

УТВЕРЖДАЮ

Заместитель директора по научной работе

ГБУЗ «НИИ СП
им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»
д.м.н., профессор М.Л. Рогаль



« _____ » _____ 2020 г.

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

о научно-практической значимости диссертационной работы БАЛАШОВА Виктора Андреевича на тему: “Разработка биомиметических моделей сердечной ткани *in vitro*”, представленной на соискание учёной степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.02 - биофизика

Актуальность выбранной темы

Одним из распространённых патофизиологических механизмов, вносящих значительный вклад в структуру смертности населения, является развитие постинфарктного кардиосклероза, вызванного ишемией участка миокарда. Замещение кардиомиоцитов на соединительную ткань в некротическом рубце, не только снижает силу сокращений миокарда, но и нарушает его однородность при распространении волн возбуждения. Это значительно повышает риск возникновения аритмии и рассинхронизации сокращения сердца, что может привести к развитию фибрилляции предсердий и желудочков. Способность лечить такие состояния необходима для повышения продолжительности и качества жизни людей старшей возрастной группы. Традиционные подходы обеспечивают лишь симптоматическую терапию без воздействия на причину патологического состояния. Развитие тканевой инженерии сердца может обеспечить создание принципиально новых методов

восстановления структуры миокарда, что будет означать революцию в лечении соответствующих патологических состояний.

В основе тканевой инженерии сердца лежит совместное применение методов биофизики, молекулярной биологии и биомедицинского материаловедения для создания клеточно-инженерных конструкций. Клеточно-инженерные конструкции могут применяться для получения упрощённых моделей миокарда и исследования его физиологии в контролируемых условиях *in vitro*. В будущем подходы тканевой инженерии сердца могут позволить создать более сложные клеточные конструкторы, которые будут использованы для замены повреждённых участков миокарда на искусственно созданные функциональные аналоги.

Создание технологии индуцированных плюрипотентных стволовых клеток и возможность дифференцировки их в кардиомиоциты во многом решили проблему источника клеток в тканевой инженерии и значительно расширили её возможности. Благодаря этому удалось разработать функциональные аналоги плоских и простых по структуре тканей, таких как кожа. Однако создание более сложных и объёмных клеточно-инженерных конструкторов ограничивается невозможностью воспроизведения структуры естественной ткани. Их строение задаётся внеклеточным матриксом, влияющим на морфологию, миграцию, пролиферацию и дифференцировку клеток. Взаимодействие клеток с подложкой сложно и не до конца изучено. В этой связи придание искусственно создаваемым тканям требуемой морфологии требует всестороннего изучения взаимодействия клеток с подложками и разработки более совершенных искусственных матриц. Решение проблемы создания эффективного матрикса для культивации клеток значительно приблизит тканевую инженерию сердца к реальным клиническим применениям.

В свете описанных проблем работа В.А. Балашова является весьма актуальной, поскольку она посвящена исследованию взаимодействия сердечных клеток с полимерными матриксами и поиску новых способов создания тканеинженерных конструкций на их основе.

Оценка содержания выполненной работы в соответствии с требованиями ВАК

Диссертационная работа Балашова В.А. имеет классическую структуру, соответствующую установленным правилам ВАК, и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и обсуждения, заключения, выводов и списка литературы.

В главе «Обзор литературы» собрана информация о последних достижениях и тенденциях по теме диссертации. В ней также формулируются и обсуждаются основные проблемы, стоящие на пути внедрения тканевой инженерии на практике, преодоление которых является одной из целей диссертации. Глава содержит пять разделов. В них приводятся наиболее значимые применения тканевой инженерии в клинической практике, освещается роль подложек в формировании тканей с нужными характеристиками, описываются существующие подходы к их получению. Отдельный подраздел содержит информацию о нановолоконных подложках и существующих данных о взаимодействии клеток с такими субстратами. Один из подразделов сосредоточен на описании важности трёхмерных тканей и методах их получения. В последнем разделе обзора литературы содержится информация о существующих методах визуализации распространения волн возбуждения.

В главе «Материалы и методы» представлены подробные описания всех экспериментальных исследований. Изложенного материала достаточно для воспроизведения результатов диссертационной работы. Среди многочисленных используемых физико-химических методов наиболее важными и информативными являются электроспиннинг, выделение и культивация первичных кардиомиоцитов и линий клеток, иммуноцитохимическое окрашивание. Отдельно стоит отметить, что в работе применён широкий набор современных методов микроскопии, таких как оптическая конфокальная микроскопия, оптическое картирование волн возбуждения, просвечивающая и сканирующая электронная микроскопия, атомно-силовая микроскопия, сканирующая зондовая нанотомография.

Третья глава представляет собственные результаты исследования. Выделено три раздела. В первом разделе исследуются волоконно-клеточные взаимодействия и

показаны ранее неизвестные различия во взаимодействии с нановолокнами между кардиомиоцитами и фибробластами. На основе изученных взаимодействий предлагается новый метод создания тканеподобных клеточно-инженерных структур. Во втором разделе представлено исследование суспензионного внедрения клеточного материала в миокард на тканеинженерной модели. В нём было показано благоприятное влияние полимерной матрицы на выживаемость отдельных кардиомиоцитов и их электрическую интеграцию с тканью хозяина. В последнем разделе описывается разработка нового малоинвазивного метода картирования волн возбуждения в сердечной ткани на основе использования тонких полимерных мембран.

Работа завершается Заключением, в котором автор кратко подводит итог исследования и резюмирует основные выводы диссертации.

Научная новизна результатов исследования

Результаты, представленные в диссертации Балашова В.А., являются новыми и научно значимыми. Результаты, полученные автором, последовательно и адекватно изложены и проанализированы. Интересным представляется обнаруженный автором эффект, когда культивируемые на поверхности нановолокон кардиомиоциты оказываются «в полуподвешенном» состоянии и удерживаются на поверхности не только за счет фокальных контактов с поверхностью волокна, но и за счет обволакивания цитоплазмой отдельных нановолокон. Показано различие между кардиомиоцитами и фибробластами по характеру контакта с нитевидными наноструктурами. Весьма наглядно показана способность кардиомиоцитов к трансформации подложки из нановолокон, а также их сократительная активность. Автором разработан новый тип микроносителей, представляющих собой фрагменты полимерных нановолокон, что в перспективе позволяет усовершенствовать трансплантацию пейсмейкерных клеток. При изучении сократительной активности кардиомиоцитов большим достоинством работы является широкий спектр использованных методик анализа. В работе предложен оригинальный спектрально-оптический метод исследования, который позволяет регистрировать

распространение волн сокращения без специального окрашивания флуорохромами. Предложенный способ картирования монослоя кардиомиоцитов является очень перспективным для работы с клетками сердечной ткани в целом.

Полнота изложения материалов диссертации в опубликованных работах

По теме диссертации автором опубликовано 4 статьи в зарубежных и отечественных рецензируемых журналах, два из которых входят в Q1 по базе данных Web of Science, два других являются рекомендованными ВАК и индексируются базами данных РИНЦ и Scopus. Также автором сделано 9 докладов на всероссийских и международных конференциях. Таким образом, материалы диссертации достаточно полно опубликованы.

Содержание автореферата полностью соответствует содержанию диссертации.

Значимость результатов для соответствующей области науки и рекомендаций по их использованию

Результаты, представленные в диссертационной работе Балашова В.А., имеют как фундаментальную, так и прикладную значимость. Они дополняют существующие на данный момент представления, не противореча им. Знание о волоконно-клеточных взаимодействиях важно для понимания процессов роста и развития сердечных клеток на полимерных субстратах и может найти применение при проектировании более сложных клеточно-инженерных конструкций на основе искусственных матриц.

Сердечные микроткани на основе нановолокон можно рекомендовать как модель миокарда *in vitro* для исследования влияния фармацевтических препаратов на его сократимость. Однако, для этого надо улучшить их характеристики, такие как увеличение объёма микротканей, повышение доли кардиомиоцитов к общему количеству клеток, улучшение ультраструктуры клеток и формирование зрелого фенотипа кардиомиоцитов. Возможно, для этого рационально использовать кардиомиоциты, дифференцированные из индуцированных плюрипотентных стволовых клеток.

Открытие положительного влияния полимерной матрицы на выживаемость клеток и их электромеханическую интеграцию при должном развитии может значительно повысить эффективность протоколов инъекционного внедрения суспензий клеток в миокард. Важным примером подобной задачи является создание биологического пейсмекера - группы клеток, способной поддерживать автоматию сердца. Однако очевидным недостатком проведённых работ является использование тканеинженерных моделей *in vitro* и отсутствие *in vivo* экспериментов. Такие эксперименты рекомендуются к проведению для подтверждения практической и клинической значимости полученных результатов.

Метод картирования волн возбуждения без красителей на основе тонких полимерных мембран может найти своё применение для тестирования лекарств на доклинической фазе их исследования. Его важным преимуществом является отказ от токсичных химических красителей и возможность использования культивационных сред, что важно при работе со стволовыми клетками, которые более уязвимы к неблагоприятным внешним факторам по сравнению с первичной культурой. Этот метод актуален для долговременных исследований, так как при его использовании не обязательно нарушать стерильные условия внутри чашки Петри и менять среду на специальный состав для картирования.

Замечания по диссертации

Представленная работа не лишена некоторых недостатков, содержит орфографические и пунктуационные ошибки, опечатки и повторения слов. К содержанию диссертации возникли следующие замечания:

1. В работе говорится о прикреплении к субстрату клеток двух типов, при этом не выполнено иммуноцитохимическое окрашивание и не проанализировано распределение адгезионных молекул при прикреплении кардиомиоцитов и фибробластов к нановолоконным подложкам. Выводы о способе прикрепления клеток к нановолокнам делаются по косвенным признакам.

2. Вывод о полном поглощении нановолокон кардиомиоцитами является спорным, поскольку на представленных микрофотографиях не показано наглядно слияние фрагментов цитоплазмы.
3. Вывод о том, что предложенный полилактидный матрикс позволяет культивировать клетки в суспензии является спорным, поскольку автор изначально показывает формирование фокальных контактов на поверхности клеток, что говорит об активном взаимодействии клеток с матриксом.
4. Процедура выделения первичной культуры кардиомиоцитов, описанная в работе, не может обеспечить полного отделения фибробластов и эндотелиальных клеток от кардиомиоцитов на этапе посадки. Фибробласты растут гораздо быстрее, что должно значительно влиять на результаты экспериментов, описанные во всех главах. Использование кардиомиоцитов, дифференцированных из стволовых клеток, дало бы более надёжные результаты.
5. В выращенных тканеподобных сердечных структурах не подсчитана доля кардиомиоцитов, поэтому непонятен их клеточный состав.

Отмеченные замечания не являются принципиальными, не опровергают основных научных положений и выводов диссертации и не снижают общей научной и практической ценности проведенного исследования.

Заключение

Диссертационная работа «Разработка биомиметических моделей сердечной ткани *in vitro*» Балашова В.А. представленная на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.02 – биофизика, является законченной научно-квалификационной работой, в которой решена важная научно-практическая задача – установлена специфика взаимодействия кардиомиоцитов и фибробластов сердца с нановолоконным матриксом, что позволяет создавать тканеподобные клеточные структуры, демонстрирующие распространение волны возбуждения и сокращение в ответ на стимуляцию. По своей актуальности, объему

выполненных исследований, научной новизне и научно-практической значимости соответствует требованиям п.9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013г. № 842, установленным «Положением о присуждении ученых степеней» (в ред. Постановлений Правительства РФ от 21.04.2016 № 335, от 02.08.2016 № 748, от 29.05.2017 № 650, от 28.08.2017 № 1024, от 01.10.2018 № 1168, с изм., внесенными Постановлением Правительства РФ от 26.05.2020 № 751), предъявляемым ВАК к кандидатским диссертациям, а её автор - Балашов Виктор Андреевич - заслуживает присвоения ему учёной степени кандидата биологических наук по специальности 03.01.02 - биофизика.

Диссертация и отзыв обсуждены и утверждены на заседании научного отделения биотехнологий и трансфузиологии ГБУЗ НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы, 23 ноября 2020 г. (протокол №1).

Заведующая научным отделением биотехнологий и трансфузиологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы», д.м.н.

Н.В. Боровкова

Подпись доктора медицинских наук
Н.В. Боровковой

Заверяю

Ученый секретарь
ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»
д.м.н.



Г.В. Булава

**В Диссертационный совет Д 002.093.01 при
Федеральном государственном бюджетном
учреждении науки Института теоретической
и экспериментальной биофизики Российской
академии наук**

СВЕДЕНИЯ

о Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского» Департамента здравоохранения города Москвы, назначенной ведущей организацией по кандидатской диссертации Балашова Виктора Андреевича на тему: «Разработка биомиметических моделей сердечной ткани *in vitro*» по специальности: 03.01.02 – «биофизика», представленной для защиты в Диссертационный совет Д 002.093.01 при Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Института теоретической и экспериментальной биофизики Российской академии наук (142290, г.Пушино Московской обл., ул. Институтская, 3; тел. (495)632-78-69; e-mail: office@iteb.ru).

Полное и сокращенное название ведущей организации	Полное название: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы». Сокращенное название: ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»
Фамилия, Имя, Отчество Ученая степень, ученое звание руководителя ведущей организации	Петриков Сергей Сергеевич- доктор медицинских наук, 14.01.20 - Анестезиология и реаниматология (мед. науки), 14.01.18- Нейрохирургия (мед. науки), член-корреспондент РАН, профессор, директор Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»
Фамилия, Имя, Отчество лица, утвердившего отзыв	Рогаль Михаил Леонидович - доктор медицинских наук, 14.01.17- Хирургия (мед. науки), профессор, заместитель директора по научной работе Государственного бюджетного учреждения

<p>ведущей организации, ученая степень, отрасль науки, научные специальности, по которым им защищена диссертация, ученое звание должность и полное наименование организации являющейся основным местом его работы</p>	<p>здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»</p>
<p>Фамилия, Имя, Отчество Ученая степень, ученое звание сотрудника, составившего отзыв ведущей организации</p>	<p>Боровкова Наталья Валерьевна – доктор медицинских наук, заведующий отделением биотехнологий и трансфузиологии Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»</p>
<p>Список опубликованных публикаций работников ведущей организации по теме диссертации в рецензируемых научных изданиях за последние 5 лет (не более 15)</p>	<p>Журнальные статьи</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Исследование биологической совместимости пленок и нетканых мембран из сополимера 3-гидроксимасляной и 4-гидроксимасляной кислот в культурах клеток in vitro / Н.В. Боровкова, А.К. Евсеев, М.С. Макаров, И.В. Горончаровская, О.Н. Виноградова, Е.Д. Николаева, Д.Б. Гончаров // Журнал СФУ. Биология.- 2016.- Т.9, №1.- С.43-52. 2. Иммунологическая толерантность при трансплантации органов / М.Ш. Хубутя, В.А. Гуляев, В.Б. Хватов, В.Л. Леменёв, С.А. Кабанова, М.С. Новрузбеков, К.Н. Луцкык, О.Д. Олисов, С.В. Журавель, Г.В. Булава, Д.Х. Цурова, Н.В. Боровкова, А.С. Миронов, Л.Н. Зимина // Трансплантология.-2017.- Т.9, №3.-С.211-225.

3. Значение автофлюоресценции коллагеновых волокон для оценки биологических свойств тканевых трансплантатов / М.С. Макаров, М.В. Сторожева, Н.В. Боровкова // Современные технологии в медицине. -2017. -Т. 9.,№ 2. -С.83-90.

4. Опыт 70 трансплантаций сердца в многопрофильном медицинском учреждении / М.Ш. Хубутия, В.В. Соколов, А.В. Редкобородый, И.А. Козлов, В.Х. Тимербаев, Л.Г. Хуцишвили, Н.М. Бикбова, М.В. Пархоменко, Д.А. Косолапов // Трансплантология. – 2018. - №3. – С. 197-206.

5. Оценка взаимодействия материалов на основе магния с клетками крови и культурой диплоидных клеток человека *in vitro* / Н.В. Боровкова, С.В. Добаткин, М.С. Макаров, И.Н. Пономарев, А.А. Офицеров, М.В. Сторожева, Н.С. Мартыненко, Ю.З. Эстрин // Клеточные технологии в биологии и медицине.- 2019.- № 3.- С.195-202.

Демонстрации и тезисы докладов на конференциях, съездах, симпозиумах

6. The electrochemical nature of erythrocyte interaction with activated carbons / M.Sh. Khubutiya, I.V. Goroncharovskaya, Michael M. Goldin, N.V. Borovkova, V.B. Khvatov, M.S. Makarov, A.D. Davydov, A.K. Evseev, M. Mirzaeian, M. Goldin [М.Ш. Хубутия, И.В. Горончаровская, Мих.М. Гольдин, Н.В. Боровкова, В.Б. Хватов, М.С. Макаров, А.Д. Давыдов, А.К. Евсеев, М. Мирзаян, М. Гольдин] // J. Electrochem. Soc.- 2016. – Vol.163, N.7.- G88-G91.

7. Pathological Asynchrony and Progressive Local Reduction of Myocardial Perfusion at the Apex as Important Sign of the Coming Loss of Heart Transplant / E.N.Ostroumov, E.D. Kotina, E.V. Migunova, N.E. Kudryashova, V.A. Ploskikh, A.V. Babin, S.Y. Shemakin, V.V. Golubitsky, M.V. Vovchenko [Е.Н. Остроумов, Е.Д. Котина, Е.В. Мигунова, Н.Е. Кудряшова, В.А. Плоских, А.В. Бабин, С.Ю. Шемакин, В.В. Голубицкий, М.В. Вовченко] // European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging.-2017.- Vol. 44.- Suppl. 2:Annual Congr. of the European Association of Nuclear Medicine, (21- 25 oct. 2017, Vienna (Austria).- S571

8. Быстрое истощение батареи постоянного водителя ритма у больных после ортотопической трансплантации сердца / М.Г. Иванов, С.Ю. Шемакин, А.В. Тарасов, В.В. Голубицкий, М.Х. Мазанов, М.В. Вовченко, И.А. Аргир // Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН «Сердечно-сосудистые заболевания».- 2018.- Т.19, №6.- Прил.: тезисы докл. Двадцать Четвёртого Всерос. съезда сердечно-сосудистых хирургов, (г. Москва, 25-28 ноября 2018 г.). - С.82.- #110.

9. Оптимизация методики приготовления тромбоцит-насыщенных биотрансплантатов на основе дермального матрикса / М.С. Макаров, М.В. Сторожева, Н.В. Боровкова, И.Н. Пономарев, Ю.В. Андреев // Роль больниц скорой помощи и научно-исследовательских институтов скорой медицинской помощи в снижении предотвратимой смертности среди населения: материалы 4-го съезда врачей неотложной медицины с междунар. уч., (г. Москва, 19-20 октября 2018г.).- М.: НПО ВМ: НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, 2018.- С.80-81.

10. Роль тканевых трансплантатов в практике НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского / И.Н. Пономарев, М.С. Макаров, М.В. Сторожева, А.С. Миронов, А.В. Свищев, Н.В. Боровкова // Роль больниц скорой помощи и научно-исследовательских институтов скорой медицинской помощи в снижении предотвратимой смертности среди населения: материалы 4-го съезда врачей неотложной медицины с междунар. уч., (г. Москва, 19-20 октября 2018г.).- М.: НПО ВМ: НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, 2018.- С.267-268.

11. Функциональная диагностика донорского сердца до трансплантации / С.Ю. Шемакин, В.В. Голубицкий, М.Х. Мазанов, М.В. Вовченко // Московская трансплантология. Научная школа по трансплантации печени: материалы 8-ой науч.-практ. конф. с междунар. уч. (Москва, 27-28 июня 2018г.) / ред. кол.: М.Ш. Хубутия, С.А. Кабанова, П.М. Богопольский, А.В. Пинчук.- М.: НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, 2018.- (Труды ин-та, Т.240).- С.78-80.

12. Современное состояние проблемы трансплантации тканей и клеток: организационно-

методологическое обеспечение / Н.В. Боровкова, А.С. Миронов, И.Н. Пономарев, А.А. Будаев // Клиники Москвы: практики устойчивого развития: сб. тр. форума организаторов столичного здравоохранения (г. Москва, 5-6 декабря 2019 г.).- М.: НИИОЗММ, 2019.- С.9.

13. Оценка гемосовместимости полимерных материалов: сопоставление физико-химических критериев и результатов медико-биологических тестов / Ю.Г. Богданова, Н.В. Боровкова, С.В. Журавель, И.В. Горончаровская, А.К. Евсеев, М.В. Сторожева, М.С. Макаров, Н.А. Белов, А.Ю. Алентьев // Полимеры в стратегии научно-технического развития РФ «Полимеры-2020»: сборник тезисов Восьмой Всерос. Каргинской конф. (г.Москва, 9-13 ноября 2020 г.). -М.: Химический факультет МГУ им. М.В. Ломоносова, 2020. - С.251.

Патенты

14. Пат. **2553431** Российская Федерация, МПК ⁵¹ А61В5/00 (2006.01). Тест-система для определения активности интерферона человека / В.Б. Хватов, М.В. Сторожева, М.С. Макаров, А.С. Есьман, С.В. Ожерелков, М.Ш. Хубутия, А.С. Миронов, Н.В. Боровкова, А.В. Саличев, М.И. Михайлов, О.И. Конюшко; заявитель и патентообладатель Федеральное государственное бюджетное учреждение Институт полиомиелита и вирусных энцефалитов им. М.П. Чумакова; Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы (RU).-№ 2013131312/14; заявл. 09.07.2013; опубл. 10.06.2015.-Бюл.№16.-16с.

15. Пат. **2679616** С1 Российская Федерация, МПК ⁵¹ А61Р17/02 А61К35/00 (2006.01) Способ приготовления тромбофибринового сгустка, обладающего ростстимулирующими свойствами / Пономарев Иван Николаевич (RU), Сторожева Майя Викторовна (RU), Макаров Максим Сергеевич (RU), Боровкова Наталья Владимировна (RU); заявитель и патентообладатель Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы

	Научно-исследовательский институт скорой помощи имени Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения г. Москвы (RU). - №2018123988; заявл. 02.07.2018; опубл. 12.02.2019. - Бюл. №5.-9с.
--	---

Адрес ведущей организации

Индекс	129090
Объект	Государственное бюджетное учреждение здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы».
Город	Москва
Улица	Б.Сухаревская пл.
Дом	3
Телефон	Телефон: Факс (495) 680-89-76 Регистратура: (495) 680-85-47 Центральная справочная: (495) 680-41-54
e-mail	sklif@zdrav.mos.ru
Web-сайт	www.sklif.mos.ru

Ведущая организация подтверждает, что соискатель не является ее сотрудником и не имеет научных работ по теме диссертации подготовленных на базе ведущей организации или в соавторстве с ее сотрудниками.

**Заместитель директора ГБУЗ НИИ СП
им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»
по научной работе, д.м.н., профессор**



М.Л. Рогаль