

## **Название «Разработка способов тестирования *in vivo* лекарственных препаратов на принадлежность к субстратам, ингибиторам и индукторам Pgp»**

### **Научная платформа**

Работа относится к научной медицинской платформе «фармакология». Для повышения эффективности и безопасности фармакотерапии новыми и уже известными лекарственными препаратами важно исследовать их возможное участие в межлекарственных взаимодействиях. Особое место в межлекарственных взаимодействиях занимают взаимодействия, опосредованные белками-транспортерами в первую очередь гликопротеином-P. Поэтому для оптимизации режимов фармакотерапии необходимо тестировать препараты на принадлежность к субстратам, индукторам и ингибиторам гликопротеина-P.

### **Актуальность исследования**

Гликопротеин-P (Pgp) – АТФ-зависимый мембранный белок-транспортер, обеспечивающий транспорт липофильных эндогенных и экзогенных веществ из клетки. Pgp локализуется в эпителии кишечника, клетках печени, почек и эндотелии гистогематических барьеров, поэтому считают, что он играет ключевую роль в процессах всасывания, распределения и выведения лекарственных веществ, являющихся его субстратами, то есть в фармакокинетике лекарственных препаратов (Sharom F.J., 2011).

Воздействие ряда лекарственных веществ может модулировать активность Pgp (Кукес В.Г., 2008). Индукторы повышают активность белка-транспортера, что меняет фармакокинетику применяемых субстратов и способствует снижению эффективности проводимой фармакотерапии. Ингибиторы Pgp, напротив, снижают его функциональную активность, что в ряде случаев ассоциировано с развитием нежелательных лекарственных реакций.

Нежелательные лекарственные реакции и нежелательные межлекарственные взаимодействия, как часть этой проблемы, являются одной из основных причин госпитализаций, особенно у пожилых пациентов и лиц с полипрагмазией. По данным систематического обзора, включающего 45 исследований с 2000 по 2013 годы госпитализация в результате нежелательных лекарственных реакций встречалась в 7% (2,4-14,9%) случаев, а в результате нежелательных лекарственных событий в 4,6% (2,85-16,6%) (Hamid A.A et al., 2014). Недостаточно изученной причиной

межлекарственного взаимодействия является фармакокинетическое взаимодействие лекарственных веществ на уровне белков-транспортеров.

Для прогнозирования принадлежности новых лекарственных препаратов к субстратам или ингибиторам транспортера Pgp разрабатывались многочисленные компьютерные модели, основанные на структурном сходстве лигандов: QSAR-исследования (Quantitative Structure-Property Relationship), изучение фармакофоров, автоматическая оценка свойств и стыковки в гомологии моделей (Ecker G.F., 2008; Ekins S.; 2002; Pajeva I.K., 2009; Wang Z., 2011). Однако с применением разработанных методов возможно правильно предсказать около 80 % всех ингибиторов Pgp с общей точностью прогнозирования порядка 70%. Использование компьютерных моделей не исключает в дальнейшем подтверждение правильности прогноза.

В настоящее время ведущие организации США (U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration и Center for Drug Evaluation and Research) рекомендуют все регистрируемые лекарственные препараты подвергать тестированию на принадлежность к субстратам и ингибиторам гликопротеина-P на культурах клеток (линия клеток кишечника Caco-2 или другие клеточные линии, гиперэкспрессирующие Pgp). Следует отметить, что одобренные системы для оценки индуцирующего влияния лекарственных препаратов на Pgp *in vitro* в данный момент отсутствуют.

Ряд лекарственных веществ (например, гормональные) вызывают метаболические сдвиги в организме, которые также могут отразиться на функционировании Pgp (Якушева Е.Н., 2012). Таким образом, препарат может изменить функциональную активность белка-транспортера, действуя на него опосредованно, что невозможно изучить, проводя исследования на культурах клеток.

Учитывая выше изложенное, актуальным является тестирование лекарственных препаратов на принадлежность к субстратам, ингибиторам и индукторам Pgp *in vivo*.

При оценке принадлежности тестируемого вещества к субстратам Pgp *in vivo* анализируется изменение фармакокинетики исследуемой субстанции после совместного введения классических индукторов и ингибиторов белка-транспортера.

Для оценки принадлежности исследуемого вещества к ингибиторам или индукторам Pgp на его фоне анализируют фармакокинетику известного субстрата белка-транспортера (маркерного субстрата), при этом желательно,

чтобы фармакокинетика данного вещества зависела в основном от функционирования Pgp. Замедление выведения маркерного субстрата белка-транспортера свидетельствует об ингибировании, а ускорение - об активации Pgp под действием изучаемых веществ.

Следует отметить, наличие сходств субстратной специфичности и механизмов индукции и ингибирования Pgp и CYP3A, который является одной из наиболее важных изоформ цитохрома P450, участвующей в метаболизме более 60% применяемых в настоящее время лекарственных препаратов (Benet et al., 2008; Van Waterschoot et al., 2010). Так Pgp и CYP3A ингибируют итраконазол, кетоконазол, кларитромицин, ритонавир и др., а рифампицин является индуктором белка-транспортера и изофермента. Вследствие сходства в механизмах индукции CYP3A и Pgp по данным об индукции CYP3A под действием тест-вещества можно косвенно судить об его влиянии на Pgp.

Для установления принадлежности лекарственного препарата к субстратам Pgp *in vivo* желательно использовать селективные индукторы и ингибиторы, которые влияют только на Pgp при отсутствии эффекта на CYP3A, поэтому поиск таких препаратов является весьма актуальным направлением.

Следует отметить, что в настоящее время принадлежность к субстратам, индукторам и ингибиторам Pgp большинства зарегистрированных в России отечественных и зарубежных лекарственных препаратов не установлена.

Таким образом, разработка способов тестирования *in vivo* лекарственных препаратов на принадлежность к субстратам, индукторам и ингибиторам Pgp является весьма перспективным направлением фармакологии, которое позволит повысить эффективность и безопасность фармакотерапии.

### **Научный коллектив**

Руководитель: Якушева Елена Николаевна, 24.02.1959, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой фармакологии с курсом фармации ФДПО ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России. РИНЦ: количество публикаций - 47, цитирований - 66, индекс Хирша – 3.

Исполнители:

Щулькин Алексей Владимирович, 1.07.1987, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фармакологии с курсом фармации ФДПО ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России РИНЦ: количество публикаций - 21, цитирований - 9, индекс Хирша – 2.

Черных Иван Владимирович, 13.06.1988, кандидат биологических наук, ассистент кафедры общей химии с курсом биоорганической и органической химии ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России. РИНЦ: количество публикаций - 5, цитирований - 8, индекс Хирша – 1.

Попова Наталья Михайловна, 25.07.1983, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры фармакологии с курсом фармации ФДПО ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России. РИНЦ: количество публикаций – 5.

Титов Дмитрий Сергеевич, 17.04.1990, аспирант кафедры фармакологии с курсом фармации ФДПО ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России. РИНЦ: количество публикаций – 1.

Мыльников Павел Юрьевич, 19.11.1994, студент 4 курса ГБОУ ВПО РязГМУ Минздрава России

### **Финансовая модель**

На календарный год для реализации проекта необходимы:

1.Лабораторные животные:

1.1.Кролики породы Шиншилла, половозрелые – 170 000,00 рублей.

2. Лекарственные препараты: 30 000 рублей:

5.Реактивы: 50 000 рублей;

6. Расходные материалы (наконечники для пипеток, пробирки, эппендорфы и др.) – 50 000 рублей;

7. Материалы на содержание животных – 50 000 рублей;

8. Оплата труда 150 000 рублей, в т.ч. начисления на оплату труда 40650 рублей

### **Конкурентные преимущества проекта**

Pgp является полиспецифичным белком-транспортером, играющим важную роль в фармакокинетике лекарственных веществ, являющихся его субстратами. Модуляция активности Pgp под влиянием его индукторов или ингибиторов может привести к снижению эффективности проводимой фармакотерапии и к развитию нежелательных лекарственных реакций, что обуславливает необходимость тестирования лекарственных препаратов на принадлежность к субстратам, индукторам и ингибиторам белка-транспортера с применением моделей *in vitro* и *in vivo*.

Одним из основных недостатков при исследованиях *in vitro* является невозможность оценки влияния на Pgp функциональных изменений в организме, которые возникают при применении ряда лекарственных препаратов.

Следует отметить также достаточно высокую стоимость методик тестирования *in vitro* и наличие для их проведения лабораторий, оснащенных высокотехнологичным оборудованием.

Тестирование с применением моделей *in vivo* позволит оценить принадлежность лекарственного препарата к субстратам, индукторам и ингибиторам Pgp, учитывая его влияние организм в целом. Данные методики являются экономически более выгодными и простыми в исполнении по сравнению с исследованиями на культурах клеток.

Имеющееся материально-техническое обеспечение и задел нашего научного коллектива позволит создать лабораторию для разработки способов тестирования лекарственных препаратов на принадлежность к субстратам, индукторам и ингибиторам Pgp *in vivo*.

#### **Материально-техническое обеспечение**

- 1) рН-метр-ионметр (анализатор жидкости ксперт-001) (Россия, 2002);
- 2) Устройство глубокой очистки воды (Россия, 2012);
- 3) Электронные весы Ohaus (США, 2000);
- 4) Электронные весы Ohaus (США, 2003);
- 5) Гомогенизатор DIAH 900 (Германия, 2000);
- 6) Хроматограф ВЖЭХ «Стайер» (Россия, 2003);
- 7) Хроматограф ВЭЖХ «Beckman» (США, 2003);
- 8) Вакуумный испаритель Heidolph (Германия, 2003);
- 9) Вакуумные насосы Heidolph (Германия, 2003);
- 10) Встряхиватель для пробирок Вортекс (Германия, 2003);
- 11) Устройство для дегазации подвижной фазы (Германия, 2003);
- 12) Устройство для фильтрации подвижной фазы (Германия, 2003);
- 13) Магнитная мешалка (Германия, 2003);
- 14) Шейкер S-3.01 (Латвия 2003);
- 15) Устройства ввода пробы (шприцы Гамильтон) (Германия, 2009);
- 16) Устройства дозирования жидкости (дозаторы автоматические) (Германия, 2007);
- 17) Водяная баня (термостат водяной TW-2) (Латвия, 2001);
- 18) Ультранизкотемпературный медицинский морозильник Sanyo MDF-192 (Япония, 2003);
- 19) Центрифуга для микрокувет (Латвия, 2002);
- 20) Центрифуга лаб. наст. ЦЛМН-Р10-01 (Россия, 2005);
- 21) Центрифуга СМ-50. 1000-16000 об/мин для проб. 12x0,5 (Латвия, 2008);
- 22) Центрифуга СМ-6М – (Латвия, 2004);
- 23) Центрифуга Centrifuge СМ 6.02 (ELMI);
- 24) Центрифуга ОПи-8 (Россия, 2000);
- 25) ИФА-анализатор Stat Fax-2100;
- 26) Ручной вошер Stat Wash (модель 3100);

- 27) Микропланшетный инкубатор/шейкер Stat Fax 2200;
- 28) Дистиллятор Д-10 (Россия, 2002);
- 29) Деионизатор D-301 (Аквилон).

#### **Задел по теме проекта, имеющийся у исполнителя**

1. Разработана и апробирована методика определения функциональной активности гликопротеина-Р (Pgp) на уровне целостного организма по концентрации в плазме крови его маркерного субстрата – фексофенадина на двух высокоэффективных жидкостных хроматографах «Beckman Coulter» и «Stayer» с ультрафиолетовым детектором.
2. Изучено влияние тиамазола, тироксина, альфузозина, финастерида, мексидола, пероральных контрацептивов «Жанин» и «Линдинет-30», подострой гипоксической гипобарической гипоксии на функциональную активность Pgp. Полученные результаты опубликованы в журналах, индексируемых РИНЦ, Scopus, Web of Science. По итогам проведенных исследований защищено 2 диссертации на соискание ученой степени кандидата наук.
3. Получен патент РФ на «Способ моделирования состояния индукции функциональной активности гликопротеина-Р финастеридом в эксперименте» (№2504018).
4. Получена приоритетная справка № 2014100531 (000713) от 9.01.2014 на «Способ моделирования состояния ингибирования функциональной активности гликопротеина-Р линестренолом в эксперименте»

#### **Инновационность**

Впервые предложено разработать и внедрить в практику доклинических исследований эффективный и доступный способ тестирования новых, а также зарегистрированных и широко используемых в России лекарственных препаратов на принадлежность к субстратам, индукторам и ингибиторам Pgp *in vivo* с целью снижения частоты нежелательных межлекарственных взаимодействий и повышения эффективности фармакотерапии в реальной клинической практике. Использование методик *in vivo* позволит не только оценить непосредственное влияние препарата на Pgp, но и выявить косвенное действие лекарственных веществ на белок-транспортёр, обусловленное функциональными и метаболическими сдвигами в организме, вызванными их применением. Создание лаборатории, где будут применяться эффективные и экономически выгодные методы доклинического исследования, будет привлекательным для производителей лекарственных препаратов.

#### **Информация о профильных публикациях и грантах**

##### **Публикации**

1. Щулькин А.В. Роль гликопротеина-Р в рациональной фармакотерапии в кардиологии /А.В. Щулькин, Е.Н. Якушева, Н.М. Попова //

Рациональная фармакотерапия в кардиологии. - 2013. - №9(6). - С. 687-693.

2. Якушева Е.Н. Влияние экспериментальной подострой гипобарической гипоксической гипоксии на функциональную активность гликопротеина-Р / Е.Н. Якушева, И.В. Черных // Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. – 2013. - №1. – С. 60 – 64.

3. Якушева Е.Н. Влияние финастерида на функциональную активность гликопротеина-Р в эксперименте /Е.Н. Якушева, И.В. Черных // Российский медико-биологический вестник. – 2012. – №4. – с. 46–50.

4. Якушева Е.Н. Влияние тиамазола на функциональную активность гликопротеина-Р / Е.Н. Якушева, А.С. Бирюкова, А.В. Щулькин // Научные ведомости БелГУ. серия: Медицина. Фармация. - 2012.- №10 (129), вып 18/3.- С. 133-138.

5. Якушева Е.Н. Дозозависимое влияние тироксина на функциональную активность гликопротеина-Р в эксперименте / Е.Н. Якушева, А.В. Щулькин, А.С. Бирюкова // Биомедицина. – 2012. - №2. – С. 53-60.

6. Бирюкова А.С. Влияние тироксина на функциональную активность гликопротеина-Р в эксперименте / А.С. Бирюкова, Е.Н. Якушева, А.В. Щулькин, Л.В. Никифорова // Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. – 2011. – № 4. – С. 49-53.

7. Якушева Е.Н. Половые различия функциональной активности и экспрессии гликопротеина-Р у кроликов / Е.Н. Якушева, И.В. Черных, А.В. Щулькин, А.А. Котлярова, А.А. Никифоров // Рос. Физиол. журнал им. И.М. Сеченова. – 2014. – Т.100, № 8. - С. 944-952.

8. Якушева Е.Н. Гликопротеин-Р: структура, физиологическая роль и молекулярные механизмы модуляции функциональной активности / Е.Н. Якушева, И.В. Черных, А.В. Щулькин, Н.М. Попова // Успехи физиологических наук. – 2014. - Т. 45. - №4. - С. 90-99.

9. Якушева Е.Н. Структура, функции гликопротеина-Р и его значение для рациональной фармакотерапии / Е. Н. Якушева, А. В. Щулькин, Н. М. Попова, И. В. Черных, Д. С. Титов // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2014. – Т.12, №2. – С. 3-11.

10. Якушева Е.Н. Функциональная активность гликопротеина-Р при экспериментальных манипуляциях / Е.Н. Якушева, А.В. Щулькин, И.В. Черных, Д.С. Титов // Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. – 2014. - №2. – С. 75-78.

11. Якушева Е.Н. Характеристика гликопротеина-Р как белка – транспортера лекарственных средств /Е.Н. Якушева, И.В. Черных, А.С. Бирюкова // Российский медико-биологический вестник. – 2011. – N3. – с. 142-148

12. Yakusheva E.N. Influence of L-thyroxine on the P-glycoprotein function activity / E.N. Yakusheva, A.S. Byryukova, A.V. Shulkin // Proceedings of the 6th European Congress of Pharmacology «ENPAR 2012». - Granada, 2012. – P.119-121.

13. Biriukova A.S. The influence of L—thyroxine on the function activity of P-glycoprotein /A.V. Biriukova, A.V. Schulkin, E.N. Yakusheva. – 2012. – Book of Abstracts 19<sup>th</sup> International Student Congress of (bio)medical sciences. – P. 528
14. Якушева Е.Н., Бирюкова А.С., Щулькин А.В. Влияние низкой дозы L-тироксина на функциональную активность гликопротеина-Р // Сборник материалов конгресса «Человек и лекарство» . – 2012. – с. 603.
15. Якушева Е.Н., Бирюкова А.С., Щулькин А.В. Влияние тиамазола на функциональную активность гликопротеина-Р // Сборник материалов конгресса «Человек и лекарство» . – 2012. – с. 603.
16. Бирюкова А.С. Функциональная активность белка-транспортера гликопротеина Р при экспериментальном гипертиреозе / А.С. Бирюкова, А.В. Щулькин, Е.Н. Якушева // Материалы конференции «ПРОФИЛАКТИЧЕСКАЯ МЕДИЦИНА – 2011». - Спб., 2011. - С. 52-54.
17. Бирюкова А.С. Влияние экспериментального гипертиреоза на функциональную активность гликопротеина-Р / А.С. Бирюкова, Е.Н. Якушева, А.В. Щулькин/ АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ МЕДИЦИНСКОЙ БИОХИМИИ / СБОРНИК НАУЧНЫХ ТРУДОВ по материалам Всероссийской научно-практической конференции «Биохимические научные чтения памяти академика РАН Е.А. Строева». – Рязань, 2012. – С. 56-59.
18. Черных И.В. Влияние альфузозина на функциональную активность гликопротеина-Р в эксперименте / И.В. Черных, Е.Н. Якушева // Межрегион. сб. науч. тр., посвящ. 50-летию Рязанского регионального отделения Рос. о-ва урологов «Актуальные вопросы клинической урологии». – Рязань, 2013. – С.115 – 117.
19. Черных И.В. Влияние финастерида на функциональную активность гликопротеина-Р на фоне экспериментальной гипоксии / И.В. Черных, Е.Н. Якушева // Сб. материалов конгр. «XX юбилейный Национальный конгресс «Человек и лекарство»: тез. докл. – М., 2013. – С. 464 – 465.
20. Черных И.В. Функциональная активность гликопротеина-Р при курсовом назначении комбинации финастерида и альфузозина в эксперименте / И.В. Черных, М.В. Гацанова // Сб. материалов ежегодной науч.-практ. конф. молодых ученых «Актуальные вопросы современной медицины». – Рязань, 2013. – С.138 – 140.
21. Черных И.В. Изменение функциональной активности гликопротеина-Р на фоне курсового введения альфузозина с последующим гипоксическим воздействием / И.В. Черных // Межрегион. тематический сб. науч. тр., посвящ. 90-летию со дня рождения выдающегося общего патолога и патофизиолога академика Г.Н. Крыжановского и 180-летию со дня рождения основоположника российской научной клинической медицины С.П. Боткина «Актуальные проблемы клинической и экспериментальной патологии». – Рязань, 2012. – С.179 – 183.
22. Функциональная активность гликопротеина-Р при экспериментальном гипотиреозе / А.С. Бирюкова [и др.] // Укр. нар.-мед. Молод. Жур. – 2011. – №1. – с. 444.
23. Бирюкова А.С. Изменение функциональной активности



гликопротеина-р под действием тироксина в эксперименте / А.С. Бирюкова, А.В. Щулькин / Тезисы IV Международного Молодежного Медицинского Конгресса «Санкт-Петербургские научные чтения -2011». – 2011. – с. 365.

24. Котлярова А.А., Якушева Е.Н. Оценка изменения функциональной активности гликопротеина-Р на фоне комбинированного контрацептива / Экспериментальная и клиническая фармакология: научные чтения: Сб. тезисов. Всероссийской научной конференции, посвященной 90-летию со дня рождения профессора А.А.Никулина / Под ред. Е.Н.Якушевой. – Рязань: РИОРязГМУ, 2013. – С 88-92.

25. Якушева Е.Н., Бирюкова А.С., Щулькин А.В., Никифоров А.А. Функциональная активность гликопротеина-Р при экспериментальном гипотиреозе / Экспериментальная и клиническая фармакология: научные чтения: Сб. тезисов. Всероссийской научной конференции, посвященной 90-летию со дня рождения профессора А.А.Никулина / Под ред. Е.Н.Якушевой. – Рязань: РИОРязГМУ, 2013. – С 150-153.

26. Якушева Е.Н., Бирюкова А.С., Щулькин А.В., Никифоров А.А. Изменение функциональной активности гликопротеина-Р при гипертиреозе в эксперименте / Экспериментальная и клиническая фармакология: научные чтения: Сб. тезисов. Всероссийской научной конференции, посвященной 90-летию со дня рождения профессора А.А.Никулина / Под ред. Е.Н.Якушевой. – Рязань: РИОРязГМУ, 2013. – С 153-157.

27. Якушева Е.Н., Черных И.В. Функционирование гликопротеина-Р на фоне курсового назначения финастерида в гипоксических условиях / Экспериментальная и клиническая фармакология: научные чтения: Сб. тезисов. Всероссийской научной конференции, посвященной 90-летию со дня рождения профессора А.А.Никулина / Под ред. Е.Н.Якушевой. – Рязань: РИОРязГМУ, 2013. – С 157-163.

28. Якушева Е.Н., Щулькин А.В., Бирюкова А.С., Никифоров А.А. Функциональная активность гликопротеина-Р при дисфункции щитовидной железы / Материалы ежегодн. науч. конф., посвященной 70 –летию основания РязГМУ им. акад. И.П. Павлова / под ред. засл. работн. высш. школы РФ, проф В.А. Кирюшина – Рязань: РИО РязГМУ, 2013. – С 24-25.

29. Якушева Е.Н., Черных И.В. Финастерид как индуктор гликопротеина-Р / Е.Н. Якушева, И.В. Черных // Физиология, медицина, фармакология. Высокие технологии, теория , практика. Т.1: сборник статей Четвертой международной научно-практической конференции "Высокие технологии, фундаментальные и прикладные исследования в физиологии, медицине, фармакологии" 15-16 ноября 2012 г., Санкт-Петербург/ Россия/ под.ред. А.П.Кудинова, Б.В.Крылова.- СПб:Изд-во Политех.ун-та, 2012.- С.175-178.

30. Бирюкова А.С. Функциональная активность гликопротеина Р при экспериментальном гипотиреозе / А.С. Бирюкова, А.В. Щулькин // Материалы III международной ( X итоговой ) научно-практической конференции молодых ученых. – Челябинск, 2012. – С. 46-48.

31. Якушева Е.Н. Влияние тиамазола на функциональную активность гликопротеина-Р в эксперименте / Е.Н. Якушева, А.С. Бирюкова, А.В.

Щулькин // Материалы IV съезда фармакологов России «Инновации в современной фармакологии». – М.: Фолиум, 2012. – С. 207.

### **Гранты**

1. Субсидии за счет средств областного бюджета Рязанской области на выполнение работы «Функциональная активность гликопротеина-Р при дисфункции щитовидной железы»; 2012 год, 200 тыс. руб.

Руководитель: Якушева Е.Н.

Исполнитель: Щулькин А.В.

2. Субсидии за счет средств областного бюджета Рязанской области на выполнение работы «Разработка способа повышения безопасности фармакотерапии комбинированными оральными контрацептивами»; 2014 год, 265 тыс. руб.

Руководитель: Якушева Е.Н.

Исполнители: Щулькин А.В., Черных И.В.

3. Грант УМНИК (Фонд Бортника Фонда содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере) «Разработка способа прогнозирования эффективности и безопасности фармакотерапии»; 2013-2014, 200 тыс. руб. в год

Исполнитель: Черных И.В.

4. Нейропротекторная роль гликопротеина-Р, его экспрессия, функциональная активность и механизмы регуляции на фоне острой ишемии мозга, 2014 год, 400 тыс. руб. в год

Руководитель: Якушева Е.Н.

Исполнители: Щулькин А.В., Черных И.В., Титов Д.С.