

ВІДГУК

офіційного опонента д.мед.н., професора Багдасарової Інгретти Вартанівни на дисертаційну роботу Філіпєць Наталії Дмитрівни «Експериментальне вивчення нефропротекторної дії модуляторів калієвих і кальцієвих каналів за умов гострого і хронічного пошкодження нирок», подану до офіційного захисту у спеціалізовану вчену раду Д 26.550.01 при ДУ «Інститут фармакології та токсикології НАМН України» на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія

1. Актуальність теми дисертації.

Хвороби нирок продовжують займати одне з провідних місць в структурі соматичних захворювань у дорослих і дітей, що, безумовно, пов'язано з прогресуванням патології і розвитком хронічної хвороби нирок (ХХН). Згідно сучасних даних епідеміологічних досліджень, поширеність ХХН в Україні становить 7-10% і більше 400 тисяч пацієнтів мають ознаки ХХН, прогресування якої призводить до повної втрати функцій нирок і формування термінальної ниркової недостатності. Близько 90% гострого пошкодження нирок (ГПН) зумовлені ішемією різного генезу і нефротоксинами. Частота ГПН складає 2-5% серед госпіталізованих пацієнтів і 10-15% серед хворих відділень інтенсивної терапії, з характерним для ГПН високим показником летальності. Критичною мішенню токсинів є мітохондрії – генератори АТФ, що призводить до порушення окисного фосфорилування і недостатності АТФ, змін іонного балансу зі зменшенням внутрішньоклітинного вмісту іонів K^+ і збільшенням вмісту іонів Na^+ . Одночасно спостерігається збільшення внутрішньоклітинного пулу іонів Ca^{2+} , що є вирішальним у загибелі клітин. Нефротоксичні агенти є причиною різних клінічних варіантів ураження нирок (гострої ниркової недостатності (ГНН) або ХХН) як, наприклад, гострого тубулярного некрозу, гострого або хронічного інтерстиціального нефриту, папілярного некрозу та ін.

Численні ренальні пошкодження призводять до хронізації патологічного процесу в нирках, тобто незворотного процесу. Незалежно від етіології, при

розвитку ренальної дисфункції, активізуються компенсаторні механізми, до яких відноситься і артеріальна гіпертензія. Підвищення тонуру ренін-ангіотензин-альдостеронової системи (РААС) є предиктором вазоконстрикції і зменшення мезангія, активації процесів колагенозу. Це, в свою чергу, призводить до зниження швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), порушення функції нирок і втрати частини нефронів. По мірі прогресування ХХН створюється універсальна патофізіологічна картина: запалення – фіброз – втрата нефронів – рубцювання паренхіми. Пошук біомаркерів ранньої діагностики патології нирок є предметом активних досліджень, але не втрачає актуальності і пошук терапевтичних підходів нефропротекції, на основі нових наукових відомостей, що стосуються можливостей фармакологічної модуляції адаптивно-компенсаторних процесів і корекції патофізіологічних механізмів в нирках для попередження розвитку або досягнення регресії нефрологічних захворювань. Нині виникла життєва потреба розробки і впровадження лікарських препаратів, спрямованих на нефропротекцію, що приє сповільненню темпів прогресування нефропатій до термінальної стадії хронічної ниркової недостатності (ХНН), яка вимагає використання коштовних методів замісної ниркової терапії. У зв'язку з цим, вдосконалення стратегії нефропротекції є актуальним питанням не тільки в Україні, але і в усьому світі.

Позитивні результати медикаментозної нефропротекції щодо темпів прогресування ХХН, зниження протеїнурії, покращення гомеостатичних функцій нирок стосуються, переважно, лікарських засобів, які належать до блокаторів РААС: інгібіторів ангіотензин-перетворюючого ферменту (ІАПФ), блокаторів рецепторів ангіотензину II, інгібіторів реніну, антагоністів альдостеронових рецепторів, блокаторів кальцієвих каналів (БКК) та ін. Відомо, що одним з механізмів медикаментозної терапії є модуляція калієвих каналів клітинних мембран, функціональний стан яких залежить від внутрішньоклітинного вмісту АТФ. Активація (відкриття) АТФ-залежних калієвих (K_{ATP}) каналів є природною адаптаційно-компенсаторною реакцією на порушення енергетичного забезпечення життєво важливих процесів, у тому числі і в нирках. Незважаючи

на здатність відновлювати біологічні захисні реакції, клінічна роль фармакологічного класу активаторів калієвих каналів (АКК), особливо в нефропротекції, недостатньо вивчена і остаточно не встановлена. У зв'язку з цим заслуговує на увагу новий фторвмісний активатор K_{ATP} каналів флокалін, синтезований в Інституті органічної хімії НАН України, який, завдяки проведеним багатогранним експериментальним дослідженням, зарекомендував себе як міотропний спазмолітик, вазодилататор і перспективний кардіопротектор. Беручи до уваги кардіо-ренальний континуум і тісний взаємозв'язок ниркової дисфункції та розвиток серцево-судинної патології, вивчення ренальних впливів флокаліну при експериментальній сулемовій і гіпоксичній гістогемічній нефропатії (ГГН) дозволить розширити напрямки медикаментозної нефропротекції. Крім активації калієвих каналів, флокалін, згідно результатів досліджень вчених Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, блокує високопорогові кальцієві і потенціал залежні натрієві канали клітинних мембран. Відомо, що модулятори кальцієвих каналів, саме представники класу БКК, застосовуються для лікування захворювань нирок. Загальні складові фармакодинамики АКК і БКК також припускають наявність нефротропних властивостей у флокаліну. З огляду на взаємозалежність патології серця і нирок, відсутність наукових досліджень щодо ренальної дії флокаліну, уточнення ролі K_{ATP} каналів у патогенезі нефропатій, зіставлення впливів флокаліну з ефектами визнаних нефропротекторних препаратів є своєчасним і необхідним для розробки нових шляхів превентивної терапії та лікування хвороб нирок.

Вищевикладене визначило актуальність і медико-соціальну значимість дисертаційної роботи Н.Д. Філіпець, метою якої є оптимізація фармакологічної корекції патології нирок шляхом експериментального вивчення нефропротекторних властивостей вітчизняного фторвмісного активатора K_{ATP} каналів флокаліну в порівняльному аспекті з ефектами бензтіазепінового БКК каналів дилтіазему при гострому і хронічному пошкодженні нирок.

2. Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами наукових досліджень.

Дисертаційна робота виконана в рамках науково-дослідної роботи центральної науково-дослідної лабораторії Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет МОЗ України», м. Чернівці, за темою: «Патогенетичне лікування дисфункції проксимального відділу нефрону та синдрому втрати іонів натрію з сечею, попередження розладів клубочково-канальцевого, канальцево-канальцевого балансу та тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку за умов впливу екологічно несприятливих чинників», № держреєстрації 0112U003545. Дисертація також є фрагментом науково-дослідної роботи кафедр фізіології ім. Я.Д. Кіршенבלата та фармакології БДМУ: «Дизрегуляторні порушення нейроімуноендокринних взаємовідносин та шляхи їх корекції», № держреєстрації 0114V002469.

3. Ступінь обґрунтованості представлених в дисертації наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих у дисертації, їх достовірність.

При виконанні дисертаційної роботи були використані сучасні методи оцінки функціонального стану нирок, а також біохімічні, морфологічні, фармакологічні, фізіологічні, патофізіологічні методи з подальшою статистичною обробкою отриманих результатів. Експериментальні дослідження проводилися для оцінки ефективності нефропротекторних властивостей фторвмісного активатора K_{ATP} каналів флокаліну в порівняльному аспекті з бензотіазепіновим БКК дилтіаземом, залежно від патогенезу експериментальної токсичної сулемової і поєднаної гіпоксичної гістогемічної патології нирок. Для досягнення поставленої у дисертації мети були виконані в повному обсязі адекватні щодо мети дослідження наступні завдання:

- вивчити вплив флокаліну на функціональний стан нирок при фізіологічних водно-сольових навантаженнях організму;

- встановити вплив флокаліну і дилтіазему на іоно-, волюмо-кислоторегулювальну, екскреторну функції нирок за умов гострого сулемового і гіпоксичного гістогемічного пошкодження нирок;
- з'ясувати зміни гомеостатичної діяльності нирок після введення флокаліну і дилтіазему при хронічному пошкодження нирок;
- встановити значення РААС у ренальній дії флокаліну для експериментальної оцінки можливості комбінації флокаліну з ІАПФ; вивчити роль каналцевих і клубочкових процесів у ниркових ефектах флокаліну і дилтіазему в залежності від етіопатогенезу експериментальної патології нирок;
- охарактеризувати морфологічну картину пошкоджених нирок у дебюті і в динаміці розвитку ГПН, а також при хронізації процесу після застосування флокаліну і дилтіазему;
- проаналізувати зміни протеолітичної активності під впливом флокаліну і дилтіазему на моделях сулемового і гіпоксичного гістогемічного ураження нирок;
- вивчити стан фібринолізу при застосуванні флокаліну і дилтіазему за умов токсичної і гіпоксичної патології нирок;
- проаналізувати вплив флокаліну і дилтіазему на енергетичне забезпечення ниркових процесів для уточнення механізмів досліджуваних модуляторів калієвого та кальцієвого току;
- оцінити нефропротекторну ефективність флокаліну шляхом зіставлення з нирковими впливами дилтіазему на тлі розвитку сулемового та гіпоксичного гістогемічного пошкодження нирок для експериментального обґрунтування клінічної апробації нового фторвмісного активатора K_{ATP} каналів флокаліну.

Основою достовірності отриманих результатів, підґрунтям наукового і практичного значення, сформульованих висновків є достатня кількість експериментальних тварин у серіях з фізіологічними навантаженнями та з моделями сулемової і гіпоксичної нефропатії (всього 540 лабораторних нелінійних білих щурів), на яких вивчено зміни функціонально-структурно-біохімічного стану нирок.

Достовірність і переконливість результатів підтверджені статистичною обробкою отриманих даних. Достатня кількість експериментальних тварин з сулемовим пошкодженням нирок і ГГН, а також використання сучасних методів дослідження дозволяють вважати, що положення і висновки дисертації обґрунтовані і достовірні.

4. Наукова новизна і достовірність отриманих результатів дослідження.

Дисертантом отримані науково-обґрунтовані результати щодо ренальних ефектів флокаліну на тлі водно-сольових навантажень і нефропротективної дії фторвмісного активатора калієвих каналів, на експериментальних моделях сулемової та гіпоксичної нефропатії. Практично всі отримані дисертантом дані мають наукову новизну.

У процесі проведеної роботи було встановлено, що волюмо-, іоно-, кілоторегулювальна та екскреторна функції нирок у щурів після одноразового і семикратного введення флокаліну в дозах 5 мг/кг і 10 мг/кг визначають ниркові впливи фторвмісного активатора K_{ATP} каналів за умов водно-сольової гідратації організму і є реакціями забезпечення гомеостатичної діяльності нефрону за рахунок регуляції процесів фільтрації і каналцевої реабсорбції, в більшій мірі, при введенні дози 5 мг / кг.

Показано, що після спільного введення флокаліну та ІАПФ еналаприлу зберігається активуючий вплив модулятора калієвого току на ШКФ і екскреторну функцію нирок при нормальному рівні іонів натрію і калію в плазмі крові; також має місце збільшення натрійурезу на тлі підвищення проксимальної і зниження дистальної реабсорбції іонів натрію, що обґрунтовує можливість їх одночасного застосування.

На моделі розвитку сулемової нефропатії вперше встановлено нефропротекторну дію флокаліну в каналцевому і клубочковому відділах нефрону з позитивною динамікою функціонування первинно ушкодженого нефрону після пошкодження нирок і зниження ШКФ. Таким чином, доведена тубулопротективна дія активатора K_{ATP} каналів на рівні проксимальних звивистих каналців.

Встановлено, що введення флокаліну протягом 7 днів у дебюті розвитку сулемової нефропатії призводить до зниження креатиніемії, протеїнурії, відновленню рівня каліємії. Під дією дилтіазему підвищується діурез, екскреторна фракція іонів натрію, знижується ШКФ і реабсорбція води, не знижується креатиніемія.

На стадії хронізації сулемової нефропатії після введення флокаліну, на відміну від застосування дилтіазему, відновлюється рівень каліємії, ШКФ, підвищується екскреція креатиніну, зменшується протеїнурія, збільшується проксимальний і зменшується дистальний транспорт іонів натрію.

Вперше розроблено метод моделювання комбінованого гіпоксичного гемічного і цитотоксичного пошкодження нирок. Показано, що на тлі розвитку вираженого енергодефіциту ниркових процесів з дисфункцією проксимального і дистального відділів нефрону, нефропротекторна дія флокаліну перевищує ефективність дилтіазему.

Вперше встановлено, що на початкових стадіях розвитку гострого пошкодження нирок, а також при хронізації гіпоксичної і сулемової нефропатії, після однократного і семиразового введення досліджуваних модуляторів іонних каналів, зміни кіслоторегулювальної функції нирок мають подібну динаміку, спрямовану на пригнічення метаболічного ацидозу, що свідчить про здатність флокаліну і дилтіазему підтримувати кислотно-лужну рівновагу в організмі.

Вперше показано, що морфологічна картина пошкоджених сулемою нефроцитів, після корекції модуляторами іонних каналів, характеризується зменшенням полів некрозу епітеліоцитів звивистих канальців з явищами регенерації нефротелія і збільшенням кровонаповнення капілярів нирок, розростанням грануляційної тканини без кальцинозу. На відміну від дилтіазему, за умов розвитку гіпоксичного ураження нирок, під впливом активації K_{ATP} каналів поліпшується структура епітеліоцитів канальців, що супроводжується позитивною перебудовою клітин клубочків.

Вперше виявлено регуляторний вплив флокаліну на процеси необмеженого протеолізу, ферментативного фібринолізу, енергетичного забезпечення нирок,

більш вираженого, ніж під дією дилтіазему, що більшою мірою запобігає деструкції нефроцитів.

Зіставлення нефротропних ефектів флокаліну і дилтіазему на моделях сулемової та гіпоксичної нефропатії, вперше демонструє переваги захисних впливів активатора K_{ATP} залежних каналів та універсальність його ниркової фармакодинамики. Це дозволяє розглядати флокалін як перспективний нефропротектор.

5. Теоретичне значення результатів дослідження.

Нефропротективні ефекти флокаліну засвідчують роль ATP -залежних калієвих каналів у патогенезі гострого і хронічного пошкодження нирок і ефективність фармакологічної модуляції калієвого і кальцієвого току за умов розвитку нефрологічної патології.

6. Практична значимість отриманих результатів.

Проведені дослідження розкривають нефротропні властивості міотропного спазмолітика і кардіопротектора флокаліну, а також доповнюють фармакодинаміку судинно-клубочкових і клітинно-канальцевих розладів новими механізмами захисту нирок, розширюють можливості експериментального обґрунтування клінічної апробація фторвмісного активатора K_{ATP} каналів флокаліну як перспективного нефропротектора.

Розроблена нова експериментальна модель поєданого гіпоксичного гістогемічного пошкодження нирок сприяє розширенню можливостей експериментального вивчення патогенезу, функціонального, біохімічного, морфологічного, стану нирок за умов розвитку гіпоксії, а також досліджень нефропротективних ефектів лікарських засобів при кисневому дефіциті.

Результати досліджень впроваджено в науково-дослідну роботу ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України», (м. Одеса), в науково-педагогічний процес кафедр: фармакології з клінічною фармакологією ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України», фармакології ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Львівського національного медичного

університету ім. Д. Галицького, Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця (м. Київ), експериментальної та клінічної фармакології з клінічною імунологією та алергологією ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава), фармакології та медичної рецептури Харківського національного медичного університету, фармакології і клінічної фармакології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», фармакології та медичної рецептури Запорізького державного медичного університету; кафедр фармакології, патологічної фізіології, фармації Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» (м. Чернівці).

7. Структура і обсяг дисертації.

Дисертація Філіпець Наталії Дмитрівни подана за схемою відповідно до вимог ДАК МОН України. Текст викладено державною мовою на 337 сторінках машинописного тексту. Структура дисертації включає: вступ, огляд літератури, матеріали і методи досліджень, сім розділів власних спостережень, аналіз і узагальнення отриманих результатів, висновків, списку використаної літератури (всього 530: 192 кирилицею і 338 – латиницею). Дисертація добре ілюстрована, містить 54 таблиці і 24 малюнка, що полегшує сприйняття тексту.

8. Загальна характеристика роботи.

Мета дослідження полягає в оптимізації фармакологічної корекції функціонального стану нирок на моделях гострого та хронічного пошкодження шляхом модуляції калієвого та кальцієвого іонного току фторвмісним активатором АТФ-залежних калієвих каналів флокаліном і бензотіазепіновим блокатором кальцієвих каналів дилтіаземом.

У вступі висвітлені дані про сучасний стан проблеми щодо поширення гострої і хронічної патології нирок з наведенням даних статистичного аналізу в Україні і в світі.

У розділі, присвяченому огляду літератури автор у достатньо повному обсязі надає науково-теоретичну і клінічно обґрунтовану інформацію про основні механізми розвитку та прогресування нефрологічних захворювань,

принципів і фармакологічних підходів у нефропротекції, а також висвітлює передумови вивчення ренальних ефектів флокаліну.

Розділ «Матеріали і методи досліджень» включає детальний аналіз методів дослідження, який формує цілісність уявлення про хід виконання дисертаційної роботи і значимість обраних методик для виконання поставлених завдань.

У розділі 3 «Фізіологічний аналіз функціонального стану нирок під впливом флокаліну за умов індукованого діурезу» автором продемонстровані результати, які виключають негативний вплив флокаліну на гомеостатичну діяльність нирок за фізіологічних умов уведення.

На особливу увагу заслуговують результати досліджень розділу 4 «Роль ренін-ангіотензин-альдостеронової системи в ренальних ефектах флокаліну та дилтіазему», які отримано на тлі пригнічення РААС еналаприлом. Варто зауважити, що інгібітори РААС, як правило, застосовуються при патології нирок і тому збереження ефектів різних за механізмом дії нефропротекторів має наукове і практичне значення.

На моделях сулемової і гіпоксичної нефропатії автором вивчено ренальні ефекти досліджуваних модуляторів іонного току. Отримані зміни водо-, іоно-, кислоторегулювальної функцій нирок продемонстровані в розділах 5 і 6, присвячених вивченню змін функціонального стану нирок після застосування флокаліну і дилтіазему за умов розвитку сулемової і гіпоксичної гістогемічної нефропатії. Показано, що, на відміну від дилтіазему, флокалін покращує реабсорбцію іонів натрію і зменшує протеїнурію при гострому і хронічному пошкодженні нирок, тоді як представник бензотіазепінових БКК не є ефективним при хронізації процесу. Отримані результати стали підґрунтям для патентів України на корисну модель «Спосіб лікування токсичної нефропатії» і «Спосіб моделювання гіпоксичної нефропатії».

Зміни структурного стану нирок проілюстровані 22 малюнками і морфологічна картина детально описана в розділі 7 «Морфологічний стан нирок після введення модуляторів іонних каналів за умов розвитку експериментальних нефропатій». Слід відмітити, що динаміка показників біохімічних досліджень,

що надана у розділі 8 «Стан протеолізу/фібринолізу після введення модуляторів іонних каналів за умов розвитку експериментальних нефропатій» і у розділі 9 «Стан енергетичного обміну після введення флокаліну та дилтіазему за умов розвитку експериментальних нефропатій» свідчить, що на відміну від дії дилтіазему, флокаліну в більшій мірі притаманні виражені регуляторні впливи на процеси необмеженого протеолізу, колагенозу, фібринолізу, які, крім модуляції лізису низько- та високомолекулярних білків, проявляються підвищенням пригніченої екзотоксинами ферментативної фібринолітичної активності, що разом з переважним позитивним впливом на енергетичний метаболізм суттєвіше стримує деструкцію нефроцитів, зменшує оборотне набухання клітин і сприяє розростанню грануляційної тканини без кальцинозу.

Сучасний науковий стиль при написанні і логічна трактовка отриманих результатів з вдалим використанням даних літературних джерел притаманні розділу 9 «Аналіз та узагальнення результатів досліджень». Послідовний, згідно завданням дослідженням, узагальнений аналіз експериментального матеріалу дозволив сформулювати інформативні, статистично достовірні загальні висновки роботи, які відображають найважливіші науково-практичні результати.

9. Повнота викладених основних наукових положень, висновків і практичних рекомендацій сформульованих в дисертації.

Результати дослідження, їх науково теоретичне обґрунтування і висновки, практичні рекомендації повністю висвітлені в 48 роботах, з них – 21 стаття в наукових фахових виданнях, 5 статей опубліковано в зарубіжних виданнях, 22 роботи – у матеріалах і тезах доповідей на з'їздах, конгресах, науково-практичних конференціях. Отримано 2 патенти України на корисну модель, 1 нововведення. В авторефераті дисертації повністю представлено зміст дисертації з вичерпним викладенням основних результатів наукових досліджень, висновків і практичних рекомендацій.

10. Недоліки та зауваження щодо змісту дисертаційної роботи, висновків і оформлення дисертації.

Дисертаційна робота написана грамотно, гарною державною мовою,

читається з великим інтересом. Вивчення змісту роботи, ознайомлення з її викладенням залишили дуже позитивне враження. Представлені в процесі роботи зауваження, які враховані дисертантом, не мали принципового характеру і ні в якій мірі не впливали на позитивну оцінку дисертації в цілому.

11. У плані дискусії прошу відповісти на такі запитання:

1. Як Ви вважаєте, якою має бути тривалість використання флокаліну в клініці для отримання нефропротекторних ефектів і які, з Вашої точки зору, повинні бути критерії оцінки ефективності (клініко-лабораторні, біохімічні та ін.)? Чому в експерименті Ви обмежувалися одно- або семиденним курсом лікування?

2. Як Ви пояснюєте ефективність флокаліну при двох абсолютно різних формах ураження нирок (токсична і гіпоксична нирка мають різні патогенетичні механізми розвитку)? Гостре токсичне – це вогнищеве ураження, а гіпоксична нирка – це дифузне ураження.

3. Чи має флокалін побічні нефро- або гепатотоксичні ефекти? Може за даними наукової літератури Ви зможете відповісти на це питання, так як іншими науковцями вивчався вплив флокаліну на серцево-судинну систему.

4. Чим Ви пояснюєте те, що при морфологічному дослідженні нирок після некрозу (при сулемовій нирці) спостерігається репарація клітин?


ВИСНОВКИ

Розглянута дисертація Філіпець Наталії Дмитрівни на тему «Експериментальне вивчення нефропротекторних властивостей модуляторів калієвих і кальцієвих каналів за умов гострого і хронічного пошкодження нирок», що представлена на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія, є закінченою самостійною роботою, в якій отримані нові важливі для фундаментальної науки і практики положення і рекомендації щодо нефропротекторної дії фторвмісного активатора аденозинтрифосфатзалежних калієвих каналів. Отримані результати дозволять розширити передумови для розв'язування важливої прикладної проблеми –

попередження хронізації патології нирок та прогресування ХХН до термінальної стадії, що вимагає використання дорогих методів замісної ниркової терапії.

Таким чином, дисертаційна робота Філіпець Наталії Дмитрівни «Експериментальне вивчення нефропротекторної дії модуляторів калієвих і кальцієвих каналів за умов гострого і хронічного пошкодження нирок» за актуальністю теми, науковою новизною отриманих результатів відповідає вимогам п. 10 Порядку присудження наукових ступенів, затвердженого постановою Кабінету Міністрів України від 24 липня 2013 р. № 567, а здобувач заслуговує присудження йому наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.03.05 – фармакологія.

Зав. відділом дитячої нефрології
ДУ «Інститут нефрології НАМН України»
доктор медичних наук, професор


I.V. Багдасарова

Підпис зав. відділом дитячої нефрології
ДУ «Інститут нефрології НАМН України»
д.мед.н., професора Багдасарової І.В. засвідчую

31.05.2016




І.М. Кравченко

