

ОТЗЫВ

официального оппонента, профессора кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии института клинической медицины Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет) доктора медицинских наук, профессора Давыдова Александра Ильгизировича на диссертационную работу Аветисовой Кристины Григорьевны на тему: «Внеклеточная ДНК у беременных при преэклампсии и плацентарной недостаточности», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Актуальность темы исследования

Преэклампсия представляет собой осложнение беременности, для которой свойственны глубокие расстройства жизненно важных органов и систем, часто сопровождающиеся развитием плацентарной недостаточностью и гипотрофией плода. В настоящее время, по данным ВОЗ преэклампсия осложняет 2,2% беременностей и имеется тенденция роста частоты ее встречаемости.

По данным ВОЗ, в структуре материнской смертности преэклампсия занимает 2 место после кровотечений, в Российской Федерации согласно данным статистики – 3 место. Преэклампсию не всегда сопровождает единообразная клиническая картина, включающая в себя три обязательных признака, известных как триада Цангемейстера (отеки, протеинурия, артериальная гипертензия).

По данным Савельевой Г.М. и соавт. (2010), артериальная гипертензия выше 160/100 мм рт.ст. определялась лишь в 25,5% случаев эклампсии, а в остальных находилась в пределах 130/90—150/100 мм рт.ст. и ниже. Протеинурия не была подтверждена в 25% случаев эклампсии. Выявлены большие различия в тяжести отечного синдрома, характере субъективных симптомов. Наличие всех трех симптомов отмечено только в 58,8% случаев [32].

Проспективное исследование всех случаев эклампсии, произошедших в Великобритании в 1992 г. (383 случая, частота 4,9 на 10000 родов), показало, что в 38%

случаев приступы развились до того, как появились и были диагностированы протеинурия и артериальная гипертензия.

Учитывая не редкость отсутствия всех трех классических симптомов преэклампсии, Sibai B.M., Stella C.L., предлагают новые названия этого осложнения, подчеркивая факт частоты развития таких вариантов в сроки до 20 нед. беременности.

Плацентарная недостаточность не приводит к материнской смертности, однако, перинатальная смертность у женщин, перенесших плацентарную недостаточность, составляет среди доношенных новорожденных 10%, среди недоношенных - до 49 %. Плацентарная недостаточность приводит к задержке развития плода, частота которой варьирует в широком диапазоне: от 5 до 22%.

Плацентарная недостаточность также является одной из наиболее распространенных осложнений беременности, встречающаяся при невынашивании в 50-77%, при преэклампсии – в 48-55%, у женщин с воспалительными заболеваниями мочевыделительной системы 34%, с анемией – 32 %, с сердечно-сосудистыми заболеваниями - 37-45%, с эндокринной патологией – у 24%, у беременных, перенесших вирусную и бактериальную инфекцию, более чем в 50-60 % наблюдений.

Своевременная и ранняя диагностика, грамотная оценка степени тяжести преэклампсии и плацентарной недостаточности, их лечение или родоразрешение позволят снизить частоту материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Существует целый комплекс субъективных причин, затрудняющих оценку степени тяжести этих осложнений беременности. К ним относятся отсутствие точных знаний о этиологии и патогенезе, высокая частота встречаемости атипично протекающих преэклампсии и плацентарной недостаточности, узкий диапазон характеристик, ориентированных на небольшое количество критериев, не принадлежащих к специфическим из доказательной медицины: АД, протеинурия, тесты функциональной диагностики, антропометрия, доплерометрия и др. Изменения концентрации внеклеточной ДНК и ее характеристик в крови беременных при преэклампсии и плацентарной недостаточности мало изучены и до сих пор не являются признаками болезни. Поэтому актуальность и научно-практическая значимость диссертационной работы Аветисовой К. Г. не вызывает сомнений.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций

В рамках диссертационной работы за период с 2017 по 2019 гг. нами в ЦПСИР обследовано 207 пациенток в возрасте 22-40 лет, проживающие в г. Москве (РФ) в одинаковых социальных условиях. При этом в исследовании представлены 2 контрольные

группы: 1 – небеременные, здоровые, представляла 40 студенток и ординаторов медицинского учреждения (волонтеров); 2 – 70 пациенток с нормально протекающей беременностью (срок гестации более 37 недель), которые родили здоровых детей без признаков гипоксии и гипотрофии. У 57 беременных была преэклампсия, в 35 наблюдениях умеренная и в 22 тяжелой формы (в 6 наблюдениях – критическая форма). У пациенток с преэклампсией срок беременности при исследовании составлял до 36 недель у 23, больше 36 недель – у 34; Отдельно обследовались пациентки с проблемной беременностью, с клиническими диагнозами: невынашивание - 25, плацентарная недостаточность и ЗРП, хроническая гипоксия плода - 15., (срок гестации более 30 недель, N = 40).

В соответствии с дизайном квалификационной работы, автором на 2 группах контроля определены физиологические параметры внеклеточной ДНК и ее характеристик. Доказано, что определение внеклеточной ДНК и ее характеристик полезно при диагностике тяжелых малосимптомных форм преэклампсии и плацентарной недостаточности. Установлены критические значения внеклеточной ДНК и ее характеристик при преэклампсии и плацентарной недостаточности. Положение диссертации основано на достаточном количестве клинических наблюдений (207 пациентов), тщательном анализе собранного материала, комплекса использованных методов исследования, включая общеклиническое обследование, лабораторные методы исследования, где представлены самые современные молекулярно-генетические, а также инструментальные методы исследования. Проведенная статистическая обработка данных не вызывает сомнений.

Выводы и практические рекомендации имеют хорошую доказательную базу, опираются на полученные диссертантом достоверные результаты исследований, подтверждая положения, выносимые на защиту, и полностью соответствуют цели и задачам.

Достоверность и новизна полученных результатов

Новизна полученных результатов не вызывает сомнений. Впервые автором на основании исследования внеклеточной ДНК и ее характеристик разработаны диагностические критерии тяжелых форм преэклампсии и плацентарной недостаточности во время беременности.

На основании комплексного молекулярно-генетического исследования было выявлено что высокий уровень активности системы элиминации вкДНК затрудняет и искажает результаты анализа концентрации вкДНК при беременности, особенно при

патологии. Обнаружено что при преэклампсии существенно изменяется как вкДНК так и ее характеристики. Они коррелируют с клиническими признаками болезни.

Установлено, что если учитывать три показателя – концентрация вкДНК, активность ДНКазы I и отношение вкДНК/ДНКазы I, то можно определять уровень гибели клеток в организме беременной. Если при мониторинге на определенной неделе беременности имеет место усиление активности ДНКазы I на фоне относительно высоких показателей концентрации вкДНК, то это свидетельствует о значительном усилении процессов гибели клеток, в том числе и клеток плаценты. Высокие показатели концентрации вкДНК при повышенной активности ДНКазы I указывают на недостаточно эффективный клиренс вкДНК из организма. Данные ультразвукового исследования фиксируют ЗРП гораздо позднее, поскольку требуется некоторое время изменения антропометрических данных плода, тестируемых ультразвуком.

Выявлено, что увеличение в крови количества копий (повторов) мтДНК в составе вкДНК свидетельствует о тяжелом течении преэклампсии и прогрессировании плацентарной недостаточности.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Значение диссертационной работы Аветисовой К. Г. для науки и практики очевидно. Диссертант разработал оптимальную комплексную диагностику (особенности анамнеза, современная многофункциональная сонография, концентрация вкДНК, активность ДНКазы I и отношение вкДНК/ДНКазы I вк мтДНК, отношение вк мтДНК / клет. мтДНК молекулярно-биологических маркеров) преэклампсии и плацентарной недостаточности. В результате исследования разработан эффективный алгоритм обследования беременных, предоставляющий возможность дифференцированного выбора акушерской тактики в зависимости от тяжести преэклампсии, степени тяжести ЗРП и сроков гестации. Определены пороговые значения вкДНК и ее характеристик для диагностики тяжелых форм преэклампсии, таких как концентрация вкДНК, нуклеазная активность, вк мтДНК, отношение вк мтДНК / клет. мтДНК, свидетельствующие о выраженной плацентарной недостаточности и критической форме преэклампсии, состояния при котором пролонгирование беременности является опасным для здоровья матери и плода.

Достоинства и недостатки в содержании и оформлении диссертации

Диссертационная работа представлена в виде рукописи, имеет традиционную структуру построения, изложена на 120 страницах печатного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка литературы, списка сокращений. Библиографический указатель включает в себя 165 источников литературы, в том числе 12 отечественных и 153 зарубежных. Работа иллюстрирована 21 таблицей и 20 рисунками.

Представленная автором цель исследования соответствует названию научной работы, а задачи исследования логично вытекают из поставленной цели.

Во введении представлены актуальность выбранной темы, цель и задачи исследования, которые полностью отражают этапы достижения поставленной цели. Обзор литературы полный, структурированный, отражает современное представление о проблеме преэклампсии и плацентарной недостаточности.

Во второй главе представлены данные о клинической характеристике обследованных пациентов изложены четко, дополнены таблицами, облегчающими восприятие материала. Всего в исследование вошло 207 пациенток.

В соответствии с целью и задачами в работе был использован большой набор методов исследования: общеклиническое обследование, лабораторные методы (общие и специальные, последние включали ряд функциональных методов - кардиотокография, ультразвуковое исследование органов малого таза с цветовым доплеровским картированием, а также молекулярно биологические – внеклеточная ДНК и ее характеристики).

В третьей главе изложены результаты собственных исследований.

В разделе 3.1. представлено изменение концентрации циркулирующей внеклеточной ДНК и ее характеристик в крови при нормальной беременности, где были обследованы 80 здоровых пациенток для выявления нормативных параметров вкДНК. Из них 40 небеременных в возрасте 22-40 лет из студенток и ординаторов медицинского учреждения (волонтеров) составили 1 контрольную группу. Другие 40 беременных были с нормально протекающей беременностью сроком более 37 недель, которые родили здоровых детей без признаков гипоксии и ЗРП. Автором не зафиксировано ожидаемого увеличения концентрации вкДНК в крови беременных пациенток по сравнению с небеременными. Следовательно, при нормальной беременности не происходит заметных изменений в организме матери и плода в виде повышенного распада клеток – апоптоза.

В данной работе проведено исследование изменения концентрации вкДНК и активности одного из компонентов системы элиминации вкДНК из кровотока – фермента ДНКазы 1 в плазме крови беременных и небеременных.

Учитывая то, что основной причиной снижения концентрации вкДНК может быть повышение активности компонентов системы элиминации вкДНК из кровотока. Одним из факторов, влияющих на элиминацию вкДНК, является активность фермента, отвечающего за гидролиз вкДНК – ДНКазы 1 плазмы крови. Поэтому автор провел сопоставление концентрации вкДНК и активности ДНКазы 1 в крови небеременных и пациенток при физиологической беременности с разными концентрациями вкДНК. Проведенные исследования показали, что концентрация вкДНК и ее характеристики имеют отрицательную корреляционную связь со сроком беременности. Учитывая то, что в последующих исследованиях из-за тяжести преэклампсии и плацентарной недостаточности беременность прерывали раньше срока путем кесарева сечения, представлялось целесообразным отдельно рассмотреть результаты пациенток, обследованных до и после 37 недель физиологической беременности.

Было установлено, что у небеременных концентрация вкДНК варьировала от 11 до 113 нг/мл (медиана 79 нг/мл). При нормальной беременности в последнем триместре концентрация вкДНК колеблется (за исключением 1 наблюдения в 503 нг/мл) от 2 до 347 нг/мл (медиана 71 нг/мл) и свидетельствовала о невысоком уровне апоптоза. Следовательно, за физиологический уровень вкДНК здоровых беременных следует принимать значения от 2 до 350 нг/мл. Согласно критерию Манна – Уитни концентрация вкДНК здоровых небеременных и беременных достоверно не отличаются между собой ($p > 0,05$). Физиологический уровень (более 70% наблюдений) активности ДНКазы-1 не превышает 7,1 ед./мл, количество повторов мтДНК в составе вкДНК не превышает 250 копий.

В разделе 3.2. представлены изменения концентрации циркулирующей внеклеточной ДНК и ее характеристик в крови при преэклампсии. Для исключения случайного характера появления общеизвестных признаков ПЭ у современных больных при развитии болезни была проведена статистическая обработка клинических признаков с использованием непараметрического критерия U Манна – Уитни.

Было обнаружено, что клинические показатели пациенток с преэклампсией существенно отличались от параметров в группе пациенток с нормально протекающей беременностью. Так, пациентки с преэклампсией демонстрировали повышенные показатели САД и ДАД, высокий уровень белка в моче, а также наличие выраженных отеков. Приблизительно половину пациенток с преэклампсией обследовали при сроке

гестации не превышающем 35 недель. У пациенток с преэклампсией независимо от срока гестации было выявлено повышенное содержание мтДНК в составе вкДНК, свидетельствующее о апоптозе. Аналогичные данные были получены для интегративных показателей «вк мтДНК/клет. мтДНК», значения медиан которых у пациенток с преэклампсией были существенно выше, чем в группе здоровых беременных.

У беременных с повышением артериального давления, отеками автором обнаружено повышение концентрации вкДНК и изменение ее характеристик, в частности увеличение митохондриальных копий в составе вкДНК и существенное возрастание значений интегративных показателей «вк мтДНК/клет. мтДНК», что свидетельствует о повреждении митохондрий и выходе продуктов их деградации в периферическое русло. Концентрация вкДНК, содержание митохондриальных фрагментов в ее составе, а также интегральный показатель высоко коррелировали с клиническими параметрами, характеризующими состояние плода и матери.

Следует отметить, что при индивидуальном анализе наблюдений у беременных с преэклампсией клиническая картина заболевания не всегда совпадала с результатами исследования вкДНК. Так, при умеренной ПЭ и почти физиологических колебаниях вкДНК (от 67 до 500 нг/мл) САД и ДАД превышали нормативные показатели у 14 из 22, уровень белка в моче у 13 из 22, отеки у 16 из 22, задержка роста плода зарегистрирована у 4 из 22 беременных. При колебаниях вкДНК от 500 до 1000 нг/мл САД и ДАД превышали физиологические параметры у 6 из 13, белок в моче у 6 из 13, умеренные отеки наблюдались у 6 из 13, головная боль – у 5 из 13, ЗРП у 2 из 13 пациентов.

При тяжелой преэклампсии у 9 из 22 беременных концентрация вкДНК была от 589 до 1000 нг/мл, у остальных 13 превышала эту величину. У пациенток, имеющих в крови концентрацию вкДНК до 1000 нг/мл САД и ДАД превышали физиологические параметры в 4 из 9, белок в моче – в 6 из 9, выраженные отеки – в 8 из 9, головная боль – в 3 из 9, ЗРП в 1 из 9 наблюдений. При концентрациях вкДНК в крови беременных выше 1000 нг/мл САД и ДАД превышали физиологические показатели в 10 из 13, белок в моче – в 10 из 13, выраженные отеки в 11 из 13, головная боль – в 6 из 13, ЗРП – в 6 из 13 наблюдений.

Полученные результаты вкДНК и клинические характеристики пациентов свидетельствуют либо о гипердиагностике преэклампсии, либо о неизвестных еще компенсаторных возможностях у части наших беременных.

В современной медицине хорошим тестом (маркером) является таковой, когда при сравнении 2 групп он не встречается в группе сравнения примерно в 70%. В проведенных исследованиях практически по всем параметрам таких наблюдений было большинство при

сравнении с группой здоровых и беременных с умеренной преэклампсией и при сравнении пациенток с умеренной и тяжелой преэклампсией.

Следует отметить, что у пациенток в 23% при умеренной и в 36% при тяжелой преэклампсии новорожденные родились с ЗРП различной степени тяжести. Тяжесть ЗРП при умеренной форме ПЭ в 4 наблюдениях составила 1-я ст., в 3 – 2-я ст., в 1 – 3-я ст. При тяжелой форме ПЭ наблюдалось более выраженное внутриутробное страдание плодов: 1-я ст. ЗРП зарегистрирована у 2, 2-я ст. – у 5, 3-я ст. – у 1 из родильниц. При этом в крови пациенток с умеренной ПЭ в 4 из 8 наблюдений концентрация вкДНК колебалась от 611 до 946 нг/мл, нуклеазная активность от 11,1 до 21,6 ед./мл, а количество повторов мтДНК в составе вкДНК уже в 5 из 8 наблюдений превышало физиологическое значение и колебалось 370 до 1169. При тяжелой ПЭ в крови этих беременных вкДНК превышала 1000 нг/мл, нуклеазная активность колебалась в 6 наблюдениях от 9,5 до 19,9 ед./мл, а количество копий мтДНК в составе вкДНК уже в 7 из 8 наблюдений превышало физиологические значения, колеблясь 257 до 1342 копий. Клеточная мтДНК в составе вкДНК при этом существенно не менялась. Следовательно, изменения, обнаруженные автором при исследовании вкДНК ее состав и нуклеазная активность, в большей мере были связаны тяжестью ПЭ, чем выраженностью ЗРП.

Индивидуальный анализ тяжелых форм преэклампсии показал, что при критических формах происходили самые выраженные изменения вкДНК и ее характеристик. Так, в группе беременных с преэклампсией тяжелой степени (критическая форма) заболевания была выявлена в 6 наблюдениях. У этих беременных в крови выявлена концентрация вкДНК от 1595 до 11579 нг/мл, нуклеазная активность от 9,5 до 28,9 ед./мл, вк мтДНК от 257 до 938 повторов, клет. мтДНК от 212 до 348 повторов, отношение вк мтДНК / клет. мтДНК от 2,83 до 4,64. Сравнение полученных результатов вкДНК с данными беременных при критической форме преэклампсии в 5 из 6 наблюдений не выявило перекреста данных вкДНК и ее характеристик с таковыми у беременных с преэклампсией умеренной и тяжелой формы.

Таким образом проведенные исследования показали, что при тяжелой преэклампсии выявляются пороговые значения молекулярно-биологических факторов: концентрация вкДНК выше 1000 нг/мл, нуклеазная активность выше 10 ед./мл, вк мтДНК более 250 повторов, отношение вк мтДНК / клет. мтДНК более 1,64.

В разделе 3.3. представлены изменения концентрации циркулирующей внеклеточной ДНК и ее характеристик в крови при плацентарной недостаточности и задержке роста плода. Было обнаружено, что наиболее значительные изменения функционального состояния плода были зарегистрированы у пациенток при ЗРП II и III степени. У пациенток

с ЗРП II степени были выявлены нарушения маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока. При ЗРП III степени регистрировались нарушения плодово-плацентарного кровотока – нулевой или реверсивный диастолический кровоток в артерии пуповины или аорте, нарушение маточного кровотока. У пациенток с ЗРП II и III степени было зарегистрировано снижение функционального состояния плода – оценки по шкале Фишера ниже 7 баллов и нулевой или реверсивный диастолический кровоток в артерии пуповины или аорте, нарушение маточного кровотока.

Концентрация вкДНК и показатель вкДНК/ДНКазы I отрицательно коррелировали со всеми показателями состояния плода: чем выше были концентрации вкДНК в крови матери и показатель вкДНК/ДНКазы I, тем меньше гестационный возраст плода, рост и вес плода. Активность ДНКазы I не коррелирует с перечисленными показателями.

Частотный анализ наблюдений показал, что у подавляющего числа беременных при ЗРП плода 2-й и 3-й степеней в крови матерей регистрируется снижение концентрации вкДНК меньше 100 (нг/мл) и увеличение активности ДНКазы I более 7,5 (У/мл).

Известно, что при острых эндогенных и экзогенных воздействиях в организме усиливаются процессы гибели клеток. ДНК погибших клеток поступает частично в циркуляцию, образуя пул вкДНК. ВкДНК влияет на многие параметры функционирования организма. Повышенная активность ДНКазы I указывает на наличие патологии, которая сопровождается гибелью клеток. В случае беременности, осложненной ЗРП, автор обнаружила достоверное увеличение активности ДНКазы I плазмы, что говорит об увеличении интенсивности процессов гибели клеток в организме беременной.

Высокий уровень активности системы элиминации вкДНК затруднял и искажал результаты анализа концентрации вкДНК при беременности, особенно при патологии. Видимо, поэтому литературные данные об изменении концентрации вкДНК при патологии беременности столь противоречивы. Однако, если учитывать три показателя – концентрация вкДНК, активность ДНКазы I и отношение вкДНК/ДНКазы I, то в перспективе можно разработать систему мониторинга уровня гибели клеток в организме беременной на протяжении всей беременности (например, один раз в три месяца). Эти показатели дают информацию об уровне гибели клеток и об эффективности работы системы элиминации, которая включает ДНКазу I и другие значимые при беременности компоненты. Например, если при мониторинге на определенной неделе беременности имеет место усиление активности ДНКазы I на фоне относительно высоких показателей концентрации вкДНК, то можно говорить о значительном усилении процессов гибели клеток, в том числе и клеток плаценты. Высокие показатели концентрации вкДНК при увеличенной активности ДНКазы I говорят о недостаточно эффективном клиренсе вкДНК

из организма. При этом данные ультразвукового исследования могут зафиксировать ЗРП гораздо позднее, поскольку требуется некоторое время для накопления признаков ЗРП, тестируемых ультразвуком.

Таким образом исследования выявили совместные изменения концентрации вкДНК и активности одного из компонентов системы элиминации вкДНК из кровотока – фермента ДНКазы ДНКазы I в плазме крови небеременных, пациенток с нормальной беременностью и беременностью, осложненной ЗРП. Было выявлено, что концентрация вкДНК в плазме матери не является надежным маркером ЗРП в последнем триместре беременности. Однако одновременное определение концентрации вкДНК и активности ДНКазы ДНКазы I может дать ценную информацию о развитии ЗРП. При ЗРП плода 2-й и 3-й степени в крови регистрируется снижение концентрации вкДНК меньше 100 (нг/мл) и увеличение активности ДНКазы I более 7,5 ед./мл.

Заключение составляет краткое содержание работы.

Диссертация иллюстрирована достаточным количеством наглядных таблиц и рисунков. Статистическая достоверность полученных автором результатов не вызывает сомнений, так как работа выполнена на достаточном материале с применением оптимальных методов анализа. Научные положения диссертации обоснованы, достоверны, содержат признаки новизны.

Существенных замечаний к содержанию и оформлению диссертационной работы нет. Материалы диссертации могут быть использованы в педагогическом процессе студентов, ординаторов, аспирантов, курсантов факультета усовершенствования врачей, в работе гинекологических стационаров и женских консультаций.

По материалам диссертации опубликовано 6 работ, из них 4 – в рецензируемых научных изданиях, 2 – в рецензируемом издании, рекомендованном Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ, 1- в англоязычных журналах, входящих в Scopus.

Заключение

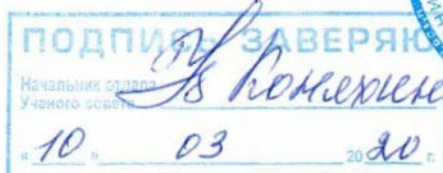
Диссертация Аветисовой Кристины Григорьевны на тему «Внеклеточная ДНК у беременных при преэклампсии и плацентарной недостаточности», представленная на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности: 14.01.01 – акушерство и гинекология, является научно-квалификационной работой, которая содержит решение актуальной научной задачи – повышение качества диагностики тяжелых форм преэклампсии и плацентарной недостаточности во время беременности с помощью определения параметров внеклеточной ДНК, снижение материнской и перинатальной

заболеваемости. По научной новизне и практической значимости диссертационная работа Аветисовой Кристины Григорьевны соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного Постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года №842 (с изменениями в редакции постановлений правительства Российской Федерации от 21.04.2016 года №355, от 02.08.2016 года №748), а ее автор Аветисова Кристина Григорьевна заслуживает присуждения искомой ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология.

Официальный оппонент:

доктор медицинских наук, профессор,
профессор кафедры акушерства,
гинекологии и перинатологии Института
клинической медицины им. Н.В.Склифосовского
Федерального государственного автономного образовательного
учреждения высшего образования
Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова
Министерства здравоохранения Российской
Федерации (Сеченовский Университет)

Давылов Александр Ильгизирович



Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский Университет)

119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д.8, стр. 2

E-mail: rektorat@mma.ru

Телефон: +7 499 248-05-53