

© Коллектив авторов, 2018
УДК 616:[615.214.31+615.213]

Карпова М.Н., Кузнецова Л.В., Клишина Н.Ю., Ветрилэ Л.А.

Влияние сочетанного применения цитиколина и антител к глутамату на развитие острых генерализованных судорог, вызванных пентилентетразолом у мышей

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии», 125315, г. Москва, Россия, ул. Балтийская, д. 8

Цель исследования. На 2 моделях острых генерализованных судорог (ОГС), вызванных конвульсантом пентилентетразолом (ПТЗ), изучить эффективность сочетанного применения ноотропа цитиколина — препарата с противосудорожным действием, нейрорегенеративной, нейропротекторной активностью и антител (АТ) к глутамату, обладающих противосудорожной активностью. **Методика.** Эксперименты выполнены на мышцах-самцах линии C57Bl/6 ($n = 87$) массой 22—28 г. Эффективность сочетанного применения цитиколина и АТ к глутамату изучали на двух моделях ОГС. Выполнено 2 серии экспериментов. В 1-й серии ОГС вызывали внутривенным введением 1% раствора ПТЗ со скоростью 0,01 мл/с. Для изучения эффективности сочетанного применения препаратов определяли минимальное противосудорожное действие цитиколина (Цераксон, «Nicomed Ferrer Internacional, S.A.») и АТ к глутамату при их внутрибрюшинном введении. С этой целью цитиколин вводили в дозах 500 и 300 мг/кг за 1 ч до введения ПТЗ, АТ к глутамату — в дозах 5 и 2,5 мг/кг за 1 ч 30 мин до введения ПТЗ. АТ к глутамату получали путем гипериммунизации кроликов соответствующим конъюгированным антигеном. Во 2-й серии ОГС вызывали подкожным введением ПТЗ в дозе 85 мг/кг. Для изучения эффективности сочетанного действия изучаемых препаратов последние вводили в минимально действующих дозах, установленных в 1-й серии экспериментов. Контролем во всех сериях опытов служили животные, которым вводили в аналогичных условиях и в том же объеме физиологический раствор. **Результаты.** Показано, что сочетанное применение цитиколина и АТ к глутамату в минимально действующих дозах (300 и 2,5 мг/кг соответственно) при моделировании ОГС не вызывало повышения судорожной активности мозга и усиления противосудорожных свойств препаратов. **Заключение.** Сочетанное применение цитиколина и АТ к глутамату в минимально действующих дозах не вызывало повышения судорожной активности мозга, что свидетельствует о безопасности совместного применения препаратов. Проведенное исследование может служить также экспериментальным обоснованием возможности использования сочетанного применения данных препаратов при судорогах с целью замедления прогрессирования нейродегенеративных процессов и благоприятного влияния на когнитивные функции.

Ключевые слова: эпилепсия; судороги; цитиколин; антитела к глутамату; ноотропы.

Для цитирования: Карпова М.Н., Кузнецова Л.В., Клишина Н.Ю., Ветрилэ Л.А. Влияние сочетанного применения цитиколина и антител к глутамату на развитие острых генерализованных судорог, вызванных пентилентетразолом у мышей. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2018; 62(2): 24—29.

DOI: 10.25557/0031-2991.2018.02.24-29

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для корреспонденции: Карпова М.Н., доктор биол. наук, гл. науч. сотр. лаб. фундаментальных и прикладных проблем боли ФГБНУ НИИОПП, e-mail: karpovamn@gmail.com

Поступила 17.12.2017

Karpova M.N., Kuznetsova L.V., Klishina N.Yu., Vetrile L.A.

Effect of combined citicoline and glutamate antibodies on acute, generalized convulsions induced by pentylentetrazole in mice

Institute of General Pathology and Pathophysiology, Baltiyskaya Str. 8, Moscow 125315, Russia

Aim. To study the effectivity of a combination of citicoline, a nootropic substance with neuroregenerative, neuroprotective, and anticonvulsant actions, and glutamate antibodies (AB) with an anticonvulsant action in two models of acute generalized convulsions (AGC) caused by the convulsant pentylentetrazole (PTZ). **Methods.** Experiments were conducted on C57Bl/6 mice ($n = 87$) weighing 22—28 g. Effects of combined citicoline and glutamate AB were studied on two models of AGC. In the first series of experiments, AGC was induced by intravenous infusion of a 1% PTZ solution at 0.01 ml/sec. In the second series, AGC was induced by a subcutaneous injection of PTZ 85 mg/kg. To evaluate effi-

cacy of the drug combination minimum intraperitoneal anticonvulsant doses of citicoline (Tserakson, Nicomed Ferrer Internacional, S.A.) and glutamate AB were determined. To this purpose, citicoline was administered at 500 and 300 mg/kg 1 h prior to PTZ, and glutamate AB was administered at 5 and 2.5 mg/kg 90 min prior to PTZ. Glutamate AB was obtained by hyperimmunization of rabbits with a respective conjugated antigen. In the second series of experiments, AGC was induced by a subcutaneous injection of PTZ 85 mg/kg. To evaluate the effect of the drug combination, the drugs were administered at the minimum effective doses determined in the first series of experiment. Control animals were injected with the same volume of saline in the same experimental conditions. **Results.** The combination of citicoline and glutamate AB used at minimum effective doses of 300 and 2.5 mg/kg, respectively, did not increase the seizure activity in the brain and enhanced anticonvulsant properties of the drugs in two models of AGC. **Conclusion.** The combination of citicoline and glutamate AT at minimum effective doses did not increase the convulsive activity in the brain, which supported safety of the drug combination. Besides, this study can serve as an experimental justification for using the drug combination in convulsions to favorably influence cognitive functions and slow progression of neurodegenerative processes.

Keywords: epilepsy; convulsions, citicoline; glutamate antibodies; nootropics.

For citation: Karpova M.N., Kuznetsova L.V., Klishina N.Yu., Vetrile L.A. The influence of citicoline and antibodies to glutamate in their joint application on acute generalized convulsions caused by pentiltenethazole in mice. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya. (Pathological Physiology and Experimental Therapy, Russian Journal)*. 2018; 62 (2): 24—29. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2018.02.24-29

For correspondence: Karpova M.N., Doctor of Biological Sciences, Chief Researcher, Laboratory of fundamental and applied problems of pain FSBSI «Institute of General Pathology and Pathophysiology», e-mail: karpovamn@gmail.com

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Information about authors:

Kuznetsova L.V., <http://orcid.org/0000-0002-0691-3690>

Karpova M.N., <http://orcid.org/0000-0002-4338-5567>

Klishina N.Yu., <http://orcid.org/0000-0002-1348-1857>

Received 17.12.2017

Введение

Отражением современных тенденций в эпилептологии является разработка новых подходов к лечению больных эпилепсией, позволяющих достичь более выраженного терапевтического эффекта, снижения дозы применяемых средств и снижение степени риска развития побочных эффектов. Используемые для купирования повышенной судорожной активности мозга антиэпилептические лекарственные средства вызывают ряд побочных эффектов, к числу которых можно отнести нарушение основных когнитивных функций (внимания, памяти, восприятия и др.) [1—3], и превентивных защитных свойств в отношении развития нейродегенеративных процессов. Проблема предотвращения повреждений головного мозга при судорожном синдроме остается нерешенной. Одним из направлений терапии указанных нарушений является поиск и изучение механизма действия новых и уже имеющихся ноотропных лекарственных средств, обладающих поликомпонентным спектром фармакологических эффектов и многофакторным механизмом действия [4—8]. Ноотроп цитиколин широко применяется в лечении когнитивных, чувствительных, двигательных неврологических нарушений дегенеративной и сосудистой этиологии. Ранее на модели ОГС

нами было показано, что цитиколин оказывает противосудорожное действие и его сочетанное введение с антиэпилептическими препаратами — вальпроатом, а также с диазепамом в минимально действующих дозах, усиливает противосудорожные свойства обоих препаратов [5, 6]. Результаты этих исследований были защищены патентами. Противосудорожный эффект цитиколина связан с его нейропротективным и нейрогенеративным действием [9—14]. Экзогенно введенный цитиколин активирует механизмы защиты от действия повреждающих факторов, восстанавливая поврежденные цитоплазматические и митохондриальные мембраны нейронов, что способствует улучшению функционирования таких мембранных структур, как ионные насосы и рецепторы, без регуляции которых невозможно нормальное проведение нервных импульсов. Цитиколин предотвращает гибель клеток путём ингибирования механизмов включения апоптоза и подавления экспрессии проапоптотических белков, снижения интенсивности выброса возбуждающего нейротрансмиттера глутамата, что препятствует избыточному образованию свободных радикалов, сохранению метаболизма мозга и др.

Согласно современным представлениям об эпилептогенезе, иммунным процессам отводится особая

роль в дебюте заболевания, стадии его доклинического и клинического течения [15]. Ранее нами было показано, что АТ к глутамату при активной иммунизации и их системном (внутрибрюшинном и интраназальном) введении на разных моделях эпилептической активности оказывают выраженное противосудорожное действие [16—21].

Цель исследования — изучение эффективности сочетанного применения ноотропа цитиколина — препарата с противосудорожным действием, нейрорегенеративной, нейропротекторной активностью и антител (АТ) к глутамату, обладающих противосудорожной активностью на развитие острых генерализованных судорог (ОГС), вызванных конвульсантом пентилентетразолом (ПТЗ).

Методика

Эксперименты выполнены на мышах-самцах линии С57Bl/6 ($n = 87$) массой 22—28 г. Животных содержали в стандартных условиях вивария при свободном доступе к воде и пище. Все процедуры и эксперименты на животных проводили в соответствии с «Правилами лабораторной практики в Российской Федерации», утвержденными приказом Минздрава РФ № 267 от 19.06.2003 г.

Эффективность сочетанного применения цитиколина и АТ к глутамату изучали на 2 моделях ОГС. Проведено 2 серии экспериментов.

В 1-й серии опытов ОГС вызывали внутривенным введением 1% раствора ПТЗ со скоростью 0,01 мл/с. Для изучения эффективности совместного применения препаратов определяли минимальное противосудорожное действие цитиколина (Цераксон, «Nicomed Ferrer Internacional, S.A.») и АТ к глутамату при их внутрибрюшинном введении. АТ к глутамату получали путем гипериммунизации кроликов соответствующим конъюгированным антигеном [18]. С этой целью цитиколин вводили в дозах 500 и 300 мг/кг за 1 ч до ПТЗ, а АТ к глутамату — в дозах 5 и 2,5 мг/кг за 1 ч 30 мин до введения ПТЗ. Определяли пороги клонических судорог и тонической фазы судорог с летальным исходом. Пороговую дозу ПТЗ, необходимую для наступления указанных судорог, вычисляли для каждого животного в мг/кг.

Во 2-й серии опытов ОГС вызывали подкожным введением ПТЗ в дозе 85 мг/кг. Для изучения эффективности сочетанного применения препаратов, последние вводили в минимально действующих дозах, установленных в 1-й серии. На протяжении 30 мин визуально определяли латентные периоды первых судорожных проявлений, клонической и тонической фаз генерализованной судорожной реакции, длительность

этих фаз, тяжесть судорожной реакции, продолжительность жизни и процент летальных исходов. Тяжесть судорожной реакции оценивали в баллах: 1 — миоклонические вздрагивания; 2 — клонические судороги передних конечностей; 3 — повторные клонические судороги; 4 — тонико-клонические судороги с падением животного на бок; 5 — повторные тонико-клонические судороги и/или гибель животного. Контролем во всех сериях опытов служили животные, которым вводили физиологический раствор том же объеме и в аналогичных условиях опыта.

Статистическую обработку данных осуществляли по алгоритмам программы «IBM SPSS Statistic 20». Проводили предварительную проверку предположения о нормальном характере распределения эмпирических данных в каждой экспериментальной группе по тестам Колмогорова—Смирнова. Оценку значимости различий рассматриваемых выборок проводили по t -критерию Стьюдента. Частоту встречаемости признака оценивали с помощью точного метода Фишера. Для всех количественных признаков в сравниваемых группах производилась оценка среднеарифметических и стандартных ошибок среднего. Статистически значимыми считали различия между группами при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

1 серия. Дозы ПТЗ, необходимые для появления клонических судорог и тонической фазы судорог с летальным исходом у контрольных животных с введением физиологического раствора представлены в табл. 1.

1. Эффекты цитиколина

Введение цитиколина в дозе 500 мг/кг вызывало повышение на 27,50% судорожного порога, необходимого для появления клонических судорог, и на 25% — для развития тонической фазы судорог с летальным исходом по сравнению с группой контрольных животных с введением физиологического раствора, что свидетельствует противосудорожном действии препарата (табл. 1). Введение цитиколина в дозе 300 мг/кг вызывало менее значительное противосудорожное действие препарата, которое выражалось только в повышении на 22,40% порога, необходимого для развития тонической фазы судорог с летальным исходом. Порог клонической фазы судорог не отличался от такового по сравнению с контрольными животными с введением физиологического раствора.

Таким образом, наименее выраженный противосудорожный эффект цитиколина наблюдали в дозе 300 мг/кг, которую и применяли в наших дальнейших исследованиях.

2. Эффекты АТ к глутамату

Введение АТ к глутамату в дозе 5 мг/кг вызывало повышение на 43,21% судорожного порога, необходимого для появления клонических судорог, и на 45,58% — для развития тонической фазы судорог с летальным исходом по сравнению с группой контрольных животных с введением физиологического раствора, что свидетельствует противосудорожном действии препарата (табл. 1). Введение АТ к глутамату в дозе 2,5 мг/кг вызывало менее значительное противосудорожное действие препарата, которое выражалось только в повышении на 10,89% порога, необходимого для развития клонических судорог. Порог тонической фазы судорог с летальным исходом не отличался от такового по сравнению с контрольными животными с введением физиологического раствора.

3. Эффекты сочетанного применения АТ к глутамату и цитиколина в минимально действующих дозах

Сочетанное применение цитиколина и АТ к глутамату в минимально действующих дозах — 300 и 2,5 мг/кг соответственно — приводило к повышению судорожного порога, необходимого для появления клонических судорог на 21,06% и не влияло на тоническую фазу судорог. Таким образом, сочетанное применение препаратов не вызывало повышения судорожной активности мозга.

2 серия. Во 2-й серии для изучения эффективности сочетанного применения цитиколина и АТ к глутамату использовали минимально действующие дозы, подобранные в 1-й серии экспериментов.

У контрольных животных подкожное введение ПТЗ приводило к развитию генерализованной эпи-

Таблица 1

Влияние совместного применения цитиколина и АТ к глутамату на острые генерализованные судороги, вызванные внутривенным введением ПТЗ (M ± m)

№ п/п	Группа и число (n) животных	Доза ПТЗ, вызывающая			
		клонические судороги		тонические судороги	
		мг/кг	%	мг/кг	%
1	Контроль, физ. р-р (n = 11)	26,73 ± 0,69	100,00 ± 2,58	48,88 ± 1,96	100,00 ± 4,01
2	Цитиколин 500 мг/кг (n = 10)	34,08 ± 0,57 P ₁₋₂ < 0,001 P ₂₋₄ = 0,006 P ₂₋₅ = 0,004	127,50 ± 2,13	61,10 ± 1,97 P ₁₋₂ < 0,001 P ₂₋₆ < 0,001	125,00 ± 4,03
3	Цитиколин 300 мг/кг (n = 10)	28,55 ± 1,25	106,91 ± 4,68	59,83 ± 4,57 P ₁₋₃ = 0,03	122,40 ± 9,35
4	АТ к глутамату 5 мг/кг (n = 14)	38,28 ± 1,08 P ₁₋₄ < 0,001 P ₄₋₅ < 0,001	143,21 ± 4,04	71,16 ± 3,65 P ₁₋₄ < 0,001 P ₄₋₆ < 0,001	145,58 ± 7,47
5	АТ к глутамату 2,5 мг/кг (n = 13)	29,64 ± 1,06 P ₁₋₅ = 0,003	110,89 ± 3,96	52,25 ± 1,93	106,89 ± 3,95
6	Цитиколин 300 мг/кг + АТ к глутамату 2,5 мг/кг (n = 9)	32,36 ± 1,28 P ₁₋₆ = 0,003 P ₃₋₆ = 0,05	121,06 ± 4,79	53,50 ± 1,95	97,18 ± 3,99

Таблица 2

Влияние совместного применения цитиколина и АТ к глутамату на острые генерализованные судороги, вызванные подкожным введением ПТЗ (M ± m)

Группа и число (n) животных	ЛП первых судорожных проявлений, с	Клонические судороги		Тонические судороги	
		ЛП 2, с	Длительность, с	ЛП 3, с	Длительность, с
Контроль, n = 12	171,67 ± 11,16	336,67 ± 48,53	26,14 ± 5,76	1191,00 ± 63,69	36,00 ± 5,20
Цитиколин 300 мг/кг + АТ к глутамату 2,5 мг/кг, n = 12	202,83 ± 21,77	395,5 ± 50,18	18,44 ± 3,20	1597,00 ± 105,68 p < 0,01	26,20 ± 6,72

Примечание. ЛП 2 — латентный период появления клонических судорог; ЛП 3 — латентный период появления тонических судорог.

лептической активности: через 160—180 с появлялись первые судорожные проявления в виде вздрагивания головы или отдельных мышц туловища, которые через 300—370 с переходили в клонические судороги (табл. 2). Завершались судороги тонико-клоническим припадком с падением животного на бок и фазой постприступной депрессии. Тяжесть судорог у животных составила 5 баллов, а летальность — 100%.

Как следует из табл. 2, совместное применение цитиколина и АТ к глутамату в минимально действующих дозах — 300 и 2,5 мг/кг соответственно, на модели ОГС, вызванных подкожным введением ПТЗ у мышей C57Bl/6, приводило к увеличению латентного периода появления тонической фазы судорог с летальным исходом и не вызывало повышения судорожной активности мозга.

Таким образом, в результате исследования установлено, что совместное применение цитиколина, обладающего нейрорегенеративной и нейропротекторной активностью, а также противосудорожным действием, и АТ к глутамату, обладающих противосудорожной активностью, в минимально действующих дозах на двух моделях ОГС не вызывало повышения судорожной активности мозга, что свидетельствует о безопасности сочетанного применения препаратов. Кроме того, проведенное исследование может служить экспериментальным обоснованием сочетанного применения препаратов при судорогах с целью благоприятного влияния на когнитивные функции и замедления прогрессирования нейродегенеративных процессов.

References

1. Fritz N., Glogau S., Hoffmann J. et al. Efficacy and cognitive side effects of tiagabine and topiramate in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2005; 6(3): 373-81.
2. Meador K.J., Loring D.W., Moore E.E. et al. Comparative cognitive effects of phenobarbital, phenytoin, and valproate in healthy adults. *Neurology.* 1995; 45(8): 1494-9.
3. Sung-Pa P., Soon-Hak K. Cognitive Effects of Antiepileptic Drugs. *J. Clin. Neurol.* 2008; 4: 99-106.
4. Karpova M.N., Kuznecova L.V., Zin'kovskij K.A., Klishina N.Ju. Increase of the seizure threshold in C57BL/6 mice after citicoline administration. *Bulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny.* 2014; 158(9): 296-8. (in Russian)
5. Karpova M.N., Zin'kovskij K.A., Kuznecova L.V., Klishina N.Ju. Anticonvulsant effects of combined treatment with citicoline and valproate on the model of acute generalized convulsions induced by pentylenetetrazole in wistar rats. *Bulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny.* 2015; 160(10): 425-8. (in Russian)
6. Kuznecova L.V., Karpova M.N., Zin'kovskij K.A., Klishina N.Ju. Anticonvulsant effects of combined treatment with citicoline and diazepam at their combined application on model of the acute generalized convulsions induced by

pentylenetetrazole in Wistar rats. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimentalnaya terapiya.* 2016; 60(4): 20-3. (in Russian)

7. Kuznecova L.V., Karpova M.N., Zin'kovskij K.A., Klishina N.Ju. Effect of citicoline on the development of chronic epileptization of the brain (pentylenetetrazole kindling) and acute seizures reaction of kindled mice C57Bl/6J. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental'naya terapiya.* 2014; 58(3): 4-8. (in Russian)

8. Kravchenko E.V., Ponteleeva I.V., Trofimov S.S. et al. The original nootropic and neuroprotective drug noopept potentiates the anticonvulsant activity of valproate in mice. *Eksper. i klin. farmakol.* 2009; 72(6): 15-7. (in Russian)

9. Adibhatla R.M., Hatcher J.F. Citicoline decreases phospholipase A2 stimulation and hydroxyl radical generation in transient cerebral ischemia. *J. Neurosci. Res.* 2003; 73(3): 308-15.

10. Alvarez-Sabin J., Roman G.C. The Role of Citicoline in Neuroprotection and Neurorepair in Ischemic Stroke. *Brain Sci.* 2013; 3(3): 1395-414.

11. Hurtado O., Lizasoain I., Moro M.A. Neuroprotection and recovery: recent data at the bench on citicoline. *Stroke.* 2011; 42(Suppl. 1): 33-5.

12. Hurtado O., Moro M.A., Cardenas A. et al. Neuroprotection afforded by prior citicoline administration in experimental brain ischemia: effects on glutamate transport. *Neurobiol. Dis.* 2005; 18(2): 336-45.

13. Saver J.L. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair. *Rev. Neurol. Dis.* 2008; 5(4): 167-77.

14. Secades J.J. Probably role of citicoline in stroke rehabilitation: review of literature. *Rev. Neurol.* 2012; 54(3): 173-9.

15. Kuznecova L.V., Vetrilje L.A., Karpova M.N. Neuroimmunological aspects of the pathogenesis of epilepsy. *Uspehi fiziologicheskikh nauk.* 2014; 45(3): 3-22. (in Russian)

16. Evseev V.A., Karpova M.N., Vetrilje L.A., Klishina N.Ju., Kuznecova L.V., Trekova N.A. Antibodies to glutamate in systemic administration increase the thresholds of convulsive reaction to pentylenetetrazole. *Bulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny.* 2005; 140(9): 276-8. (in Russian)

17. Karpova M.N., Vetrilje L.A., Klishina N.Ju., Trekova N.A., Kuznecova L.V., Evseev V.A. Elevation of corazol-induced seizure threshold after active immunization of mice of various genetic strains with glutamate-bovine serum albumin conjugate. *Bulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny.* 2003; 136 (9): 287-9. (in Russian)

18. Karpova M.N., Vetrilje L.A., Kuznecova L.V., Klishina N.Ju. Increasing the thresholds of convulsive reaction after active immunization glutamate-BSA conjugates in mice and at systemic administration of antibodies to glutamate. *Patogenez.* 2011; 9(1): 21-6. (in Russian)

19. Karpova M.N., Vetrilje L.A., Kuznecova L.V., Klishina N.Ju., Trekova N.A. Effect of systemic treatment with antibodies against glutamate on the seizure response of C57Bl/6 mice after pentylenetetrazole kindling. *Bulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny.* 2007; 143(6): 611-3. (in Russian)

20. Karpova M.N., Kuznecova L.V., Vetrilje L.A., Klishina N.Ju. Elevation of seizure threshold after intranasal administration of anti-glutamate antibodies to C57Bl/6 mice. *Bulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny.* 2013; 155(3): 282-5. (in Russian)

21. Kuznecova L.V., Karpova M.N., Vetrilje L.A., Klishina N.Ju. Effects of antibodies to glutamate on focal penicillin-induced epileptic activity. *Bulleten eksperimentalnoy biologii i meditsiny.* 2013; 155(5): 555-8.

Сведения об авторах:

Карпова М.Н., доктор биол. наук, гл. науч. сотр. лаб. фундаментальных и прикладных проблем боли ФГБНУ НИИОПП

Кузнецова Лада Владимировна, канд. биол. наук, ст. науч. сотр. лаб. фундаментальных и прикладных проблем боли ФГБНУ НИИОПП

Клишина Наталья Юрьевна, науч. сотр. лаб. фундаментальных и прикладных проблем боли ФГБНУ НИИОПП

Ветрилэ Люция Александровна, канд. мед. наук, вед. науч. сотр. лаб. общей и перинатальной нейроиммунопатологии ФГБНУ НИИОПП