

УТВЕРЖДАЮ

Начальник Федерального государственного
бюджетного учреждения «Государственный
научно-исследовательский испытательный
институт военной медицины»
Министерства обороны Российской
Федерации
доктор медицинских наук, профессор

«13» сентября 2021 г. С.Чепур

ОТЗЫВ ВЕДУЩЕЙ ОРГАНИЗАЦИИ

на диссертационную работу Беляковой Наталии Александровны на тему:
«Влияние морфина гидрохлорида на репродуктивную функцию самок крыс и
фармакологическая коррекция выявленных нарушений», представленную на
соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям
14.03.04 - токсикология (медицинские науки), 14.03.06 – фармакология,
клиническая фармакология (медицинские науки).

Актуальность выполненного исследования.

Известно, что репродуктивная функция человека представляет собой наиболее чувствительный показатель социального и биологического здоровья общества, а её интегральной характеристикой служит демографическая ситуация. Несмотря на рост населения земного шара и прогресс медицины, во второй половине XX и начале XXI веков резко возросло число обращений за медицинской помощью среди пациентов с нарушением репродуктивной функции. Неутешительная статистика обусловлена влиянием множеством неблагоприятных факторов внешней среды, при этом существенно возросла доля лиц с жалобами на нарушение половой функции, связанных с приёмом различных лекарственных препаратов и биологически активных веществ. Отдельного внимания заслуживают расстройства, возникшие после

Вх. № 168
«13» сентября 2021 г.
ФГБУ НКЦТ им. С.Н. Голикова ФМБА России
Диссертационный совет

предшествовавшего длительного приёма опиатных наркотических анальгетиков (ОНА) (широкое использование ОНА при лечении хронического болевого синдрома как у онкологических больных, так и пациентов хирургического профиля любого возраста, увеличение числа реконвалесцентов после комплексного лечения наркотической зависимости у подростков и лиц репродуктивного возраста и т.д.). Основной причиной развития репродуктивных дисфункций, вызванных приёмом ОНА, служат нарушения в системе гипоталамо-гипофизарно-гонадного взаимодействия, которые могут быть обусловлены: уменьшением высвобождения ацетилхолина, уменьшающее плацентарный кровоток, и, как следствие — нарушение поступления аминокислот и других питательных веществ от матери к плоду; повышением содержания катехоламинов, сопровождающееся выраженной вазоконстрикцией и сократимостью матки и, как следствие увеличением доли самопроизвольных абортов в первом триместре беременности; токсическим действием на остеобласты, приводящим к недостатку остеокальцина, изменению скелета и веса новорождённых; снижением продукции гипоталамического гонадотропин-рилизинг гормона, что приводит к уменьшению уровня фолликулостимулирующего, лютеинизирующего, адренокортикотропного гормона и гидрокортизона, а также увеличению секреции пролактина и антидиуретического гормона. В свою очередь, лечение репродуктивных расстройств, вызванных применением ОНА, основано на синдромальном подходе, в основе которого лежит длительная заместительная гормональная терапия. Эффективность такого подхода не велика и зачастую вызывает стойкое угнетение выработки эндогенных гонадотропных гормонов.

Таким образом, диссертационное исследование Беляковой Наталии Александровны, посвящённое изучению механизмов формирования нарушений репродуктивной функции, вызванных длительным воздействием ОНА, и поиску путей фармакологической коррекции данных нарушений, представляется актуальным и несёт определяющее значение в понимании

фундаментальных причин развития репродуктивной дисфункции токсического генеза.

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

Объем проведенных аналитических исследований, отражающей современное состояние вопроса о влиянии ОНА на репродуктивную функцию, а также практическая отработка подходов к лечению нарушений репродуктивной функции в эксперименте путём применения ДСИП и аналога фрагмента 4-10 АКПГ соответствует задачам исследования ее цели. Достоверность положений и выводов диссертации не вызывает сомнений. Автор выносит на защиту четыре положения, два из которых соответствуют специальности «токсикология», два других – специальности «фармакология, клиническая фармакология». Степень обоснованности научных положений и выводов подтверждаются репрезентативностью исходных материалов, правильной выборкой методов исследования, корректной статистической обработкой полученных данных. Методический уровень проведенного диссертационного исследования, а также степень доказательности весьма высок и не вызывает сомнений. Выводы логично вытекают из большого количества представленных автором фактических материалов и подкреплены адекватной статистической обработкой данных.

Научная новизна работы доказывается результатами выполненных экспериментальных исследований. Так, автор впервые получил данные о зависимости между нарушениями репродуктивной функции у самок крыс и сроком их появления при курсовом введении морфина гидрохлорида (МГХ). Установлено, что курсовое введение МГХ в десятикратной эффективной терапевтической дозе (10 ЭТД) животным вызывало нарушение: плодовитости, репродуктивных показателей, состояния плацент и зародышей. Помимо указанных нарушений для плодов, полученных от самок крыс, которым с неполовозрелого (месячного) возраста вводили в течение 3-х месяцев МГХ в 10 ЭТД автор отмечает, гидроцефалию и гидронефроз, на

основании которых судит о непосредственной причине таких нарушений — дисфункции почек у беременных самок.

Впервые показано, что длительное введение МГХ в 10 ЭТД самкам крыс до наступления беременности вызывает отставание в физическом и сенсорно-моторном развитии их потомства. Автором установлено, что пептидные препараты (ПП), содержащие дельта сон индуцирующий пептид (ДСИП) или аналог фрагмента 4–10 адренокортикотропного гормона (4–10АКТГ), угнетают репродуктивную функцию самок крыс: в частности снижают плодовитость (фертильность и беременность), уменьшают диаметр и увеличивают массу плаценты, уменьшают массу и краниокаудальный размер плода, уменьшают длины закладок костей передних и задних конечностей и количество точек оксификации позвонков и мелких костей. Сравнительный учет выявленных изменений позволил бы определить более значимые механизмы их развития применительно к известным точкам приложения ДСИП и 4–10АКТГ. Автор показал, что применение ПП на основе 4-10 АКТГ до беременности приводит к дефициту массы тела у потомства в постнатальном периоде развития и отставанию в физическом и сенсорно-моторном развитии в периоде раннего молочного вскармливания, что частично расширяют представления о роли MCR2-рецепторов надпочечников.

Впервые показано, что ПП на основе ДСИП или 4–10АКТГ, вводимые после длительного предшествовавшего применения МГХ в 10 ЭТД, нивелируют нарушения репродуктивной функции у самок крыс в частности уменьшают снижение плодовитости, обеспечивают прирост количества мест имплантаций и живых плодов при уменьшении общей эмбриональной гибели, оказывают позитивное действие на состояние плодов. Показано что ДСИП или 4–10АКТГ, вводимые после длительного применения МГХ самкам крыс до беременности предотвращают нарушения физического и сенсорно-моторного развития, а также поведения у потомства.

Полученные результаты позволяют уточнить АКТГ-связанные механизмы регуляции репродуктивной функции и доказывают терапевтический эффект ПП, на основе ДСИП или 4–10АКТГ.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Автор, используя комплекс современных физиологических, биохимических, токсикологических и фармакологических методов исследования, установил закономерности токсического действия МГХ на репродуктивную функцию самок крыс и обосновал перспективность применения ПП на основе ДСИП и 4-10 АКТГ в качестве средств этиопатогенетической терапии нарушений репродуктивной функции, вызванных длительным приёмом ОНА. Важный аспект практической значимости полученных результатов подкрепляется целесообразностью изучения нарушений репродуктивной функции у неполовозрелых самок крыс после длительного применения ОНА в связи с их наибольшей чувствительностью. Показано, что коэффициенты и индексы физического и сенсорно-моторного развития могут быть использованы при комплексной доклинической оценке влияния фармакологических средств на развитие потомства в постнатальном периоде.

Результаты исследования свидетельствуют о потенциальной возможности использования ДСИП либо 4-10 АКТГ в качестве средств фармакотерапии нарушений репродуктивной функции у женщин после длительного приема МГХ. Их назначение должно учитывать побочное действие на репродуктивную систему в период планирования беременности.

Полученные результаты дополняют сведения о механизмах формирования токсических нарушений репродуктивной функции на фоне приёма ОНА и её пептидной регуляции у самок крыс. Целесообразно было бы дополнить проработку вопроса о схеме назначения ДСИП и 4-10 АКТГ с учётом сроков беременности, чувствительности организма, возраста и т.п. Полученные в ходе диссертационной работы данные следует использовать при проведении доклинической оценки эффективности средств терапии

нарушений женской репродуктивной системы, вызванных длительным приёмом ОНА и влияния различных факторов окружающей среды на репродуктивную функцию родительских особей.

Общая характеристика работы.

Диссертация изложена на 190 страницах машинописного текста, что превышает требования к кандидатским диссертациям, содержит 45 таблиц и 26 рисунков, состоит из введения, четырёх глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, 2 главы результатов собственных исследований), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы (240 источников, из них 161 отечественных и 79 зарубежных).

Текст диссертационного исследования, таблицы, рисунки и библиографический указатель оформлены с незначительными отклонениями от предъявляемых требований (ГОСТ Р 7.0.11-2011 СИБИД. Диссертация и автореферат диссертации. Структура и правила оформления). Необходимо отметить, что в разделе «Заключение» отсутствует подраздел «перспективы дальнейшей разработки темы».

В разделе «**Введение**» обоснована актуальность темы исследования путём освещения современного состояния проблемы токсического действия ОНА на репродуктивную функцию и вопросов механизма фармакологической активности ПП, включающих в себя ДСИП и 4-10 АКТГ. Отмечено, что применение ОНА вызывает гормональный дисбаланс у женщин, сопровождающийся снижением выработки половых гормонов, которое приводит к снижению возможности наступления беременности, отсутствию месячных, бесплодию, расстройству соматического и психического здоровья и т.д.

Определена цель работы, в соответствии с которой поставлены задачи исследования. Сформулирована научная новизна, теоретическая и практическая значимость работы, методология исследования, основные положения, выносимые на защиту, а также представлены данные о

реализации и внедрении результатов в практику, степени достоверности и апробации результатов исследования, публикациях, личном вкладе автора, связи темы диссертации с тематикой научно-исследовательских работ учреждения, сведения о структуре и объёме диссертации.

Аналитический обзор литературы (1 глава) содержит информацию отечественных и зарубежных исследований влияния ОНА на репродуктивную функцию. В подглаве 1.1. представлена информация о токсикологической характеристике морфина гидрохлорида. В подглаве 1.2 выполнен детальный анализ о влиянии ОНА на репродуктивную функцию. Представлены основные механизмы гормональных нарушений, развивающихся при однократном и хроническом применении ОНА. В подглаве 1.3 автор анализирует современные подходы к лечению нарушений репродуктивной функции. В подглаве 1.4 автор представляет данные о фармакологическом профиле нейропептидов. Особое внимание уделяется особенностям механизмов фармакологического действия нейропептидов, в том числе содержащих ДСИП и фрагмента 4-10 АКТГ.

Вторая глава диссертации посвящена материалам и методам исследования. В данной главе представлена информация:

- об объектах исследования (крысы: самки – 386 голов; детёныши – 541; 20-ти дневные эмбрионы - 993);
- о фармакологических препаратах ДСИП (Дельтафирокс) и 4-10 АКТГ (Семакс);
- о методах и методиках исследований (методы изучения структуры эстрального цикла, изучения показателей репродуктивной функции самок крыс, оценки физического развития эмбрионов, оценки развития внутренних органов и скелетов эмбрионов, изучения развития потомства в постнатальном периоде, открытое поле, приподнятый крестообразный лабиринт, электрокардиографическое исследование, неинвазивное исследование артериального давления, биохимический анализ крови, гематологическое обследование, исследование мочи, патоморфологическое исследование);

- о методах статистической обработки полученных данных.

Дизайн исследования рационален. Автором использованы современные, информативные методы обследования, которые адекватны поставленным цели и задачам. Объем проведенных исследований оценки влияния фармакологических веществ на репродуктивную функцию соответствует рекомендациям руководства по проведению доклинических исследований лекарственных средств (2012 г.).

Организация исследований соответствует этическим нормам, отраженным в международных и российских нормативно-правовых документах.

В третьей главе представлены результаты собственных исследований по оценке влияния хронического введения МГХ на общее состояние и репродуктивную функцию самок крыс, а также на развитие потомства. Полученные результаты достаточно подробно описаны и приводятся в 20-ти таблицах и 9-ти рисунках. Выполнена оценка влияния хронического введения МГХ на общее состояние крыс самок (поведение животных, двигательная и исследовательская активность, потребление воды, корма и динамика массы тела, показатели сердечно-сосудистой системы, параметры функционального состояния почек, данных лабораторных исследований, патоморфологические исследования, гистологические исследования) и репродуктивную функцию самок крыс (прирост тела беременных самок, плодовитость, репродуктивные показатели, состояние плацент и зародышей крыс, частоту аномалий развития плода, формирование скелета плода). Показано, 3-х месячное введение МГХ в 1 и 10 ЭТД не оказывало существенного влияния на общее состояние самок крыс различных возрастных групп. Наиболее выраженными были изменения в группе животных, получавшей МГХ с месячного возраста в максимальной дозе, со стороны показателей, характеризующих функцию печени и почек, однако они были не значительными и свидетельствовали о развитии у животных начальной стадии гепаторенальной дисфункции. Наиболее выраженные нарушения репродуктивной функции самок после 3-х месячное

введение МГХ в 10,0ЭТД были выявлены в группе, получавшей М-агониста с месячного возраста.

При оценке влияния хронического введения МГХ на постнатальное развитие потомства показано, что наиболее выраженные нарушения развития в постнатальном периоде развиваются у потомства, материнские особи которого получали МГХ с месячного возраста, о чём свидетельствовал дефицит массы, а также задержка физического и сенсорно-моторного развития потомства. На основе проведённых исследований обосновано определена экспериментальная модель, позволяющая оценить возможность использования пептидных препаратов для коррекции нарушений репродуктивной функции, вызванных длительным введением МГХ.

В конце главы автор приводит раздел «обсуждение полученных результатов», где проводится анализ полученных экспериментальных результатов и их сопоставление с данными литературы, что позволяет в полной мере получить представление о влиянии на организм и репродуктивную функцию самок крыс хронического воздействия МГХ. Необходимо отметить, некорректное использование термина «клинические показатели функций почек у самок крыс» (таблица 3.6), анализ клинко-диагностических показателей мочи подопытных крыс» (раздел 3.5.1.), а также отсутствие сведений о количестве животных в отдельных таблицах (таблицы 3.11, 3.13, 3.14, 3.16, 3.17, 3.18, 3.19, 3.20), что затрудняет анализ представленных данных.

В **четвёртой главе** представлены результаты исследования влияния ПП на репродуктивную функцию самок и развитие потомства, в том числе после хронического введения МГХ. Установлено, 2-х недельное введение ПП, содержащих ДСИП и 4–10АКТГ, в дозах 300 мкг/кг/сут проявлялось уменьшением плодовитости, постимплантационной гибелью (для ДСИП), снижением темпов прироста массы тела беременных самок, а также массы тела и кранеокаудального размера плодов, плацентарной недостаточностью, уменьшением длины закладок костей передних и задних конечностей, а также

количества оссифицированных позвонков хвоста и мелких костей конечностей. Кроме того, введение данных веществ снижало прирост массы тела (4–10АКТГ), вызывало отставание физического и сенсорно-моторного развития у детенышей в периоде раннего молочного вскармливания. Полученные данные о влиянии ПП (Дельтафирокс и Семакс) на репродуктивную функцию расширяют современные представления о специфической токсичности данных средств и формируют основу для разработки инструкции по применению данных лекарственных препаратов.

Вместе с тем, представленные данные свидетельствуют о том, что ПП, содержащие ДСИП (Дельтафирокс) и фрагмента 4-10 АКТГ (Семакс), способны полностью или частично устранять нарушения репродуктивной функции у самок, а также предупреждать нарушения физического и сенсорно-моторного развития у их потомства, формирующие после курсового введения МГХ. Учитывая механизмы формирования нарушений репродуктивной функции у самок, физического и сенсорно-двигательного развития у их потомства, при длительном применении М-агониста, а также результаты, полученные при изучении влияния Дельтафирокса и Семакса на указанные выше показатели, можно говорить о том, что данные ПП, оказывают непосредственное влияние на нейро-эндокринную систему и могут быть отнесены к средствам этиопатогенетической терапии нарушений репродуктивной функции, вызванных длительным применением ОНА. Раздел заканчивается обсуждением полученных результатов. Несмотря на то, что автор по результатам исследования постулирует реализацию терапевтического действия ДСИП и фрагмента 4-10 АКТГ, через непосредственное влияние на гипоталамо-гипофизарную систему, однако не приводит более точных механизмов их действия с учетом механизмов нарушений, вызванных длительным приемом агонистов М-опиоидных рецепторов. Сформулированные по ходу обсуждения результатов исследования заключения с одной стороны не противоречат установленным канонам физиологии и патофизиологии, а с другой позволяют иначе взглянуть

(учитывая специфическую репродуктивную токсичность) на реализацию механизма действия ДСИП и фрагмента 4-10 АКТГ, на репродуктивную функцию в норме и при воздействии МГХ. Необходимо отметить, отсутствие сведений о количестве животных в отдельных таблицах (таблицы 4.1-4.3, 4.7), что затрудняет анализ представленных данных.

В «**Заключении**» автор представляет итоги выполненной работы, обсуждает и обобщает полученные результаты, рассматривает перспективы дальнейшей разработки темы исследования и практическое использование полученных данных. Работу завершают 7 выводов и практические рекомендации, которые отражают основное содержание работы, являются доказательными, свидетельствуют о решении поставленных в исследовании задач и достижении цели исследования.

Работа написана хорошим научным языком, все сведения аргументированы, свидетельствуют о хорошей научной подготовке автора. Текст диссертации не лишён стилистических ошибок и повторов, но они не влияют на общее положительное впечатление от работы.

Апробация и полнота опубликования материалов исследования.

Основные результаты исследования доложены и обсуждены на всероссийских съездах и конференциях (Москва 2013 г.; Сочи, 2014, 2015 гг.; Томск, 2017 г.; Санкт-Петербург, 2020 г.). По материалам исследования опубликовано 8 научных работ в журналах, рекомендованных ВАК.

Соответствие автореферата диссертации.

Автореферат представлен на 27 листах, что превышает требования к кандидатским диссертациям, содержит общую характеристику работы, основное содержание работы, включающее материалы и методы, результаты экспериментальных исследований и их обсуждения, заключение, выводы, практические рекомендации, список работ, опубликованных автором по теме диссертации, списка сокращений. Информация, представленная в автореферате, полностью соответствует содержанию диссертации и в полной мере отражает полученные результаты исследования.

Соответствие паспорту специальности.

Диссертационное исследование соответствует паспортам специальностей:

14.03.04 – токсикология. Область исследования – токсикометрия, избирательная токсичность, токсикодинамика.

14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология. Область исследования: п.3 – исследование механизмов действия фармакологических веществ в экспериментах на животных, на изолированных органах и тканях, а также на культурах клеток; п. 5 – экспериментальное (доклиническое) изучение безопасности фармакологических веществ – токсикологические исследования, включающие изучение токсичности потенциальных лекарственных препаратов и их готовых лекарственных форм в условиях острых и хронических экспериментов на животных, а также оценку возможных специфических видов токсичности и проявление нежелательных побочных эффектов (мутагенность, эмбриотоксичность, тератогенность, влияние на репродуктивную функцию, алергизирующее действие, иммунотоксичность и канцерогенность).

Связь работы с планом соответствия отраслей науки и народного хозяйства

Диссертационное исследование Беляковой Н.А. выполнено в рамках доклинического изучения безопасности препаратов «Морфина гидрохлорид, таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 10 мг», разработанных ФГУП «Московский эндокринный завод» во исполнение пп. 2 п. 1 раздела III «Плана мероприятий....» введённого в действие распоряжением Правительства Российской Федерации от 01 июля 2016 г. № 1403-р «Об утверждении плана мероприятий («дорожная карта») «Повышение доступности наркотических средств и психотропных веществ для использования в медицинских целях». Кроме того, разработка и внедрение указанных выше препаратов осуществляется в рамках реализации стратегии

импортозамещения (обеспечения фармацевтического рынка отечественными лекарственными препаратами и повышения доступности обезболивающих наркотических средств для использования в медицинских целях), а также реализации программы по обеспечению онкологических больных обезболивающими лекарственными препаратами и улучшению качества жизни пациентов паллиативного профиля.

Рекомендации по использованию результатов диссертационной работы

Полученные данные о механизмах реализации токсического действия МГХ на репродуктивную функцию и обоснованность применения препаратов ДСИП и 4-10 АКГГ при репродуктивной дисфункции могут быть использованы:

- при определении комплексной терапии у онкологических и неонкологических пациентов после длительного использования ОНА;
- при формировании терапии у реконвалесцентов после комплексного лечения наркотической зависимости у лиц репродуктивного возраста;
- в качестве средств этиопатогенетической терапии нарушений репродуктивной функции у женщин, вызванных длительным приёмом наркотических анальгетиков.

Разработанную экспериментальную модель целесообразно использовать при проведении доклинических исследований по оценке эффективности средств терапии нарушений женской репродуктивной системы, вызванных длительным приёмом наркотических анальгетиков, а также изучения нейроэндокринных механизмов действия новых нейропептидных препаратов. Предложенная система оценки физического и сенсорно-моторного развития потомства может быть использована при проведении доклинической оценке влияния различных факторов окружающей среды на репродуктивную функцию родительских особей.

Замечания к работе.

В диссертации присутствуют грамматические, стилистические ошибки, опечатки, некорректные формулировки. Необходимо отметить, некорректное использование термина «клинические показатели функций почек у самок крыс» (таблица 3.6), анализ клинико-диагностических показателей мочи подопытных крыс» (раздел 3.5.1.), а также отсутствие сведений о количестве животных в отдельных таблицах (таблицы 3.11, 3.13, 3.14, 3.16, 3.17, 3.18, 3.19, 3.20, 4.1-4.3, 4.7), что затрудняет анализ представленных данных. Несмотря на большое количество экспериментального материала, при обсуждении механизмов, как токсического действия МГХ и ПП, так и терапевтических эффектов ПП после введения МГХ, автор ограничивается общими суждениями о влиянии на гипоталамо-гипофизарную систему, при этом не раскрывает более детальных механизмов реализации воздействия данных веществ на организм. Указанные замечания не снижают научно-практической значимости исследования и не влияют на общую положительную оценку диссертации.

В целом диссертация оставляет положительное впечатление. В порядке дискуссии хотелось бы получить ответы на следующие вопросы:

1. В диссертационной работе введение ПП вы осуществляли после окончания курсового введения МГХ. Будут ли они эффективны если осуществлять введение в период использования ОНА?

2. Чем было обусловлено 14-ти дневное назначение ПП и выбор доз для экспериментальных исследований?

3. В диссертационной работе показано, что курсовое введение МГХ вызывает значимые нарушения репродуктивной функции при введении самкам крысам месячного возраста. Как Вы можете объяснить механизм реализации токсического действия на репродуктивную систему крыс месячного возраста и отсутствии таковых нарушений у крыс трёхмесячного возраста?

4. Поясните механизм терапевтического действия используемых пептидных препаратов после курсового введения МГХ и какими данными вы их доказываете?

5. Известно, что ДСИП улучшает мотивационную и популяционную составляющую полового поведения у крыс-самцов, а по данным ваших исследований снижает репродуктивную функцию у крыс самок. Каковы причины столь противоположных наблюдений?

6. Необходимо ли учитывать фазы месячного цикла у женщин при потенциальном назначении ГП, содержащих ДСИП и 4-10 АКГГ, и почему?

Заключение.

Диссертационная работа Беляковой Наталии Александровны на тему: «Влияние морфина гидрохлорида на репродуктивную функцию самок крыс и фармакологическая коррекция выявленных нарушений», представленная на соискание учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.03.04 - токсикология (медицинские науки), 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология, является самостоятельным научно-квалификационным исследованием, расширяющим представление о механизмах формирования репродуктивной дисфункции, вызванных длительным воздействием опиатных наркотических анальгетиков, и путей фармакологической коррекции таких нарушений, и решающим актуальную задачу в области токсикологии, фармакологии и клинической фармакологии.

По своей актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости работа соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о присуждении учёных степеней», утверждённого постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 г. № 842 (с изменениями), предъявляемым к кандидатским диссертациям, а её автор заслуживает присуждения учёной степени кандидата медицинских наук по специальностям 14.03.04 – токсикология, 14.03.06 – фармакология, клиническая фармакология.

Отзыв подготовлен доктором медицинских наук доцентом Юдиным М.А. и доктором медицинских наук Фатеевым И.В. Отзыв обсуждён и утверждён на научно-техническом совете научно-исследовательского испытательного центра (медико-биологической защиты) ФГБУ «ГНИИИ ВМ» МО РФ от 19.08.2021 г. протокол № 9. Присутствовало 15 человек.

Начальник научно-исследовательского испытательного управления научно-исследовательского испытательного центра (медико-биологической защиты) ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации
доктор медицинских наук доцент
« 15 » 09 2021 г.

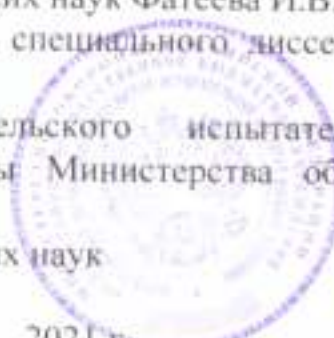
М.А. Юдин

Начальник отдела научно-исследовательского испытательного центра (медико-биологической защиты) ФГБУ «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации
доктор медицинских наук
« 15 » 08 2021 г.

И.В. Фатеев

Подпись доктора медицинских наук доцента Юдина М.А. и доктора медицинских наук Фатеева И.В. заверяю.

Учёный секретарь специального диссертационного совета ДС 215.232.01 Государственного научно-исследовательского испытательного института военной медицины Министерства обороны Российской Федерации
доктор медицинских наук



А.В. Степанов

« 19 » 08 2021 г.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Государственный научно-исследовательский испытательный институт военной медицины» Министерства обороны Российской Федерации.
195043, г. Санкт-Петербург, ул. Лесопарковая д.4
Телефон: +7(812) 775-02-88. E-mail: gniiivm_2@mil.ru