

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научно-исследовательской
и клинической работе ФГАОУ ВО
Первый МГМУ им. И. М. Сеченова
Минздрава России
(Сеченовский Университет)
чл.-корр. РАН,
д.м.н., профессор



В.В. Фомин

2018г.

ОТЗЫВ

ведущей организации о научно-практической значимости диссертации Пономаревой Юлии Вячеславовны «Оперативное лечение вентральных грыж с позиции морфологии регенеративных процессов», представленной на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальностям: 14.01.17 – хирургия; 14.03.02 – патологическая анатомия.

Актуальность темы диссертации

Значимым достижением в области герниологии следует признать разработку и применение протезирующих материалов, позволивших отказаться от рутинных аутопластических способов лечения пациентов с послеоперационными вентральными и паховыми грыжами, а также их рецидивами. В то же время, появление протезов для пластики передней брюшной стенки, в дальнейшем создало предпосылки для исследования их свойств, усовершенствования и создания новых, что в свою очередь параллельно, было сопряжено с разработкой новых способов их применения для пластики грыжевых ворот. Вскоре протезирующие способы лечения вентральных грыж стали прочно ассоциироваться с термином «ненатяжной» пластики.

Все это позволило получить различные результаты лечения вентральных грыж. Накопление определенного клинического опыта, в том числе и негативного связанного с применением ряда способов герниопластики, сопровождалось критическим пересмотром последних. Суть пересмотра сводилась к изменению положения материала относительно мышечных и фасциальных структур передней брюшной стенки, при этом ведущим и клиническим критерием оценки способа пластики, как ненатяжного, оставался показатель внутрибрюшного давления, ориентируясь на который, пластика грыжи могла носить, либо коррегирующий, либо реконструктивный характер. Однако, на сегодняшний день, патогенетически обоснованными следует признать способы пластики, позволяющие выполнить реконструктивное вмешательство, которое направлено как на восстановление анатомии передней брюшной стенки, так и на сократительную способность ее мышц.

Таким образом, основное внимание в работе уделено оценке клинической эффективности способов пластики срединных послеоперационных вентральных, рецидивных вентральных, паховых и рецидивных паховых грыж путем обоснования технических приемов закрытия грыжевых ворот и оценки регенеративных механизмов взаимодействия в структуре ткань-протез. Выводы и рекомендации по этой проблеме являются необходимыми, актуальными и своевременными.

Связь диссертационной работы с планами соответствующих отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационная работа Пономаревой Ю.В. выполнена в соответствие с утвержденными комплексными темами НИР ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России: кафедры хирургических болезней №2 («Совершенствование способов хирургического лечения и реабилитации больных с заболеваниями и травмами органов грудной и брюшной полостей, малого таза и эндокринной патологией», №01201151896); Института экспериментальной медицины и биотехнологий («Регуляция регенераторных

процессов в опорных и покровных тканях человека и животных с дифференцированным применением продуктов клеточных и тканевых технологий, лекарственных и физиотерапевтических факторов», №01201282267). Диссертационная работа соответствует основным положениям стратегии развития медицинской науки в Российской Федерации на период до 2025 г., а в частности, научным платформам «регенеративная медицина» и «критические технологии в медицине».

Диссертационное исследование соответствует паспортам научных специальностей: 14.01.17 – хирургия; 14.03.02 – патологическая анатомия.

Новизна исследования и полученных результатов, степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

В диссертационной работе Пономаревой Ю.В. установлено, что у больных со срединными вентральными грыжами при использовании техники пластики, заключающейся в сшивании краев грыжевых ворот независимо от расположения протеза в тканях передней брюшной стенки, отдаленные результаты лечения сопоставимы с результатами пластик местными тканями вследствие несостоятельности тканей, причиной которой является атрофия мышечных волокон, вакуатное замещение их жировой и грануляционной тканью и продуктивное воспаление в мышцах, по месту имплантации протеза, а также в отдаленных зонах.

Выявлено, что основными причинами отдаленных осложнений, рецидива заболевания после протезирующих способов пластики задней стенки пахового канала является предшествующее пластике продуктивное воспаление тканей пахового канала, обуславливающее несостоятельность паховой связки в зависимости от типа паховой грыжи, невозможность адекватной фиксации протеза к ней, а также большой диаметр окна Кукса и контакт элементов семенного канатика с протезом.

Экспериментально обосновано и подтверждено результатами клинического патоморфологического исследования, что способ пластики

грыжевых ворот возможно отнести к ненатяжным, если он не способствует прогрессии дистрофических и воспалительных процессов в тканях передней брюшной стенки и способствует быстрому исходу воспалительной реакции вокруг протезирующего материала в фиброз.

Обоснована клиническая эффективность вариантов пластики пахового канала комбинированным способом за счет сочетанного применения местных тканей и протеза, что позволяет устранить грыжу, выполнить пластику задней стенки пахового канала, при показаниях - реконструкцию паховой связки и разграничить элементы семенного канатика от протеза.

Предложены, обоснованы с позиций клинической эффективности и течения регенеративных процессов различные варианты комбинированного способа пластики при послеоперационных срединных грыжах передней брюшной стенки, паховых и рецидивных грыжах, которые позволяют не только устранить грыжу, но и выполнить реконструкцию передней брюшной стенки без натяжения (патенты РФ на изобретения: №2445002 от 08.06.2009г.; №2546927 от 05.03.2013г.; №124298 от 22.06.2015г.; №126575 от 02.07.2015г.).

Разработана экспериментальная модель, позволяющая идентифицировать фенотип, изучить функциональную активность и биологические эффекты клеток, мигрирующих и адгезирующихся к поверхности титановых и полипропиленовых протезов (патент РФ на изобретение №127172 от 06.07.2015г.).

Впервые получены, идентифицированы и определены патогенетически значимые для биосовместимости различных протезов для герниопластики пептиды, которые также могут быть рассмотрены как маркеры персонализированного выбора протеза.

Диссертационное исследование выполнено на высоком научно-методическом уровне и представляет собой научно-квалификационную работу. Это подтверждается наличием в клиническом разделе работы дизайна, основанного на анализе лечения 1483 пациентов с

послеоперационными вентральными и паховыми грыжами и их рецидивами, которые согласно критериям и классификациям, были разделены на группы. Анализ результатов лечения в группах пациентов проведен с использованием критериев доказательной медицины.

Клинико-морфологический раздел основан на анализе биоптатов 283 больных с послеоперационными вентральными, паховыми грыжами и их рецидивами. В ходе патоморфологического анализа применены морфометрические методы с последующей статистической обработкой полученных данных.

Экспериментальный раздел представлен 8 сериями экспериментов, в которых согласно уровням организации живой материи от молекулярного до организменного с использованием непротиворечивых методологических подходов, проведена оценка биосовместимости различных протезирующих материалов и верифицирован морфологический субстрат действия фактора натяжения на ткани передней брюшной стенки. При обработке результатов исследования были применены как параметрические, так и непараметрические статистические критерии.

Сформулированные выводы соответствуют поставленным задачам.

Результаты проведенного исследования доложены и обсуждены на региональных, всероссийских и международных съездах и научно-практических конференциях. По теме диссертации опубликовано 62 работы, из них: 18 - в изданиях, входящих в перечень ВАК РФ; 8 – индексируемых в библиографической и реферативной базе данных Scopus. Получено 5 патентов РФ на изобретения.

**Значимость для науки и практики результатов диссертации,
возможные конкретные пути их использования**

Не вызывает сомнения практическая и теоретическая значимость исследования. В частности, практическая значимость исследования заключается в усовершенствовании хирургической тактики лечения больных с вентральными грыжами, которая была обоснована с учетом результатов

патоморфологического исследования тканей передней брюшной стенки. Предложены новые реконструктивно-восстановительные способы передней сепарационной пластики вентральных грыж и их рецидивов. Предложенные операции могут эффективно применяться у больных с грыжами независимо от их исходного физического состояния и величины грыжевых ворот.

Теоретическая значимость работы заключается в определении и характеристике патоморфологического субстрата несостоятельности тканей не только в зоне имплантации протеза, но и в отдаленных от него участках у пациентов с грыжами. Это позволяет на этапе патоморфологической оценки тканей у больных с осложненным течением послеоперационного периода и при рецидиве грыжи корректно интерпретировать данные биопсии.

Разработанные и предложенные автором методологические основы оценки биосовместимости протезирующих материалов могут применяться при создании новых медицинских биотехнологических продуктов.

Исследованы особенности адсорбции белков при их инкубации с плазмой пациентов, позволяющие оценивать, как поверхность материала, так и индивидуальный профиль больного с грыжей. Значимость этих результатов заключается в возможности развития нового актуального на сегодняшний день направления – персонифицированной медицины.

Личный вклад автора

Диссертация является результатом самостоятельной работы автора с литературными источниками и медицинской документацией с последующей формулировкой цели и задач исследования. Автором выделено три направления исследования. В клиническом разделе лично автором проведен анализ результатов лечения 1483 пациентов с вентральными грыжами, среди которых с послеоперационными вентральными грыжами было - 730; послеоперационными вентральными рецидивными грыжами - 108; паховыми грыжами - 461; рецидивными паховыми грыжами - 184. Независимо от вида вентральной грыжи пациенты были разделены на группы с учетом критериев включения и исключения. Результаты лечения в выделенных группах

статистически обработаны, для этого автором выбраны основные критерии, используемые в доказательной медицине.

В клинико-морфологическом разделе лично автором было проанализировано 283 пациента с вентральными грыжами, из них 86 - с послеоперационными вентральными; 52 - с послеоперационными рецидивными; 84 - с паховыми; 61 - с рецидивными паховыми. У этих пациентов были получены биоптаты, которые согласно оговоренным критериям включения и исключения были разделены на группы. При этом отдельно сформированы группы контроля, представленные образцами тканей передней брюшной стенки, полученных в ходе аутопсии.

Все клинические наблюдения, комплексное обследование и лечение пациентов (включая предоперационную подготовку, оперативное вмешательство, получение биоптатов, послеоперационный период), ведение больных при контрольном обследовании, анализ гистологических препаратов и морфометрия тканевых структур проведены лично автором.

Все эксперименты, связанные с моделированием грыжи и натяжения тканей передней брюшной стенки, пластикой грыжевых ворот комбинированным способом, имплантации протезов, согласно разработанной модели - проведены лично автором. В ходе экспериментов был получен цитологический и гистологический материал, который был подвергнут окраске, морфологическому и морфометрическому анализу, параметры которого и способ статистической обработки были выбраны и выполнены автором. Автором лично освоены и выполнены элементы пробоподготовки биоматериала для протеомного анализа.

Таким образом, вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии во всех этапах исследования: от постановки задач до обсуждения результатов и формулировки аргументированных выводов, а также в подготовке основных публикаций по теме диссертационного исследования.

Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

Полученные результаты и выводы в диссертации Пономаревой Ю.В. могут быть использованы в трех направлениях. В клинической практике при лечении больных с послеоперационными вентральными рецидивными послеоперационными вентральными, паховыми и рецидивными паховыми грыжами. У пациентов при лечении раневых осложнений после выполненной герниопластики. В ходе интерпретации данных при оценке биопсийного интраоперационного материала пациентов, оперируемых по поводу вентральной грыжи, особенно в случаях рецидива, а также по поводу ранних и поздних раневых осложнений.

В научно-исследовательской деятельности профильных научно-исследовательских институтов, занимающихся модификацией, созданием новых материалов, применение которых предполагается с целью имплантации, а также на этапе их доклинической оценки и определения показаний к их клиническому применению. В экспериментальной хирургии и морфологии для изучения морфо-функциональных свойств популяций клеток при развитии реакции на инородное тело и оценке ее составляющих – миграции, адгезии, пролиферации и дифференцировке различных популяций клеток. В регенеративной медицине и биотехнологиях при разработке ткане-инженерных конструкций, где имплантируемые материалы являются бионосителями клеток.

Оценка содержания диссертации

Диссертация Пономаревой Ю.В. изложена на 320 страницах, состоит из введения, обзора литературы, 4 глав собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, включающего 452 источника, из них: российских авторов - 140; иностранных - 312. Работа содержит 92 рисунка, 70 таблиц, 11 диаграмм.

В работе четко сформулированы цель и задачи исследования, которые методически грамотно и последовательно решены и доказаны, отражены в выводах и практических рекомендациях.

Первая глава диссертации посвящена обзору литературы, где последовательно рассмотрены некоторые вопросы топографической анатомии передней брюшной стенки, в частности кровоснабжение и иннервация; современные аспекты этиологии и патогенеза грыж; современные принципы хирургического лечения послеоперационных срединных, паховых грыж и их рецидивов. Поскольку протезирование передней брюшной стенки является практически неотъемлемой составляющей оперативного лечения рассматриваемой хирургической патологии, то большой раздел обзора литературы автор уделил вопросам биосовместимости, которые рассмотрены последовательно – от молекулярного до организменного.

Первую главу завершает резюме, в котором подчеркивается, что протезирующая пластика грыжи на данный момент является золотым стандартом ее лечения и согласно имеющейся терминологии приравнивается к ненатяжной. Хирургами вкладывается разный смысл в это понятие, что и создает предпосылки для разработки новых способов, которых известно к настоящему времени более ста. В условиях клинического применения протезирующих материалов имеется сложность в интерпретации причин и механизмов осложнений, а как следствие, разработке мер, направленных на их устранение и профилактику.

Во второй главе «Материалы и методы исследования» изложена общая концепция исследования, в которой выделено три раздела. Клинический раздел работы по дизайну сформирован как мультицентровое спланированное ретроспективно-проспективное исследование с группами исторического контроля. Проведено распределение пациентов с послеоперационными срединными вентральными грыжами, послеоперационными вентральными срединными грыжами, паховыми и рецидивными паховыми грыжами по группам, при формировании которых учтены критерии включения и исключения, использован ряд классификаций для распределения по признакам. Изложены методы клинического

обследования пациентов, способы их оперативного лечения, критерии оценки результатов.

В клинико-морфологическом разделе указаны объекты биопсии от 283 пациентов с теми же типами вентральных грыж, критерии формирования групп для анализа биоптатов. Описаны методы гистологической проводки и окраски биоматериала. Приведены основные морфометрические параметры, которые были оценены и рассчитаны в ходе анализа биоптатов.

Экспериментальный раздел изложен подробно, в соответствие с градацией уровней исследования. В первой серии эксперимента подробно изложены методы пробоподготовки и особенностей проведения протеомного анализа с поверхностей четырех видов протезирующих материалов. Во второй серии изложены культуральные методы исследования, примененные для оценки протезов для герниопластики. В третьей и четвертой серии описана разработанная автором экспериментальная модель, с помощью которой проведена оценка морфо-функциональных показателей макрофагов (миелопероксидаза, неспецифическая эстераза, оксид азота, интерлейкины, металлопротеазы), как основных клеток, определяющих развитие и исход реакции на инородное тело. В пятой серии на основании изучения морфометрических показателей клеточной реакции при имплантации четырех видов протезирующих материалов со значительно отличающимися свойствами их поверхностей изучены биологические эффекты при свободной имплантации протезов, а в седьмой – эффекты при моделировании условий натяжения сшиваемых тканей передней брюшной стенки. В шестой серии изложен эксперимент по моделированию грыжи и критерии последующей морфологической оценки тканевых структур передней брюшной стенки. В восьмой серии автором изложены особенности технических аспектов выполнения комбинированного способа пластики у крысы, а также указаны объекты для последующего морфологического и морфометрического анализа.

В третьей главе приведены результаты лечения срединных послеоперационных и рецидивных послеоперационных вентральных грыж. Результаты представлены с использованием идентичной схемы изложения материала для двух типов вентральных грыж. Так, сначала показано распределение в группах по полу, возрасту, локализации грыжи, величине грыжевых ворот, исходному физическому состоянию с учетом анестезиологического риска, при рецидивных – числу рецидивов. Анализ сопоставимости групп проведен на основании вычисления значения критерия согласия Пирсона. Анализ результатов лечения в группах проведен по осложнениям в раннем послеоперационном периоде (системные и раневые) и в отдаленном периоде на сроке до 15 лет с использованием критериев доказательной медицины. Так, в группах больных исторического контроля получены значения непосредственных и отдаленных результатов лечения грыж, сопоставимые с данными имеющейся литературы. Также подтверждено, что сшивание грыжевых ворот и последующее протезирование являются достаточно эффективными, однако в отдаленные сроки такие результаты не могут быть получены, даже у пациентов с грыжевыми воротами до 5 см и тем более при пластике рецидивных грыж.

Предложены, подтверждены конкретными клиническими показателями и продемонстрированы клиническими примерами способы передней сепарационной пластики срединных послеоперационных вентральных грыж и при их рецидивах.

В этой же главе приведены результаты патоморфологического анализа тканей передней брюшной стенки и протезирующего материала у больных с послеоперационными вентральными и рецидивными послеоперационными вентральными грыжами. Автором отмечено, что в прямых мышцах живота имеет место развитие процессов атрофии мышечных волокон с ватным замещением преимущественно жировой и лишь в меньшей степени, соединительной тканями на фоне продуктивного воспаления, характеризующегося образованием клеточных инфильтратов из макрофагов,

лимфоцитов, единичных эозинофилов. При этом, воспалительная реакция не ограничивается элементами грыжи, а распространяется на интактные мышцы передней брюшной стенки. Приведенные данные в большей степени подтверждают имеющуюся воспалительную концепцию грыжевой болезни, а лишь затем биомеханическую, на которую опирается автор.

В ходе морфологического анализа тканей пациентов с рецидивными послеоперационными вентральными грыжами установлено, что в целом, независимо от предшествующей рецидиву операции вокруг нитей протеза, а также в периферических зонах поддерживается продуктивное воспаление.

В четвертой главе приведены результаты лечения паховых и рецидивных паховых грыж. В целом схема изложения материала такая же, как и для третьей главы. В группах представлены результаты анализа по полу, возрасту, типу грыжи, исходному анестезиологическому риску, а для пациентов с рецидивными грыжами – числу рецидивов. На основании расчета критерия согласия Пирсона приведены данные о сопоставимости групп пациентов с паховыми и рецидивными паховыми грыжами. Группы исторического контроля представлены пациентами, где применены аутопластические способы пластики пахового канала. Результаты пластики грыж вариантами комбинированного способа (по сути является авторской модификацией способа Лихтенштейна), противопоставлены результатам пластики способом Лихтенштейна, являющегося золотым стандартом хирургического лечения паховых грыж. Полученные значения раневых осложнений послеоперационного периода и отдаленных осложнений сопоставимы с данными литературы.

Полученные результаты патоморфологического исследования тканей пациентов с паховыми грыжами позволили обосновать необходимость и клиническую эффективность разграничения элементов семенного канатика с протезом и реконструкцию паховой связки в ряде случаев, даже при сохранении ее визуальной целостности.

У пациентов с паховыми грыжами отмечено прогрессивное ухудшение состояния тканей паховой связки от I к IIIВ типу. При этом изменения носили «необратимый» характер за счет дезорганизации соединительной ткани паховой связки при сохранении ее визуальной целостности. А у больных с РПГ патоморфологический анализ позволил установить связь предшествующей операции со степенью альтерации и воспалительной реакции тканей пахового канала.

Пятая глава является наиболее объемной, в ней представлены результаты экспериментальных исследований согласно сериям экспериментов.

В результатах первой серии экспериментов представлены принципиально новые в рамках этой проблемы данные. Из всего массива данных протеомного анализа выделен именно витронектин, как белок, содержащий RGD-последовательности, конформационные изменения в которых определяют интенсивность воспалительной реакции вокруг протезирующего материала.

Результаты второй серии экспериментов, скорее являются скрининговым тестом для протезирующих материалов, которые на постмаркетинговом этапе подтвердили, что все применяемые в клинике материалы не являются цитотоксичными, однако обладают разными адгезивными свойствами для клеток и по-разному влияют на их пролиферативный потенциал.

Экспериментальная модель, примененная в третьей и четвертой серии экспериментов, позволила установить, что при взаимодействии с протезирующими материалами макрофаги представлены смешанным фенотипом, каждый из которых определяет характерные биологические эффекты. Так, объяснено, что причиной сморщивания полипропиленовых протезов являются макрофаги M1 фенотипа. В отдаленные сроки начинает преобладать M2 фенотип макрофагов, при этом это равновесие может быть

смещено вследствие действия ряда факторов, в данном случае автором рассмотрено натяжение сшиваемых тканей.

В представленных результатах пятой серии экспериментов показано, что с течением времени при имплантации различных протезирующих материалов в ткани животным разрешается воспалительная реакция и имеет место фиброз вокруг его волокон. А результаты седьмой серии экспериментов доказывают, что натяжение в тканях при имплантации протеза способствует персистенции воспалительной реакции, которая сдерживает образование волокнистого компонента соединительной ткани, а, следовательно, интеграцию протеза. Следуя логике автора исключение составляют только протезы на основе полиэстера с фторполимерным покрытием, адгезия клеток к которому изначально невозможна. Этим автор объясняет механизм свищей.

Результатами шестой серии экспериментов на модели вентральной грыжи у крысы подтверждается, что передняя брюшная стенка претерпевает изменения в соотношении различных тканей, преимущественно в пользу жировой и соединительной. Однако это соотношение неодинаково для прямых и боковых мышц. В мышцах, участвующих в формировании грыжевых ворот и утративших способность к достаточной сократительной активности, преобладают процессы их жирового перерождения. И напротив, в группах мышц, компенсирующих недостаточную сократительную способность, происходит разрастание соединительной ткани. Все это протекает на фоне воспаления, что подтверждает состоятельность не только биомеханической концепции этиопатогенеза грыж, но и воспалительной.

Результаты восьмой серии на примере приемов комбинированного способа показали, что успешная интеграция большинства применяемых протезов в клинику протезов возможна, но регенерация тканей в зоне имплантации происходит путем субституции, а необходимым условием для

нее является разрешение продуктивного воспаления в тканях ПБС и вокруг протезирующего материала.

В шестой главе «Заключение» кратко излагаются результаты всей проделанной работы и их обсуждение.

Принципиальных замечаний к выполнению и изложению материала нет. Работа написана стилистически грамотно, с интересом читается. Следует отметить большой объем не только литературы, но значительный по масштабу объем решаемых вопросов, что несколько затрудняет восприятие излагаемого материала. Однако в целом, это не умаляет ценности диссертационного исследования.

Содержание автореферата полностью соответствует содержанию диссертации.

Заключение

Диссертационная работа Пономаревой Юлии Вячеславовны «Оперативное лечение вентральных грыж с позиции морфологии регенеративных процессов» является законченной научно-квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований решена научная проблема лечения больных с вентральными грыжами и изложены новые научно обоснованные решения по исследованию биосовместимости протезирующих материалов, в том числе в условиях патологического изменения тканей передней брюшной стенки, обусловленного грыжей и особенностями применяемых способов пластики, внедрение которых вносит значительный вклад в развитие страны.

Актуальность проблемы, объем клинического, патоморфологического и экспериментального материалов, новизна полученных результатов, а также практическая значимость работы соответствуют требованиям п. 9 Положения о присуждения ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации № 842 от 24 сентября 2013 г. (в редакции Постановления Правительства Российской Федерации от

21.04.2016 года № 335), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора медицинских наук.

Отзыв обсужден и одобрен на заседании сотрудников кафедры факультетской хирургии №1 и лаборатории экспериментальной морфологии: протокол № 11 от «10» мая 2018г.

Заведующий кафедрой факультетской хирургии №1
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И. М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет),
академик РАН,
доктор медицинских наук (14.01.17 –хирургия),
профессор

Александр Федорович Черноусов

119435, г. Москва,
ул. Большая Пироговская, д. 6, строение 1
тел.: (499) 248 -75- 59, (499) 248-58-08
e-mail: kfh@mma.ru.

Заведующий лабораторией
экспериментальной морфологии
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И. М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет),
доктор медицинских наук (14.03.02 – патологическая анатомия),
профессор

Анатолий Борухович Шехтер

119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8
Тел.: (495) 609-14-00 доб. 3169, 3148
e-mail: shekter@mmascience.ru

«10» мая 2018г.

Подписи академика РАН, д.м.н., профессора А.Ф. Черноусова и
д.м.н., профессора А.Б. Шехтера заверяю:
ученый секретарь
ФГАОУ ВО Первый МГМУ
им. И. М. Сеченова Минздрава России
(Сеченовский Университет),
д.м.н., профессор



Воскресенская О.Н.