

DOI: 10.15690/vramn572

В.И. Сергиенко¹, М.Ш. Хубутия², А.К. Евсеев³, А.В. Пинчук²,
М.С. Новрузбеков², К.Н. Луцык², М.М. Гольдин²

¹ Научно-исследовательский институт физико-химической медицины ФМБА, Москва, Российская Федерация

² Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского
Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Российская Федерация

³ Российский химико-технологический университет им. Д.И. Менделеева, Москва, Российская Федерация

Диагностические и прогностические возможности электрохимических измерений редокс-потенциала плазмы крови

Цель исследования: определение операционных характеристик теста на основе мониторинга величин редокс-потенциала плазмы крови пациентов с различными патологическими состояниями, сопровождающимися нарушениями кислородного обмена в процессе лечения; расширение спектра параметров разработанного нами метода исследования редокс-потенциала плазмы крови. **Методы:** обследованы группы практически здоровых добровольцев ($n = 63$) и пациентов со следующими патологиями: с трансплантацией почки ($n = 59$), печени ($n = 64$) и легкого ($n = 7$). Измерения редокс-потенциала проводили на платиновом микроэлектроде относительно насыщенного хлорсеребряного электрода сравнения. Потенциостат IPC-Pro L (НПФ «Вольта») был использован для записи зависимостей потенциала от времени. Время регистрации составляло 15 мин. **Результаты:** обнаружены статистически достоверные различия в диапазонах величин редокс-потенциалов, совпадающих с величинами, находящимися в пределах доверительного интервала редокс-потенциалов практически здоровых людей, составила 12% для пациентов с трансплантированной почкой и 10% для пациентов с трансплантированной печенью. Обнаружено существенное различие в характере изменений величин редокс-потенциала плазмы крови при мониторинге подгрупп пациентов с наличием и отсутствием осложнений после трансплантации печени. Найдено, что чувствительность электрохимического метода определения величин редокс-потенциала плазмы крови составила 85,7%, специфичность — 69,8%, точность — 85,2%.

Заключение: обнаружены диапазоны величин редокс-потенциала плазмы крови, характерные для различных патологических состояний; установлена связь эффекта проводимого лечения с количественными изменениями величин редокс-потенциала плазмы крови пациента; предложен критерий для раннего прогнозирования осложнений у пациентов с трансплантированной печенью на основе мониторинга редокс-потенциала в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: редокс-потенциал, плазма крови, диагностика, трансплантация, орган.

(Для цитирования: Сергиенко В.И., Хубутия М.Ш., Евсеев А.К., Пинчук А.В., Новрузбеков М.С., Луцык К.Н., Гольдин М.М. Диагностические и прогностические возможности электрохимических измерений редокс-потенциала плазмы крови. *Вестник РАМН*. 2015; 70 (6): 627–632. Doi: 10.15690/vramn572)

627

V.I. Sergienko¹, M.Sh. Khubutiya², A.K. Evseev³, A.V. Pinchuk²,
M.S. Novruzbekov², K.N. Lutsyk², M.M. Goldin²

¹ Scientific Research Institute of Physical-Chemical Medicine, Moscow, Russian Federation

² N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine, Moscow, Russian Federation

³ D. Mendeleev University of Chemical Technology of Russia, Moscow, Russian Federation

Diagnostic and Prognostic Possibilities of the Redox-Potential Electrochemical Measurements in Blood Plasma

Aims: Determination of operating characteristics of the test based on blood plasma redox potential monitoring in patients with different pathological conditions associated with impaired oxygen metabolism during treatment in postoperative period and expanding the range of parameters of the developed method of investigation of blood plasma redox potential. **Methods:** It were examined healthy volunteers group as following group ($n = 63$), groups of patients with transplanted liver ($n = 64$), kidney ($n = 59$), and lungs ($n = 7$). Redox potential measurements were done by platinum electrode, reference electrode was silver-chlorine one. Potentiostat IPC-ProL was used to register and record a dependence redox potential via time. Time of measurement was 15 min. **Results:** statistically significant differences of redox potentials ranges was found in healthy volunteers and patients with transplanted kidney and liver. Ratio of measured redox potentials coincident with the values within the confidence interval in healthy volunteers was 12% in patients with transplanted kidney and 10% in patients with transplanted liver. We observed significant differences in the nature of changes of blood plasma's redox potential values in course of monitoring of subgroups of patients with and without complications after liver transplantation. It was found that sensitivity of electrochemical method was 85%, selectivity — 69,8%, precision — 85,2%. **Conclusion:** we discovered value ranges of blood plasma redox potential typical for different pathological states; we detected an interaction between the effect of treatment and quantitative changes in the values of the blood plasma redox potentials; criterion for early prediction of complications in patients with transplanted liver was proposed basing on redox potential monitoring during postoperative period.

Key words: redox-potential, blood plasma, diagnosis, transplantation, organ.

(For citation: Sergienko V.I., Khubutiya M.Sh., Evseev A.K., Pinchuk A.V., Novruzbekov M.S., Lutsyk K.N., Goldin M.M. Diagnostic and Prognostic Possibilities of the Redox-Potential Electrochemical Measurements in Blood Plasma. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk = Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2015; 70 (6): 627–632. Doi: 10.15690/vramn572)

Обоснование

Причиной нарастающего интереса к измерениям редокс-потенциалов (РП) биологических сред является стремление получить количественную информацию об окислительно-восстановительных процессах, протекающих в организме. В настоящее время величины РП в биологических средах, как правило, измеряют электрохимическими методами [1–3], в качестве электродных материалов используют платину [1, 2] и золото [3].

С электрохимических позиций корректнее называть РП биологической среды потенциалом при разомкнутой цепи индифферентного электрода (платинового или золотого), погруженного в исследуемую среду. Термин «редокс-потенциал» использован в настоящей работе, поскольку он прочно укоренился в медицинской и биологической литературе. Однако следует иметь в виду, что определение «редокс-потенциал» применимо лишь к обратимым окислительно-восстановительным системам. Согласно уравнению Нернста (1), величина РП в растворах электролитов отражает соотношение концентраций окисленной и восстановленной формы вещества в растворе и не зависит от природы материала электрода:

$$E = E_0 + \frac{RT}{nF} \ln \frac{a_{ox}}{a_{red}} \quad (1).$$

Биологические среды нельзя отнести к окислительно-восстановительным системам. Они, согласно терминологии Michaelis [4], являются «слабыми» окислительно-восстановительными системами, потенциал при разомкнутой цепи в них зависит от природы измеряющего электрода. Необходимо подчеркнуть, что из-за сложности состава биологических систем период установления практически постоянного значения потенциала может быть довольно длительным, что, как показано в работе L.T. Rael и соавт. [5], сказывается на времени измерений потенциала.

Важно также учитывать взаимодействие платины с растворенным в биологических средах кислородом, поскольку давно известно, что на платине в результате ее контакта с кислородом образуются оксидные слои и пленки [6], что служит причиной смещения потенциала платинового электрода. Однако проведение измерений РП в деоксигенированных растворах является принципиально непригодным для измерений в биологических средах [4], поскольку именно кислород обуславливает протекание окислительных процессов в организме. Таким образом, удаление кислорода из тестируемой биологической системы должно приводить к искажению измеряемых величин, соответствующих физиологическому статусу биологического объекта.

Несмотря на ряд трудностей в реализации надежных измерений РП, использование этой величины в качестве маркера патологических состояний организма представляется весьма перспективным, особенно учитывая, что многие процессы гомеостаза являются электрохимическими [7], а также если иметь в виду окислительно-восстановительную гомеостатическую систему.

Важным этапом в развитии измерений РП в плазме или сыворотке крови стало создание унифицированного электрохимического метода предварительной обработки поверхности платинового электрода, способного стандартизировать состояние поверхности электрода, и таким образом получать воспроизводимые результаты измерений в водных и биологических средах [2].

Величина РП плазмы крови — интегральный показатель процессов, протекающих в организме [8]. Уста-

новлено, что смещение величины РП в положительную область свидетельствует о накоплении в организме кислорода и прооксидантов [9], тогда как смещение величины РП в отрицательную область — об увеличении уровня антиоксидантов [10]. Таким образом, имеется возможность интерпретировать изменения в состоянии пациентов в зависимости от направления сдвигов величин РП и прогнозировать наступление патологического состояния у пациента, например состояния окислительного стресса [11].

Анализ диапазонов величин РП плазмы крови, характерных для различных патологических состояний, требует установления области РП практически здоровых людей. Однако несовершенные методы измерения РП, с помощью которых проведены эти расчеты, не позволяют использовать указанную величину и требуют проведения рандомизированных исследований диапазона величин РП практически здоровых людей современным стандартизованным методом [2].

Ранее нами был получен обширный массив данных при исследовании групп пациентов с трансплантированными органами с помощью метода измерений величин РП в раннем послеоперационном периоде [12]. Однако вне поля зрения указанной работы остались важные вопросы, связанные со статистической оценкой эффективности метода измерения РП и выявлением особенностей использования предложенного прогностического критерия ранней диагностики осложнений у пациентов с трансплантированной печенью.

Целью настоящей работы было определение операционных характеристик теста на основе мониторинга величин РП плазмы крови пациентов с различными патологическими состояниями, сопровождающимися нарушениями кислородного обмена в процессе лечения, и расширение спектра параметров разработанного нами метода исследования РП плазмы крови.

Методы

Дизайн исследования

Исследование случай-контроль.

Условия проведения

Цельную кровь получали у практически здоровых добровольцев ($n = 63$) и пациентов различного профиля ($n = 130$) венопункцией с использованием вакуумной системы пробоотбора в пробирки LH (Beckman Coulter, США) для получения плазмы. Плазму крови получали центрифугированием цельной крови в течение 15 мин при 1500 g на центрифуге 3,12 CR (Jouan, Франция). Объем образцов для исследования составлял 2 мл.

В группах пациентов с трансплантированными органами исследовали находящихся в раннем послеоперационном периоде (20–35 дней). Для проведения операций трансплантации использовали стандартные методики [13–15]. Кровь указанных групп пациентов для мониторинга величин РП забирали ежедневно.

Продолжительность исследования

Работа проводилась в течение 2010–2014 гг. на базе ГБУЗ «НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ».

Исходы исследования

В ходе исследования оценивали величину РП у различных групп пациентом с целью обнаружить корре-

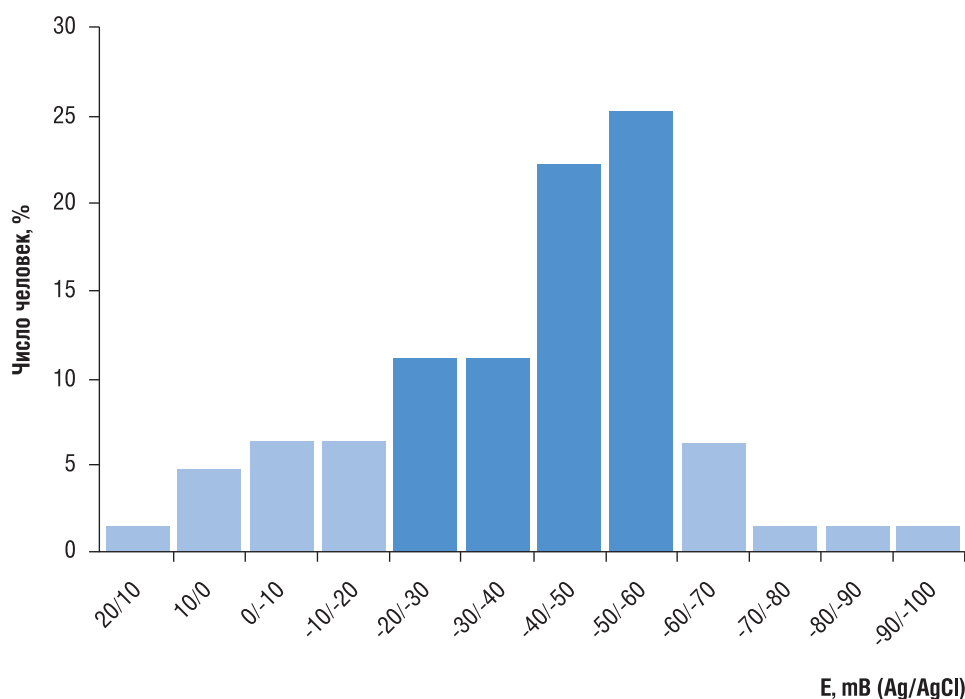


Рис. 1. Распределение величины редокс-потенциалов (РП) платинового электрода в сыворотке крови практически здоровых людей (n=63)

ляцию указанной величины с этиологией заболевания. На основании сопоставления измеренных величин РП с клинико-лабораторными показателями предложены диагностические и прогностические критерии выявления осложнений в раннем послеоперационном периоде.

Методы регистрации исходов

Измерения потенциалов в биологических жидкостях проводили на платиновом микроэлектроде относительно насыщенного хлорсеребряного электрода сравнения. Потенциостат ИРС-Pro L (НПФ «Вольта») был использован для записи зависимостей потенциала от времени. Время регистрации составляло 15 мин. Перед каждым измерением электрод подвергался предварительной электрохимической обработке, описанной М.Ш. Хубутия [2].

Состояние трансплантата в раннем послеоперационном периоде оценивали на основании клинических наблюдений с использованием широкого спектра лабораторных данных, а также ультразвуковой диагностики и пункционной биопсии трансплантата.

Статистический анализ

Для контрольной (практически здоровые люди) и каждой из групп пациентов был рассчитан среднее значение (\bar{x}) и стандартное отклонение (s). Данные представлены в виде $\bar{x} \pm s$.

Данные о чувствительности (Se), специфичности (Sp), точности (Ac), а также прогностической ценности положительного (+PV) и отрицательного (-PV) результата теста были получены с помощью обработки четырехпольной таблицы [16]:

$$Se = \frac{a}{a+c} \quad (2);$$

$$Sp = \frac{d}{b+d} \quad (3);$$

$$Ac = \frac{a+d}{a+b+c+d} \quad (4);$$

$$+PV = \frac{a}{a+b} \quad (5);$$

$$-PV = \frac{d}{c+d} \quad (6).$$

Тест	Болезнь	
	Присутствует	Отсутствует
Положительный	a	b
Отрицательный	c	d

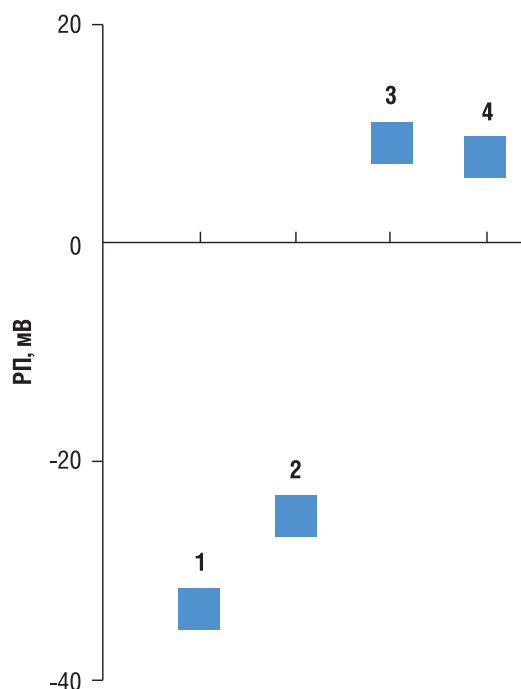


Рис. 2. Зависимость средней величины редокс-потенциалов (РП) сыворотки крови от патологии

Примечание. 1 — практически здоровые люди (n=63), 2 — пациенты с трансплантированными легкими (n=7), 3 — пациенты с трансплантированной печенью (n=64), 4 — пациенты с трансплантированной почкой (n=59).

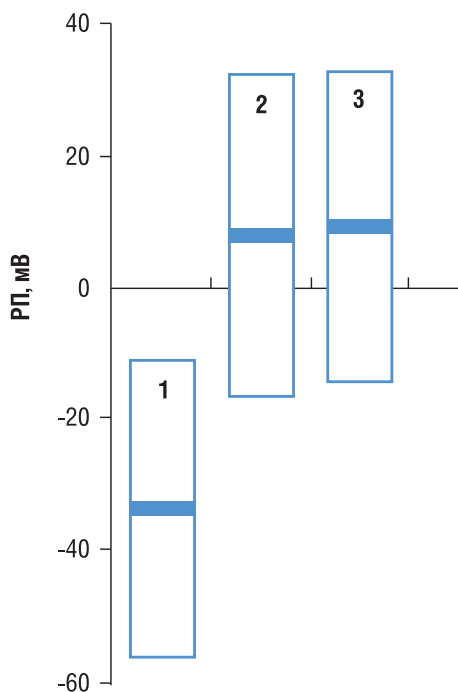


Рис. 3. Доверительные интервалы для групп практически здоровых людей (1) и пациентов с трансплантированной почкой (2) и печенью (3)

Примечание. РП — редокс-потенциал.

Результаты

Участники исследования

Поскольку настоящая работа является продолжением исследований, представленных М.М. Goldin и соавт. [12], была использована та же база данных: практически здоровые добровольцы в возрасте 19–40 лет (n =63; 46 мужчин, 17 женщин) и пациенты различного профиля (n =130), которые были разбиты на группы по следующим патологиям: с трансплантацией почки (n =59, число исследований 967), с трансплантацией печени (n =64; 615), с трансплантацией легкого (n =7; 143).

Основные результаты исследования

Распределение величины РП платинового электрода в сыворотке крови практически здоровых людей (n =63) представлено на рис. 1. Зависимость средней величины РП платинового электрода в сыворотке крови практически здоровых людей и пациентов с трансплантированными органами (почка, печень, легкие) — на рис. 2. Доверительные интервалы величин РП для практически здоровых людей и групп пациентов с трансплантированной печенью и почкой представлены на рис. 3. Зависимость динамики изменения средних значений РП при отсутствии (n =30) и наличии (n =34) осложнений в раннем послеоперационном периоде у пациентов после трансплантации печени проиллюстрирована на рис. 4.

Обсуждение

Данные, представленные на рис. 1, свидетельствуют, что 75% практически здоровых обследованных добровольцев входят в предложенный ранее для этой группы диапазон величин РП (от -20 до -60 мВ). Полученные результаты позволили предположить, что добровольцы с диапазонами величин РП отрицательнее (см рис. 1, левее) или положительнее (см рис. 1, правее) указанной статистически достоверной группы практически здоровых людей, вероятно, не являются абсолютно здоровыми. Возможно, что эти группы добровольцев составляют люди с невыявленными заболеваниями.

Представленные на рис. 2 данные свидетельствуют о корреляции между окислительно-восстановительной системой гомеостаза и различными состояниями организма. Например, состояние пациентов с трансплантированными легкими сопровождается недостаточностью функции усвоения кислорода, что приводит к снижению окислительных функций организма. Величины РП у исследованных нами групп пациентов смещены в положительную область относительно группы здоровых (см. рис. 2). Найденные величины смещения величин РП в положительную область потенциалов свидетельствуют о торможении антиоксидантной активности у этих групп

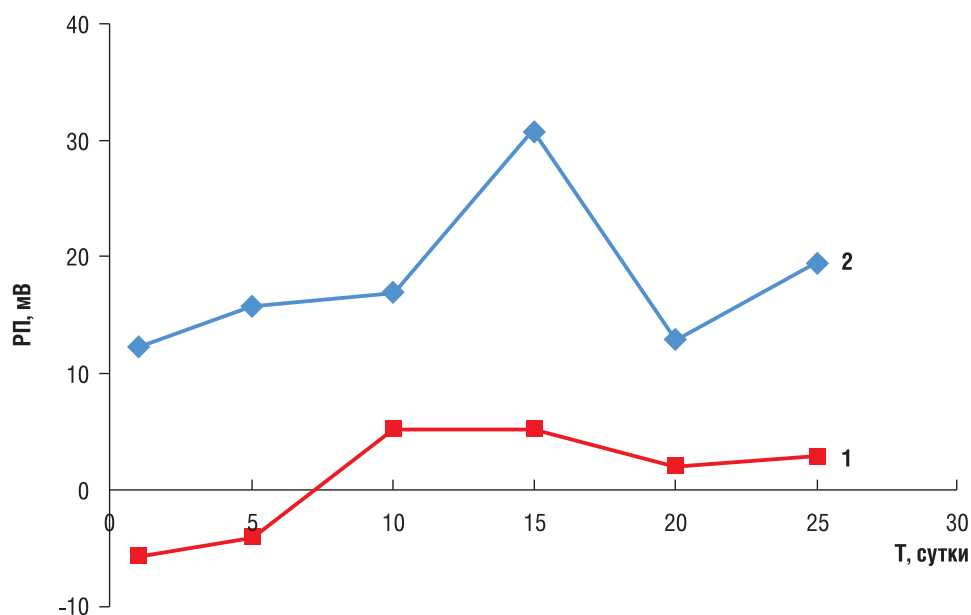


Рис. 4. Зависимость динамики изменения средних значений редокс-потенциалов (РП) при отсутствии (n =30, кривая 1) и наличии (n =34, кривая 2) осложнений в раннем послеоперационном периоде у пациентов после трансплантации (Т) печени

пациентов и, соответственно, об увеличении скорости окислительных процессов в организме, что сигнализирует об опасности перехода пациента к состоянию окислительного стресса. Исходя из этих данных, можно предположить, что группы пациентов с трансплантированными почкой и печенью являются наиболее уязвимыми для окислительного стресса. Ранее подобное предложение об использовании величин РП для прогнозирования окислительного стресса у пациентов с тяжелой травмой было сделано D. Bar-Or с соавт. [11].

Статистическая достоверность полученных величин доверительных интервалов иллюстрируется данными, представленными на рис. 3. Доля измеренных величин РП, совпадающих с величинами, находящимися в пределах доверительного интервала РП практически здоровых людей, составила 12% для пациентов с трансплантированной почкой и 10% для пациентов с трансплантированной печенью.

Весьма важные выводы можно сделать при сравнении динамики изменения величины РП в процессе мониторинга двух подгрупп пациентов с трансплантированной печенью, постоперационное лечение которых протекало с отсутствием (см. рис. 4, кривая 1) или при наличии осложнений (см. рис. 4, кривая 2), выраженных дисфункциями трансплантированного органа. На рис. 4 прослеживается четкое различие измеряемых величин РП с первых суток мониторинга. Разница в значениях РП в первые же сутки после операции составляет более 15 мВ, но может достигать 30 мВ, однако в процессе лечения она остается на уровне не менее 10 мВ. Эти результаты позволяют использовать величину РП и динамику ее изменения в качестве прогностического критерия для выявления вероятности возникновения осложнений у пациентов с трансплантированной печенью. Аналогичные результаты получены для пациентов с трансплантированной почкой. Разница состоит в том, что прогноз высокой вероятности осложнений можно сделать лишь на 5-е сут мониторинга РП после операции трансплантации почки.

В данном исследовании были выбраны группы здорово здоровых и больных пациентов, что позволило рассчитать чувствительность, специфичность и точность использованного нами метода определения РП сыворотки крови:

Тест	Болезнь	
	Присутствует	Отсутствует
Положительный	1479	19
Отрицательный	246	44

$$Se = \frac{1479}{1479+246} = 85,7\%;$$

$$Sp = \frac{44}{44+19} = 69,8\%;$$

$$Ac = \frac{1479+44}{1479+19+246+44} = 85,2\%;$$

$$+PV = \frac{1479}{1479+19} = 98,7\%;$$

$$-PV = \frac{44}{246 + 44} = 15,2\%.$$

Заключение

1. С помощью исследования величин РП сыворотки крови группы из 63 практически здоровых добровольцев определены границы области значений потенциалов здоровых лиц от -20 до -60 мВ.

2. Обнаружено, что различным области РП плазмы состояниям соответствуют разные области РП плазмы крови пациентов, причем средние значения РП исследованных групп пациентов различаются более чем на 40 мВ.

3. Предложено использовать величины РП более +10 мВ в течение первых суток после трансплантации печени в качестве прогностического критерия выявления осложнений в течении постоперационного периода, тогда как при РП не более -5 мВ можно с вероятностью 98,7% прогнозировать благоприятный исход течения послеоперационного периода.

Источник финансирования

Исследование выполнено на базе Российского химико-технологического университета им. Д.И. Менделеева при финансовой поддержке Российского научного фонда (проект № 14-29-00194).

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА

- Rael LR, Bar-Or R, Aumann RM, Slone DS, Mains CW, Bar-Or D. Oxidation-reduction potential and paraoxonase arylesterase activity in trauma patients. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007;361(2):561–565. doi: 10.1016/j.bbrc.2007.07.078
- Хубутия МШ, Евсеев АК, Колесников ВА, Гольдин ММ, Давыдов АД, Волков АГ, Степанов АА. Измерения потенциала платинового электрода в крови, плазме и сыворотке крови. *Электрохимия.* 2010;46(5):569–573.
- White NJ, Collinson MM, Boe RA, Ward KR. Redox monitoring reveals increased susceptibility of whole blood to oxidative stress during hemorrhagic shock. *Circulation.* 2008;118:1488.
- Michaelis L. Oxidation reduction potentials. *London: J. B. Lippincott Company.* 1930. 199 p.
- Rael LT, Bar-Or R, Salottolo K, Mains CW, Bar-Or D. Injury severity and serum amyloid A correlate with plasma oxidation-reduction potential in multi trauma patients: a retrospective analysis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2009;17:57. doi: 10.1186/1757-7241-17-57
- Frumkin AN. Points of zero charge in equations of electrochemical kinetics. *J Electroanal Chem.* 1965; 9: 173–83. doi: 10.1016/0022-0728(65)80014-6
- Bartlett PN. Bioelectrochemistry: Fundamentals, Experimental Techniques and Applications. *Chichester: John Wiley & Sons.* 2008. 494 p. doi: 10.1002/9780470753842
- Khubutiya MSh, Goldin MM, Romasenko MV, Volkov AG, Hall PJ, Evseev AK, Levina OA, Aleschenko EI, Krylov VV. Redox

- potentials of blood serum in patients with acute cerebral pathology. *ECS Transactions*. 2010;25(19):63–71. doi: 10.1149/1.3298950
9. Grosz HJ, Farmer BV. Reduction oxidation potential of blood as a function of partial pressure of oxygen. *Nature*. 1967;213(5077):717–718. doi: 10.1038/213717a0
 10. Гольдин ММ, Ромасенко МВ, Евсеев АК, Левина ОА, Петриков СС, Алешенко ЕИ, Крылов ВВ. Оценка эффективности использования гипербарической оксигенации при острой церебральной патологии с помощью электрохимической методики. *Нейрохирургия*. 2010;4:33–39.
 11. Bar-Or D, Bar-Or R. Measurement and uses of oxidative stress. Patent US №2010/0267074 A1 от 21.10.2010. Заявка US 12/625,072 от 24.09.2009.
 12. Goldin MM, Khubutia MSh, Evseev AK, Goldin MM, Pinchuk AV, Pervakova EI, Tarabrin YA, Hall PJ. Noninvasive Diagnosis of Dysfunctions in Patients After Organ Transplantation by Monitoring the Redox Potential of Blood Serum. *Transplantation*. 2015;99(6):1288–1292. doi: 10.1097/TP.0000000000000519
 13. Morris PJ, Knechtle SJ. Kidney transplantation: principles and practice. *Philadelphia: Elsevier Saunders*. 2014. 880 p.
 14. Klein AA, Lewis CJ, Madsen JC. Organ transplantation. A Clinical Guide. *Cambridge University Press*. 2011. 386 p. doi: 10.1017/CBO9780511994876
 15. Couture KA. The Lung Transplantation Handbook (Second Edition): A Guide for Patients Paperback. *Trafford Publishing*. 2001. 282 p.
 16. Флетчер Р, Флетчер С, Вагнер Э. Клиническая эпидемиология. Основы доказательной медицины. М.: *Медиа Сфера*. 1998. 346 с.

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Сергиенко Валерий Иванович, доктор медицинских наук, профессор, академик РАН, директор ФГБУН «НИИ физико-химической медицины» ФМБА России

Адрес: 119435, Москва, ул. Малая Пироговская, д. 1а, тел.: +7 (499) 246-44-09, e-mail: niifm@fmbamail.ru

Хубутия Могели Шалвович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, директор ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 129010, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3, тел.: +7 (495) 625-38-97, e-mail: sklifos@inbox.ru

Евсеев Анатолий Константинович, кандидат химических наук, ведущий инженер Российского химико-технологического университета имени Д.И. Менделеева

Адрес: 125047, Москва А-47, Миусская пл., д. 9, тел.: +7 (495) 628-54-96, e-mail: anatolevseev@gmail.com

Пинчук Алексей Валерьевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделением трансплантации почки и поджелудочной железы ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 129010, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3, тел.: +7 (495) 625-25-83, e-mail: avpin@rambler.ru

Новрузбеков Мурад Сафтарович, кандидат медицинских наук, заведующий отделением трансплантации печени ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 129010, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3, тел.: +7 (495) 620-10-42, e-mail: N.M.S.@bk.ru

Луцык Константин Николаевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделением острых хирургических заболеваний печени и поджелудочной железы ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 129010, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3, тел.: +7 (495) 625-46-28, e-mail: s.urg@mail.ru

Гольдин Марк Михайлович, доктор химических наук, профессор, ведущий научный сотрудник лаборатории клеточных и физико-химических медицинских технологий ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»

Адрес: 129010, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3, тел.: +7 (495) 628-54-96, e-mail: markmgold@gmail.com