

ВІДГУК

офіційного опонента,
виконуючого обов'язки завідувача кафедри клінічної фармакології
Інституту підвищення кваліфікації спеціалістів фармації
Національного фармацевтичного університету,
доктора фармацевтичних наук, професора Міщенко Оксани Яківни
на дисертаційну роботу Почелової Олени Володимирівни
на тему: «Актопротекторні властивості похідних (3-R-2-оксо-2H-[1,2,4]
триазино [2,3 -с]хіназолін-6-іл) алкілкарбонових кислот
(експериментальне дослідження)»,
подану до спеціалізованої Вченої ради
Д 64.605.03 при Національному фармацевтичному університеті
на здобуття наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук
за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія

Актуальність теми. Розвиток сучасного суспільства характеризується поширенням явищ гіпокінезії, надлишкового харчування і ожиріння, неадекватними нервово-емоційними навантаженнями, що відбивається на індивідуальному і популяційному здоров'ї і, перш за все, на його інтегральному показнику – фізичній працездатності. Тому підвищення фізичної працездатності і її найважливішої складової – загальної фізичної витривалості є предметом дослідження фізіології праці осіб різних професійних груп, зокрема тих, що пов'язані з екстремальними видами діяльності. Серед класичних способів підвищення фізичної працездатності провідними є правильна організація і проведення тренувального процесу і використання дозволених фармакологічних засобів. Формування оптимально високого базового рівня фізичної працездатності у осіб, професійна діяльність яких пов'язана з екстремальними видами діяльності (військових, космонавтів, льотчиків, водолазів), передбачає планову фармакологічну корекцію обміну речовин і енергії ще на етапі підготовки до надмірних фізичних навантажень, перш за все, за рахунок фармакологічних засобів «м'якого» спектра дії, що виявляють актопротекторну, адаптогенну, регуляторну дію, що сприяє швидкому формуванню довгострокової адаптації до надмірних фізичних навантажень. У цьому сенсі науковий пошук, оцінка та ап-

робація окремих речовин, ефективних для підвищення працездатності, є актуальними і представляють самостійний напрям досліджень у даній проблемі.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана в рамках НДР кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету (ВНМУ) ім. М. І. Пирогова за темами «Експериментальне дослідження нейро- та кардіопротекторних властивостей ациклических, ароматичних та гетероциклических сполук» (№ держреєстрації 0109U004812) та «Пошук та розробка нових шляхів фармакологічної корекції порушень при ішемічному ушкодженні мозку та серця в експерименті» (№ держреєстрації 0112U001939). Дисертант є співвиконавцем даних науково-дослідних робіт.

Обсяг та структура дисертації

Дисертаційна робота викладена на 175 сторінках комп'ютерного тексту. Дисертація класично складається із вступу, огляду літератури, розділу «Матеріали та методи дослідження», 4-х розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків та переліку використаних джерел. Робота ілюстрована 17 рисунками та 22 таблицями.

У додатках представлені, акти впровадження результатів дослідження в науково-педагогічний процес, патент на корисну модель, інформаційний лист та лист з Інституту органічної хімії НАН України про відповідність синтезованого зразка 2-етилтіобензімідазолу гідроброміду.

Основний зміст дисертації та його оцінка

Вступ характеризується загальноприйнятим порядком викладення матеріалу. На початку автор ґрунтовно охарактеризував актуальність обраної теми, про що свідчать посилання літератури, які підтверджують збільшення потреби в актопротекторах в даний час у суспільстві. Далі логічно зроблено перехід до нових сполук, похідних (3-R-2-оксо-2H-[1,2,4] триазино [2,3-с]хіназолін-6-іл) алкілкарбонових кислот, які є перспективними для пошуку нових вітчизняних актопротекторів. У вступі також чітко сформульовані мета та задачі досліджен-

ня, наукова новизна та практичне значення отриманих результатів. Наведено інформацію щодо публікацій та апробації результатів досліджень.

Огляд літератури присвячений висвітленню основних патогенетичних механізмів розвитку фізичної втоми та шляхів її фармакологічної регуляції.

У першому підрозділі огляду літератури автор послідовно розкриває механізми розвитку фізичної втоми, описує основні енергетичні системи, що забезпечують здійснення фізичного навантаження, а також виокремлює ключові елементи, які попереджують розвиток втоми: наявність вуглеводних резервів, активність енергозабезпечуючих процесів, зокрема, глюконеогенезу, швидкість усунення лактатацидозу, як фактора, що лімітує фізичну працездатність.

У другому підрозділі огляду літератури автор розкриває основні три фармакологічні стратегії подолання фізичної втоми і її наслідків: фармакопротекцію, фармакоадаптацію та фармакорекреацію; надає характеристику основним фармакологічним засобам, що використовуються з метою підвищення працездатності: психомоторним стимуляторам (засобам, що виснажують енергетичні запаси); енергодаючим засобам (таким, що забезпечують енергетичні резерви) і регуляторам метаболізму (таким, що вибірково регулюють енергозабезпечуючі або блокують енергоблокуючі метаболічні шляхи). Серед сучасних препаратів, здатних підвищувати працездатність та витривалість людини, автор наводить стимулятори «мобілізуючого типу», а саме, психостимулятори та analeптики; стимулятори «економізуючого типу», а саме, вітаміни, мікроелементи та амінокислоти, адаптогени, ноотропи, антиоксиданти, антигіпоксанти, препарати пластичної та енергетичної дії, актопротектори, а також інші лікарські засоби: анаболічні стероїди тощо. Автором дисертації висвітлені механізми актопротекторної дії вищенаведених фармакологічних груп засобів, їх особливості і недоліки. Зазначено, що психостимулятори («мобілізуючого типу») здатні виразно підвищувати фізичну і розумову працездатність за рахунок значного підвищення тону симпатико-адреналової системи, але при цьому побічні ефекти від прийому цих засобів значні і перевищують користь: різка втрата працездатності, розвиток звикання та залежності, тому їх можна використовувати лише здоровим людям з метою короточасного підвищення фізичної та розумової працездатності. Рослинні адаптогени також можуть спричинити серйозні побіч-

ні реакції – нервозність підвищення артеріального тиску тощо. Значна частина цього розділу присвячена характеристиці антигіпоксантів та їх ролі у підвищенні працездатності.

Лікарськими засобами, що найбільш повно відповідають вимогам ефективної і безпечної корекції фізичної втоми є стимулятори «економізуючого типу», зокрема, актопротектори. Наприкінці підрозділу автор надає характеристику актопротекторам. За визначенням фундаторів концепції актопротекторів В. М. Виноградова, Ю. Г. Бобкова і А. В. Смирнова, які запропонували актопротектори в 70-80 рр. ХХ сторіччя як самостійний клас фармакологічних засобів, це препарати, що підвищують стійкість організму до фізичних навантажень без збільшення споживання кисню і теплопродукції, та підвищують при цьому коефіцієнт корисної дії. На сьогодні ця група препаратів є малочисельною: бемітил, томерзол, адамантан.

Третій підрозділ огляду літератури автор присвятив фармакологічній характеристиці класичного актопротектора бемітилу – похідного 2-меркаптобензімідазола. Лікарський засіб, що сьогодні наявний на фармацевтичному ринку РФ, був зареєстрований в Україні. Автор зазначає, що сьогодні визначена широка сфера застосування бемітилу в медичній практиці: у спортивній, військовій та медицині екстремальних станів. Однак широкому застосуванню бемітилу перешкоджають його побічні ефекти: диспепсичні розлади, алергічні реакції, надлишок психоактивуючої дії (афективна лабільність, дратівливість, зменшення глибини і тривалості нічного сну, порушення засинання). З огляду на вищенаведене, автор робить висновок, що актуальною проблемою є малочисельність препаратів з актопротекторними властивостями та потреба у безпечних актопротекторах.

У четвертому підрозділі огляду літератури автор обґрунтовує доцільність та перспективність пошуку сполук з актопротекторною дією серед похідних (3-R-2-оксо-2Н-[1,2,4] триазино [2,3 -с]хіназолін-6-іл) карбонових кислот, висвітлюючи результати попередніх досліджень, проведених у цьому напрямку.

На основі вже отриманих даних про церебропротекторну активність у окремих похідних (3-R-2-оксо-2Н-[1,2,4] триазино [2,3 -с]хіназолін-6-іл) алкіл-карбонових кислот, а також, враховуючи особливості хімічної структури моле-

кул досліджуваних сполук, їх здатність гальмувати утворення активних форм кисню, збільшувати активність антиоксидантних ферментів, позитивно впливати на окисну продукцію енергії, що обумовлює потужний антиоксидантний, протигіпоксичий, антистресорний, церебро- та кардіопротекторний ефекти автор обґрунтовує доцільність проведення дисертаційного дослідження.

У розділі «**Матеріали та методи дослідження**» автор детально описує всі використані експериментальні моделі та методи дослідження фармакологічні, біохімічні, токсикологічні, гістологічні та методи математичної статистики.

У дослідженні використано 32 нові похідні (3-R-2-оксо-2H-[1,2,4] триазино [2,3 -с]хіназолін-6-іл) алкілкарбонових кислот, синтезовані на кафедрі органічної та біоорганічної хімії Запорізького державного медичного університету під керівництвом проф. С. І. Коваленка. Експериментальні фармакологічні дослідження виконані на 704 лабораторних білих щурах обох статей масою 180-250 г та 10 лабораторних білих мишах, які перебували у віварії ВНМУ ім. М. І. Пирогова. На експериментальні дослідження автор отримав дозвіл вузівської комісії по дотриманню етичних норм при роботі з лабораторними тваринами.

Кількісні дані автор обробляв з використанням програми «Statistica 8,0», використовуючи t-критерій Ст'юдента за нормального розподілу даних, непараметричний критерій Мана Уїтні та кутове перетворення Фішера для оцінки результатів, виражених у якісній формі (виживання/загибель; наявність або відсутність певної ознаки). При порівнянні статистичних показників був прийнятий рівень значущості $p < 0,05$.

Результати власних досліджень наведені автором у трьох розділах.

У третьому розділі автор наводить результати скринінгу нових похідних (3-R-2-оксо-2H-[1,2,4] триазино [2,3-с]хіназолін-6-іл) алкілкарбонових кислот на наявність актопротекторної активності в умовах нормотермії.

У результаті цих досліджень встановлено, що 30 досліджуваним сполукам із 32 похідних (3-R-оксо-2H-[1,2,4]-триазино-[2,3-с]-хіназолін-6-іл) алкілкарбонових кислот притаманна актопротекторна активність. Найбільш виразна здатність підвищувати фізичну витривалість характерна для сполук під шифра-

ми AV-224, DSK-38, AV-227 та DSK-39. Встановлена актопротекторна дія у новосинтезованих сполук, як і у сполуки порівняння 2-ЕТБІ, є дозозалежною.

У результаті проведених досліджень була встановлена залежність «структура-актопротекторна активність»: її наявність зумовлює гетероциклічний фрагмент, а виразність залежить від природи замісників в третьому (триазолове кільце), шостому та десятому положеннях (хіназоліновий фрагмент). Більш виражена активність характерна для сполук, які в шостому положенні хіназолінового фрагменту містять карбоксиалкільні замісники, а у третьому положенні триазолового кільця – метильний та арильний замісники з радикалом метокси-, флюоро-, ізопропіл-, які підвищують ліпофільність молекули. Суттєво підвищує активність наявність галогенів (хлор; бром) в десятому положенні хіназолінового гетероциклу.

У четвертому розділі висвітлені результати оцінки впливу чотирьох найбільш активних сполук у порівнянні з 2-ЕТБІ на фізичну витривалість щурів в ускладнених умовах: гіпоксії (циркуляторної та гострої гемічної), на тлі гіпотермії, міокардиту з метою визначення сполуки-лідера.

Встановлено, що курсове 15-денне введення щурам із модельованою циркуляторною гіпоксією головного мозку досліджуваних сполук в такій же мірі як і 2-ЕТБІ, сприяло відновленню витривалості тварин, координації рухів та м'язового тону. Сполука DSK-38 вірогідно перевищувала активність сполуки порівняння 2-ЕТБІ в плавальному тесті та була зіставлена з нею в тесті «стрижень, що обертається».

Також була доведена спроможність найбільш активних сполук підвищувати фізичну працездатність на тлі гемічної гіпоксії, викликаній натрію нітритом. Найбільшу активність виявила сполука DSK-38, яка практично такою ж мірою, як і 2-ЕТБІ, збільшувала тривалість плавання щурів з гіпоксією. Ці дані та результати попереднього дослідження підтверджують наявність у досліджуваних сполук антигіпоксичної активності.

За вищенаведеними результатами була визначена сполука-лідер натрієва сіль 4-(2-оксо-3метил-2Н-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)бутанової кислоти (DSK-38), яка в умовах ішемії головного мозку в плавальному тесті перевищувала, а в умовах гемічної гіпоксії за величиною актопротекторного ефекту в

дозі $ED_{50}=4,8$ мг/кг відповідала ефекту 2-ЕТБІ в дозі 34,0 мг/кг. Тому для подальших досліджень актопротекторної активності було обрано саме сполуку DSK-38.

За результатами плавального тесту у щурів з експериментальним міокардитом встановлено, що сполука DSK-38, подібно до 2-ЕТБІ, сприяла вірогідному подовженню тривалості плавання щурів відносно тварин з нелікованим міокардитом. Це свідчить про її актопротекторну, протигіпоксичну та кардіопротекторну дію, що узгоджується з даними літератури.

За результатами дослідження гострої токсичності речовини DSK-38 встановлено, що вона відноситься до практично нетоксичних сполук, оскільки її LD_{50} при внутрішньоочеревинному введенні знаходиться у межах 1001-3000 мг/кг згідно з класифікацією К. К. Сидорова.

У **п'ятому** розділі наведені результати дослідження впливу сполуки лідера DSK-38 на фізичну витривалість, поведінкові реакції, морфоструктуру внутрішніх органів та скелетних м'язів щурів в умовах тривалої гіпокінезії. Курсове введення тваринам DSK-38 сприяло відновленню, як тривалості плавання, так і бігу «гіпокінетичних» тварин у третбані, поліпшенню рухової, орієнтувально-дослідницької поведінки тварин та зменшенню рівня емоційної напруги, що було встановлено в тесті «відкрите поле». Отримані дані є ознакою наявності у сполуки DSK-38 анксиолітичної та антистресової дії.

Позитивний вплив досліджуваної речовини на фізичну витривалість та психоемоційну сферу в умовах гіпокінезії був підтверджений при вивченні гістологічної структури внутрішніх органів тварин. Встановлено, що на тлі курсового введення щурам з ГК сполуки DSK-38, так само як і 2-ЕТБІ, мало місце послаблення деструктивних та дегенеративних змін у внутрішніх органах: печінці, серці, наднирникових залозах, нирках і скелетних м'язах, що свідчить про оптимізацію адаптаційних процесів під впливом досліджуваних засобів.

У **шостому розділі** викладені результати дослідження окремих механізмів актопротекторної дії сполуки-лідера (DSK-38) – натрієвої солі 4-(3-метил-2-оксо-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл)бутанової кислоти: вплив на енергетичні процеси та прооксидантно-антиоксидантний баланс, білоксинтетичні процеси в організмі щурів при фізичному навантаженні, а також оцінки антигі-

поксичної активності на моделі циркуляторної гіпоксії та гострої асфіксії.

Отримані автором результати на даному етапі дозволили зробити висновки, що механізм актопротекторної дії сполуки-лідера DSK-38 подібний до механізму дії сполуки порівняння 2-ЕТБІ і зумовлений не виснаженням енергетичних резервів організму, а їх посиленням за рахунок активації синтезу ферментів енергетичних процесів та антиоксидантного захисту, а також за рахунок антигіпоксичних властивостей.

Аналіз та узагальнення результатів викладені у відповідності до поставлених завдань роботи та окремих розділів дослідження. Наведений аналіз власних результатів підкріплюється даними літератури, що створює картину цілісності і завершеності виконаної роботи та свідчить про те, що автор володіє сучасними знаннями з наукової проблеми фармакологічної корекції працездатності, грамотно аналізує та описує отримані результати. Стиль викладу власних результатів досліджень логічний, що дозволило дисертанту систематизувати отриманий матеріал і зробити науково обґрунтовані висновки, які відповідають поставленій меті і завданням дисертаційної роботи.

Список використаних джерел літератури містить 217 бібліографічних описів, з них 133 кирилицею та 84 латиницею.

Ступінь обґрунтованості наукових положень, висновків та рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність

Дисертація Почелової О. В. виконана на сучасному науковому рівні із використанням адекватних методів дослідження, достатньої кількості лабораторних тварин. Фактичний матеріал повно ілюстрований таблицями і рисунками. Достовірність результатів не викликає сумнівів, оскільки базується на достатній кількості сучасних інформативних методів дослідження з використанням коректної статистичної обробки цифрового матеріалу. Наукові положення і висновки дисертаційної роботи засновані на методичних принципах, що відповідають поставленим завданням, є теоретично і експериментально обґрунтованими і логічно впливають з отриманих результатів. Усі теоретичні узагальнення і висновки дисертації базуються на результатах власних досліджень і відбивають закономірності, виявлені в процесі проведених експериментів.

Зазначене дає підставу вважати, що наукові положення та висновки дисертаційної роботи Почелової О. В. є обґрунтованими, узгодженими з метою і завданнями дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів

У роботі вперше теоретично обґрунтовано та експериментально доведено наявність актопротекторної дії у нових похідних похідних (3-R-2-оксо-2H-[1,2,4] триазино [2,3-с]хіназолін-6-іл) алкілкарбонових кислот як у звичайних, так і в ускладнених умовах. Встановлена залежність активності від їх хімічної структури та наявності певних радикалів.

Доведено, що сполука-лідер натрієва сіль 4-(2-оксо-3метил-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл) бутанової кислоти (DSK-38) за виразністю актопротекторного ефекту не поступається сполуці порівняння 2-ЕТБІ. Встановлені окремі механізми актопротекторного ефекту сполуки DSK-38, що полягає у збільшенні енергетичних резервів шляхом перебудови клітинного метаболізму, відновлення прооксидантно/антиоксидантної рівноваги, посилення протеїн-синтезу, а також реалізується за рахунок антигіпоксичних властивостей.

Практичне значення одержаних результатів

Експериментально обґрунтовано доцільність поглибленого вивчення фармакологічних властивостей та безпечності натрієвої солі 4-(2-оксо-3-метил-2H-[1,2,4]триазино-но[2,3-с]хіназолін-6-іл) бутанової кислоти (сполука DSK-38) з метою створення на її основі нового конкурентноспроможного вітчизняного актопротекторного засобу. Суттєвою перевагою сполуки DSK-38 над 2-ЕТБІ є те, що вона за величиною показника ED_{50} в 7,1 разу, а за терапевтичним індексом в 34 рази переважає сполуку порівняння, що є свідченням її більшої активності та безпеки.

Результати проведеного дослідження розширюють та поглиблюють уявлення про фармакодинаміку нових похідних (3-R-2-оксо-2H-[1,2,4] триазино [2,3-с]хіназолін-6-іл) алкілкарбонових кислот. Запропоновано спосіб підвищення фізичної витривалості з використанням досліджуваних похідних (патент

України на корисну модель №81634, 2013 р.) та їх застосування як актопротекторних засобів при різних температурних режимах (інф. лист № 388–2014, 2014).

Встановлена залежність фармакологічної дії від хімічної структури в ряду досліджуваних похідних надає можливість хімікам-синтетикам проводити цілеспрямований синтез нових речовин цього ряду із вказаною дією.

Результати даного дослідження впроваджені в науково-педагогічний процес шести кафедр фармакології вищих навчальних закладів: Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, Запорізького державного медичного університету, ДЗ «Дніпропетровська медична академія» та ДВНЗ Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського, Одеського національного медичного університету, Буковинського державного медичного університету.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих роботах і в авторефераті

Матеріали дисертаційної роботи у повній мірі висвітлені у 17 наукових працях: 4 статтях у фахових журналах України і 1 статті у фаховому закордонному виданні, 1 патенті України на корисну модель та 10 тезах доповідей на наукових форумах різного рівня, інформаційному листі.

Автореферат за змістом відповідає суті дисертаційної роботи і в ньому відбиті головні її положення.

Недоліки дисертації та автореферату по їх змісту та оформленню

Істотні недоліки в дисертаційній роботі та авторефераті не виявлені. Робота написана логічно з дотриманням існуючих вимог щодо структури, змісту та технічного оформлення, хоча і не позбавлена деяких дискусійних моментів:

1. Скринінг досліджуваних похідних проведено всього за однією дозою, що, по-перше, робить фармакологічну характеристику сполук обмеженою, по-друге, в літературі описаний і інший підхід щодо вибору ефективної дози актопротекторів, як максимально ефективної. Автор цей підхід не використав.

2. Автор стверджує, що одним з механізмів актопротекторної дії сполуки DSK-38 є посилення білоксинтетичних процесів, базуючи цей висновок на показниках рівня РНК та ДНК в печінці, а не в працюючих м'язах.
3. Автор неодноразово наголошує, що під впливом препарату відбувається посилення синтезу як структурних, так і білків-ферментів, але в роботі визначена активність тільки одного ензиму каталази.
4. Потребує більш повного (з залученням даних літератури) пояснення механізму антигіпоксичної дії, як невід'ємної складової актопротекторного ефекту.
5. Наскільки адекватним є внутрішньоочеревинний шлях введення сполуки-лідера, коли вважається, що вона є актопротектором «економізуючого» типу і призначена для планової підготовки осіб до майбутнього навантаження.
6. Перед погодженням до друку автореферату враховані і виправлені граматичні помилки.

5. Зустрічаються орфографічні помилки в тексті роботи:

- на стор. 86 «токсичності», але потрібно «токсичності».

Наведені зауваження принципово не змінюють оцінку дисертаційної роботи.

У плані дискусії хотілося б почути думку дисертанта з наступних питань:

1. У роботі використано багато адекватних моделей для оцінки актопротекторного ефекту (у звичайних і в ускладнених умовах), модель оцінки координації рухів і м'язового тонусу (тест на стрижні, що обертається), проте відсутня модель статичного навантаження. Як на Вашу думку, чи буде сполука DSK-38 виявляти актопротекторний ефект в тесті статичного навантаження?
2. Згідно з отриманими даними встановлено, що сполука DSK-38 здатна відновлювати працездатність не тільки після курсового, а і після однократного застосування, до якого типу стимуляторів працездатності «економізуючого» або «мобілізуєчого» вона відноситься? Чи можна повністю виключити наявність мобілізуєчого впливу?
3. Який ймовірний механізм антигіпоксичних властивостей DSK-38?
4. Які потенційні побічні ефекти сполуки-лідера DSK-38 ви можете прогнозувати?

Висновки

Дисертація Почелової Олени Володимирівни на тему: «Актопротекторні властивості похідних (3-R-2-оксо-2H-[1,2,4] триазино [2,3 -с]хіназолін-6-іл) алкілкарбонових кислот (експериментальне дослідження)» є закінченою, самостійною науково-дослідною роботою. Дисертаційна робота містить нові, раніше незахищені науково обґрунтовані положення з фармакології, що в сукупності становлять суттєвий внесок у вирішення актуальної науково-практичної задачі з фармакології, що полягає в експериментальному обґрунтуванні перспективності сполуки натрієвої солі 4-(2-оксо-3-метил-2H-[1,2,4]триазино[2,3-с]хіназолін-6-іл) бутанової кислоти для подальшого вивчення з метою створення нового вітчизняного конкурентоспроможного актопротектора.

За актуальністю, науковою новизною, практичним значенням, а також обсягом досліджень, дисертаційна робота Почелової Олени Володимирівни «Актопротекторні властивості похідних (3-R-2-оксо-2H-[1,2,4] триазино [2,3 -с]хіназо-лін-6-іл) алкілкарбонових кислот (експериментальне дослідження)» за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія відповідає вимогам «Порядку присудження наукових ступенів», затвердженого Постановою кабінету міністрів України від 24.07.2013 р. № 567 (зі змінами), а дисертант заслуговує присудження йому наукового ступеня кандидата фармацевтичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія.

В. о. зав. кафедри клінічної фармакології

ІПКСФ НФаУ, д. фарм. н., професор

О. Я. Міщенко

Підпис проф. О. Я. Міщенко засвідчує:

Заступник ректора з питань кадрової роботи

З. Ф. Подстрелова

