

## ОТЗЫВ

### ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

доктора биологических наук, профессора

**Толстиковой Татьяны Генриховны**

на диссертацию **Дьяченко Игоря Александровича**

«Эффективность и безопасность потенциальных анальгетиков,  
действующих на кислото- чувствительные ионные каналы»,

представленную на соискание ученой степени доктора биологических наук  
по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология

#### **Актуальность темы диссертационного исследования.**

Течение большинства заболеваний сопровождается болевым синдромом разной степени выраженности. Болевые ощущения различной этиологии и интенсивности могут испытывать абсолютно все возрастные группы людей. Боль в 90 % случаев является причиной первичного обращения за медицинской помощью.

Одним из основных методов медикаментозного лечения является применение нестероидных противовоспалительных (НПВС) и ненаркотических анальгетических средства. Длительное применение данных групп препаратов может привести к серьёзным побочным эффектам таким как гастро-, - нейро-, - гемато-, и гепатотоксичность. Лекарственные средства группы наркотических анальгетиков имеют еще более серьезные побочные эффекты, ограничивающие их применение.

В последние годы интерес исследователей обращен к лекарственным средствам природного происхождения (более 80% используется в первой линии лечения различных заболеваний), преимущества которых заключаются в низкой токсичности, лучшей переносимости, в широком диапазоне доз. В частности, в качестве перспективного источника потенциально новых анальгетиков рассматривают биологически активные вещества природного происхождения, оказывающие модулирующий эффект на чувствительные ионные каналы.

В этой связи, объектом исследований диссертационной работы **Дьяченко Игорь Александрович** выбрал природные молекулы - полипептиды из экстракта яда нематоцистов морских анемон *Heteractis crista* и *Urticina grebelnyi*, а также лигнаны 9,10-диизоцитриловый эфир эпифилловой кислоты, выделенных из уксусного экстракта чабреца *Thymus armeniacus* и их производные, для которых ранее было показано, что они способны специфически регулировать активность чувствительных ионных каналов, являющихся рецепторами боли: TRPV1 и ASIC3.

Целью исследования являлось изучение фармакологической активности и безопасности потенциальных модуляторов чувствительных ионных каналов, являющихся

рецепторами боли TRPV1 и ASIC3 и выявление соединений-лидеров, перспективных для разработки на их основе оригинальных анальгетических лекарственных средств.

#### **Степень разработанности темы исследования.**

В ИБХ РАН в лаборатории нейрорецепторов и нейрорегуляторов под руководством академика РАН Е.В. Гришина и д.х. н. С.А. Козлова из яда морских анемон и растительного сырья впервые были выделены лиганды, способные специфически регулировать активность чувствительных ионных каналов, являющихся рецепторами боли: TRPV1 и ASIC3. Так, из экстракта нематоцистов морской анемоны *Heteractis crispa* были выделены природные полипептидные модуляторы TRPV1, названные *Analgesic Polypeptide Heteractis Crispa* (АРНС) (Andreev et al., 2008). С использованием методов электрофизиологии, флуоресцентной спектроскопии и молекулярного моделирования было изучено действие полипептидов на гTRPV1. Установлен бимодальный механизм действия полипептидов, зависящий от силы активирующего стимула – потенцирование малоамплитудных ответов и отсутствие эффекта / ингибирование высокоамплитудных ответов. Методом молекулярного моделирования установлен сайт связывания пептидов между парами внешних Р-петель TRPV1 (Nikolaev et al., 2017). В экстракте нематоцистов другой морской анемоны *Urticina grebelnyi* был найден, а затем охарактеризован ингибитор ASIC3, полипептид с Ugr 9-1 (Mr~3135,5 Да), который обладает ингибирующим действием на пиковую (IC50 = 10 мкМ) и продолжительную компоненту только на 48 % (IC50=1,44 мкМ) тока ASIC3, не оказывая эффекта на остальные изоформы кислото-чувствительных каналов (Osmakov et al., 2013).

Из укусного экстракта лекарственного растения чабрец *Thymus armeniacus*, был выделен растительный лигнан 9,10-диизоцитриловый эфир эпифилловой кислоты (Mr~706,5 Да), который является первым природным низкомолекулярным соединением, ингибирующим обе компоненты тока канала ASIC3. Результаты исследований *in vitro* позволили предположить, что эти соединения могут быть перспективны для разработки новых анальгетиков.

**Научная новизна исследования и полученных результатов.** Впервые в экспериментах *in vivo* установлено наличие анальгетического эффекта у рекомбинантных полипептидов АРНС1, АРНС2, АРНС3 (источник - экстракт нематоцистов морской анемоны *Heteractis crispa*) – модуляторов TRPV1 и выявлена связь «структура-активность». Доказано наличие анальгетического эффекта у сконструированного по технологии «Drug design» генноинженерного полипептида А13, содержащего смешанный фармакофор (АРНС1 +АРНС3).

Впервые экспериментально доказано наличие анальгетического эффекта у модуляторов кислото-чувствительных ионных каналов ASIC3 полипептида Ugr 9-1 (источник- экстракт нематоцистов морской анемоны *Urticina grebelnyi*) и его производных,

а также для низкомолекулярного соединения севанола (выделенный из укусного экстракта чабреца лигнан).

Показано, что рекомбинантный полипептид АРНСЗ и низкомолекулярный севанол по фармакодинамическим показателям анальгетической активности в качестве модуляторов кислото-чувствительных ионных каналов, имеют преимущества перед такими референсными лекарственными средствами, как диклофенак, ибупрофен.

Установлено, что хроническое в/м введение (14 дней) АРНСЗ и севанола в дозах 100 мг/ кг и 35 мг/кг соответственно, не вызывают отклонений морфофункциональных показателей состояния экспериментальных животных в условиях острых и хронических экспериментов при парентеральном способе введения. На основании токсикологических исследований полипептид АРНСЗ и низкомолекулярное соединение севанол относится к 4 классу малоопасных соединений.

**Степень обоснованности и достоверности полученных результатов, научных положений и выводов по диссертации.** Исследования выполнены с использованием национальных методических подходов по изучению фармакологической активности, изложенных в «Руководстве по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (ред. – А.Н. Миронов, 2012). Методология доклинических исследований проведена согласно ГОСТ 31883–2012, 33044–2014, 31881-2012 и Решению Коллегии Евразийской экономической комиссии от 26 ноября 2019 г. N 202 «Об утверждении Руководства по доклиническим исследованиям безопасности в целях проведения клинических исследований и регистрации лекарственных препаратов». Использованы аутбредные животные SPF-статуса, полученные в «Питомнике лабораторных животных ФИБХ РАН» (г. Пущино), содержание животных осуществлялось согласно Руководству по содержанию лабораторных животных (Guide for Care and Use of Laboratory Animals», National Academy Press, Washington D.C., 2010) и требованиям AAALAC по работе с лабораторными животными. Оборудование, использованное в исследовании, было в технически исправном состоянии, проходило плановое сервисное обслуживание, калибровку и поверку. Для автоматизированных анализаторов использовали программу внешнего контроля качества, позволяющую оценить качество используемых реагентов, компетенции оператора и техническое состояние прибора. В исследовании использованы реактивы, имеющие регистрационные свидетельства РФ с актуальным сроком годности на момент проведения исследования. Полученные результаты могут считаться достоверными на уровне современных требований экспериментальной фармакологии.

**Теоретическая и практическая значимость работы.** Дополнены и проверены в эксперименте теоретические положения, обосновывающие перспективность использования

кислото-чувствительных ионных каналов TRPV1 и ASIC3 ноцицептивных сенсорных нейронов в качестве молекулярных мишеней для создания анальгетических лекарственных средств нового поколения.

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

В результате выполнения диссертационной работы была впервые показана возможность создания анальгетических веществ на основе ядов морских анемонов и чабреца. С использованием современных методологических подходов была изучена анальгетическая активность уникальных полипептидных соединений, полученных из морской анемоны *Heteractis crispa* (АРНС 1-3) и *Urticina grebelnyi* (Urg 9-1), а также из чабреца *Thymus armeniacus* – 9,10-диизоцитриловый эфир эпифилловой кислоты (севанол). Исследованы риски развития побочных эффектов, характерных для различных групп анальгетиков. Был оценен комплексный профиль безопасности. Совокупность результатов проведенных исследований позволяет предложить для дальнейших исследований новые высокоэффективные, безопасные анальгетические средства АРНС3 и севанол, модулирующих ионные каналы TRPV1 и ASIC3.

Исследование проведено в рамках государственного контракта № 13411.1008799.13.078 на тему: «Доклинические исследования лекарственного средства группы анальгетиков на основе рекомбинантных полипептидов специфичных к ванилоидным рецепторам (АРНС3)» и № 14.N08.12.0152 «Доклинические исследования анальгетического лекарственного средства на основе ингибитора кислото-чувствительных каналов (севанол)».

Результаты диссертационного исследования используются в научно-исследовательской работе лаборатории биологических испытаний Филиала Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН (ФИБХ РАН) (г. Пущино) и лаборатории нейрорецепторов и нейрорегуляторов Института биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН (ИБХ РАН) (г. Москва). Отдельные фрагменты диссертации входят в учебный курс «Методы проведения испытаний по медицинской и экологической безопасности» и «Лабораторные животные в биомедицинских исследованиях» для магистрантов ФГБОУ ВО Пущинского государственного естественно-научного института.

#### **Рекомендации по использованию результатов и выводов диссертации.**

Перспективами дальнейшей разработки темы являются исследования, направленные на поиск фармакологических агентов для профилактики и лечения боли, обладающих высокой модулирующей активностью и низким токсическим действием, и изучение возможностей коррекции болевого синдрома новыми перспективными веществами, модулирующими TRPV1 и ASICs. Исследованные модуляторы ионных каналов, TRPV1 (АРНС3) и ASIC3 (севанол), являются перспективными веществами для внедрения их в производственный

процесс, так как проведены исследования первичной фармакологической оценки, детально изучен механизм действия и токсическое действие. Полученные результаты позволяют рассматривать выбранных лидеров-соединений АРНСЗ и севанол для дальнейших доклинических исследований с перспективой проведения клинических исследований в качестве анальгетических лекарственных веществ

**Полнота изложения основных результатов диссертации в научной печати.** По теме диссертации опубликовано 23 печатных работ в ведущих научных журналах и изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ и WoS и Scopus. Получено 3 патента на изобретения РФ. Основные результаты работы доложены на; XXI съезде Физиологического общества имени И.П. Павлова (Калуга, 2010), конференции «Современные проблемы биофизики сложных систем» (Воронеж, 2013), XXII съезде Физиологического общества имени И.П. Павлова (Волгоград, 2013), 17-й Международной Пушинской школе-конференции молодых ученых «Биология – наука XXI века» (Пушино, 2013), конференции «Актуальные проблемы оценки безопасности лекарственных средств» (Москва, 2015), XXVII зимней молодежной научной школе «Перспективные направления физико-химической биологии и биотехнологии» (Москва, 2015), 19-й Международной Пушинской школе-конференции молодых ученых «Биология – наука XXI века» (Пушино, 2015), XII научно-практической конференции «Биомедицина и биомоделирование» (Светлые горы, 2016), XXVIII зимней молодежной научной школе «Перспективные направления физико-химической биологии и биотехнологии» (Москва, 2016), V съезде фармакологов России «Научные основы поиска и создания новых лекарств» (Ярославль, 2018), 4-th Russian Conference on Medical Chemistry with International participants (Ekaterinburg: 2019).

**Личное участие автора.** Вклад автора заключается в определении направления и планировании исследования, непосредственном участии во всех этапах исследования. 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. При написании диссертационной работы автором выполнен анализ отечественной и зарубежной литературы, сбор первичных данных, статистическая обработка, анализ и обобщение полученных результатов, формулировка выводов и практических рекомендаций, оформление рукописи. Автором выполнена подготовка, написание и подготовка к публикации статей по материалам исследования в научных изданиях, подготовка заявок на регистрацию изобретений.

**Структура и общая характеристика работы диссертации.** Представленная диссертация состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 7 глав результатов исследования с их обсуждением, выводов и списка

литературы, содержащего 442 источника отечественных и зарубежных исследователей. Диссертация изложена на 274 страницах машинописного текста, содержит 40 таблиц и 54 рисунка.

Во введении приведено обоснование актуальности темы исследования, обозначены цель и задачи, раскрыта научная новизна исследования, а также сформулирована теоретическая и практическая значимость работы.

В главе «Обзор литературы» представлен анализ современных концепций роли ионных каналов в ноцицепции, подробно освещен вопрос о важности понимания мишеней в разработке анальгетических препаратов, а также представлены новые препараты, действующие на ионные каналы.

Глава «Материалы и методы», изложенная на 23 страницах посвящена подробному описанию материала, дизайна экспериментов, всех методов, необходимых для подтверждения анальгетической, противовоспалительной активности, а также биохимических, геноинженерных, иммуоферментных, гистологических методов исследования, позволяющих решить поставленные задачи.

Главы «Результаты исследований и их обсуждение». Работа представляет собой классическое фармакологическое исследование - скрининг, изучение анальгетической, противовоспалительной активности и механизма действия, доклинические исследования и рекомендации для клинических исследований.

Для скрининга объектами исследований выбраны природные вещества – АРНС1, АРНС2 и АРНС3, выделенные из нематоцистов анемоны *Heteractis crista*, А13 гибрид (комбинация функционально важных аминокислотных остатков АРНС1 и АРНС3), которые принимают участие в связывании с TRPV1, а также полипептиды Ugr 9-1 Ugr 9-2 Ugr 9-3, выделенные из морской анемоны *U. Grebelnyi*; низкомолекулярные соединения, выделенные из уксусного экстракта чабреца (*Thymus armeniacus*) - (1R,2S)-1-[(1R,2S)-1-(3,4-дигидроксифенил)-6,7-дигидрокси-3-[(1R,2S)-1,2,3-трикарбокситпрокси] - севанол и его производные (II – севанол с метилированными карбоксильными группами (s788); III – севанол, укороченный на две уксуснокислотные группы (s590); IV – эпифилловая кислота (ЭА)). На основании природных веществ были созданы рекомбинантные соединения методом гетерологической экспрессии в составе гибридного с тиоредоксином белка в клетках *E. coli*. Проведен скрининг, выявлена связь «структура- активность», на основании которого для дальнейших углубленных исследований были выбраны соединения-лидеры, результаты изложены с 3 по 6 главы.

Так, 3 и 4 главы посвящены подробному изучению фармакологической активности и доклиническим исследованиям выбранным в процессе скрининга лидеру - модулятору TRPV1 рецепторов – полипептиду АРНС3, в главах 5 и 6 - модулятору кислото-чувствительных

ионных каналов ASIC3 – севанолу, В конце каждой главы автор проанализировал полученные собственные результаты, последовательно обобщил и убедительно изложил свои мысли, подкрепив их сведениями, представленными в источниках современной литературы.

В частности, было показано, что соединения- лидеры в диапазоне доз от 0,01 до 3 мг/кг на многих экспериментальных моделях превосходят по анальгетической и противовоспалительной активности рефересные препараты - диклофенак, ибупрофен и мелоксикам, вводимые в десятки раз в больших дозах.

Показано, что модулятор рецептора боли - TRPV1, полипептид APCN3, имеет преимущество по сравнению с диклофенаком по терапевтической широте анальгетического эффекта; не оказывает нежелательного действия на состояние жизненно важных систем организма в анальгетически активных дозах и обладает более продолжительным анальгетическим эффектом, чем диклофенак.

В качестве перспективного модулятора ASIC3-канала было выбрано соединение-лидер севанол. В модельных тестах (тепловая гиперчувствительность спровоцированной полным адьювантом Фрейда, укусыные корчи, горячая платина) определена фармакологически активная доза 1 мг/кг. Фармакодинамические показатели севанола были сопоставимы с диклофенаком на протяжении 24 часов по анальгетической и противовоспалительной активности.

Для соединений – лидеров модулятора TRPV1 рецепторов – полипептид APCN3 и модулятора кислото-чувствительных ионных каналов ASIC3 – севанолу, вводимых парентерально в дозе 100 мг/кг и 35 мг/кг соответственно, показано отсутствие побочных эффектов со стороны центральной нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной и других систем организма лабораторных животных. Результаты проведенных фармакологических и токсикологических исследований позволяют рекомендовать эти вещества для изучения в качестве перспективных анальгетических лекарственных средств.

В заключении работы соискатель логично и последовательно обобщил полученные данные. Выводы соответствуют цели и задачам работы, отражают полученные результаты.

Содержание автореферата соответствует диссертации и отражает основные результаты, необходимые для суждения об обоснованности выводов.

К диссертационной работе Дьяченко Игоря Александровича есть замечание к терминологии. Нет такого понятия в фармакологии «фармакокинетическая активность», есть «фармакокинетические исследования» или «оценка фармакокинетических параметров».

В качестве дискуссии хотелось получить ответы на следующие вопросы:

1. Изучаемые соединения вводили только парентеральным способом в/в, в/м, п/к. Проводили ли исследования при внутрижелудочном введении? Тем более, что сравнивали эффекты с референсным препаратом ибупрофеном, вводимым внутрижелудочно в дозе 40 мг/кг?
2. Определяли ли для соединений-лидеров ЕД 50?
3. При изучении активности соединения -лидера АРНСЗ на фоне артрита соединение вводили внутримышечно, а на фоне остеоартроза - подкожно. Проводились ли аналогичные исследования на фоне артрита и на фоне остеоартроза только при одинаковых способах введения?
4. При определении толерантной дозы для соединений-лидеров в статистической группе было всего 3 или в лучшем случае 5 животных. Почему такая разница по количеству животных групп при разных способах введения?
5. Чем обусловлен выбор дозы 1 мг/кг для изучения фармакокинетики соединения - лидера АРНСЗ?
6. Чем обусловлен выбор дозы 35 мг/кг для севалона для дальнейших доклинических исследований?

#### Заключение

Диссертация Дьяченко Игоря Александровича «Эффективность и безопасность потенциальных анальгетиков, действующих на кислото- чувствительные ионные каналы», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, выполненная при научной консультации доктора биологических наук, профессора Мурашева Аркадия Николаевича в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Институте биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова (Филиале), является законченной научно-практической работой, в которой на основании выполненных автором исследований разработаны теоретические положения, совокупность которых можно определить как новое достижение в экспериментальной и клинической фармакологии. В диссертации решена важная научная проблема – разработаны модулятор TRPV1 – полипептид АРНСЗ и модулятор кислото-чувствительных ионных каналов ASIC3 – севалон с выраженной анальгетической активностью, не имеющие побочных эффектов со стороны центральной нервной, сердечно-сосудистой, дыхательной и других систем организма лабораторных животных. Описанные в диссертационной работе результаты исследований позволяют рекомендовать эти вещества для изучения в качестве перспективных анальгетических лекарственных средств.



По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов, обоснованности выводов, диссертационная работа **Дьяченко Игоря Александровича** соответствует всем требованиям п. 9 Положения о присуждении ученых степеней, утвержденного Постановлением Правительства РФ от 24.09.2013 № 842 (в ред. от 18.03.2023 № 415) «О порядке присуждения ученых степеней», предъявляемым к докторским диссертациям, а ее автор заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:

доктор биологических наук, профессор,  
заведующая лабораторией фармакологических исследований  
Федерального государственного бюджетного  
учреждения науки Новосибирского института  
органической химии им. Н.Н. Ворожцова  
Сибирского отделения Российской академии наук

Толстикова Татьяна Генриховна

Адрес: 630090, город Новосибирск,  
проспект академика Лаврентьева, д. 9  
Телефон: 8(383)330-07-01  
e-mail: tg\_tolstikova@mail.ru

Подпись профессора Т.Г. Толстиковой заверяю

Ученый секретарь НИОХ СО РАН



Бредихин Роман Андреевич

«28» декабря 2023 г.

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 Толстикова Татьяне Генриховне 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
Толстикова Татьяна Генриховна	1960, РФ	Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова	Доктор биологических наук, профессор, специальность 14.00.25 - Фармакология, клиническая фармакология (биологические науки)	1. И.В. Ильина, Д.В. Корчагина, Е.А. Морозова, Т.Г. Толстикова, К.П. Волчо, Н.Ф. Салахутдинов Синтез и изучение анальгетической активности алкилзамещенных октагидро-2Н-хроменолов // Известия Академии наук. Серия химическая, 2022, Т 11, стр.2482 (doi:10.1007/s11172-022-3677-х) 2. A. O. Finke, A. V. Pavlova, E. A. Morozova, T. G. Tolstikova, E. E. Shults Synthesis of 1,2,3-Triazolyl-Substituted Derivatives of the Alkaloids Sinomenine and Tetrahydrothebaine on Ring A and Their

		<p>Сибирского отделения Российской академии наук, заведующий лабораторией фармакологических исследований</p>	<p>Analgesic Activity // Chemistry of Natural Compounds , 2022, V. 58, N 5. Pp 895-902 (doi:10.1007/s10600-022-03824-5)</p> <p>3. Yu.V. Kharitonov, E.E. Shul'ts, T.V. Rybalova, A.V. Pavlova, T.G. Tolstikova. Synthetic Transformations of Higher Terpenoids.</p> <p>40. Synthesis and Assessment of Analgesic Activity of N-Containing Derivatives of Lambertianic Acid // Chemistry of Natural Compounds, 2021, V. 57, N 5, Pp 879-886 (doi:10.1007/s10600-021-03502-y)</p> <p>4. M.A. Gromova, Yu.V. Kharitonov, S.A. Borisov, D.S. Baev, T.G. Tolstikova, E.E. Shul'ts. Synthetic Transformations of Higher Terpenoids. 39.* Synthesis and Analgesic Activity of Isopimaric Acid Derivatives // Chemistry of Natural Compounds (2021), 57, N 5, Pp 474-481 (doi:10.1007/s10600-021-03391-1)</p> <p>5. Миронов М.Е., Полтанович А.И., Рыбалова Т.В., Долгих М.П., Толстикова Т.Г., Шульц Э.Э. Синтез и анальгетическая активность 1,3,5-тризамещенных пиразолов, содержащих дитерпеноидный фрагмент // Известия Академии наук. Серия химическая. 2020. № 3. С. 537-546. (doi:10.1007/s11172-020-2795-6)</p> <p>6. И.В. Ильина, Д.В. Корчагина, Е.А. Морозова, Т.Г. Толстикова, К.П. Волчо, Н.Ф. Салахутдинов Синтез и</p>
--	--	--	--

			анальгетическая активность октагидро-2Н-хроменолов производных алифатических кетонов. // Известия Академии наук. Серия химическая, 2019, Т. 68, N 5, Сс. 1061-1066 (doi:10.1007/s11172-019-2520-5)
--	--	--	--

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

Заведующая лабораторией фармакологических исследований  
Федерального государственного бюджетного учреждения науки  
Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова  
Сибирского отделения Российской академии наук,  
доктор биологических наук, профессор



Т.Г. Толстикова

Подпись доктора биологических наук, профессора, Толстиковой Татьяны Генриховны, удостоверяю:

Ученый секретарь НИОХ СО РАН, к.х.н.

«10» \_\_\_\_\_ 2023 года



Р.А. Бредихина



Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова  
Сибирского отделения Российской академии наук

Адрес: 630090 г. Новосибирск,  
Проспект академика Лаврентьева. Д 9.

Телефон: 8(383) 330 07 01

Email: tg\_tolstikova@mail.ru