

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора биологических наук Крыловой Светланы Геннадьевны на диссертацию Дьяченко Игоря Александровича «Эффективность и безопасность потенциальных анальгетиков, действующих на кислотно-чувствительные ионные каналы», представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

Актуальность темы диссертационного исследования

Болевые синдромы занимают ведущее место среди самых частых проблем, с которыми сталкивается практически каждый человек. Независимо от типа, локализации боли, острая она или хроническая, для каждого пациента наиболее простым и доступным, а, соответственно, и самым распространенным способом борьбы с нею является использование анальгетиков. По данным научной литературы более чем за 140 лет в мире синтезированы сотни субстанций ненаркотических анальгетиков и нестероидных противовоспалительных средств. Мировая фармацевтическая индустрия последовательно развивает направления, основанные на нескольких десятках механизмов биологического действия анальгетиков. Арсенал современных анальгетиков в большинстве стран мира основывается на классических синтетических и полусинтетических соединениях, реализующих свой противоболевой потенциал путем взаимодействия с разнообразными рецепторами периферической и центральной нервной системы. В настоящее время полностью сформированы представления о терапевтических возможностях каждой из групп анальгетиков, разработаны различные лекарственные формы, продолжают совершенствоваться пути доставки субстанций, стандарты лечения острых и хронических болевых синдромов. Несмотря на появление большого количества болеутоляющих средств, смягчения клинических проявлений нежелательных класс-эффектов, проблема острых и хронических болевых синдромов не теряет своей актуальности и отражает растущую потребность в эффективных низкотоксичных средствах анальгетической терапии. Исходя из вышесказанного, вопрос о дальнейшей разработке и изучении принципиально новых по фармакодинамическим и фармакокинетическим характеристикам молекулярных структур, способных управлять молекулярными механизмами генерации боли, сохраняет социальную и медицинскую значимость.

В этой связи, диссертационная работа Дьяченко Игоря Александровича, посвящённая разработке и доклиническому изучению высокоэффективных малотоксичных анальгетиков на основе потенциальных модуляторов ионных каналов TRPV1 и ASIC, представляется очень своевременной и перспективной для клинического внедрения. Учитывая вышесказанное, выбранная автором тема диссертационной работы является актуальной и представляет большой теоретический и практический интерес.

Диссертационная работа Дьяченко Игоря Александровича посвящена важной проблеме фармакологии – разработке высокоэффективных малотоксичных анальгетиков на основе потенциальных модуляторов ионных каналов TRPV1 и ASIC3, источниками получения которых явились экстракты морских анемонов и лекарственного растения чабрец *Thymus armeniacus*. В своей работе автор использовал перспективный подход, когда в качестве объектов исследования применяли как впервые выделенные нативные полипептиды, так и сконструированный по технологии «Drug design» генноинженерный полипептид, выделенное низкомолекулярное соединение из чабреца и его модификации. Основанием для проведения работы явились результаты *in vitro* исследований, свидетельствующие о том, что полипептиды являются лигандами, способными специфически регулировать активность чувствительных ионных каналов, являющихся рецепторами боли: TRPV1 и ASIC3. В настоящее время к наиболее актуальным фармакологическим биомишеням нервной системы человека относят: блокаторы ионных натриевых каналов; агонисты TRPV1 и ASIC3-рецепторов, блокаторы ионных кальциевых каналов; агонисты ионных калиевых каналов, n- и m-холинорецепторов, альфа-2-адренорецепторов; NMDA-антагонисты; антагонисты mGluR5-рецепторов и др. В своей работе Дьяченко Игорь Александрович подтверждает перспективность использования и расширяет представление о кислото-чувствительных ионных каналов TRPV1 и ASIC3 сенсорных нейронов в качестве молекулярных мишеней для поиска анальгетических веществ нового поколения.

Для достижения поставленной цели автором были корректно сформулированы 5 задач, решение которых позволило убедительно доказать выраженное анальгетическое действие у рекомбинантных полипептидов АРНС1, АРНС2, АРНС3, генноинженерного полипептида А13 – модуляторов TRPV1, у полипептида Ugr 9a-1 и севанола – модуляторов кислото-чувствительных ионных каналов ASIC3. Кроме того, проведенные исследования позволили выявить соединения-лидеры – рекомбинантный полипептид АРНС3 и севанол, доказать их безопасность и переносимость при однократном и субхроническом применении. Несомненным достоинством работы явилось выявление закономерности связи между химической структурой полипептидов и их фармакологической активностью, что определяет целесообразность и перспективность продолжения исследований.

Дьяченко И.А. впервые проведены фармакологические исследования рекомбинантных полипептидов АРНС1, АРНС2, АРНС3, выделенных из экстракта нематоцистов морской анемоны *Heteractis crispa*, и сконструированного полипептида А13 – модуляторов TRPV1 на стандартных экспериментальных моделях болевых состояний, что позволило выявить их выраженную анальгетическую активность, сравнимую и/или превышающую эффекты НПВП (диклофенака натрия, мелоксикама, ибупрофена). Полученные результаты явились основанием

для дальнейшего исследования специфической активности соединения-лидера АРНСЗ при различных путях и режиме введения и его безопасности. Автором убедительно доказано, что на моделях остео- и ревматоидного артрита АРНСЗ оказывал выраженные противовоспалительный и анальгетический эффект, превосходящий и/или сравнимый с активностью препаратов сравнения НПВП при однократном и курсовом введении.

Несомненным достоинством работы являются широкий спектр исследований, свидетельствующий о том, что в отличие от большинства анальгетиков, АРНСЗ при однократном и длительном применении не вызывает респираторных и сердечно-сосудистых нарушений, не оказывает негативного влияния на нервную систему и метаболизм животных. Совокупность полученных автором данных свидетельствует о том, что в соответствии с ГОСТ 12.1.007-76 и классификацией химических веществ OECD полипептид АРНСЗ относится к малотоксичным соединениям. Результаты исследования генотоксичности АРНСЗ позволили автору сделать вывод об отсутствии у полипептида цитогенетического повреждающего действия, которое, в противном случае, явилось бы лимитирующим фактором для дальнейших исследований. Впервые установлены отдельные фармакокинетические показатели АРНСЗ при однократном внутривенном, внутримышечном и подкожном введении, которые вполне соответствуют фармакодинамическим данным.

В продолжение исследования Дьяченко И.А. проведена комплексная оценка анальгетической активности потенциальных модуляторов ASIC3-каналов: севанола – низкомолекулярного соединения из чабреца *Thymus armeniacus*, и его модифицированных производных; полипептидов Ugr 9-1, Ugr 9-2 и Ugr 9-3, выделенных из яда *Urticina grebelnyi*. Проведенные исследования позволили выбрать соединения-лидеры – севанол и Ugr 9-1, которые автор использовал для дальнейшего углубленного исследования при внутривенном введении в тестах, в которых ноцицепторами являются ASIC3-каналы. На втором этапе углубленного исследования соединения-лидеры подтвердили анальгетическую активность при внутримышечном введении, причем выявленные эффекты были сопоставимы и/или превышали действие препарата-сравнения диклофенака.

Дальнейшим логическим этапом было проведение исследования общетоксического действия севанола после однократного и многократного введения, причем для определения фармакологической безопасности было изучено влияние севанола на ЦНС, дыхательную и сердечно-сосудистую систему животных. Полученные автором результаты свидетельствуют о приемлемом уровне безопасности соединения-лидера. Безусловно, необходимым этапом исследования безопасности для решения дальнейшей судьбы препарата-лидера – севанола являлось исследование его возможной генотоксичности на основании оценки количества полихроматофильных эритроцитов с микроядрами в костном мозге мышей. Полученные

выводы с высокой степенью вероятности свидетельствовали в пользу безопасности севанола для клинических исследований. Впервые установлены основные фармакокинетические показатели севанола при его однократном внутримышечном введении в диапазоне выбранных доз 1-10 мг/кг.

Таким образом, объем проведенного автором диссертационного исследования включает все необходимые компоненты доклинического исследования: фармакодинамику, фармакологическую безопасность, токсичность на грызунах при однократном и многократном введении, фармакокинетику и генотоксичность, необходимые для дальнейшего проведения клинических исследований. Полипептид АРНС3 и низкомолекулярное соединение севанол были синтезированы по разработанному лабораторному регламенту, что позволит масштабировать получение фармацевтической субстанции стабильного состава и качества в условиях фармацевтического предприятия

Теоретическая и практическая значимость работы

В диссертационной работе предложено решение важной проблемы фармакологии, направленной на улучшение качества жизни пациентов с острым или хроническим болевым синдромом различной этиологии. В результате выполнения диссертационной работы впервые был выявлен в экспериментах *in vivo* анальгетический эффект у рекомбинантных полипептидов АРНС1, АРНС2, АРНС3, генноинженерного полипептида А13– модуляторов TRPV1.

Впервые экспериментально доказано наличие анальгетического эффекта у модуляторов кислото-чувствительных ионных каналов ASIC3 полипептида Ugr 9a-1 и севанола.

Впервые выявлено, что по фармакодинамическим показателям анальгетической активности препараты-лидеры – рекомбинантный полипептид АРНС3 и низкомолекулярный севанол превышали активность референс-препаратов. Доказано, что модулятор TRPV1 – полипептид АРНС3 и модулятор ASIC3 – севанол, обладая выраженной анальгетической активностью, не имеют побочных эффектов со стороны центральной нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной и других систем организма лабораторных животных в условиях острых и хронических экспериментов.

Дополнены и проверены в эксперименте теоретические положения, обосновывающие перспективность использования кислото-чувствительных ионных каналов TRPV1 и ASIC3 сенсорных нейронов в качестве молекулярных мишеней для поиска анальгетических веществ нового поколения.

Результаты исследования расширяют представления о молекулярных основах функционирования болевого каскада и физиологической роли кислото-чувствительных ионных каналов как рецепторов боли в организме.

Полученные данные фундаментального характера позволили обосновать перспективность использования модулятора TRPV1 – полипептид APCN3 и модулятора ASIC3 – севанола в качестве перспективных анальгетических лекарственных средств.

Обоснованность и достоверность научных положений и выводов, сформулированных в диссертационной работе

Научные положения, представленные в диссертационной работе Дьяченко Игоря Александровича, обоснованы большим объемом исследований на достаточном количестве экспериментальных животных. Объектами исследования являются впервые полученные рекомбинантные полипептидные и синтезированные низкомолекулярные соединения. В качестве тест-систем были использованы более 1000 мышей и 500 аутбредных крыс SD обоих полов. Диссертантом использованы современные методы и подходы, соответствующие поставленным цели и задачам исследования. Сформулированные в диссертации научные положения и выводы основаны на полученных данных, представленных в таблицах и на рисунках. Статистический анализ и интерпретация результатов исследований проведены с использованием современных методов обработки информации.

Основные положения диссертационной работы докладывались и обсуждались на многочисленных российских съездах и конференциях, в том числе, и на международных школах-конференциях. По теме диссертации опубликовано 23 печатных работ, из них – 5 статей в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных, в том числе 18 – в изданиях, входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования Scopus, Web of Science. Дьяченко И.А. является соавтором 3 патентов (RU) на изобретение.

Личный вклад автора в получение научных результатов

Автором разработана программа проведения всего комплекса исследований, направленных на изучение фармакологической активности (анальгетической, противовоспалительной) впервые выделенных соединений и их модификаций с использованием различных моделей болевого генеза и воспаления; выполнены обработка, анализ, интерпретация и систематизация полученных результатов. Автором разработана методология валидации и адаптация известных методик изучения фармакологической активности. Вклад в выполнение экспериментальной работы заключался в планировании, личном участии в проведении экспериментов, анализе и интерпретации полученных данных

Объем и структура диссертации

Диссертация построена по традиционному плану и состоит из введения, обзора литературы, главы, описывающей материалы и методы исследования, 4 глав, представляющих результаты собственных исследований и их обсуждение, главы, представляющей перспективы разработки, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка использованной литературы. Работа изложена на 294 страницах машинописного текста. Работа иллюстрирована 54 рисунками и содержит 40 таблиц. Библиографические ссылки включают 445 источников, из которых 212 публикаций отечественных и 232 – зарубежных авторов. Материал диссертации изложен ясно, работа хорошо структурирована и оформлена.

Общая характеристика работы

Во введении обоснована актуальность темы диссертации, сформулированы цель и задачи исследования, положения, выносимые на защиту, научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы.

В первой главе «Обзор литературы» представлен анализ отечественных и зарубежных публикаций по теме исследования диссертации. Приведены сведения о современных стратегиях и тенденциях терапии болевого синдрома различной этиологии, Достаточно подробно представлена современная методология исследования потенциальных анальгетиков, описание перспективных мишеней для анальгезии, что соответствует как теме, так и направлению исследования. Приведены новые данные о направлениях модуляции ноцицепции лигандами растительного происхождения, действующими на ионные каналы.

Во второй главе «Материалы и методы» изложена методология и дизайн доклинического исследования, адекватные поставленным задачам и соответствующие методическому уровню, предъявляемому к докторским диссертациям. Подробно описана качественная и количественная характеристика тест-систем, использованных в экспериментах. Эксперименты регламентированы и одобрены локальной комиссией по биоэтике. Дана подробная физико-химическая характеристика объектов исследования – рекомбинантных полипептидов и синтезированных низкомолекулярных соединений. Исследование специфической активности и безопасности автор проводил в соответствии с «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств» (под ред. Миронова А.Н., 2013). Исследование токсичности изучаемых объектов проведены в соответствии с национальным ГОСТ Р 56701-2015 и международными (ICH M3(R2):2009) рекомендациями для доклинических исследований. Автором представлены методики определения основных показателей фармакокинетики исследуемых соединений-лидеров. Приведены методы статистической обработки результатов.

В главе 3, посвященной изучению фармакологической активности полипептидов с модулирующей активностью TRPV1, Дьяченко И.А. представил результаты собственных исследований в виде высокоинформативных таблиц и рисунков, обработанных современными методами вариационной статистики. Глава состоит из 6 разделов, в которых последовательно освещаются полученные данные исследования специфической фармакологической активности полипептидов – модуляторов TRPV1-рецепторов и обсуждение полученных результатов, что позволило выбрать соединение-лидер АРНСЗ для дальнейших исследований специфической активности при различных способах введения и исследовании на безопасность.

В главе 4, состоящей из 8 разделов, представлены результаты углубленного доклинического исследования соединения-лидера АРНСЗ, включающего изучение фармакологической безопасности, токсичности при однократном и хроническом введении, исследование генотоксичности, отдельных показателей фармакокинетики. Раздел 4,8 «Заключение» содержит обсуждение полученных результатов, свидетельствуют о высокой эффективности, безопасности и хорошей переносимости полипептида АРНСЗ.

Глава 5, состоящая из 2 разделов, посвящена изучению фармакологической активности соединений, модулирующих кислото-чувствительные ионные каналы ASIC3, и выбору соединения-лидера. В разделе 5.2 последовательно обобщены полученные данные, подкрепленные сведениями современных литературных источниках, которые убедительно свидетельствуют в пользу выбора соединения-лидера севанола для дальнейшего доклинического исследования.

В главе 6, состоящей из 8 разделов, представлены результаты доклинического исследования севанола, позволяющие, в достаточной мере, оценить фармакологическую безопасность севанола – модулятора кислото-чувствительных ионных каналов ASIC3, отсутствие его токсичности при однократном и хроническом введении, генотоксичности. Раздел 6.5 посвящен результатам исследования основных параметров фармакокинетики севанола. Заключительный раздел этой главы обобщает полученные данные, свидетельствующие о выраженной анальгетической активности, высокой переносимости и безопасности севанола в исследуемых дозах и режимах введения.

Глава 7 посвящена перспективам представленных результатов. Автор заключает, что объем проведенного диссертационного исследования включает все необходимые компоненты доклинического исследования: фармакодинамику, фармакологическую безопасность, токсичность на грызунах при однократном и многократном введении, фармакокинетику и генотоксичность, необходимые для дальнейшего проведения клинических исследований. Разработанный лабораторный регламент, в соответствии с которым были синтезированы полипептид АРНСЗ и низкомолекулярное соединение севанол, позволит масштабировать

получение фармацевтической субстанции стабильного состава и качества в условиях фармацевтического предприятия

Положения, выдвинутые на защиту, доказаны полученными результатами исследования. Выводы диссертационной работы соответствуют поставленным цели и задачам, сформулированы грамотно и корректно.

Содержание автореферата соответствует диссертационным материалам и отражает основные результаты исследований, позволяющие судить об объективности представленных выводов.

Высоко оценивая диссертационное исследование Дьяченко И.А. в целом и отмечая доказательность и смысловую завершенность выполненной работы, считаю необходимым задать следующие вопросы и высказать замечания:

1. Тестируемые вещества относятся к мало известной группе фармакологически активных соединений. Являются ли предложенные для исследования биомодели релевантными для тестируемых соединений?

2. При проведении тестирования были выбраны временные точки. Чем обусловлен выбор данных временных интервалов?

3. Исходя из результатов проведенного доклинического исследования, по каким показаниям планируется применять изученные соединения, в какой лекарственной форме, с какой кратностью в клинической практике?

4. В качестве замечания к общему оформлению диссертационной работы: довольно много технических погрешностей, в том числе, мелких орфографических ошибок, оформление подписей к рисункам и таблицам с пропущенными знаками и словами. В списке литературы хотелось бы видеть большее количество работ за последние 3 года.

Заключение

Диссертационная работа Дьяченко Игоря Александровича на тему «Эффективность и безопасность потенциальных анальгетиков, действующих на кислотно-чувствительные ионные каналы», «представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, является законченной научно-практической работой, в которой на основании выполненных автором исследований содержится решение научной проблемы, актуальное для фармакологии, клинической фармакологии, по поиску и разработке высокоэффективных малотоксичных анальгетических лекарственных средств модуляторов кислото-чувствительных ионных каналов. Полученные в диссертационной работе данные фундаментального характера легли в основу для создания нового направления в фармакологии и биоорганической химии по поиску фармакологически

активных веществ, а целенаправленный структурный скрининг и поиск эффективных соединений позволит создать высокоэффективные и низкотоксичные лекарственные препараты. Совокупность полученных в ходе выполнения диссертационной работы результатов можно расценить как значительное достижение в фармакологии, имеющее научно-практическое значение при разработке новых лекарственных средств с анальгетической активностью.

Диссертационная работа Дьяченко Игоря Александровича соответствует требованиям пункта 9 «Положения о присуждении ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24.09.2013 г. № 842 (с изменениями от 18.03.2023 г. № 415), предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присвоения ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:

Доктор биологических наук,
ведущий научный сотрудник
лаборатории онкофармакологии
НИИФиРМ им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ

 Крылова С.Г.

Подпись доктора биологических наук, Крыловой Светланы Геннадьевны удостоверяю:

Ученый секретарь Томского НИМЦ, к.б.н.  Хитринская И.Ю.
«  » _____  2023 года



Адрес: 634028, пр. Ленина, 3
Телефон: +79138811325
e-mail: krylova5935@gmail.com

В диссертационный совет 21.2.005.02 по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата, на соискание ученой степени доктора наук, созданный на базе ФГБОУ ВО ВолгГМУ Минздрава России

СВЕДЕНИЯ

об оппоненте Крыловой Светлане Геннадьевне по диссертации Дьяченко Игоря Александровича соискателя на тему: «ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПОТЕНЦИАЛЬНЫХ АНАЛЬГЕТИКОВ, ДЕЙСТВУЮЩИХ НА КИСЛОТО-ЧУВСТВИТЕЛЬНЫЕ ИОННЫЕ КАНАЛЫ» на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология (биологические науки)


Фамилия, имя, отчество	Год рождения, гражданство	Место основной работы (организация, должность)	Ученая степень, ученое звание, специальность, по которой защищена диссертация	Основные научные работы
Крылова Светлана Геннадьевна	1959, РФ	Федеральное государственное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»	Доктор биологических наук, специальность 14.00.25 - фармакология, клиническая фармакология (биологические науки)	1. Лопатина К.А., Крылова С.Г., Сафонова Е.А., Зуева Е.П., Кулагина Д.А., Чурин А.А., Фомина Т.И., Сысолятин С.В. Новый анальгетик на основе гексаазазовюрцитана: возможность использования в онкологической практике // Сибирский онкологический журнал. – 2020 – Т.19, №2 – С.76. 2. Еремина В.В., Кулагина Д.А., Крылова С.Г., Киселева Е.А., Поветьева Т.Н., Зуева Е.П., Суслов Н.И., Амосова Е.Н., Разина Т.Г., Рыбалкина О.Ю., Нестерова Ю.В., Афанасьева О.Г., Кульпин П.В., Байбакова О.В., Сысолятин С.В., Жданов В.В. Синтез и биологическая активность 4-(3,4-дибромтиофенкарбонил)-2,6,8,10,12-гексаазазовюрцитана – нового ненаркотического анальгетика из класса гексаазазовюрцитанов // Химико-фармацевтический журнал. – 2023. – Т.57, № 1. – С.13-18. DOI: 10.30906/0023-1134-2023-57-1-13-18

		<p>Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга, ведущий научный сотрудник, лаборатории онкофармакологии</p>	<p>3. Крылова С.Г., Киселева Е.А., Поветьева Т.Н., Нестерова Ю.В., Рыбалкина О.Ю., Кульпин П.В., Афанасьева О.Г., Кулагина Д.А., Еремина В.В., Байбакова О.В., Зуева Е.П., Суслов Н.И., Сысолятин С.В., Жданов В.В. Антиноцептивное действие нового соединения этворцина из класса гексазаизовюрцитанов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2022. – Т.174, № 8. – 194-200 (РИНЦ, ИФ –0,715, Q3). DOI: 10.47056/0365-9615-2022-174-8-194-200.</p> <p>4. Крылова С.Г., Сысолятин С.В., Лопатина К.А., Нестерова Ю.В., Поветьева Т.Н., Кульпин П.В., Афанасьева О.Г., Кулагина Д.А., Сафонова Е.А., Зуева Е.П., Суслов Н.И. Некоторые аспекты исследования центрального механизма антиноцептивного действия нового анальгетика из класса гексазаизовюрцитанов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2020. – Т.170, № 12. – С.739-746</p> <p>5. Крылова С.Г., Лопатина К.А., Зуева Е.П., Сафонова Е.А., Рыбалкина О.Ю., Поветьева Т.Н., Суслов Н.И., Кулагина Д.А., Сысолятин С.В., Жданов В.В. Производное гексазаизовюрцитана — новый анальгетик для купирования хронического болевого синдрома на примере экспериментального ревматоидного артрита // Российский журнал боли. – 2020. – Т.18, № 3. – С.5-10.</p> <p>6. Крылова С.Г., Поветьева Т.Н., Лопатина К.А., Нестерова Ю.В., Зуева Е.П., Афанасьева О.Г., Киселева Е.А., Кульпин П.В., Суслов Н.И., Кулагина Д.А., Сысолятин С.В., Жданов В.В. Риск развития лекарственной зависимости при применении нового анальгетика на основе производного гексазаизовюрцитана (экспериментальное исследование) // Бюллетень сибирской медицины. – 2022.- Т.21, № 1. – С.54-62 (РИНЦ, ИФ – 0,758; Scopus; Web of Science) DOI: 10.20538/1682-0363-2022-1-54-62</p>
--	--	--	---

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,
ведущий научный сотрудник
лаборатории онкофармакологии
НИИФIRM им. Е.Д. Гольдберга Томского НИМЦ

 _____ Крылова С.Г.

Подпись доктора биологических наук, Крыловой Светланы Геннадьевны, удостоверяется

Ученый секретарь Томского НИМЦ, к.б.н.

« 23 »  2023 года



Хитринская И.Ю.

Федеральное государственное бюджетное научное учреждение
«Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»
Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е. Д. Гольдберга
Адрес 634028, г. Томск, пр. Ленина, д. 3,
Телефон: 8(3822) 41-77-47.
Адрес официального сайта: <https://www.tnims.ru>