

ОТЗЫВ

официального оппонента, члена-корреспондента РАН, доктора биологических наук, главного научного сотрудника лаборатории молекулярной фармакологии Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий» Вахитовой Юлии Венеровны на диссертационную работу Гайсиной Гульнары Галиевны «Экспериментальное исследование антидепрессивных свойств и механизма действия нового производного 3-замещенного тиапан-1,1-диоксида», представленную к защите на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология в Диссертационный совет 21.2.005.02 при ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

Актуальность темы

По оценкам Всемирной организации здравоохранения депрессия является распространённым психическим заболеванием, диагностируемым примерно у 4% населения. Депрессивные расстройства выступают ведущим обременяющим фактором многих соматических заболеваний, приводящим к утрате трудоспособности, социальной дезадаптации и, нередко, суицидам. Несмотря на развитие представлений о патофизиологии депрессий и механизмах действия «классических», преимущественно, моноаминергических антидепрессантов, а также новых агентов (антагонистов NMDA рецепторов, аллостерических модуляторов ГАМК_A-рецепторов), проблема разработки подходов к фармакотерапии депрессивных расстройств не утратила актуальности. Нерешенными остаются вопросы резистентности к терапии антидепрессантами, вариабельности ответа на терапию, длительности наступления клинического эффекта, а также побочные действия.

Вышеизложенное обосновывает необходимость изыскания оригинальных веществ с антидепрессивными свойствами, с одной стороны, в рядах соединений, ранее не изученных и/или малоизученных с точки зрения нейротропного действия, и с другой, - направленных на патогенетически значимые для данного заболевания механизмы и мишени. Таким образом, работа Гайсиной Г.Г., посвященная анализу спектра нейротропной активности, оценке антидепрессивных свойств и механизмов действия новых производных тиапан-1,1-диоксида, представляется актуальной.

Поиск соединений с антидепрессивной активностью проводился автором в ряду нового перспективного класса биологически активных веществ – 3-замещенных тиапан-1,1-диоксидов, характеризующихся плеiotропной активностью. Несмотря на то, что систематические исследования внутри этого класса соединений проводятся на протяжении последних 10-15 лет, лекарственных препаратов с психотропным эффектом не зарегистрировано, однако ранее были идентифицированы низкотоксичные тиапаны, проявляющие антидепрессивно-подобные свойства. В то же время внутри класса тиапанов на стадии клинических исследований находится лекарственное средство с антиагрегантной активностью («Ангипур»), разработанное совместно исследователями из ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России и ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Диссертационное исследование Гайсиной Г.Г. является продолжением цикла работ по изучению спектров фармакологических свойств и анализа механизмов действия соединений – производных тиапанов, выполняемых на базе ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава

России.

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

Целью работы Гайсиной Г.Г. является характеристика антидепрессивной активности 3-замещенных тиапан-1,1-диоксидов и изучение механизма их психотропного действия. Для ее решения автор сформулировала 6 соответствующих поставленной цели задач, которые и составили предмет ее исследования. Положения, выносимые на защиту, раскрывают суть диссертационной работы, обоснованы достаточным фактическим материалом и подкреплены статистической обработкой. Автором сформулировано 6 выводов и практические рекомендации, которые логичны и каких-либо принципиальных возражений не вызывают.

Достоверность и научная новизна полученных результатов

Достоверность данных, полученных Гайсиной Г.Г., определяется значительным объемом исследований (в экспериментах использовано 1075 мышей и 224 крысы), применением комплекса адекватных поставленным задачам фармакологических, биохимических методов, которые рекомендованы для изучения новых биологически активных веществ и изложены в «Руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (под ред. Хабриева Р.У., 2005). Все полученные Гайсиной Г.Г. результаты являются оригинальными.

Диссертантом впервые получены доказательства антидепрессивных свойств 8 новых производных 3-замещенного тиапан-1,1-диоксида в исследованиях *in vivo* – 3-этокситиапан-1,1-диоксида (Н199/1), 3-пропокситиапан-1,1-диоксида (Н17), 3-изобутокситиапан-1,1-диоксида (Н222), 3-(трет-бутокси)тиапан-1,1-диоксида (Н214), 3-(бензилокси)тиапан-1,1-диоксида (Н215), 3-((4-метоксибензил)окси)тиапан-1,1-диоксида (Н216), 3-этилсульфанилтиапан-1,1-диоксида (Н121), 3-этилсульфонилтиапан-1,1-диоксида (Н123).

Для всех изученных соединений впервые спрогнозированы *in silico* благоприятные токсикологические (IV-V классы токсичности, отсутствие токсических рисков), фармакокинетические (высокая степень абсорбции при пероральном приеме) и физико-химические характеристики, отражающие высокий фармацевтический потенциал молекул («drug-score» от 0,48 до 0,53; соответствие правилам Липинского и Вебера).

По результатам оценки *in vivo* впервые рассчитаны полудетальные дозы производных 3-замещенного тиапан-1,1-диоксида, установлены их классы опасности (малотоксичные и практически нетоксичные вещества).

Среди 8 новых производных 3-замещенного тиапан-1,1-диоксида найдены 5 производных (Н17, Н121, Н123, Н214, Н222), проявляющих анальгетические свойства, и 1 производное (Н215) с анксиолитической активностью.

В ряду 3-замещенных тиапанов определено соединение-лидер – 3-этокситиапан-1,1-диоксид (Н199/1), для которого изучена широта терапевтического действия, рассчитаны средняя эффективная доза и терапевтический индекс в сравнении с референтными препаратами, а также активность в тестах нейрофармакологического взаимодействия. Предполагается, что механизм антидепрессивного действия молекулы-лидера Н199/1 характеризуется мультитаргетностью и, вероятно, обусловлен стимуляцией серотонинергических 5HT_{1A}- и/или блокадой 5HT_{2A/2C}-, α 2-адренорецепторов, а также усилением серотонинергической, норадренергической и дофаминергической нейротрансмиссии.

Антидепрессивный эффект молекулы-лидера Н199/1 подтвержден и охарактеризован на двух моделях депрессивно-подобного состояния у крыс в сравнении с амитриптилином (модель «резерпиновая депрессия») и флуоксетином (модель «резидент-интродер»). Было установлено, что Н199/1 эффективно устраняет депрессивно-подобные симптомы у крыс на обеих моделях, и позитивно влияет на содержание белков – маркеров апоптоза в гиппокампе на модели резерпин-индуцированной депрессии.

Научно-практическая значимость полученных соискателем результатов

В диссертационном исследовании Гайсиной Г.Г. изучена активность новых производных 3-замещенного тиапан-1,1-диоксида, которые являются совместной разработкой кафедр фармакологии с курсом клинической фармакологии и фармацевтической химии с курсами аналитической и токсикологической химии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Под руководством профессора Халиуллина Ф.А. синтезировано уже более 200 новых гетероциклических тиапансодержащих производных с широким спектром биологической активности, относящихся к категории «*first in class*». Поэтому практическая значимость и новизна выполненной работы связана с приоритетом в области медицинской химии этих веществ.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Диссертационное исследование Гайсиной Г.Г. базируется на классическом подходе для поиска новых молекул с нейрорепрессивной активностью, подразумевающим использование комплекса расчетных прогностических методов со скринингом соединений *in vivo*, оценкой параметров острой токсичности, характеристикой спектра фармакологических эффектов соединений, исследованием механизма действия и подтверждением антидепрессивного эффекта соединения-лидера на моделях депрессивно-подобного поведения у животных, что позволяет заключить, что работа соответствует паспорту специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология по следующим направлениям: п. 4. Исследование зависимости «структура–активность» в различных классах фармакологических веществ. Целенаправленный синтез и скрининг фармакологических веществ, п. 5. Исследование механизмов действия фармакологических веществ в экспериментах на животных, на изолированных органах и тканях, а также на культурах клеток.

Полнота освещения результатов в печати

Материалы диссертационного исследования описаны в 27 публикациях, из них 6 статей – в рецензируемых научных изданиях, включенных в перечень Высшей аттестационной комиссии при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Структура и оформление работы

Диссертационная работа изложена на 189 страницах машинописного текста и включает следующие разделы: «Введение», «Обзор литературы», «Материалы и методы исследования», «Результаты собственных исследований», «Обсуждение полученных результатов», «Выводы», «Практические рекомендации», «Список сокращений», «Приложения», «Список литературы» (149 источников, из них 115 – зарубежные), «Список рисунков» (72), «Список таблиц» (14). Основные требования, предъявляемые к оформлению диссертационной работы, выполнены.

В **обзоре литературы** приведены данные об эпидемиологии депрессивных расстройств, базовых принципах их коррекции и существующих тенденциях в области разработки новых антидепрессантов. Особое внимание уделяется патогенезу

депрессивных расстройств, а также биологической активности тиадансодержащих соединений.

В главе **«Материалы и методы»** подробно описаны используемые в работе методы: прогностической оценки токсичности, фармакокинетических свойств и фармпотенциала *in silico* (веб-сервисы «GUSAR», «SwissADME», программные продукты «Osiris DataWarrior», «Osiris property explorer»), поведенческие тесты, методы оценки нейрофармакологического взаимодействия, модели депрессивно-подобного состояния у животных, токсикологические, биохимические, методы статистического анализа. Выбранные автором методы исследования адекватны поставленным задачам, современны, информативны и позволяют достичь поставленные в работе цели.

Глава **«Результаты собственных исследований»** включает результаты первичной токсикологической и фармакологической оценки 8 новых производных 3-замещенного тиадан-1,1-диоксида, исследования широты и механизма антидепрессивного действия молекулы-лидера, а также оценки характеристик ее антидепрессивного эффекта на двух моделях депрессивно-подобного состояния у крыс.

С помощью прогноза *in silico* автор продемонстрировал низкую токсичность (IV-V классы) всех 8 новых производных 3-замещенного тиадан-1,1-диоксида, отсутствие у них токсических рисков (мутагенного, канцерогенного потенциала, репродуктивной токсичности, местно-раздражающего действия), благоприятные фармакокинетические характеристики (липофильность и высокую степень абсорбции в желудочно-кишечном тракте) и, благодаря хорошему фармацевтическому потенциалу (соответствию правилам Липинского и Вебера), обосновал перспективность их дальнейшего изучения. В исследованиях *in vivo* Гайсиной Г.Г. было подтверждено, что параметры их острой токсичности при введении мышам-самцам соответствуют расчетным и позволяют отнести все изученные соединения к малотоксичным и практически нетоксичным веществам (IV-V классы опасности).

В скрининговых поведенческих тестах «подвешивание за хвост» и «принудительное плавание» автором было установлено, что все 8 производных 3-замещенного тиадан-1,1-диоксида проявляли отчетливые антидепрессивные свойства при длительном введении (хотя бы в одном из поведенческих тестов), а наиболее выраженный антидепрессивный эффект, как при однократном, так и при длительном (14-дневном) введении оказывало соединение с лабораторным шифром Н199/1 (которое значительно снижало как длительность иммобилизации животных, так и индекс депрессивности – показатель, позволяющий учитывать особенности двигательной активности животных в условиях неизбежного стресса на фоне действия антидепрессантов).

При оценке спектра фармакологических свойств производных 3-замещенного тиадан-1,1-диоксида автором установлено, что 5 из 8 соединений (Н17, Н121, Н123, Н214, Н222), проявляли анальгетические свойства в тесте «горячая пластина», и 1 соединение (Н215) обладало анксиолитической активностью в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт».

По результатам скрининговых исследований для дальнейшего изучения было отобрано соединение-лидер с шифром Н199/1, которое характеризовалось выраженным антидепрессивным действием в поведенческих тестах (тест «принудительное плавание» и «подвешивание за хвост») и вызывало при 14-дневном введении эффект, сравнимый с амитриптилином и превосходящий флуоксетин, не проявляя психостимулирующих или седативных свойств при оценке в тесте «открытое поле». Анализ терапевтического

диапазона в тесте «принудительное плавание» продемонстрировала, что молекула-лидер Н199/1 характеризуется высоким терапевтическим индексом.

Для исследования механизма действия молекулы-лидера была использована батарея тестов нейрофармакологического взаимодействия (всего выполнено 12 тестов, в каждом из которых эффект сравнивался с препаратом сравнения: тесты с резерпином, 5-окситриптофаном, галоперидолом, леводопой, апоморфином, клонидином, пикротоксином, ареколином, кетансерином, WAY100635, ондансетроном и йохимбином), результаты которых позволили автору предположить, что антидепрессивный эффект, вероятно, обусловлен стимуляцией серотониновых 5HT_{1A}-рецепторов, блокадой 5HT_{2A/2C}-рецепторов и α 2-адренорецепторов, а также, в целом, усилением серотонинергической, норадренергической и дофаминергической нейротрансмиссии.

Наиболее сложным и трудоемким этапом работы была оценка антидепрессивной активности молекулы-лидера на двух моделях депрессивных состояний: на модели «резерпиновой депрессии», которая традиционно применяется для подтверждения терапевтического потенциала нового кандидата в антидепрессанты, и на модели зоосоциального взаимодействия, базирующейся на парадигме «резидент-интродер». Автором установлено, что на обеих моделях Н199/1 корректировал депрессивно-подобное состояние. Сравнимо с амитриптилином Н199/1 устранял ангедонию, дефицит самоухода и поведение отчаяния у крыс с «резерпиновой депрессией», препятствовал снижению массы тела животных. Также в условиях указанной модели Н199/1 снижал содержание белка GFAP и повышал уровень белка Bcl-2 в гиппокампе крыс, что свидетельствует в пользу позитивного влияния соединения на процессы апоптоза. Предположения автора о наличии у соединения Н199/1 нейропротективных свойств необходимо подтвердить в соответствующих моделях повреждения ЦНС *in vivo* и/или в моделях нейротоксического повреждения клеток *in vitro*.

На модели «резидент-интродер» Н199/1 сравнимо с флуоксетином устранял поведение отчаяния в тесте «принудительное плавание», а также корректировал проявления астено-депрессивного синдрома у интродеров в ходе взаимодействия с резидентами, значимо повышая их социальную, исследовательскую, двигательную активность и защитное поведение. Следует подчеркнуть особенности этого этапа экспериментального исследования. На модели «резидент-интродер» автор, кроме оценки влияния молекулы-лидера на поведение отчаяния в тесте «принудительное плавание», исследовал изменение поведенческой парадигмы животных в процессе ежедневно повторяющихся на протяжении 24 дней конфронтаций с резидентами. При этом оценивались динамика как отдельных поведенческих паттернов, так и типов поведения «социальное взаимодействие», «бездействие», «защита», а также их суммарная доля в общей структуре поведения интродеров. Это позволило доказать, что соединение Н199/1 активировало социальное, индивидуальное и активное защитное поведение животных и снижало выраженность субмиссивного поведения, которое является одним из признаков развития депрессивно-подобного состояния.

В главе «Обсуждение полученных результатов» проанализирована и обоснована перспективность поиска веществ с антидепрессивной активностью в ряду нового класса 3-замещенных тистан-1,1-диоксидов. Автор обсуждает в сравнительном аспекте, сопоставляет с литературными данными и обобщает результаты первичной фармакологической и токсикологической характеристики 8 новых производных 3-замещенного тистан-1,1-диоксида, обосновывает выбор лидирующего соединения

(Н199/1) и его дозы (2 мг/кг) для изучения механизма действия и характеристики антидепрессивного эффекта на моделях депрессии у крыс. Приведен нейрофармакологический анализ механизмов действия Н199/1, выявленные закономерности логичны и демонстрируют высокий уровень теоретической подготовки автора. Обоснован выбор моделей депрессивно-подобного состояния у животных, полученные результаты последовательно интерпретированы, сопоставлены с предполагаемым механизмом действия соединения (модели «резерпиновая депрессия», «резидент-интродер»).

Выводы и научно-практические рекомендации соответствуют цели и задачам исследования, логически вытекают из содержания работы и являются обоснованными.

Автореферат соответствует содержанию диссертации, оформлен в соответствии с требованиями ГОСТ Р 7.0.11–2011.

Вопросы, возникшие при ознакомлении с диссертационной работой, требующие дополнительного пояснения и уточнения:

1. Чем обоснован выбор внутрибрюшинного способа введения соединения-лидера при углубленном анализе спектра его фармакологических свойств, при исследовании его антидепрессивных свойств в моделях депрессивно-подобного состояния?

2. В чем заключается авторская модификация оценки агрессивного и защитного поведения у животных в условиях социального стресса? На основании каких критериев можно судить о валидности модифицированной методики?

3. Чем обоснован выбор критерия Манна-Уитни для статистического анализа большинства экспериментальных данных?

4. На Ваш взгляд, в полной ли мере соответствует использование методики «Открытое поле» цели оценки наличия психостимулирующих или психоседативных свойств у исследуемых соединений?

Замечания: На отдельных рисунках и в таблицах некорректно отражены (отмечены соответствующими символами) статистические различия между группами, что, вероятно, является технической ошибкой. Например, на рис.54 (стр. 111) в примечании 2 к подписи к рисунку указано, что «* – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой; # – различия статистически значимы по сравнению с группой резерпина ($p < 0,05$ для критерия Манна-Уитни)», тогда как на самом рисунке символом «*» на графиках Б и Г отмечены различия с группой резерпина. По тексту встречаются также опечатки, неточности, неудачные стилистические обороты.

В целом, принципиальных замечаний и возражений по диссертационной работе нет. Все приведенные вопросы и замечания носят дискуссионный характер и не затрагивают существа работы.

Заключение

Таким образом, диссертационная работа Гайсиной Гульнары Галиевны на тему «Экспериментальное исследование антидепрессивных свойств и механизма действия нового производного 3-замещенного тиазан-1,1-диоксида» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук является научно-квалификационной работой, в которой содержится решение актуальной задачи – изыскание и изучение новых производных 3-замещенного тиазан-1,1-диоксида с антидепрессивной активностью, имеющей большое значение для фундаментальной и клинической фармакологии, что соответствует требованиям п. 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. №842,

предъявляемым к кандидатским диссертациям, а ее автор, Гайсина Гульнара Галиевна, заслуживает присуждения искомой ученой степени по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:

член-корреспондент РАН,

доктор биологических наук,

главный научный сотрудник лаборатории

молекулярной фармакологии

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных

биомедицинских и фармацевтических технологий» *Ю. Вахитова* Вахитова Юлия Венеровна

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр оригинальных и перспективных биомедицинских и фармацевтических технологий»

125315, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8

Тел. +7(499) 151-18-81

E-mail: info@academpharm.ru

« *11* » *сентября* 2023 года

Подпись члена-корреспондента РАН, доктора биологических наук Вахитовой Юлии Венеровны удостоверяю:

Ученый секретарь

ФГБНУ «ФИЦ оригинальных и перспективных

биомедицинских и фармацевтических технологий»,

кандидат биологических наук

Крайнева Валентина Александровна



В.А. Крайнева

В.А.Крайнева

Председателю диссертационного совета
21.2.005.02 по защите диссертаций на
соискание ученой степени кандидата
наук, ученой степени доктора наук,
созданного при ФГБОУ ВО ВолгГМУ
Минздрава России
академику РАН, д.м.н., профессору
Петрову В.И.

Я, Вахитова Юлия Венеровна, даю свое согласие на оппонирование кандидатской диссертации Гайсиной Гульнары Галиевны на тему: «Экспериментальное исследование антидепрессивных свойств и механизма действия нового производного 3-замещенного тиапан-1,1-диоксида», представленную на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки).

Член-корреспондент РАН,
доктор биологических наук,
главный научный сотрудник
лаборатории фармакологической генетики
отдела фармакологической генетики
ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»

Ю. Вахитова Ю.В. Вахитова

Даю согласие на обработку и хранение персональных данных

Ю. Вахитова Ю.В. Вахитова

Подпись доктора биологических наук Вахитовой Юлии Венеровны
удостоверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»,
кандидат биологических наук
Крайнева Валентина Александровна

В.А. Крайнева В.А. Крайнева

« 4 » октября 2023 года



В Диссертационный Совет 21.2.005.02 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, ученой степени доктора наук, созданного при ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

СВЕДЕНИЯ

об оппоненте Вахитовой Юлии Венеровне по диссертации Гайсиной Гульнары Галиевны на тему: «Экспериментальное исследование антидепрессивных свойств и механизма действия нового производного 3-замещенного тиазан-1,1-диоксида» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (медицинские науки)

Фамилия, имя, отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы (организация, должность)	Ученая степень, ученое звание, специальность, по которой защищена диссертация	Основные научные работы
Вахитова Юлия Венеровна	1973, Российская Федерация	Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова», главный научный сотрудник лаборатории фармакологической генетики отдела фармакологической генетики	Доктор биологических наук по специальностям 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, 1.5.3. Молекулярная биология	1. Дизайн, синтез и изучение анксиолитической активности новых пирроло[1,2-а]пипразин-содержащих лигандов TSPO / Г.В. Мокров [и др.] // Биоорганическая химия. – 2023. – Т. 49. – № 2. – С. 188-206. 2. Исследование спектра фармакологической активности нового оригинального миметика NT-3 дипептида ГТС-302 / Д.М. Никифоров [и др.] // Медицинский академический журнал. – 2023. – Т. 23. – № 2. – С. 87-99. 3. Pharmacological Analysis of GABAA Receptor and SigmalR Chaperone Interaction: Research Report I- Investigation of the Anxiolytic, Anticonvulsant and Hypnotic Effects of Allosteric GABAA Receptors' Ligands / M.V. Voronin [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24. – № 11. – P. 9580. 4. Involvement of chaperone sigmalr in the anxiolytic effect of fabomotizole / M.V. Voronin [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22. – № 11. 5. Analysis of antidepressant-like effects and action

				mechanisms of GSB-106, a small molecule, affecting the TrkB signaling / Y.V. Vakhitova [et al.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – Vol. 22. – № 24. 6. Dimeric mimetic of BDNF loop 4 promotes survival of serum-deprived cell through TrkB-dependent apoptosis suppression / L.F. Zainullina [et al.] // Scientific Reports. – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 7781.
--	--	--	--	--

Согласна на оппонирование, не имею научных работ в соавторстве с соискателем, не являюсь членом Экспертного совета Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки Российской Федерации

Оппонент

Доктор биологических наук по специальностям
3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология,

1.5.3. Молекулярная биология,

главный научный сотрудник

лаборатории фармакологической генетики

отдела фармакологической генетики

ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»

Ю. Вахитова Ю.В. Вахитова



Подпись доктора биологических наук Вахитовой Юлии Венеровны удостоверяю:

Ученый секретарь ФГБНУ «НИИ фармакологии имени В.В. Закусова»

кандидат биологических наук

Крайнева Валентина Александровна

В.А. Крайнева

« 4 » октября 2023 года

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт фармакологии имени В.В. Закусова»

Адрес организации: 125315, г. Москва, ул. Балтийская, д. 8

Тел. +7(499)151-18-81

E-mail: info@academpharm.ru

Официальный сайт: www.academpharm.ru