ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора, завідувача відділу профілактики та лікування хвороб нирок при коморбідних станах ДУ «Національний інститут терапії імені Л.Т. Малої НАМН України Топчія Івана Івановича на дисертаційну роботу Шебеко Сергія Костянтиновича "Експериментальне обґрунтування комбінованого застосування похідних аміноцукрів та флавоноїдів в терапії хронічної хвороби нирок", подану до спеціалізованої вченої ради Д 64.605.03 при Національному фармацевтичному університеті МОЗ України для захисту на здобуття наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія

Актуальність обраної теми. Лікування хворих на хронічну хворобу нирок (ХХН) є важливою проблемою медичної та фармацевтичної практики сьогодення. Згідно даних світової статистики поширеність ХХН становить до 15 % від загальної чисельності населення і сягає 30–40 % в осіб похилого віку. В Україні на сьогоднішній день налічується понад 500 тис. хворих на ХХН, більшість з яких не може отримати спеціалізовану медичну допомогу. Перебіг ХХН призводить до розвитку важких ускладнень, таких як хронічна ниркова недостатність (ХНН), і пацієнти даного профілю, перебуваючи переважно в молодому працездатному віці, швидко піддаються інвалідизації і втрачають свою соціальну активність.

Тому, оптимізація лікування хворих на ХХН та розширення арсеналу ефективних, комплексно діючих нефропротекторів є актуальною задачею сучасної експериментальної та клінічної фармакології.

Представлена дисертаційна робота Шебеко С.К. присвячена теоретичному та практичному вирішенню цієї проблеми. Автором узагальнено дані щодо сучасних методів патогенетичної терапії ХХН та обґрунтовано доцільність застосування препаратів з прямим нефропротекторним впливом на тканину нирок, що реалізується за рахунок комплексних механізмів: компенсації

пластичної недостатності ниркової тканини при її ушкодженні та зниженні інтенсивності вільно-радикальних й деструктивних процесів. Лікарські засоби з подібними властивостями у сучасній медичній практиці відсутні. У рамках цієї концепції для оптимізації лікування ХХН дисертантом запропоновано створення комбінованих препаратів на основі мембранопротекторів та антиоксидантів природного походження, серед властивостей яких є нефропротекторний вплив за різними механізмами дії. З цією метою перспективним було дослідження фармацевтичних комбінацій на основі похідних аміноцукру глюкозаміну – глюкозаміну гідрохлориду (ГА г/х) та його біологічно активної форми – N-ацетилглюкозаміну (N-ацГА), а також флавоноїду кверцетину.

Виходячи з вище викладеного у рамках представленої дисертації були проведені фармакологічні дослідження з розробки даних комбінованих препаратів, вивчення їх нефропротекторних властивостей та ефективності на різних моделях ураження нирок з метою обґрунтування застосування при ХХН у лікарських формах для перорального та ін’єкційного введення у залежності від характеру та стадії захворювання. Таким чином, актуальність теми дисертаційної роботи Шебеко С.К. не викликає сумнівів і відповідно має теоретичну та практичну значущість.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертація Шебеко С.К. виконана у рамках науково-дослідних програм Національного фармацевтичного університету МОЗ України за темами "Фармакологічні дослідження біологічно-активних речовин і лікарських засобів синтетичного та природного походження, їх застосування у медичній практиці" (№ держреєстрації 0103U000478, 2003–2013 рр.) та "Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів" (№ держреєстрації 0114U000956, 2014–2023 рр.).

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність. Обґрунтованість наукових положень і висновків дисертації Шебеко С.К. ґрунтується на достатньому обсязі отриманих експериментальних результатів та

на їх всебічному аналізі. Дослідження виконано на сучасному науковому рівні з використанням відповідних до завдань дослідження експериментальних моделей та методів оцінки фармакологічних ефектів за достатньо інформативними показниками. Для вивчення фармакологічної активності автором адекватно підібрано препарати-порівняння за складом та фармакологічною дією. Достовірність одержаних результатів не викликає сумнівів, оскільки їх аналіз здійснювався загальноприйнятими методами математичної статистики. Наукові положення та висновки дисертації є обґрунтованими та узгодженими з метою та завданнями дослідження.

Аналіз матеріалів представленої дисертації показав відсутність елементів академічного плагіату та будь-яких запозичень з робіт інших авторів, що було підтверджено висновком Комісії з академічної доброчесності. Окрім того, при співставленні докторської дисертації автора з кандидатською (за темою: "Експериментальне обґрунтування застосування глюкозаміну гідрохлориду та його комбінації з диклофенаком натрію в терапії гломерулонефритів") також не було виявлено запозичення матеріалів, основних положень та висновків.

Наукова новизна отриманих результатів. Комплекс результатів, отриманих дисертантом, вперше обґрунтовує та експериментально доводить доцільність підвищення ефективності та безпечності лікування ХХН шляхом застосування комбінацій похідних глюкозаміну з кверцетином у лікарських формах для перорального та ін’єкційного введення у залежності від характеру та стадії захворювання, а також обґрунтовує доцільність розробки та впровадження на їх основі препаратів нефропротекторної дії. Це є новим підходом до вирішення соціально значущої проблеми – оптимізації лікування ХХН. Доведено, що за умов перорального застосування найдоцільнішою комбінацією є сполучення ГА г/х, N-ацГА та кверцетину у співвідношенні 3:3:2 у формі капсул (препарат Глюквамін), а для ін’єкційного застосування – комбінація N-ацГА з Корвітином у співвідношенні 1:1. Вперше було визначено показники $ЕД_{50}$ дослідних об’єктів за нефропротекторною активністю, що склали для Глюкваміну 79,7 мг/кг при в/ш введенні, а для ін’єкційної комбі-

нації N-ацГА/Корвітин – 30,2 мг/кг при в/м введенні. Дослідження параметрів безпеки даних об'єктів показали, що при курсовому застосуванні вони не проявляли токсичних проявів у щурів обох статей і характеризувались показником $ЛД_{50}$ понад 5000 мг/кг (VI клас токсичності – відносно нешкідливі речовини). У дисертації вперше автором представлено результати вивчення ефективності Глюкваміну (80 мг/кг, в/ш) за умов розвитку діабетичної нефропатії, які показали, що при лікувально-профілактичному застосуванні він чинив позитивний вплив на перебіг нефропатії, знижував летальність тварин. Високий рівень ефективності Глюквамін також проявив на моделі нефриту Хеймана, при цьому препарат запобігав розвитку ендотеліальної дисфункції, нормалізував обмін ейкозаноїдів у нирках, чинив антиапоптозну й антипроліферативну дію. У дослідженнях Шебеко С.К. вперше проведено порівняльне вивчення ефективності даних об'єктів за умов розвитку ХНН тубулярного походження і експериментально доведено, що найвищу ефективність проявила комбінація N-ацГА/Корвітин (30 мг/кг, в/м), про що свідчило зникнення летальності тварин, покращення видільної функції нирок, зниження маркерів тубулярного ураження та нормалізація екскреції електролітів. За умов розвитку термінальної ниркової недостатності комбінація N-ацГА/Корвітин також проявила найвищий рівень ефективності, що виявлялось не тільки нефропротекторною дією, а й позитивним впливом на ускладнення з боку серцево-судинної системи. Результати вивчення впливу даної комбінації при в/в введенні (30 мг/кг) на перебіг ішемічної гострої ниркової недостатності показали, що вона виразно посилювала функціональний резерв нирок за умов водного навантаження, викликала відновлення функціонального стану й концентраційної здатності нирок за умов спонтанного діурезу та значно посилювала ниркову гемодинаміку.

Практичне значення отриманих результатів. Результати дисертації Шебеко С.К. є експериментальним дослідженням, яке розширює можливості вдосконалення терапії ниркової патології шляхом комбінованого застосування речовин, що чинять пряму нефропротекторну та антиоксидантну дію, ні-

велюють пластичну недостатність нирок та посилюють гломерулярну гемодинаміку, до яких відносяться аміноцукри й флавоноїди. У роботі здійснено теоретичне та експериментальне обґрунтування доцільності створення високоефективних та безпечних препаратів нефропротекторної дії на основі комбінацій похідних ГА з кверцетином у лікарських формах для перорального та ін'єкційного введення та застосування їх в комплексній терапії ХХН у залежності від характеру та стадії захворювання. Перспективи вдосконалення терапії ниркової патології шляхом застосування комбінованих препаратів похідних ГА та кверцетину представлені в 5 інформаційних листах МОЗ України. У 3 патентах України висвітлено вперше доведену нефропротекторну дію комбінації похідних ГА з кверцетином, а також нові підходи до лікування ниркової патології, засновані на ін'єкційному використанні препаратів N-ацГА та його комбінації з Корвітином. Нові дані щодо модифікації нефропротекторних властивостей кверцетину при його комбінуванні з похідними ГА висвітлено у розділі монографії "Effects of quercetin and its combinations on health. Polyphenols: mechanisms of action in human health and disease". У методичних рекомендаціях "Фармацевтична опіка пацієнтів при симптоматичному лікуванні захворювань сечовидільної системи" дисертантом узагальнено раціональні підходи до фармацевтичної опіки пацієнтів нефрологічного профілю, в тому числі із застосуванням комбінованих препаратів похідних ГА з кверцетином. Результати дисертації впроваджено у виробництво на ПАТ НВЦ «Борщагівський ХФЗ», де здійснено фармацевтичну розробку дієтичної добавки "Глюквамін" та планується запуск у серійне виготовлення двох препаратів для ін'єкційного застосування, один з яких містить N-ацГА, а інший – його комбінацію з кверцетином, що підтверджено відповідними актами впровадження. Результати досліджень впроваджені до науково-навчального процесу у лабораторії фармакології ефекторних органів і систем ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» та декількох фармакологічних кафедр медичних ВНЗ України.

Основний зміст дисертації та його оцінка. Дисертаційна робота Шебеко С.К. має класичну структуру, вона написана науковою мовою, логічно і послідовно та складається з анотацій українською та англійською мовами, змісту, переліку умовних позначень, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, результатів власних досліджень, викладених у 5-ти розділах, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, списку використаних літературних джерел та додатків.

Обсяг основного тексту дисертації складає 310 сторінок друкованого тексту. Дисертація ілюстрована 67 таблицями, 72 рисунками. Перелік використаних джерел складає 777 найменувань, з них 79 кирилицею та 698 латиницею. Отже, структура та обсяг роботи відповідають вимогам МОН України.

Анотація до дисертаційної роботи оформлена згідно з вимогами наказу №40 від 12.01.2017 р. "Про затвердження вимог до оформлення дисертацій".

У **вступі** викладено актуальність дисертаційного дослідження, мету і завдання, наукову новизну і практичну цінність отриманих результатів, описано особистий внесок дисертанта у виконання роботи, перераховано наукові заходи, де проведена апробація результатів дисертації, наведена кількість публікацій за матеріалами дисертації, її об’єм і структура.

Перший розділ "Огляд літератури" складається з трьох підрозділів, у яких автор логічно та структуровано обґрунтовує доцільність та актуальність обраної теми та розглядає ХХН, як невирішену медико-соціальну проблему сучасності, що особливо важкий стан має у нашій країні. У розділі представлено дані щодо застосування, розробки й клінічної апробації препаратів нефропротекторної дії у сучасній нефрології. Також виявлено основні проблеми лікування ХХН у клінічній практиці, недоліки існуючої нефропротекторної терапії, та можливі шляхи її удосконалення. Ґрунтовний аналіз літературних джерел дозволив визначити великі перспективи застосування аміноцукрів та флавоноїдів для лікування ниркової патології та обґрунтувати доцільність поєднання похідних ГА з кверцетином у лікарських формах для перорального або ін’єкційного застосування, що, за думкою автора, може дозволити

впливати на різні ланки патогенезу ХХН та проводити постадійне лікування даної патології відповідно до стадії розвитку, ступеню тяжкості та наявності тих чи інших ускладнень. В результаті узагальнення літературного огляду стає наочним доцільність розробки даних об'єктів та експериментального фармакологічного вивчення їх нефропротекторних властивостей для оптимізації терапії ХХН.

У **розділі "Матеріали та методи дослідження"** дисертантом представлена характеристика дослідних об'єктів та препаратів порівняння, чітко викладені методи визначення тих чи інших показників, описані експериментальні моделі використані у роботі. Розділ дає уяву про обсяг та послідовність експериментів. Автором використано методи адекватні поставленим завданням, серед яких є фармакологічні (моделювання доксорубіцинової, хромат-індукованої, гліцеролової, сулемової, ішемічно-реперфузійної, алоксан-індукованої, аденін-індукованої нефропатії, нефриту Хеймана й вивчення фармакокінетики у інтактних тварин), токсикологічні (вивчення гострої токсичності, місцевоподразнювальної дії, фармакології безпеки), біохімічні, імуноферментні, функціональні, гематологічні інструментальні, хроматографічні, гістологічні, імуногістохімічні та статистичні методи. Дослідження виконані на 865 щурах та 16 кролях, що є достатнім для отримання обґрунтованих результатів. У розділі є вказівки на те, що робота з тваринами проводилась згідно загальноприйнятих біоетичних вимог, що підтверджено висновками Комісії з питань біоетики.

Третій розділ дисертації присвячений фармакологічному обґрунтуванню складу та лікарської форми комбінованих препаратів похідних глюкозаміну з кверцетином для лікування ХХН. В ході досліджень було доведено доцільність розробки препарату для перорального застосування у формі капсул під назвою Глюквамін, що містить ГА г/х, N-ацГА та кверцетин у співвідношенні 3:3:2 та проведення його поглибленого вивчення з метою обґрунтування застосування при лікуванні ХХН. Також доведено, що оптимальним компонентом комбінованого ін'єкційного препарату є N-ацГА, який виявив більшу нефропротектор-

ну активність, ніж ГА г/х. До того ж було визначено, що оптимальним шляхом введення для ін'єкційного препарату є в/м, що підтверджувалось результатами досліджень на моделі сулемової нефропатії. Можливість в/м застосування Корвітину було підтверджено в ході ФК-досліджень, при цьому було показано пролонгацію його ФК-профілю при біодоступності 93 %. У подальших дослідженнях було винайдено оптимальне співвідношення N-ацГА та Корвітину для в/м введення, яке склало 1:1, що дозволило автору зробити висновок про доцільність комбінування даних речовин саме таким чином при створенні ін’єкційного препарату для терапії ХХН.

Четвертий розділ дисертації присвячений вивченню ефективних доз досліджуваних об’єктів для застосування у подальших експериментальних дослідженнях. Встановлено, що Глюквамін та комбінація N-ацГА з Корвітином за умов розвитку ниркової недостатності дозозалежно посилюють фільтраційну функцію нирок. В результаті розрахунків показник $ЕД_{50}$ Глюкваміну склав 79,7 мг/кг. Середня ефективна доза комбінації N-ацГА/Корвітин при в/м введенні за цих же умов склала 30,2 мг/кг. Отримані дози було використано автором при подальшому поглибленому експериментальному вивченні даних об’єктів з метою обґрунтування застосування в терапії ХХН, а також при розробці рекомендацій з їх клінічної апробації.

П’ятий розділ дисертаційної роботи присвячено вивченню безпеки досліджуваних препаратів як засобів лікування захворювань сечовидільної системи. Здобувачем доведено відсутність негативного впливу на стан видільної системи з боку Глюкваміну та комбінації N-ацГА/Корвітин за умов курсового застосування у дозах трикратно більших за ЕД50. Також було визначено, що обидва об’єкти як у самців, так і у самок, сприяють посиленню функціонального резерву нирок та зниженню рівня азотемії. Окрім того, було доведено відсутність місцевоподразнювальної дії з боку комбінації N-ацГА/Корвітин при в/м введенні у щурів протягом 10-ти діб, що підтверджує можливість її застосування відповідним шляхом. Результати вивчення гострої токсичності даної комбінації показали відсутність летальності у щурів, що дозволило віднес-

ти її за класифікацією К.К. Сидорова до VI класу токсичності – відносно нешкідливі речовини. Вивчення гострої токсичності Глюкваміну та його компонентів не проводилися автором, оскільки їх результати були отримані у попередніх дослідженнях, про що є відповідні посилання у тексті.

У **шостому розділі** дисертації наведені результати вивчення ефективності Глюкваміну та комбінації N-ацГА/Корвітин при різних формах ХХН. На першому етапі досліджень здобувач на моделі алоксан-індукованої нефропатії показав, що препарат Глюквамін (80 мг/кг, в/ш) є перспективним засобом для лікування ХХН I-III ст. діабетичного походження. За умов лікувально-профілактичного застосування під його впливом спостерігалась значуща нефропротекторна та гіпоазотемічна дія. На другому етапі досліджень автором було доведено високу ефективність Глюкваміну у щурів з нефритом Хеймана, що проявлялось загальним позитивним впливом на фізичний стан тварин, посиленням видільної функції нирок, нормалізацією азотистого й білкового обмінів, запобіганням розвитку у нирках імунозапальних та деструктивних процесів, відновленням функції ниркового ендотелію, обміну ейкозаноїдів у нирках, виразним антиагрегантним, антиапоптозним та антипроліферативним ефектами. На третьому етапі представлено результати порівняльного дослідження впливу Глюкваміну й комбінації N-ацГА/Корвітин на перебіг ХНН тубулярного ґенезу. В ході досліджень було доведено вірогідні переваги за рівнем ефективності комбінації N-ацГА/Корвітин на цій моделі, про що свідчили не тільки показники функціонального стану нирок, а й динаміка маркерів тубулярного ураження й змін у електролітному обміні. Таким чином, у даному розділі автором було вивчено ефективність досліджуваних об'єктів при основних формах нирковою патології, що є найчастішими причинами ХХН у клінічній практиці та доведено доцільність застосування Глюкваміну при ХХН I-III ст. особливо за умов латентного перебігу та переваги ін’єкційної комбінації N-ацГА/Корвітин при важкому перебігу ХХН III-IV ст., її загостреннях або ускладненнях.

У **сьомому розділі** дисертації здобувачем представлені результати вивчення впливу досліджуваних препаратів на основні ускладнення ХХН. На першому етапі проведено порівняльне дослідження ефективності Глюкваміну й комбінації N-ацГА/Корвітин при розвитку термінальної ниркової недостатності та кардіо-ренального синдрому. При цьому було доведено недостатню ефективність Глюкваміну на цій експериментальній моделі й високий рівень активності комбінації N-ацГА/Корвітин (30 мг/кг, в/м), яка сприяла відновленню функціонального стану нирок, чинила гіпоазотемічну дію й значно посилювала ниркову мікроциркуляцію. Окрім того, під її впливом спостерігалась позитивна дія на перебіг ускладнень з боку серцево-судинної системи та системи крові (зниження АТ, проявів ренальної анемії, покращення функціонального стану міокарда). В результаті було визначено, що комбінація N-ацГА/Корвітин є найдоцільнішим об’єктом для застосування при лікуванні термінальної форми ХХН, особливо за умов кардіо-васкулярних ускладнень. На другому етапі дослідження здобувачем було доведено, що дана комбінація, але вже при в/в введенні, є також ефективною при гострій ішемії нирок. Про це свідчило виразне посилення під її впливом функціонального резерву нирок за умов водного навантаження й відновлення концентраційної здатності нирок та їх клубочково-канальцевого балансу за результатами оцінки спонтанного діурезу. Також комбінація ефективно сприяла відновленню ниркової гемодинаміки внаслідок ішемії/реперфузії, що було показано методом лазерної доплеровської флоуметрії. Отримані результати дозволили автору заключити, що ін’єкційна комбінація N-ацГА/Корвітин є перспективним препаратом для лікування гострої ниркової недостатності, ішемії нирок та загостреннях ХХН.

У **розділі "Аналіз та узагальнення результатів"** дисертантом зроблено аналіз та оцінку результатів у співставленні їх з даними наукової літератури й обґрунтуванню загальних висновків. Дисертант демонструю високу ерудицію з питань лікування захворювань нирок, представляє логіку усього дослідження, чітко визначає механізми нефропротекції досліджуваних пре-

паратів, проводить наукове обґрунтування їх складу й лікарської форми, висвітлює їх переваги при лікуванні ХХН та її ускладнень, а також узагальнює рекомендації щодо клінічного етапу їх вивчення.

Висновки дисертації аргументовані, відповідають поставленим завданням, логічно витікають із отриманих результатів, містять вагомі елементи новизни та практичної значущості.

Повнота викладення матеріалів дисертації в опублікованих працях. Основні положення дисертаційної роботи викладені у 47 роботах, з яких 1 розділ у монографії, 22 статті (у тому числі 17 робіт – у фахових виданнях України та 5 робіт у закордонних журналах), 1 патент на винахід, 2 патенти на корисну модель, 5 інформаційних листів, 2 методичних рекомендацій та 14 тез доповідей.

Ідентичність змісту автореферату й основних положень дисертації. Дисертаційна робота та автореферат написані у ідентичному науковому стилі. Оформлення автореферату та дисертації відповідає вимогам наказу МОН України № 40 від 12.01.17 р. Автореферат цілком відповідає тексту дисертації і повністю висвітлює усі її положення та висновки.

Зауваження, що стосуються оформлення і змісту дисертації та автореферату. Поряд з позитивною характеристикою дисертаційної роботи слід відмітити деякі зауваження:

1. У окремих підрозділах доцільним є доповнення статистичного аналізу отриманих даних результатами кореляційного аналізу між найбільш значущими показниками, що не завжди представлено у роботі.

2. Розділи, що містять результати світлової та електронної мікроскопії перевантажені ілюстративним матеріалом. Кількість фотознімків доцільно представити не більше 2-3 на групу для кожної експериментальної моделі.

3. Деякі таблиці перевантажені, особливо у розділі 7, що містять результати досліджень методом лазерної доплеровської флоуметрії, що значно ускладнює сприйняття фактичного матеріалу, частину табличного матеріалу слід було б навести у вигляді графіків та діаграм.

4. В тексті роботи зустрічаються орфографічні та стилістичні помилки та невдалі вирази.

При ознайомленні з дисертаційною роботою виникли наступні запитання, які доцільно обговорити в ході наукової дискусії:

1. Яким чином у Ваших досліджуваних об'єктів реалізується антиапоптозна дія на клітини ниркової тканини?

2. Як Ви розцінюєте зниження вмісту у нирках простагландину E_2 під впливом Глюкваміну, оскільки відомо, що він регулює деякі фізіологічні процеси, зокрема нирковій кровообіг?

3. Чим Ви поясните, що використана Вами модель термінальної ниркової недостатності – аденін-індукована нефропатія – протікає при такій вираженій поліурії?

4. Чи існують в світі або в Україні подібні розробки лікарських засобів для лікування ниркової патології?

В цілому наведені зауваження та побажання не мають принципового характеру і не зменшують науково-практичної значущості роботи.

Висновок про відповідність дисертації обраній спеціальності, профілю спеціалізованої вченої ради та вимогам МОН України. Представлена для рецензування дисертаційна робота Шебеко Сергія Костянтиновича за темою: "Експериментальне обґрунтування комбінованого застосування похідних аміноцукрів та флавоноїдів у терапії хронічної хвороби нирок" є повноцінним, завершеним науковим дослідженням, в якому отримані нові науково обґрунтовані результати, що мають вагомий теоретичний та практичний потенціал для вирішення актуальної медико-соціальної проблеми підвищення ефективності та безпеки лікування ХХН шляхом впровадження нових, високоефективних нефропротекторів природного походження. Дисертаційне дослідження виконано у перспективному напрямку сучасної фармакології, відповідає обраній науковій спеціальності та профілю спеціалізованої вченої ради Д.64.605.03 при Національному фармацевтичному університеті.

Таким чином, дисертаційна робота Шебеко Сергія Костянтиновича "Експериментальне обґрунтування комбінованого застосування похідних аміноцукрів та флавоноїдів у терапії хронічної хвороби нирок" за актуальністю, практичною значущістю, новизною, методичними підходами, відповідає вимогам "Порядку присудження наукових ступенів", затвердженого Постановою Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 р. (зі змінами), а її автор заслуговує присудження наукового ступеня доктора фармацевтичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія.

Офіційний опонент,
завідувач відділу профілактики та лікування
хвороб нирок при коморбідних станах
ДУ «Національний інститут терапії
імені Л.Т. Малої НАМН України»,
доктор медичних наук, професор І.І. Топчій

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ
ІМЕНІ Л. Т. МАЛОЇ НАЦІОНАЛЬНОЇ
АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
ВІРНО
Посада вт. інсп. з кадрів
Підпис
19 01 2024