

**УТВЕРЖДАЮ**  
Заместитель начальника  
Военно-медицинской академии  
по учебной и научной работе  
доктор медицинских наук профессор  
Б.Н. Котив

« 3 » 12 20 20 г.  
рег. № 4/10/ 1114

### **ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ**

о научно-практической значимости диссертации Успенского Владимира Евгеньевича «Аневризмы восходящего отдела аорты: факторы риска, патогенетические механизмы и выбор оптимального метода лечения», представленной к публичной защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия.

#### **Актуальность темы выполненной работы и ее связь с соответствующими отраслями науки и практической деятельности**

Аневризмы восходящего отдела аорты не относятся к наиболее часто встречающимся заболеваниям сердечно-сосудистой системы, однако они характеризуются сочетанием минимальной клинической симптоматики или ее отсутствия, и высоким риском наступления тяжелых осложнений: расслоения, разрыва аорты и внезапной смерти. У большинства пациентов с аневризмами восходящей аорты однозначную причину развития этого заболевания до этапа хирургического лечения установить не удастся; около трех четвертей всех случаев данной патологии представляют собой несиндромные несемейные аневризмы без явной генетической и/или наследственной предрасположенности. В настоящее время изучается ряд патологических процессов, происходящих в стенке восходящей аорты, результатами которых является снижение ее механической прочности и расширение. Гладкомышечные клетки – основные элементы стенки аорты, участвующие в синтезе белков экстрацеллюлярного матрикса и их регуляторов. Изменения

свойств гладкомышечных клеток приводит к изменению баланса белков внеклеточного матрикса, вследствие чего меняются механические свойства стенки аорты. Одной из причин патологического расширения аорты могут быть нарушения сигнального пути TGF $\beta$ , следствием которых являются разрежение гладкомышечных клеток, разрушение эластина и деградация меди, что снижает механическую прочность аортальной стенки. В вопросах этиопатогенеза несиндромных несемейных аневризм восходящей аорты на сегодняшний день остается масса «белых пятен». Знание причины расширения аорты может помочь в определении тактики ведения пациента, объема и метода коррекции. Основной задачей хирургического лечения аневризмы аорты является предотвращение жизнеугрожающих осложнений: расслоения и разрыва. Несмотря на общий прогресс в хирургическом лечении сердечно-сосудистых заболеваний, при плановом оперативном лечении аневризмы восходящей аорты риск осложнений госпитального периода остается выше такового при коронарном шунтировании или при операциях на клапанах сердца. Большая доля операций протезирования восходящего отдела аорты подразумевает одномоментное вмешательство на аортальном клапане. В отдаленном периоде при использовании для замещения аортального клапана механического протеза нередко тромбоэмболические, геморрагические и инфекционные осложнения. Такая ситуация обуславливает актуальность совершенствования клапаносохраняющих методов коррекции аневризм восходящей аорты. В настоящее время отсутствуют четкие критерии, позволяющие сделать выбор в пользу клапаносберегающего либо клапаноуносящего вмешательства, а также выбора метода сохранения аортального клапана у пациента с несемейной несиндромной аневризмы восходящей аорты. Существует представление, что при наличии бicuspidального аортального клапана расширение восходящей аорты может быть обусловлено как нарушениями структуры аортальной стенки, так и изменениями характера потока крови в восходящем отделе и дуге аорты. Тем не менее, в настоящее время не сформулированы отдельные критерии,

позволяющие отнести пациента с двустворчатым клапаном аорты к той или иной группе осложнений, ассоциированных с грудной аортой. Осложнения различных методов хирургического лечения заболеваний восходящей аорты могут различаться и требуют проведения дальнейших исследований. Не сформулированы четкие показания к выбору метода коррекции при аневризме одной зоны восходящей аорты и умеренном расширении другой зоны восходящей аорты. Отсутствие комплексного анализа результатов различных видов протезирования восходящей аорты при несиндромной несемейной аневризме восходящей аорты (включая клапаносохраняющие методики), а также результатов протезирования двустворчатого аортального клапана в условиях умеренного расширения восходящей аорты определяет необходимость дальнейших исследований. Таким образом, выполненное Успенским В.Е. диссертационное исследование решает актуальную научно-практическую задачу.

#### **Научная новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации**

В диссертационной работе Успенского В.Е. получены новые данные об эффективности и безопасности клапаносберегающего и клапанозамещающего протезирования восходящей аорты у пациентов с несемейными несиндромными аневризмами восходящей аорты. Автор также получил новые данные об эффективности и безопасности протезирования двустворчатого аортального клапана, сочетающегося с умеренным (45-50 мм) расширением восходящей аорты. Соискатель не выявил связей между отдаленными осложнениями плановых хирургических вмешательств на корне и восходящей аорте с исходными этиопатогенетическими особенностями, морфологическими характеристиками восходящего отдела и дуги аорты, а также индивидуальными особенностями пациентов.

Автор оценил эффективность и безопасность протезирования корня и восходящего отдела аорты с реимплантацией аортального клапана с учетом

анатомических особенностей корня аорты у лиц с несиндромной несемейной аневризмой восходящей аорты, и доказал прогнозируемость отдаленных результатов клапаносберегающей процедуры, базирующихся на исходных значениях высоты корня аорты и диаметра фиброзного кольца аортального клапана.

Принципиально новым стал анализ отдаленных результатов различных методов хирургической коррекции несиндромных несемейных аневризм восходящего отдела аорты и сопутствующего порока аортального клапана, а также гемодинамически значимых нарушений функционирования двустворчатого аортального клапана у пациентов с расширением восходящей аорты от 45 до 50 мм в зависимости от этиопатогенеза аортопатии и объема хирургической коррекции.

На основании полученных новых результатов соискатель оптимизировал стратегию хирургического лечения умеренного расширения восходящей аорты у лиц с двустворчатым аортальным клапаном, требующим протезирования: результаты протезирования двустворчатого аортального клапана в сочетании с редуционной пластикой или протезированием восходящей аорты при ее диаметре от 45 до 50 мм существенно не различаются; фактором, определяющим прогрессию расширения восходящей аорты в отдаленные сроки после ее редуционной пластики, является некорригированная артериальная гипертензия с пороговым уровнем систолического артериального давления 138 мм рт.ст.

В диссертационной работе Успенского В.Е. впервые получены сведения об этиопатогенезе несиндромных и несемейных аневризм и расширений восходящей аорты у пациентов с трех- и двустворчатым аортальным клапаном: не менее чем у 30% пациентов с несиндромной несемейной аневризмой восходящей аорты и 50% пациентов с двустворчатым аортальным клапаном и сопутствующим расширением восходящей аорты от 45 до 50 мм отсутствуют морфологические изменения структуры стенки аорты. Автор доказал снижение активности сигнального пути Notch в эндотелиальных

клетках пациентов с аневризмой восходящей аорты и двустворчатым аортальным клапаном, что выражается в неэффективном процессе эндотелиально-мезенхимального перехода.

### **Значимость для науки и практической деятельности полученных соискателем результатов**

Научная ценность исследования, выполненного Успенским В.Е., определяется комплексным подходом к изучаемой проблеме, включающим формирование двух крупных когорт пациентов: лиц с несиндромными несемейными аневризмами восходящей аорты, сочетающимся как с трехстворчатыми, так и с бicuspidальными аортальными клапанами («Исследование I», включающее 120 пациентов), и больных с двустворчатыми аортальными клапанами, требующими хирургической коррекции, и сочетающимся с умеренным (45-50 мм) расширением восходящей аорты («Исследование II», включающее 75 пациентов). Отдельно проанализировано функционирование сигнального пути Notch в группе больных с двустворчатым аортальным клапаном и аневризмой восходящей аорты.

Выполненная работа внесла вклад в прогнозирование эффективности и определения безопасности клапаносохраняющего протезирования корня и восходящего отдела аорты с реимплантацией аортального клапана при несемейной несиндромной аневризме данной зоны аорты, сочетающейся с аортальной недостаточностью: при исходных значениях диаметра фиброзного кольца аортального клапана  $>27$  мм и/или индексированных значениях диаметра фиброзного кольца аортального клапана  $>15$  мм/м<sup>2</sup> автор предлагает отказаться от клапаносохраняющего вмешательства с реимплантацией аортального клапана в связи с ожидаемым высоким риском рецидива аортальной регургитации в отдаленном послеоперационном периоде.

Соискатель сформулировал рекомендации по курации больных с умеренным расширением восходящей аорты (45-50 мм) и двустворчатым

аортальным клапаном, требующим протезирования, и рекомендует избегать выполнения редукционной пластики восходящей аорты у пациентов данной категории, имеющих артериальную гипертензию.

Автор также предлагает рекомендации по выбору объема хирургической коррекции при несиндромной несемейной аневризме и пограничном расширении восходящей аорты, и считает, что при диаметре восходящей аорты на уровне синусов Вальсальвы менее 45 мм, на уровне отхождения брахиоцефального ствола – менее 40 мм, профилактическое протезирование корня и/или дистальной части восходящей аорты с захватом дуги аорты нецелесообразно.

Использованные при выполнении диссертационной работы подходы к диагностике просты и могут применяться как в рамках научных исследований, так и в практическом здравоохранении.

### **Структура и содержание работы**

Работа состоит из введения, обзора литературы, пяти глав, посвященных характеристике пациентов, методов исследования и содержащих результаты собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы и сокращений. Диссертация изложена на 406 страницах машинописного текста. Текст иллюстрирован 134 таблицами, 19 рисунками, 29 диаграммами и 5 схемами. Библиографический указатель включает 656 источников, из них 604 – публикации зарубежных, и 52 отечественных авторов.

Введение посвящено актуальности темы, описанию поставленных целей и задач, положениям, выносимым на защиту, описанию научной и практической значимости работы.

Первая глава включает обзор литературы, анализ опубликованных данных по теме диссертации. Автор подробно описывает современное понимание проблемы аневризм и пограничных расширений восходящего отдела аорты, вопросы классификации современные представления об

этиопатогенезе несиндромных несемейных аневризм восходящей аорты, а также пограничных расширений восходящей аорты, ассоциированных с двустворчатым аортальным клапаном. Соискатель приводит детальный анализ морфологических особенностей восходящей аорты с акцентом на возможные варианты клапаносберегающей коррекции. Далее изложены данные мировой литературы, касающиеся тактики хирургического лечения аневризм восходящей аорты с подробным описанием возможных хирургических методик и осложнений. Автор обращает внимание на противоречивую информацию о клапаносохраняющих вмешательствах на восходящей аорты, а также в вопросах определения объема вмешательства и вида хирургической коррекции у лиц с двустворчатым аортальным клапаном, требующим протезирования, и умеренным расширением восходящей аорты. Диссертант широко освещает проблему определения показаний и выбора объема реконструкции у пациентов с врожденными аномалиями аортального клапана и расширениями восходящей аорты различной степени. Отдельный раздел посвящен вопросам этиопатогенеза патологических расширений восходящей аорты; развернуто представлены причины развития или прогрессирования дилатации аорты у лиц с несиндромными несемейными аневризмами восходящей аорты, ассоциированными с трехстворчатым или двустворчатым аортальным клапаном. Обобщая нерешенные вопросы, автор делает вывод об актуальности клинического исследования. Во второй главе представлены характеристика включенных в исследование пациентов, дизайн диссертационного исследования, методы исследования и статистический аппарат для получения заключений и выводов. Третья глава посвящена пациентам с несиндромной несемейной аневризмой восходящей аорты. Автор обращает внимание на исходные особенности пациентов, анализирует критерии выбора хирургической методики, особенности операций, детально анализирует непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения. Установлено, что при плановой хирургической коррекции несиндромной несемейной аневризмы и пограничного расширения

восходящей аорты, сочетающихся с пороком аортального клапана, отдаленная летальность зависит от продолжительности хирургического вмешательства, выраженности проявлений почечной недостаточности и системной воспалительной реакции, а также степени регресса гипертрофии левого желудочка в ближайшем послеоперационном периоде. Параметры восходящего отдела и дуги аорты, исходные особенности пациентов не оказывают значимого влияния на отдаленный послеоперационный период. Клапанозамещающее, клапаносохраняющее протезирование восходящей аорты методом реимплантации аортального клапана по поводу несиндромной несемейной аневризмы восходящей аорты и изолированное протезирование аортального клапана сопровождаются сходными уровнями госпитальных и отдаленных осложнений и летальности. В главе 4 соискатель анализирует клапаносберегающее протезирование корня и восходящего отдела аорты с реимплантацией аортального клапана. В данный раздел исследования вошли пациенты с несемейной несиндромной аневризмой восходящего отдела аорты, ассоциированной с трехстворчатым аортальным клапаном, у которых сформировалась аортальная регургитация вследствие расширения структур корня аорты. Автор установил, что эффективным и относительно безопасным методом хирургической коррекции несемейной несиндромной аневризмы корня и восходящей аорты, сочетающейся с аортальной недостаточностью, является протезирование данного отдела линейным протезом либо протезом “Valsalva” с реимплантацией аортального клапана и выбором необходимого диаметра протеза аорты на основании исходного диаметра фиброзного кольца аортального клапана, а также с учетом показателя отношения диаметра восходящей аорты на уровне ее тубулярной части к высоте комиссуры между левой коронарной и некоронарной створками аортального клапана. Глава 5 посвящена анализу исходных данных, непосредственных и отдаленных результатов протезирования двустворчатого аортального клапана по поводу его тяжелого стеноза у пациентов с умеренным расширением восходящей аорты (45-50 мм), которым выполнялись различные вмешательства на



восходящей аорте либо изолированное протезирование аортального клапана. Соискатель продемонстрировал, что профилактическое хирургическое вмешательство на восходящей аорте при ее пограничном расширении в сочетании с одномоментным протезированием двустворчатого аортального клапана является эффективным и относительно безопасным методом предотвращения отдаленных осложнений, ассоциированных с восходящей аортой, результаты которого сопоставимы с результатами изолированного протезирования аортального клапана. Протезирование двустворчатого аортального клапана, дополненное редукционной пластикой восходящей аорты при ее пограничном расширении, является безопасным и эффективным методом коррекции у пациентов, не имеющих артериальной гипертензии.

Глава 6 посвящена детальному анализу факторов риска и морфофункциональных особенностей аортального клапана и восходящей аорты у всей исследуемой когорты пациентов. Описаны гистологические характеристики стенки аорты у пациентов с несиндромной несемейной аневризмой восходящей аорты, а также у лиц с умеренным (45-50 мм) расширением восходящей аорты, ассоциированным с двустворчатым аортальным клапаном. Автор показал отсутствие морфологических изменений структуры стенки восходящей аорты не менее чем у 30% пациентов с несиндромной несемейной аневризмой восходящей аорты и 50% пациентов с двустворчатым аортальным клапаном и сопутствующим расширением восходящей аорты от 45 до 50 мм. Соискатель заключает, что при хирургическом лечении несемейной несиндромной аневризмы восходящей аорты и отсутствии значимого исходного расширения корня, дистальной части восходящей аорты и дуги аорты в отдаленном послеоперационном периоде отсутствует значимая прогрессия размеров аорты в зонах, не подвергавшихся коррекции. Весьма важным является впервые доказанное наличие дефекта сигнального пути Notch в эндотелиальных клетках стенки аорты пациентов с бicuspidальным аортальным клапаном и аневризмой восходящей аорты.

В ходе анализа материала диссертационного исследования в главах 3-6 автор дает трактовку полученных результатов, проводит сравнение данных работы с результатами других работ зарубежных авторов, посвященных той же тематике. Полученные соискателем результаты не противоречат ранее опубликованным в зарубежной литературе материалам, а в значительной мере их дополняют и открывают новые направления для научного поиска новых подходов к диагностике и лечению несемейных несиндромных аневризм и патологических расширений восходящей аорты, ассоциированных как с трехстворчатым, так и с двустворчатым аортальным клапаном. Выводы и практические рекомендации логичны, обоснованы, следуют из содержания представленных результатов и полностью соответствуют поставленным целям и задачам.

Текст диссертации отличается логичностью и последовательностью изложения, написан хорошим литературным языком, полноценно передает содержание работы.

Автореферат соответствует основным положениям, изложенным в работе, и отвечает действующим требованиям, предъявляемым к оформлению. В нем в полной мере отражены результаты исследования.

### **Обоснованность и достоверность основных положений, выводов и практических рекомендаций**

Достоверность полученных автором результатов основана на использовании достаточных по объему когорт пациентов. Автор четко сформулировал критерии включения и не включения. Для реализации поставленных задач были использованы методы одномоментного и проспективного наблюдения, также попарное сравнение методом propensity score matching. В исследовании использовались как комплексные методы оценки состояния сердечно-сосудистой системы (трансторакальная и чреспищеводная эхокардиография, рентгеновская компьютерно-томографическая ангиография аорты с внутривенным контрастированием и

последующим построением МПР и VRT реконструкций), прямое интраоперационное измерение параметров аортального клапана и корня аорты, так и молекулярно-генетические методы исследования исходного уровня экспрессии компонентов сигнального пути Notch, а также NICD- и TGF- $\beta$ -индуцированной активации ключевых маркеров эндотелиально-мезенхимального перехода.

В процессе статистического анализа использовались современные наиболее надежные непараметрические процедуры статистического оценивания и проверки статистической значимости наблюдаемых эффектов с применением перестановочно-рандомизационных алгоритмов бутстрепа и Монте-Карло. Для оценки статистической неоднородности в диагностических таблицах сопряженности  $2 \times 2$  по точному критерию Фишера использовали интерактивный калькулятор Fisher's exact test p-value calculator,  $2 \times 2$  and  $2 \times 3$ . Проводилась псевдорандомизация методом propensity score matching с поиском ближайшего соседа: для больных с аневризмами восходящей аорты и аортальной недостаточностью, которым выполнялись клапаносохраняющие операции, был выполнен поиск соответствующих пар среди пациентов с аналогичной патологией аорты, перенесших клапаноуносящие вмешательства. Для пациентов с двустворчатым аортальным клапаном, требующим протезирования, сочетавшимися с пограничным расширением восходящей аорты, которым выполнялось изолированное протезирование аортального клапана, был выполнен поиск соответствующих пар среди лиц с аналогичной патологией аортального клапана и восходящей аорты, перенесших протезирование бicuspidального аортального клапана в сочетании с коррекцией расширения восходящей аорты. Однофакторный анализ использовался для установления факторов риска наступления комплексной конечной точки; применялись методы Kaplan-Meier (для категориальных предикторов), линейный регрессионный анализ (для непрерывных предикторов). Для оценки влияния различных переменных на наступление событий в отдаленном послеоперационном периоде был

использован логистический регрессионный анализ. Взаимодействия между характеристиками пациентов и переменными, относящимися к ассоциированным с аортой факторами риска неблагоприятных событий, также оценивались. Граничные значения переменных, оказывающих значимое влияние на события в отдаленном периоде, устанавливались при помощи ROC-анализа.

### **Апробация работы**

По материалам диссертационного исследования опубликована 31 печатная работа, в том числе 10 статей в зарубежных изданиях, входящих в международные реферативные базы данных, и 16 статей в журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных ВАК при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации. Соискатель является соавтором в патенте на изобретение, а также соавтором двух глав во втором переработанном и дополненном издании национального руководства по кардиологии. Кроме того, Успенский В.Е. в 2017 г., входил в рабочую группу по подготовке клинических рекомендаций по ведению пациентов с заболеваниями клапанов сердца Европейского кардиологического общества / Европейского общества кардиоторакальных хирургов.

Основные результаты диссертационного исследования представлены в виде докладов на Российских и международных научных конференциях и симпозиумах, в том числе в виде постерных и устных докладов на: XX, XXIII, XXIV, XXV Всероссийских съездах сердечно-сосудистых хирургов (2014, 2017, 2018, 2019 гг., Москва), XXI ежегодной сессии ФГБУ «ННПЦССХ имени А.Н. Бакулева» МЗ РФ (20-23 мая 2017 г., Москва), заседании секции сердечно-сосудистой хирургии Хирургического общества имени Н.И. Пирогова (19 апреля 2017 г., Санкт-Петербург), Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Современные технологии функциональной и ультразвуковой диагностики в клинической медицине – 2017» (26-28 апреля 2017 г., Санкт-Петербург), научной сессии

Американской ассоциации сердца (12-16 ноября 2016 г., Новый Орлеан, США), конгрессах Европейского кардиологического общества в 2015 г. (Лондон) и в 2018 г. (Мюнхен). Опубликованные работы полностью отражают основные положения диссертационного исследования.

### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертационной работы**

Диссертационная работа Успенского В.Е. открывает важные перспективы для дальнейших научных исследований по проблеме аневризм восходящей аорты, ассоциированных с трехстворчатым или двустворчатым аортальным клапаном. Дальнейшее изучение данной проблемы требует объединения усилий научных коллективов крупных научных центров Российской Федерации кардиохирургического, кардиологического профилей, отделений функциональной диагностики и компьютерной томографии, молекулярно-генетических лабораторий. Теоретические основы могут найти применение для улучшения диагностики на ранних этапах развития аневризмы аорты, планирования и выполнения оптимального вмешательства, включая клапаносберегающие технологии, а также профилактическое протезирование восходящей аорты при ее умеренном расширении и/или у лиц с верифицированными факторами риска серьезных осложнений, ассоциированных с грудной аортой. Целесообразно включение результатов работы Успенского В.Е. в программы преподавания в медицинских ВУЗах, а также в учреждениях системы дополнительного профессионального образования по специальностям «Сердечно-сосудистая хирургия», «Кардиология», «Рентгенология», «Функциональная диагностика». Результаты диссертационного исследования внедрены в практику диагностической и лечебной работы отделений сердечно-сосудистой хирургии, кардиологии, компьютерной томографии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова» Минздрава России, в практику научной и учебной работы кафедры факультетской

терапии с курсом эндокринологии, кардиологии и функциональной диагностики имени Г.Ф. Ланга с клиникой ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России.

### **Замечания к работе**

Принципиальных замечаний нет. В процессе изучения диссертации возникли некоторые вопросы:

1. В ряде работ было показано улучшение отдаленных результатов редукционной пластики восходящей аорты по поводу ее умеренного расширения при дополнении ее экзопротезированием. Использовали ли вы эту модификацию редукционной аортопластики в своей работе?
2. Наблюдали ли вы отличия в динамике размеров аорты в ее разных отделах, в том числе непротезированных, в отдаленные сроки после хирургических вмешательств у пациентов, которым были имплантированы механические или биологические протезы аортального клапана?
3. Как вы объясняете генез аортопатии у большой доли пациентов с патологически расширенной аортой и отсутствием существенных структурных изменений стенки аорты по результатам патогистологического исследования?

Указанные выше вопросы носят дискуссионный характер и не сказываются на общей высокой положительной оценке выполненной диссертации.

### **Заключение**

Диссертация Успенского Владимира Евгеньевича на тему «Аневризмы восходящего отдела аорты: факторы риска, патогенетические механизмы и выбор оптимального метода лечения», представленная к защите на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия, является законченной научно-

квалификационной работой, в которой на основании выполненных автором исследований, предложено новое решение актуальной научной и практической проблемы сердечно-сосудистой хирургии: разработка принципов выбора хирургических методов лечения аневризм и расширений восходящего отдела аорты с учетом этиопатогенеза заболевания.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, обоснованности выводов и практических рекомендаций работа полностью соответствует критериям п. 9 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а её автор Успенский В.Е., достоин присуждения искомой степени по специальности 14.01.26 – сердечно-сосудистая хирургия.

Отзыв обсуждён и одобрен на заседании 1 кафедры (хирургии усовершенствования врачей) ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М.Кирова» МО РФ, протокол заседания № 96 от 2 ноября 2020 года.

Заведующий 1 кафедрой (хирургии усовершенствования врачей) академик РАН, доктор медицинских наук, профессор

Хубулава Геннадий Григорьевич

« 3 » 12 2020 г.

Заместитель начальника 1 кафедры (хирургии усовершенствования врачей), доктор медицинских наук, доцент

Волков Андрей Михайлович

« 3 » 12 2020 г.

Подписи Хубулава Г.Г. и Волкова А.М., удостоверяю.

