

ОТЗЫВ ОФИЦИАЛЬНОГО ОППОНЕНТА

**доктора медицинских наук Сюбаева Рашида Даутовича на диссертацию
Жанатаева Алия Курмановича на тему «Значимость оценки
повреждений ДНК в экспериментальных, доклинических и клинических
исследованиях лекарственных средств», представленную на соискание
ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.6.
Фармакология, клиническая фармакология**

Актуальность темы исследования

По мере накопления новых фундаментальных знаний стало очевидно, что опасность для жизни и здоровья человека представляют не только мутации, но также повреждения ДНК, ранее рассматриваемые исключительно как первичные предмутационные события, не имеющие самостоятельной медицинской значимости. Выявление и предупреждение применения генотоксикантов в системе общепринятого доклинического и клинического скрининга безопасности лекарственных средств рассматривается как мера наиболее конструктивного предупреждения генотоксических воздействий, приводящих к преждевременному старению, онкологическим заболеваниям, репродуктивным нарушениям и наследственным патологиям. В современной регуляторной практике сложилась и успешно функционирует гармонизированная система тестирования лекарственных средств на генотоксичность, позволяющая с высокой эффективностью выявлять генотоксиканты и потенциальные канцерогены. Основу ее методологии составляют сформированные в батарее валидированные тесты, регистрирующие различные категории генотоксических событий. Решение обозначенных и многих других задач стало возможным с разработкой метода оценки повреждений ДНК – метода ДНК-комет, обладающего такими преимуществами, как интегральная оценка повреждений ДНК на уровне отдельных клеток, возможность дифференцированного анализа различных типов повреждений ДНК,

применимость к любым типам клеток *in vitro*, *ex vivo* и *in vivo*, независимо от их пролиферативного статуса, минимальное количество необходимого для анализа материала. Метод сегодня рассматривается в качестве одного из базовых в стратегиях оценки безопасности лекарственных средств, наноматериалов, химикатов крупнотоннажного производства.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на положительный опыт применения метода ДНК-комет в разных сферах фундаментальных и прикладных исследований, вопросы воспроизводимости и интерпретации получаемых данных, а также многие методические аспекты использования метода, требуют уточнения и адаптации под актуальные задачи разработки лекарственных средств и средств защиты генома. На основе анализа собственного опыта исследования поврежденности ДНК в половых клетках и соматических клетках разных органов/тканей соискатель проанализировал степень разработанности темы исследования и цель исследования и определил конкретные задачи исследования.

Целью настоящего исследования явилась концептуальная разработка методологии оценки генотоксичности и антигенотоксичности лекарственных средств на основе практического опыта анализа поврежденности ДНК в экспериментальных, доклинических и клинических исследованиях.

В рамках поставленной цели решались следующие задачи:

1. Выявить причины меж- и внутрилабораторной вариабельности данных в исследованиях с применением метода ДНК-комет.
2. Разработать методические приемы регистрации повреждений ДНК методом ДНК-комет в половых и эмбриональных клетках.
3. Охарактеризовать генотоксичность лекарственных средств-кандидатов и лекарственных средств с неоднозначными данными об их генотоксическом потенциале. Разработать методические рекомендации по проведению метода ДНК- комет.

4. Определить особенности проявления генотоксичности нанокристаллов кремния и катионных липосомальных наночастиц.
5. Оценить проявление эндогенно-индуцированной генотоксичности на биомоделях стрептозоцин-индуцированного диабета, алкогольной кардиомиопатии, перинатальной иммунной активации и возможность ее антигенотоксической коррекции при стрептозоцин-индуцированном диабете.
6. Исследовать органо- и тканеспецифичность антигенотоксических эффектов ряда соединений природного происхождения.
7. Апробировать метод ДНК-комет в клинике для мониторинга эндогенно-индуцированной генотоксичности в клетках крови у пациентов с тяжелой сочетанной травмой и невынашиванием беременности.
8. Исследовать эндогенно-индуцированную генотоксичность в клетках крови у пациентов с системной красной волчанкой и возможность ее антигенотоксической коррекции.
9. На основании полученных данных определить значимость оценки повреждений ДНК в генотоксикологических исследованиях лекарственных средств.

Научная новизна

Впервые показано, что меж- и внутрилабораторная вариабельность экспериментальных данных, получаемых методом ДНК-комет, связана с различиями в технических условиях проведения этапов щелочной денатурации и электрофореза.

Впервые показано, что индуцируемая *in vivo* поврежденность ДНК в ооцитах экспериментальных животных может быть выявлена у полученных от них одно- и двухклеточных эмбрионов.

Выявлены ранее неизвестные, регистрируемые на уровне первичных повреждений ДНК генотоксические эффекты морфина, характеризующиеся тканеспецифичностью и зависимостью от режима применения.

Показано, что нанокристаллы кремния и катионные липосомальные наночастицы обладают органо- и тканеспецифической генотоксичностью. Для катионных липосомальных наночастиц установлена длительная персистенция генотоксических эффектов в почках после однократного введения.

На модели стрептозоцин-индуцированного диабета у мышей показано, что гипергликемическое состояние сопровождается повреждением ядерной и митохондриальной ДНК, а также цитотоксическими эффектами в органах.

Экспериментально продемонстрирована возможность антигенотоксической коррекции поврежденности ДНК при стрептозоцин-индуцированном диабете.

Впервые на экспериментальной *in vivo* модели показано, что перинатальная иммунная активация сопровождается повреждением ядерной и митохондриальной ДНК в клетках плаценты и эмбрионов.

Для природных соединений бетаина, бетанина, апигенина, нарингенина и гесперетина впервые с использованием двух конечных точек – хромосомных aberrаций и повреждений ДНК – установлены выраженные, характеризующиеся органо- и тканеспецифичностью антигенотоксические эффекты.

Впервые предложен и экспериментально продемонстрирован принцип таргетного антимуtagenеза – направленной защиты определенных органов и тканей организма. Метод ДНК-комет впервые апробирован в клинике у пациентов с тяжелой сочетанной травмой и невынашиванием беременности для оценки и мониторинга эндогенно-индуцированной генотоксичности в клетках крови.

В клиническом исследовании у пациентов с системной красной волчанкой показано, что введение в стандартную терапию лекарственного средства с антигенотоксической активностью – фабомотизола, способствует снижению эндогенно-индуцированной поврежденности ДНК и увеличению устойчивости клеток крови к прооксидантному цито- и генотоксическому

воздействию *ex vivo*. Впервые выявлено нарушение в клетках крови пациентов с системной красной волчанкой экспрессии гена репарации окисленного гуанина – hOGG1.

Теоретическая и практическая значимость работы

Установлено, что унификация технических условий – температурного режима проведения этапов щелочной денатурации/электрофореза и напряженности электрического поля в ходе электрофореза – обеспечивает меж- и внутрилабораторную сходимость и воспроизводимость результатов, получаемых с применением метода ДНК-комет.

Предложены методические приемы регистрации повреждений ДНК методом ДНК-комет в половых и эмбриональных клетках экспериментальных животных. Для оценки генотоксического риска в половых клетках наиболее целесообразным определен подход, предусматривающий регистрацию повреждений ДНК в одно- и двухклеточных эмбрионах, полученных от экспонированных животных.

Выявление повреждающей ДНК активности у морфина определяет необходимость развернутого исследования генотоксической опасности опиатов методами регистрации повреждений ДНК. Результаты, полученные при исследовании парацетамола, свидетельствуют о его генотоксической безопасности.

Показано, что применение только цитогенетического теста *in vivo* в клетках костного мозга для доклинической оценки генотоксичности лекарственных средств на основе наноматериалов может приводить к получению ложноотрицательных результатов. Это определяет приоритетность использования для этой цели метода ДНК-комет, позволяющего оценивать эффекты в различных органах/тканях.

Обоснована целесообразность использования клеток цельной периферической крови в качестве тест-системы для исследования генотоксических свойств наноматериалов в экспериментах *in vitro*.

Выявленные эндогенные генотоксические эффекты при стрептозоцин-индуцированном диабете и перинатальной иммунной активации расширяют текущие представления о генотоксическом статусе указанных моделей и свидетельствуют в пользу предположения о существенной роли повреждений ДНК в патогенезе диабета. В свою очередь результаты этих исследований создают необходимую экспериментальную базу для целенаправленного поиска средств фармакологической и/или нутрициологической коррекции эндогенных генотоксических эффектов при сахарном диабете и указывают на очевидные перспективы таких исследований в отношении широкого круга заболеваний, сопровождающихся повышением уровней поврежденности ДНК.

Полученные на трансляционной модели алкогольной кардиомиопатии (АКМП) данные о специфике спонтанной поврежденности ДНК и клеточной гибели в ткани миокарда определяют перспективность углубленных исследований по изучению роли и механизмов клеточной гибели в функционировании миокарда с целью определения новых фармакологических мишеней для терапии заболевания.

Анализ профиля тканеспецифичности антигенотоксических эффектов бетанина и апигенина определяет перспективность их дальнейшей разработки в качестве лекарственных средств, предназначенных для направленной протекции от цито- и генотоксических воздействий на нецелевые органы/ткани при проведении противоопухолевой терапии.

Установлена высокая эффективность метода ДНК-комет для оценки и мониторинга эндогенно-индуцированной генотоксичности в клинических исследованиях. При этом наряду с оценкой поврежденности ДНК целесообразна *ex vivo* оценка устойчивости клеток крови к прооксидантному цито- и генотоксическому воздействию, что может служить косвенным индикатором состояния системы антиоксидантной защиты.

Для применения в регуляторной токсикологии разработаны и утверждены 7 методических рекомендаций: «Применение метода щелочного

гель-электрофореза изолированных клеток для оценки генотоксических свойств природных и синтетических соединений» (2006), «Оценка генотоксических свойств методом ДНК-комет *in vitro*» (2010), «Методические рекомендации по оценке ДНК-повреждений методом щелочного гель-электрофореза отдельных клеток в фармакологических исследованиях» (2012), «Методические рекомендации, по оценке мутагенных свойств лекарственных средств» (2012), «Методические рекомендации по оценке канцерогенности лекарственных средств и вспомогательных веществ в краткосрочных тестах» (2012), «Оценка генотоксичности *in vitro* и *in vivo* методом ДНК-комет» (2025) и методические указания «Оценка мутагенной активности пестицидов» (2016).

Особого внимания в работе заслуживает разработанная авторам концепция, вытекающая из анализа результатов исследований и успешно подытоживающая проведенную научную работу. Предложенная концепция, предполагает интеграцию поврежденности ДНК с другими генотоксическими конечными точками в единую методологическую платформу с обратной связью, обеспечивающую сквозную комплексную оценку генотоксического и антигенотоксического потенциала лекарственных средств на всех этапах их разработки.

Методология и методы исследования

Основу методологии исследования составил метод ДНК-комет в щелочной и нейтральной версиях исполнения. В ряде исследований применена модификация метода ДНК-комет с использованием ферментов репарации для селективной регистрации поврежденных оснований ДНК. Для детекции цитогенетических эффектов *in vivo* использован метод учета хромосомных aberrаций в клетках костного мозга мышей. В работе применялся метод ПЦР с детекцией продуктов амплификации в полиакриламидном геле, в «режиме реального времени», в градиентном денатурирующем гель-электрофорезе. В экспериментальных исследованиях

эндогенно-индуцированной генотоксичности использованы модели стрептозоцин-индуцированного диабета, алкогольной кардиомиопатии и перинатальной иммунной активации. Оценка апоптотической гибели клеток миокарда проводилась методом мечения терминальной трансферазой (TUNEL) на парафиновых срезах.

Степень достоверности результатов

Исследования *in vivo* выполнены с использованием релевантных для проведения соответствующих видов исследований экспериментальных животных. Количество животных в группах было достаточным для статистической обработки и достоверного выявления наблюдаемых эффектов. Размеры выборок в клинических исследованиях были адекватны для достижения достаточной статистической мощности и выявления значимых эффектов. Эксперименты *in vitro* и *ex vivo* проведены не менее чем в трех повторностях. Для статистической обработки данных использованы общепринятые методы, выбор которых определялся типом анализируемых переменных, проверкой статистических допущений и дизайном исследования.

Апробация работы

Основные положения диссертационной работы были доложены и обсуждены на российских и международных конференциях в виде устных и стендовых докладов. В диссертации указано участие в 25 российских и международных в период с 2009 г. по 2025 г. включительно.

Личный вклад автора

Диссертационная работа является результатом исследований автора с 2001 по 2026 гг. Автору принадлежит ведущая роль во всех этапах исследования: от обоснования его направлений и сбора данных до анализа, систематизации и апробации результатов. Автор лично участвовал в

публикации результатов исследований в научных журналах и представлял их на российских и международных конференциях, формулируя основные теоретические выводы. В совместных экспериментальных работах вклад автора был ключевым. Диссертация написана самостоятельно.

Объем и структура диссертации

Представленная диссертационная работа оформлена по традиционному плану, изложена на 312 страницах компьютерного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, результатов экспериментов и их обсуждения, заключения, выводов и списка литературы, который включает 374 публикации, в том числе 43 отечественных и 331 иностранных источников. Результаты исследования обоснованы представленными теоретическими и экспериментальными данными, хорошо иллюстрированы. Диссертация содержит 39 таблиц и 82 рисунка. Схема разработанной научной концепции методологической платформы изучения генотоксических и антигенотоксических свойств лекарственных средств представлена в 4 главе.

Введение.

В разделе Введение в краткой форме, представлено основное содержание работы и ее характеристики.

Глава 1. Обзор литературы

Обзор литературы содержит критический анализ научных публикаций, составляющих логическое обоснование цели и задач проведенного диссертационного исследования. Глава включает 7 разделов, посвященных механизмам и источникам генотоксичности, методическим подходам к регистрации повреждений ДНК, оценке генотоксичности лекарственных средств и практическому применению средств антимуtagenной защиты организма.

Глава 2. Материалы и методы

Глава включает 13 разделов, посвященных описанию использованных в работе экспериментальных животных, исследуемых веществ, реактивов, методов статистической обработки данных, общей процедуры проведения метода ДНК-комет, анализу технических параметров электрофореза, разработке новых моделей для изучения экзогенной и эндогенной генотоксичности в эксперименте и эндогенной генотоксичности при клинических патологиях. Содержание главы соответствует поставленным задачам исследования и обеспечивает формальные условия для получения достоверных результатов.

Глава 3. Результаты исследований и обсуждение

Глава содержит 8 разделов, в которых представлены результаты проведенных исследований. Краткое описание полученных результатов приведено ниже в соответствующих разделах.

3.1 Выявление причин меж- и внутрилабораторной вариабельности данных в исследованиях с применением метода ДНК-комет

Разработанные методические приемы позволяют обеспечить меж- и внутрилабораторную сходимость и воспроизводимость данных, полученных с использованием метода ДНК-комет.

3.2 Разработка методических приемов регистрации повреждений ДНК методом ДНК-комет в половых и эмбриональных клетках

По результатам проведенных исследований предложены методические приемы регистрации повреждений ДНК методом ДНК-комет в половых и эмбриональных клетках экспериментальных животных. Наиболее целесообразным для оценки генотоксических рисков в половых клетках определен подход, предусматривающий регистрацию повреждений ДНК в одно- и двухклеточных эмбрионах, полученных от экспонированных животных.

3.3 Оценка генотоксичности лекарственных средств-кандидатов и отдельных лекарственных средств методом ДНК-комет.

В результате исследований выявлены ранее неизвестные, регистрируемые на уровне первичных повреждений ДНК генотоксические эффекты морфина. Имеющиеся в литературе сведения о генотоксичности парацетамола не подтверждены в настоящем исследовании. На основе опыта доклинической оценки 34 лекарственных средств-кандидатов и экспериментальных исследований с применением метода ДНК-комет разработана серия методических рекомендаций и методические указания по оценке генотоксичности *in vitro* и *in vivo* методом ДНК-комет в щелочной версии

3.4 Оценка генотоксичности нанокристаллов кремния и катионных липосомальных наночастиц

Полученные данные свидетельствуют в пользу стратегии, предусматривающей оценку генотоксичности наноматериалов в тестах на млекопитающих *in vivo* в нескольких тканях при различных сроках и режимах экспозиции. Для этих целей предпочтительно использование высокочувствительного метода ДНК-комет. Результаты экспериментов также обосновывают целесообразность исследования генотоксических свойств наноматериалов в экспериментах *in vitro* на цельной периферической крови.

3.5 Оценка эндогенно-индуцированной генотоксичности

Выявленные эндогенные генотоксические эффекты при стрептозоцин-индуцированном диабете и перинатальной иммунной активации расширяют текущие представления о генотоксическом статусе указанных моделей.

Полученные на модели алкогольной кардиомиопатии (АКМП) результаты определяют перспективность дальнейших исследований, направленных на изучение роли и механизмов аутофагии в функционировании миокарда с целью определения фармакологических мишеней и разработки средств терапии АКМП и других сердечно-сосудистых патологий.

3.6 Исследование органо- и тканеспецифичности антигенотоксических эффектов ряда соединений природного происхождения

Для бетаина, бетанина, апигенина, нарингенина и гесперетина с использованием двух конечных точек (генотоксических событий) – хромосомных aberrаций и повреждений ДНК, установлены выраженные, характеризующиеся органо- и тканеспецифичностью антигенотоксические эффекты. Впервые экспериментально продемонстрирован предлагаемый подход таргетной антигенотоксической защиты.

3.7 Оценка эндогенной генотоксичности у пациентов с тяжелой сочетанной травмой и при невынашивании беременности

(Исследования проведены в соавторстве).

3.8 Исследование эндогенной генотоксичности у пациентов с системной красной волчанкой и возможности ее антигенотоксической коррекции

Введение в стандартную терапию СКВ лекарственного антигенотоксиканта фабомотизола способствует снижению наблюдаемой в клетках крови пациентов поврежденности ДНК и увеличивает устойчивость клеток к прооксидантному, цито- и генотоксическому воздействию перекиси водорода.

Глава 4. Заключение

Глава содержит итоговую интерпретацию результатов проведенного теоретического и экспериментального исследования, в которой особого внимания, несомненно, заслуживает обоснование оригинальной научной концепции комплексной оценки генотоксичности и антигенотоксичности лекарственных средств и потенциальных кандидатов на основе доклинической и клинической оценки ДНК повреждений с помощью метода ДНК-комет.

Полученные результаты создают концептуальную основу для методологической платформы, интегрирующей повреждение ДНК с другими генотоксическими конечными точками (генные, хромосомные и геномные мутации) в единую систему сквозной оценки генотоксического и антигенотоксического потенциала лекарственных средств на всех этапах их разработки (рисунок 4.1). Ядро такой платформы составляют регламентированные валидированные тесты для оценки генотоксичности.

Оценка поврежденности ДНК методом ДНК-комет решает при этом критически важную задачу – органо- и тканеспецифичное определение потенциальных эффектов.

Оценка эндогенной (заболевания, патологические состояния) и экзогенной (генотоксичные лекарственные средства) генотоксичности в клинических исследованиях проводится методами ДНК-комет и цитогенетического анализа в клетках крови, буккального и уротелиального эпителия. С использованием соответствующих экспериментальных моделей на основе данных механистических исследований проводится поиск и разработка лекарственных средств с антигенотоксической активностью.

Отмечено, что представленная методологическая платформа будет расширяться и совершенствоваться по мере получения новых фундаментальных знаний о механизмах генотоксичности и антигенотоксичности, накопления экспериментального материала, разработки новых экспериментальных методов и моделей.

Завершают текст диссертации разделы: Выводы, Практические рекомендации, Список публикаций по теме диссертации и Список литературы. Содержание указанных разделов отражено в отзыве оппонента и не требует дополнительных комментариев.

Соответствие содержания автореферата основным положениям и выводам диссертации

Представленный автореферат оформлен в соответствии с требованиями и в полном мере отражает содержание диссертации. Выводы и практические рекомендации сформулированы четко, логично вытекают из содержания диссертации, отражают решение поставленных задач, научно аргументированы и подкреплены фактическим материалом.

Полнота изложения результатов в опубликованных работах.

По материалам диссертации опубликовано 50 печатных работ (с 2006 г. по 2026 г.), в том числе: 26 статей в рецензируемых научных изданиях,

рекомендованных ВАК Минобрнауки России, из которых 21 статья в журналах, индексируемых в Web of Science или Scopus, 20 статей в журналах, индексируемых РИНЦ. Опубликовано 6 методических рекомендаций, 1 методические указания, 1 монография (Дурнев А.Д., Жанатаев А.К., Еремина Н.В. Генетическая токсикология. 2022) и получен 1 патент на изобретение (Патент № 2599845 (2006) Способ прогнозирования инфекционных осложнений у пострадавших с тяжелой травмой, кровопотерей и гипоксией). В опубликованных научных работах и автореферате полностью отражены основные результаты диссертации, положения и выводы.

Замечания

Принципиальных замечаний к представленной работе нет. В ходе подготовки отзыва соискателю были заданы многочисленные вопросы, большая часть которых касалась постановки задач и практического применения результатов.

Так, например, был задан вопрос о надежности результатов проведенных исследований, поскольку возникла необходимость в проведении дополнительных валидационных исследований известного метода для выяснения причин межлабораторной и внутрिलाбораторной вариабельности результатов.

Судя по широкому спектру экзогенных и эндогенных генотоксических воздействий, метод ДНК-комет характеризуют высокая чувствительность и низкая специфичность, что в совокупности с вариабельностью, может служить объяснением исторически сложившегося мнения о прогностической неопределенности интерпретации ДНК-повреждений и скрининговом характере теста ДНК-комет в сравнении с цитогенетическими тестами *in vitro* и *in vivo*. В связи с этим при реализации разработанной концепции, по-видимому, потребуются тщательный мониторинг эффективности комплексной методологической платформы, в том числе уровня вероятности

правильных прогнозов мутагенности и соотношения ложноположительных и ложноотрицательных результатов.

Обсуждался также вопрос оппонента о специфичности антигенотоксического действия фабомотизола.

На эти и другие вопросы соискатель своевременно представил оппоненту обоснованные исчерпывающие ответы, характеризующие его как зрелого ученого и специалиста, владеющего глубокими профессиональными знаниями в области генетических исследований и обширным практическим опытом применения и разработки современных методов исследований генотоксичности лекарственных средств.

Заключение

Диссертационная работа Жанатаева Алия Курмановича на тему «Значимость оценки повреждений ДНК в экспериментальных, доклинических и клинических исследованиях лекарственных средств», представленная на соискание ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология, является законченным научно-квалификационным трудом, в котором содержится концептуальное решение актуальной научной проблемы генетической безопасности лекарственных средств на основе разработанной и апробированной комплексной системы экспериментальной, доклинической и клинической оценки генотоксичности и антигенотоксичности лекарственных средств с использованием оригинальных методологических подходов и новых моделей применения метода ДНК-комет. По глубине и масштабу научного обоснования разработанной концепции, которая является итогом 25-летней плодотворной работы соискателя, совокупность теоретических положений можно квалифицировать как крупное научное достижение в области лекарственной генотоксикологии.

Диссертационная работа Жанатаева Алия Курмановича соответствует паспорту научной специальности 3.3.6 Фармакология, клиническая фармакология, в частности п. №2, п. №3, п. №7, п. №16, п. №21.

По актуальности, научной новизне, теоретической и практической значимости, достоверности полученных результатов и обоснованности выводов диссертационная работа Жанатаева Алия Курмановича полностью соответствует требованиям п. 9-14 «Положения о порядке присуждения ученых степеней», утвержденного постановлением Правительства Российской Федерации от 24 сентября 2013 года № 842, предъявляемым к диссертациям на соискание ученой степени доктора наук, а ее автор – Жанатаев Алий Курманович – заслуживает присуждения ученой степени доктора биологических наук по специальности 3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология.

Официальный оппонент:

главный эксперт Управления №3 по доклиническим исследованиям безопасности лекарственных средств Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств Федерального государственного бюджетного учреждения «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации,
доктор медицинских наук



Сюбаев Рашид Даутович

«18» март 2026__ года

Сведения об учреждении, где работает оппонент:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Почтовый индекс, адрес: 127051, г. Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2

Тел.: +7 (499) 190-18-18

Web-сайт, электронный адрес организации: <https://www.regmed.ru>,
general@expmed.ru

Телефон, e-mail (оппонента): +7 (916) 651-79-23; subaev@expmed.ru

Подпись д.м.н., главного эксперта Управления №3 по доклиническим исследованиям безопасности лекарственных средств Центра экспертизы и контроля готовых лекарственных средств ФГБУ «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Минздрава России Сюзаева Р.Д. заверяю:

Ученый секретарь
ФГБУ «НЦЭСМП» Минздрава России, к.м.н.  /Климов В.И./

«18» мая 2026 года

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр экспертизы средств медицинского применения» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Адрес: 127051, г. Москва, Петровский бульвар, д. 8, стр. 2, тел.: +7 (499) 190-18-18, e-mail: general@expmed.ru