный сотрудник, Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Якутский научный центр комплексных медицинских проблем», Якутск

Андреев Мичил Егорович – врач-невролог УНЛ нейропсихологических исследований Клиники Медицинского института, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет имени М. К. Аммосова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Якутск

Говорова Татьяна Гаврильевна – врач-невролог, заведующий лабораторией в УНЛ нейропсихологических исследований, аспирант кафедры неврологии и психиатрии Медицинского института, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет имени М. К. Аммосова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Якутск

Дьячковская Алена Алексеевна – студент 6 курса лечебного отделения Медицинского института, Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Восточный федеральный университет имени М. К. Аммосова» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, Якутск