

ОТЗЫВ

**официального оппонента, доктора медицинских наук, профессора
Петровой Марины Михайловны на диссертацию Шпагина Ильи
Семеновича на тему: «Фенотип хронической обструктивной болезни
легких в сочетании с артериальной гипертензией: клиническая,
функциональная, молекулярная, генетическая характеристика,
диагностика и лечение», представленную на соискание ученой степени
доктора медицинских наук по специальности: 14.01.04 — внутренние
болезни**

Актуальность темы исследования

Наличие взаимоотношающего влияния ХОБЛ и АГ представляет особую актуальность для исследователя в связи с обсуждаемыми вопросами фенотипирования, что имеет важное значение для разработки стратегии и тактики лечебно-диагностического процесса, а также прогнозирования исходов течения заболеваний в условиях коморбидности (Чучалин А.Г., Айсанов З.Р., Авдеев С.Н. и др., 2014; Chuchalin A.G., Khaltayev N., Antonov N.S. et al., 2014; GBD, 2015). Изучение сочетанного течения ХОБЛ и кардиоваскулярной патологии имеет высокую значимость, так как рядом эпидемиологических исследований показано, что ведущей причиной летальности больных ХОБЛ является не дыхательная недостаточность, как традиционно принято считать, а сердечно-сосудистые осложнения (Chen W., et al., 2015; Lahousse L. et al., 2015; Portegies M.L., et al., 2016).

Сочетанное течение ХОБЛ и артериальной гипертензии (АГ) имеет свои особенности, обусловленные тесной функциональной связью между системами кровообращения и дыхания, взаимным влиянием на системную и внутрисердечную гемодинамику (Кобалава Ж. Д., Котовская Ю. В., 2005 Чучалин А. Г., 2008).

Несмотря на современные достижения в клинике внутренних болезней, до сих пор не систематизированы данные по особенностям ремоделирования сердечно-сосудистой и бронхо-легочной систем у больных ХОБЛ в сочетании с АГ, не уточнены клеточно-молекулярные и генетические

механизмы, лежащие в основе сосудистых, метаболических, иммуно-воспалительных нарушений при коморбидной патологии, что позволяло бы говорить об отдельном фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ. Остаются актуальными вопросы поиска дополнительных маркеров диагностики и эффективности проводимого лечения больных ХОБЛ в сочетании с артериальной гипертензией. Все вышеперечисленные положения позволяют говорить об актуальности работы Шпагина Ильи Семеновича.

Степень обоснованности научных положений, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

На защиту соискателем вынесено 5 положений, которые четко и понятно суммируют основные итоги работы, полученные исходя из цели и задач исследования. Диссертационное исследование проведено в рамках темы научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России «Клинико-морфологические и молекулярно-биологические основы диагностики и лечения заболеваний внутренних органов и коморбидных состояний у взрослых и детей» (АААА-А15-115120910171-1) и соответствует специальности «Внутренние болезни» - 14.01.04. Диссертант квалифицированно выявляет и формулирует проблему, определяет цели и задачи исследования, что позволяет охарактеризовать понятийный аппарат, как продуманный. Анализ диссертационной работы позволяет сделать заключение об обоснованности выносимых на защиту научных положений, которые соответствуют полученным результатам, выводам и практическим рекомендациям.

Достоверность исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Объем выборки в рецензируемой диссертационной работе достаточен для обоснования выводов (360 пациентов), примененные автором методы исследования позволяют получить результаты, на основании которых сформулированы резюмирующие разделы диссертации. Научные данные

корректно обработаны с применением современных методов статистики и детально проанализированы. Основные научные положения, выводы и практические рекомендации вытекают из результатов исследования и отражают поставленные задачи, что подтверждает достоверность включенных в диссертацию материалов.

Теоретический раздел диссертации построен на проверяемых данных, не противоречит опубликованным материалам в ведущих научных изданиях, отражающих данную проблематику. Идеи базируются на анализе материалов собственных исследований, проведенных в ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Главные итоги диссертации напечатаны в 26 журнальных статьях в изданиях, рекомендованных ВАК РФ, обсуждены на ряде представительных научных форумов и получили одобрение ведущих специалистов.

По материалам исследования издано учебное пособие, рекомендованное Координационным советом в области образования «Здравоохранение и медицинские науки», г. Москва в качестве УМО «Оценка нутритивного статуса и модифицирующая диетотерапия в клинике внутренних болезней»: учеб. пособие /соавт. Л. А. Шпагина, О. Н. Герасименко, В. А. Дробышев, Л. А. Паначева, С. В. Третьяков–Новосибирск : Сибмедиздат НГМУ, 2016. – 76 с.

Получен патент на изобретение «Способ диагностики профессиональной хронической обструктивной болезни легких, сформировавшейся в условиях действия токсических промаэрозолей» (№ 2613164 Россия С1 МПК G01N 33/535 (2006.01) заявл. 11.01.2016; опубл. 15.03.2017, Бюл. № 8).

Новизна исследования, полученных результатов, выводов и рекомендаций, сформулированных в диссертации

Впервые на основе комплексного клинико-функционального и

молекулярно-генетического исследования показано, что сочетание хронической обструктивной болезни легких с артериальной гипертензией возможно рассматривать как отдельный фенотип заболевания, который характеризуется гипоксемией, значительной скоростью снижения ОФВ1 и гиперинфляцией, высокой вероятностью развития тяжелой легочной гипертензии, структурно-функциональными нарушениями правых отделов сердца, периферических сосудов и микроциркуляции, выраженным снижением переносимости физической нагрузки, увеличением риска обострений, требующих госпитализации.

Установлено влияние хронической обструктивной болезни легких на проявления АГ, в условиях коморбидности, с наибольшими изменениями, в виде ремоделирования крупных сосудов, нарушения дневной и ночной вариабельности АД, нарастания скорости утреннего подъема уровней систолического и диастолического АД, у больных с частыми обострениями ХОБЛ, что повышает относительный и абсолютный дополнительный риски сосудистых осложнений. Показано, что наиболее значимыми структурно-функциональными параметрами системной гемодинамики, микроциркуляции при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ являются показатели ТИМ/Д, суточный профиль АД «non-dipper» и базальный уровень периферической микроциркуляции.

При фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ определяются снижение уровня адипонектина и лептин-связывающего рецептора, при увеличении резистина и свободного лептина, что свидетельствует о значимых метаболических нарушениях.

Автором показано, что становление фенотипа/эндотипа ХОБЛ в сочетании с АГ ассоциировано со значимым уровнем системного воспаления, оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункцией и гиперактивацией РААС, повышением концентрации провоспалительных цитокинов, при снижении общего антиоксидантного статуса, низким уровнем оксида азота,

салуцина α , антипротеазы SLPI, MMP 9, 6-кето-простагландина F1 α и Cu/ZnSOD, в результате чего наблюдается стимуляция пролиферации и гипертрофии гладкомышечных клеток, усиливающих процессы ремоделирования сердца и сосудов.

Обнаружены два молекулярных эндотипа ХОБЛ в сочетании с АГ: с тяжелой легочной гипертензией и с частыми обострениями ХОБЛ, различающихся по концентрации провоспалительных цитокинов, маркеров эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса, нарушений РААС и системного воспаления.

Определены полиморфные аллели генов у пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, которые включают: превалирование вариантов генов цитокинов, взаимосвязанных с воспалительными реакциями, процессами липидной пероксидации, способствующих поддержанию системного воспаления, бронхоконстрикции и др.

Установлено, что в характеристике фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ выявляется меньшая, по сравнению с изолированным течением заболеваний, общая и связанная с наличием сердечно-сосудистых заболеваний выживаемость. Показано, что пятилетняя выживаемость, связанная с развитием сердечно-сосудистых осложнений, ассоциирована при фенотипе хронической обструктивной болезни легких в сочетании с АГ с легочной гипертензией, структурно-функциональными нарушениями правых отделов сердца, легочной гиперинфляцией и нарушениями микроциркуляции. Определены факторы, дополнительно ухудшающие прогноз больных коморбидной патологией: высокая ночная вариабельность ДАД, суточный профиль АД «non-dipper», ремоделирование левого желудочка и крупных сосудов (ИММЛЖ, ТИМ/Д). При фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ предикторами общей пятилетней выживаемости являются параметры гипоксемии, толерантности к физической нагрузке, вентиляционной способности легких, легочной гипертензии, провоспалительных цитокинов и прооксидантов.

Выявлено, что у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ длительная комбинированная терапия аклидинием и телмисартаном эффективно снижает СДЛА, уменьшает симптомы ХОБЛ и увеличивает переносимость физических нагрузок, снижает потребность в бронхолитиках короткого действия. Наиболее перспективной к использованию схема является при субфенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ в условиях тяжелой ЛГ, что способствует снижению частоты обострений, требующих госпитализации.

Ценность полученных автором научных результатов заключается в том, что они позволяют рассматривать коморбидное течение ХОБЛ и АГ, как самостоятельный фенотип, что позволяет оптимизировать программы лечения и повысить качество жизни пациентов.

Значимость для науки и практики полученных автором результатов

Полученные результаты диссертационной работы Шпагина Ильи Семеновича имеют несомненную практическую значимость, так как автором изучена клинико - функциональная и молекулярно - генетическая характеристика фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ, с выделением субфенотипов в зависимости от тяжести легочной гипертензией и частоты обострений, что позволило сформулировать критерии диагностики и оптимизировать лечение. Включение в схемы лечения пациентов ХОБЛ в сочетании с АГ аклидиния и телмисартана в большей степени, чем сочетание тиотропия и телмисартана, улучшает клинико-функциональное состояние легких, увеличивает переносимость физических нагрузок, снижает СДЛА и потребность в бронхолитиках короткого действия, частоту обострений, требующих госпитализации, а так же уровень молекулярных маркеров воспаления, что обосновывает эффективность комбинированной терапии у больных субфенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ в условиях тяжелой легочной гипертензии.

Полученные в диссертационной работе данные могут быть использованы в лечении коморбидных форм кардиоваскулярных и бронхолегочных заболеваний и внедрены в работу лечебно-профилактических учреждений различного уровня.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на: IV Съезде терапевтов Сибири и Дальнего Востока, (18 сентября 2014); V Сибирском пульмонологическом форуме, (3 апреля 2015); областной научно-практической конференции «Кардиологические аспекты заболеваний внутренних органов. Мультидисциплинарные подходы», (21 апреля 2017); Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы пульмонологии у работающего населения - инновации и перспективы» (30 мая 2017); ERS Международном Конгрессе “Genetic Variability and Occupational Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Subjects Exposed to Different Environmental Factors” (Мюнхен, Германия, 6–10 сентября 2014); ERS Международном Конгрессе “Molecular and Cytological Features of Occupational Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Subjects Exposed to Different Environmental Factors” (Амстердам, Нидерланды, 26–30 сентября 2015); ERS Международном Конгрессе “Occupational Chronic Obstructive Pulmonary Disease Attributed to Chemical Exposure: Clinical Characteristics and Inflammatory Serum Profile” (Лондон, Англия, 03–07 сентября 2016).

Результаты исследования внедрены и используются в научной, педагогической и клинической работе ФГБУ «СФБМИЦ им. ак. Е.Н.Мешалкина» Минздрава России, ФГБУ «НИИТПМ», пульмонологического и кардиологического отделения Новосибирской областной больницы, в кардиологическом и терапевтическом отделении ГБУЗ НСО «ГКБ № 1», ГБУЗ НСО «ГКБ № 2», кафедры ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России (терапии, гематологии и трансфузиологии, госпитальной терапии и медицинской реабилитации п/ф, неотложной терапии с эндокринологией и профпатологией ФПК и ППВ).

Конкретные рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации

На основании обнаруженных клинико-функциональных и молекулярно-генетических характеристик, автор предлагает для определения особенностей течения фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ дополнительные исследования: SGRQ, ООЛ/ОЕЛ, ЛСС, СДЛА, РаО₂, АКМ, толщину передней стенки правого желудочка, IVRT, Tei, ИММЛЖ, СПАД, ТИМ/Д в общей сонной артерии, базальный уровень ПМ, уровни ангиотензина 1 и 2, оксида азота, 6-кето-простагландина F1 α , салусина α , антипротеазы SLPI, 8-изо-PGF2 α , 8 OHdG, Cu/ZnSOD, ФНО α , MCP 1 и RANTES, пентраксина 3 и фибриногена, FGF 2, кардиотрофина 1, MMP 1,2 и 9, нейтрофильной эластазы.

Для определения особенностей течения субфенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ при наличии тяжелой легочной гипертензии, необходимо исследовать СДЛА, РаО₂, ТШХ, SGRQ, ООЛ/ОЕЛ, толщина передней стенки правого желудочка, IVRT, Tei, концентрации уротензина, ангиотензина 1 и 2, 8-изо-PGF2 α , MCP 1 и RANTES, провоспалительного цитокина MIP-1 β , фибриногена, оксида азота, фактора, ингибируемого АПФ и салусина α . Для определения особенностей течения субфенотипа ХОБЛ с частыми обострениями и в сочетании с АГ необходимо исследовать SGRQ, ООЛ/ОЕЛ, АКМ, снижение ОФВ1 % в течение года, ИММЛЖ, ТИМ/Д, 8-изо-PGF2 α , тромбксана В2, кардиотрофина 1, пентраксина 3, NO, салусина α , фибриногена, sVCAM, ФНО α , MCP 1, MIP-1 β , FGF 2.

Для прогноза общей выживаемости у больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ необходимо исследовать РаО₂, ТШХ, mMRC, АКМ, ООЛ, ООЛ/ОЕЛ, СДЛА, ЛСС, толщину передней стенки правого желудочка, IVRT правого желудочка. Для прогноза выживаемости, в зависимости от наличия сердечно-сосудистых событий, больным с фенотипом ХОБЛ в сочетании с

АГ необходимо исследовать уровни уротензина 2, ангиотензина 1и 2 и фактора, ингибируемого АПФ, МСР-1, МР-1 β , ММР 9 и 8-изо-PGF2 α .

Автор предлагает считать критериями эффективности лечения больных с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, показатели: mMRC, ТШХ, SGRQ, ОФВ1 до ингаляции пролонгированного бронхолитика, ОФВ1 после ингаляции пролонгированного бронхолитика, СДЛА, инспираторную емкость легких, частоту всех обострений, суточный профиль АД, параметры variability САД и ДАД, базальный уровень ПМ, изменения уровня уротензина 2, 8-изо-PGF2 α и МСР.

Результаты исследования могут быть использованы как лечебно-профилактическими подразделениями соответствующего профиля, так и медицинскими образовательными учреждениями для включения в учебно-методический процесс при подготовке терапевтов пульмонологов и кардиологов.

Соответствие содержания диссертации паспорту специальности

Диссертационное исследование Шпагина И.С. выполнено в соответствии с основным планом научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, область диссертации затрагивает оптимизацию диагностики, прогноза и лечения при фенотипе хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией.

Диссертационное исследование соответствует паспорту специальности 14.01.04 – внутренние болезни (медицинские науки), а именно: пункту 2 «Изучение клинических и патофизиологических проявлений патологии внутренних органов с использованием клинических лабораторных, лучевых, иммунологических, генетических, патоморфологических, биохимических и других методов исследований», пункту 3 «Совершенствование лабораторных, инструментальных и других методов обследования терапевтических больных, совершенствование диагностической и дифференциальной диагностики болезней внутренних органов».

Общая характеристика диссертационной работы

Диссертация Шпагина И.С. изложена в классическом стиле, цель и задачи работы прописаны понятно и логично вытекают из названия диссертации. Работа состоит из литературного обзора, описания материалов и методов исследования, 6 глав с результатами собственных исследований, обсуждения полученных данных, выводов и практических рекомендаций. Диссертация имеет объем в 462 страницы машинописного текста, включает 99 таблиц и 39 рисунков. Список использованных в работе литературных источников содержит 565 публикаций, из которых 516 - в зарубежных изданиях.

Литературный обзор построен с использованием современных источников и хорошо обосновывает концепцию нового фенотипа - хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией. Автор анализирует известные на настоящий момент времени сведения о клинико-функциональных и молекулярных предикторах значимых исходов хронической обструктивной болезни легких и артериальной гипертензии, а также с этиопатогенетических позиций разбирает известные данные, касающиеся вопросов лечения хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией.

Во второй главе, подробно описаны все разделы дизайна исследования, включая наблюдательный и интервенционный этапы, дана подробная клиническая характеристика включенных в программу пациентов с ХОБЛ, артериальной гипертензией и коморбидным течением ХОБЛ и АГ, разделенных на страты. Выбранные автором клинические, функциональные и лабораторные и клеточно-молекулярные методы исследования соответствуют поставленным цели и задачам работы, являются современными и достаточными для получения планируемых результатов.

Работа выполнена соискателем по научной специальности 14.01.04 - внутренние болезни, поэтому, основное внимание в диссертации акцентировано на исследовании клинической, функциональной и

молекулярной характеристики пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, а также, разработке вопросов диагностики и оптимизации лечения коморбидной патологии.

Методы статистической обработки описаны полно и понятно, соответствуют современным требованиям и вопросов не вызывают.

В третьей главе автор излагает клинико-функциональную характеристику обследованных пациентов, включая симптоматику, качество жизни, частоту обострений, состояние функции легких, параметры легочной гипертензии, структурно-функциональные нарушения правых отделов сердца и периферических сосудов. Результаты проведенных исследований дают автору основание выделить два субфенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ, что представляет высокую научно-практическую ценность в разработке критериев дополнительной диагностики формулирования лечебных программ: для первого характерны высокие значения СДЛА и ЛСС, структурные нарушения правых отделов сердца, диастолическая дисфункция правого желудочка, гипоксемия, тяжелая одышка, ограничивающая физическую нагрузку и редкие обострения; для второго - значимые вентиляционные нарушения и системные проявления, частые обострения с преобладанием случаев, требующих госпитализации и терапии системными глюкокортикостероидами.

Четвертая глава посвящена анализу показателей центральной и периферической гемодинамики, структурно-функциональных особенностям левых отделов сердца и состоянию микроциркуляторных процессов у пациентов с АГ в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких.

В главе 5 автор изучает особенности нутритивно-метаболических нарушений у пациентов с фенотипом хронической обструктивной болезни легких в сочетании с АГ, на основании результатов пищевого опроса, данных биоимпедансометрии, параметров адипокинового статуса, показателей углеводного, белкового и липидного обменов.

Одной из ведущих глав является шестая, в которой автор изучает маркеры системного воспаления, эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса, параметры ренин-ангиотензин-альдостероновой системы; анализирует особенности полиморфизма генов-кандидатов, ассоциированных с кардиоваскулярными и бронхолегочными нарушениями у пациентов с фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ.

В седьмой главе Шпагин И.С. находит дополнительные диагностические критерии фенотипа ХОБЛ в сочетании с АГ, определяя таковыми показатели тяжести обострений, качества жизни, вентиляционных нарушений, легочной гипертензии; морфо-функциональные особенности правого желудочка, параметры центральной гемодинамики и микроциркуляции, маркеры эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса и антиоксидантной системы защиты, факторы воспаления и состояние ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. На основании полученных данных, автор устанавливает, что наиболее значимыми предикторами общей пятилетней выживаемости при фенотипе ХОБЛ в сочетании с АГ, являются параметры, характеризующие гипоксемию, нарушение микроциркуляции, гиперактивацию РААС и системное воспаление.

Глава 8 анализируемой диссертации посвящена разработке и внедрению схем лечения больных фенотипом ХОБЛ в сочетании с АГ, дополненных аклидинием и телмисартаном, продемонстрировавших высокую результативность, за счет снижения гипоксемии, улучшения микроциркуляции с трофико-регенераторными изменениями в тканях, уменьшением концентрации молекулярных маркеров системного воспаления и оксидативного стресса.

Итогом анализа материалов диссертации, представленным в разделе «обсуждение результатов исследования» является научно обоснованное положение о фенотипе хронической обструктивной болезни легких и

артериальной гипертензии, который характеризуется гипоксемией, высокой скоростью снижения ОФВ1 и гиперинфляции, преобладанием одышки, значимой вероятностью развития тяжелой легочной гипертензии, нарушениями структуры и функции как правых отделов сердца, так и периферических сосудов, а также- микроциркуляторного русла, суточного профиля АД, снижение переносимости физической нагрузки, увеличение риска обострений, требующих госпитализации.

Выводы вытекают из поставленных задач и полностью им соответствуют, практические рекомендации аргументированы.

Диссертация написана доступным литературным языком, хорошо оформлена.

Автореферат полностью отражает основное содержание диссертации, оформлен в соответствии с требованиями п. 25 Положения о присуждении ученых степеней.

Принципиальных замечаний к работе нет. В качестве дискуссии диссертанту предлагается ответить на ряд вопросов:

1. Оценивалась ли давность возникновения артериальной гипертензии по отношению к диагнозу хроническая обструктивная болезнь легких?
2. Менялась ли лечебная тактика при возникновении обострений у пациентов с ХОБЛ? Если да, то как?
3. При изучении адипокинов были ли выявлены гендерные особенности?
4. Проводилась ли проверка на нормальность распределения в группах пациентов при изучении клинико-функциональных параметров и маркеров системного воспаления?

Заключение

Диссертация Шпагина Ильи Семеновича на тему: «Фенотип хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной

гипертензией: клиническая, функциональная, молекулярная, генетическая характеристика, диагностика и лечение» на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности: 14.01.04 — внутренние болезни, является законченной научно-квалификационной работой, в которой, на основании выполненных автором исследований, решена научная проблема — улучшение результатов диагностики и лечения фенотипа хронической обструктивной болезни легких в сочетании с артериальной гипертензией, что имеет важное социально-экономическое значение для развития медицины, в частности, для терапии, пульмонологии и кардиологии. Совокупность достигнутых научных результатов и положений, выдвигаемых автором, имеет внутреннее единство и свидетельствует о личном вкладе автора в науку и практику.

Диссертационное исследование по актуальности, научной новизне, практической значимости и достоверности полученных результатов, полноте изложения и обоснованности выводов соответствует требованиям п.п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденных Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 №842 (в редакции Постановления Правительства РФ от 21.04.2016 № 335), предъявляемым к диссертации на соискание ученой степени доктора наук, а его автор заслуживает присуждения искомой степени по специальности: 14.01.04 — внутренние болезни.

Официальный оппонент:

Доктор медицинских наук, профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии, семейной медицины и здорового образа жизни с курсом последипломного образования, проректор по научной работе ФГБОУ ВО «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» МЗ РФ Петрова Марина Михайловна.

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский

университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России,
660022, г. Красноярск, ул. П. Железняк, 1. Тел.: 8(391) 2-20-13-95,
<http://www.krasgmu.ru>, rector@krasgmu.ru; stk99@yandex.ru



Подпись, ученую степень, ~~ученое~~ звание Петровой Марины Михайловны
заверяю.

22 февраля 2018 года

