

Оригинальное исследование
УДК 615.275.3: 615.276: 615.324: 615.357: 615.375: 571.27.

КОМПЛЕКСНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ СИГНАЛЬНЫХ ПУТЕЙ ЧЕРЕЗ СОЧЕТАНИЕ ИНГИБИТОРОВ ЯНУС-КИНАЗ, ЭРИТРОПОЭТИНА И МЕЛЛИТТИНА

И.А. Волчек^{1,2}, А.С. Теряев²

¹ Медицинский институт непрерывного образования ФГБОУ ВО «РОСБИОТЕХ». Москва, Россия

² Научно-исследовательский центр иммунологии и аллергологии. Москва, Россия

АННОТАЦИЯ

Введение. Необходимым направлением современной фармацевтической науки является регуляция внутриклеточных сигнальных путей. Применяемые в настоящее время ингибиторы протеинкиназ, в основном созданные на основе гетероциклических соединений, наряду с высокой эффективностью дают ряд серьезных осложнений. Это диктует необходимость поиска вариантов снижения дозы данных соединений с сохранением их лечебного эффекта. Одним из путей решения данной проблемы является создание фармацевтических композиций с использованием веществ с синергическим действием.

Цель работы. Оценка эффективности фармацевтических композиций биологически активных субстанций и ингибиторов янус-киназ, улучшающих биодоступность и/или обладающих функциональным синергизмом.

Материалы и методы. Исследование эффективности применения композиций, содержащих ингибиторы янус-киназ, — руксолитиниб и барицитиниб проводили в культуре клеток человека *in vitro*. В качестве синергических субстанций тестировали известные иммуномодуляторы эритропоэтин и меллиттин. Исследовали спонтанный и митоген индуцированный синтез GM-CSF, IFN γ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , а также янус-киназы 1 (Janus kinase 1, далее JAK1) моноклеарными клетками периферической крови здоровых доноров.

Результаты. Установлено, что использованные ингибиторы янус-киназ барицитиниб и руксолитиниб выражено подавляли синтез цитокинов и JAK1-киназы моноклеарными клетками. При этом добавление фармацевтической композиции в обоих случаях достоверно повышало эффект препаратов и резко ингибировало синтез JAK1-киназы. Действие эритропоэтина и меллиттина было неспецифическим для разных ингибиторов протеинкиназ.

Выводы. Сочетание ингибиторов янус-киназ, эритропоэтина и/или меллиттина открывает направление для создания новых фармацевтических композиций и дает возможность получать значительный эффект от использования ингибиторов протеинкиназ в более низких дозах, что позволяет избегать и нивелировать многие нежелательные побочные эффекты.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: янус-киназы, протеинкиназы, цитокины, эритропоэтин, меллиттин, фармацевтические композиции

КОРРЕСПОНДЕНЦИЯ: Волчек Игорь Анатольевич, e-mail: igor.volchek@gmail.com

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Волчек И. А., Теряев А. С. Комплексная регуляция внутриклеточных сигнальных путей через сочетание ингибиторов янус-киназ, эритропоэтина и меллиттина // Вестник Медицинского института непрерывного образования. — 2024. — Т. 4, № 1. — С. 35–40. — DOI 10.36107/2782-1714_2024-4-1-35–40.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ: Научно-исследовательский центр иммунологии и аллергологии, целевое финансирование.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

COMPLEX REGULATION OF INTRACELLULAR SIGNALING PATHWAYS THROUGH A COMBINATION OF JANUS KINASE INHIBITORS, ERYTHROPOIETINS AND MELLITTINS

I.A. Volchek^{1,2}, A.S. Teryaev²

¹ Medical Institute of Continuing Education of the Russian Biotechnological University (ROSBIOTECH)". Moscow, Russia

² Research Center for Immunology and Allergology, Moscow, Russia

ABSTRACT

Background. Necessary direction of modern pharmaceutical science is the regulation of intracellular signaling pathways. Currently used protein kinase inhibitors, mainly based on heterocyclic compounds, along with their high efficiency, cause a number of serious complications. Therefore, there is a need to find options for reducing the dose of these compounds while maintaining their therapeutic effect. One way to solve this problem is to create pharmaceutical compositions using substances with a synergistic effect. A necessary direction of modern pharmaceutical science is the regulation of intracellular signaling pathways. Currently used protein kinase inhibitors, mainly created on the basis of heterocyclic compounds, along with their high efficiency, cause a number of serious complications. This dictates the need to find options for reducing the dose of these compounds while maintaining their therapeutic effect. One way to solve this problem is to create pharmaceutical compositions using substances with a synergistic effect.

Purpose. Evaluation of the effectiveness of pharmaceutical compositions of biologically active substances and Janus kinase inhibitors that improve bioavailability and/or have functional synergism.

Materials and methods. The efficacy of compositions containing the Janus kinase inhibitors ruxolitinib and baricitinib was investigated in human cell cultures in vitro. Spontaneous and mitogen-induced synthesis of GM-CSF, IFN γ , IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF α , and JAK1 by peripheral blood mononuclear cells of healthy donors was studied.

Results. It was found that the Janus kinase inhibitors Baricitinib and Ruxolitinib significantly suppressed the synthesis of cytokines and JAK1 kinase by mononuclear cells. Moreover, in both cases, the addition of a pharmaceutical composition significantly increased the effect of the drugs and strongly inhibited the synthesis of JAK1 kinase.. The effects of erythropoietin and mellittin were nonspecific for different protein kinase inhibitors.

Conclusions. The combination of Janus kinase inhibitors, erythropoietin and/or mellittin opens up the possibility of creating new pharmaceutical compositions and makes it possible to obtain a significant effect from the use of protein kinase inhibitors in lower doses, thus avoiding and neutralising many undesirable side effects.

KEYWORDS: JJanus kinases, protein kinases, cytokines, erythropoietin, mellittin, pharmaceutical compositions

CORRESPONDENCE: Igor A. Volchek, e-mail: igor.volchek@gmail.com

FOR CITATIONS: Volchek I.A., Teryaev A.S. Complex regulation of intracellular signaling pathways through a combination of Janus kinase inhibitors, erythropoietin and mellittin // Bulletin of the Medical Institute of Continuing Education. — 2024. — T. 4, № 1. — С. 35–40. — DOI 10.36107/2782-1714_2024-4-1-35-40.

FUNDING SOURCE: Research Center for Immunology and Allergology, targeted funding.

DECLARATION OF COMPETING INTEREST: The authors declare no apparent or potential conflicts of interest related to the publication of this article.

ВВЕДЕНИЕ

Важнейшим направлением современной фармакотерапии является регуляция внутриклеточных сигнальных путей. Одним из способов такой регуляции можно назвать использование ингибиторов протеинкиназ, в качестве которых используются гетероциклические соединения [1]. Чаще всего это: пирролопиридины, диазаинданы (азаиндолы) [2], имидазопиридины [3, 4], пирролопиримидины [5] и/или их производные [6].

Однако данные вещества наряду с высокой эффективностью обладают рядом серьезных побочных эффектов (повышение опасности инфекционных осложнений и онкологии, нарушение гемопоэза и др.) [7, 8].

Это ставит вопрос об исследовании возможности использования более низких доз препаратов путем создания фармацевтических композиций с веществами синергического действия.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью работы явилось исследование «Оценка эффекта ингибиторов янус-киназ при комплексном использовании с биологически активными субстанциями, улучшающими биодоступность и/или обладающих функциональным синергизмом».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование эффективности применения композиций содержащих ингибиторы янус-киназ руксолитиниб и барицитиниб проводили в культуре клеток человека *in vitro*. В качестве синергических субстанций тестировали известные иммуномодуляторы эритропоэтин и меллиттин.

Фракция мононуклеарных клеток из периферической крови (МПК) трех здоровых доноров получена путем выделения на градиенте плотности фиколла (Панэко, Россия) с $\rho=1,077$ по стандартной методике, с 2-кратной отмывкой от фиколла. После второй отмывки осадок клеток каждого донора был ресуспендирован в 1 мл среды RPMI-1640 (Панэко, Россия) с 10% эмбриональной бычьей сыворотки (Biosera, Франция) и антибиотиками — пенициллином 50 Ед и стрептомицином 50 мкг (далее — полная среда). Выделенные клетки разводили полной средой до концентрации 2×10^6 в 1 мл и вносили по 200×10^5 в лунки 96-луночного планшета (Nunc, Дания). В качестве индуктора экспрессии янус-киназ и продукции цитокинов использовали фитогемагглютинин (ФГА) в конечной концентрации 10 мкг/мл полной среды. В эксперименте использовали барицитиниб (1 мкг/мл), руксолитиниб (1 мкг/мл), эритропоэтин (0,4 МЕ/мл), меллиттин (0,1 мкг/мл). Препараты вносили в соответствующие лунки планшета по 10 мкл. Конечный объем среды во всех лунках — 250 мкл. Планшет инкубировали в условиях влажной атмосферы с 5% CO_2 при 37°C 48 часов. После культивирования планшеты

с клетками центрифугировали и в супернатанте определяли концентрацию фактора некроза опухолей альфа (TNF α), гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (GM-CSF), интерферона гамма (IFN γ), интерлейкина 2 (IL-2), интерлейкина 4 (IL-4), интерлейкина 6 (IL-6), интерлейкинов 8 и 10 (IL-8, IL-10). Анализ проведен методом цитометрических бус Bio-Plex Pro™ Human Cytokine Grp I Panel 8-plex (Bio-RAD) по протоколу производителя. Алгоритм анализа приведен на рис. 1.

Для более конкретного определения механизмов действия предлагаемой фармацевтической композиции провели оценку ее влияния на синтез янус-киназы. Исследование проведено с использованием человеческих донорских мононуклеарных клеток. Выделение и культивирование клеток проводили по методике, приведенной выше. В часть образцов культивируемых клеток добавляли барицитиниб, руксолитиниб, барицитиниб+эритропоэтин+меллиттин, руксолитиниб+эритропоэтин+меллиттин. В эксперименте использовали барицитиниб (1 мкг/мл), руксолитиниб (1 мкг/мл), эритропоэтин (0,4 МЕ/мл), меллиттин (0,1 мкг/мл). Препараты вносили в соответствующие лунки планшета по 10 мкл. Конечный объем среды во всех лунках — 250 мкл. Часть образцов являлась общим контролем, а также контролем построения калибровочной кривой. По окончании культивирования для определения экспрессии JAK1-киназы произвели лизис клеток по протоколу производителя набора. Для исследования использовали

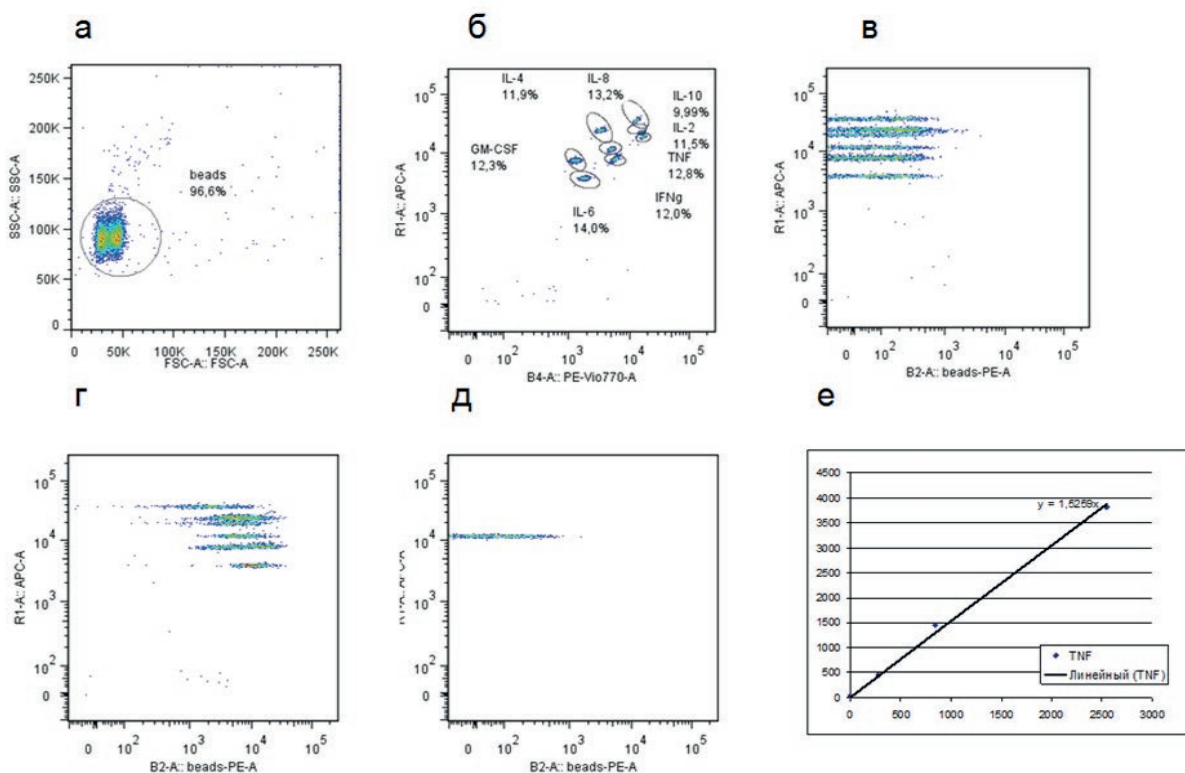


Рис. 1. Магнитные бусы с иммобилизованными антителами к цитокинам (а) включают 8 групп с антителами к ИЛ-2, 4, 6, 8, 10, интерферону гамма, фактору некроза опухоли альфа, гранулоцитарно-макрофагальному фактору роста (б). Движение бус в контроле (в) и в присутствии цитокинов (г). Анализ индивидуальных цитокинов (д). Титровочная кривая для определения концентрации цитокинов (е)

супернатанты из лунок в объеме 100 мкл. Исследование концентрации JAK1 в супернатантах проводили методом ИФА на наборе CloneCloud (США-Китай) в строгом соответствии с инструкцией к набору. Детекцию результатов и расчеты проводили на планшетном ридере Multiskan FC при $\lambda=450$ нм, под управлением ПО SkanIt 3.1.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Результаты исследований представлены в таблицах 1–12. Количество цитокинов выражено в пг/мл. Данные относительно интерлейкинов 8 и 10 (IL-8, IL-10) оказались недостоверными и далее не приводятся.

Данные по использованию композиций, содержащих, в том числе, руксолитиниб, представлены в табл. 1–6.

Условные обозначения: Р — руксолитиниб; Р+Э — руксолитиниб+эритропоэтин; Р+М — руксолитиниб+меллиттин; Р+Э+М — руксолитиниб+эритропоэтин+меллиттин.

Таблица 1. Влияние композиции, содержащей руксолитиниб, на уровень TNF α

контроль	Р (контроль 2)	Р+Э	Р+М	Р+Э+М
225,7 $\pm$ 12	114,3 $\pm$ 10	76,5 $\pm$ 9,4*	87,4 $\pm$ 6,7*	54,3 $\pm$ 7,7*

* - статистически достоверно ($P \leq 0,01$) по сравнению с Р (контроль 2)

Таблица 2. Влияние композиции, содержащей руксолитиниб, на уровень GM-CSF

контроль	Р (контроль 2)	Р+Э	Р+М	Р+Э+М
125,3 $\pm$ 14,2	64,3 $\pm$ 10,1*	45,3 $\pm$ 5,4*	56,4 $\pm$ 10,4	38,5 $\pm$ 7,8*

* - статистически достоверно ($P \leq 0,01$) по сравнению с Р (контроль 2)

Таблица 3. Влияние композиции, содержащей руксолитиниб, на уровень IFN γ

контроль	Р (контроль 2)	Р+Э	Р+М	Р+Э+М
57,3 $\pm$ 12,4	35,5 $\pm$ 7,5	26,4 $\pm$ 6,4	34,2 $\pm$ 10,1	17,2 $\pm$ 7,7*

* - статистически достоверно ($P \leq 0,01$) по сравнению с Р (контроль 2)

Таблица 4. Влияние композиции, содержащей руксолитиниб, на уровень IL-2

контроль	Р (контроль 2)	Р+Э	Р+М	Р+Э+М
78,4 $\pm$ 13,2	43,3 $\pm$ 2,2	32,1 $\pm$ 3,7*	45,6 $\pm$ 4,9	27,7 $\pm$ 5,7*

* - статистически достоверно ($P \leq 0,01$) по сравнению с Р (контроль 2)

Таблица 5. Влияние композиции, содержащей руксолитиниб, на уровень IL-4

контроль	Р (контроль 2)	Р+Э	Р+М	Р+Э+М
45,0 $\pm$ 6,4	34,3 $\pm$ 6,6	28,2 $\pm$ 2,5*	37,8 $\pm$ 10,2	26,4 $\pm$ 2,9*

* - статистически достоверно ($P \leq 0,01$) по сравнению с Р (контроль 2)

Таблица 6. Влияние композиции, содержащей руксолитиниб, на уровень IL-6

контроль	Р (контроль 2)	Р+Э	Р+М	Р+Э+М
98,9 $\pm$ 10,2	67,3 $\pm$ 14,1	45,3 $\pm$ 7,8*	65,3 $\pm$ 10,2	36,6 $\pm$ 9,4*

* - статистически достоверно ($P \leq 0,01$) по сравнению с Р (контроль 2)

Как видно из таблиц, руксолитиниб достоверно снижал продукцию всех исследованных цитокинов в культуре клеток. Однако добавление эритропоэтина достоверно увеличивало эффект руксолитиниба. Изолированное добавление меллиттина было эффективно лишь в отношении TNF α . Особое внимание обращает на себя сочетанное применение композиции руксолитиниб+эритропоэтин+меллиттин, когда эффект в отношении ингибиции синтеза цитокинов, особенно провоспалительных, был наиболее достоверно выражен.

Данные по использованию композиций, содержащих, в том числе, барицитиниб, представлены в таблицах 7–12.

Условные обозначения: Б — барицитиниб; Б+Э — барицитиниб+эритропоэтин; Б+М — барицитиниб+меллиттин; Б+Э+М барицитиниб+эритропоэтин+меллиттин

Таблица 7. Влияние композиции, содержащей барицитиниб, на уровень TNF α

контроль	Б (контроль 2)	Б+Э	Б+М	Б+Э+М
231,4 $\pm$ 17,1	165,2 $\pm$ 10,2	76,4 $\pm$ 12,1*	91,2 $\pm$ 10,0*	61,3 $\pm$ 9,9*

* - статистически достоверно ($P \leq 0,01$) по сравнению с Б (контроль 2)

Таблица 8. Влияние композиции, содержащей барицитиниб, на уровень GM-CSF

контроль	Б (контроль 2)	Б+Э	Б+М	Б+Э+М
123,1 $\pm$ 10,2	72,3 $\pm$ 9,3*	45,8 $\pm$ 6,6*	61,4 $\pm$ 12,2	36,5 $\pm$ 6,0*

* - статистически достоверно ($P \leq 0,01$) по сравнению с Б (контроль 2)

Таблица 9. Влияние композиции, содержащей барицитиниб, на уровень IFN γ

контроль	Б (контроль 2)	Б+Э	Б+М	Б+Э+М
56,3 $\pm$ 10,2	44,5 $\pm$ 4,3	28,4 $\pm$ 5,3	38,7 $\pm$ 9,7	18,2 $\pm$ 6,4*

* - статистически достоверно ($P \leq 0,01$) по сравнению с Б (контроль 2)

Таблица 10. Влияние композиции, содержащей барицитиниб, на уровень IL-2

контроль	Б (контроль 2)	Б+Э	Б+М	Б+Э+М
78,4 $\pm$ 13,2	43,3 $\pm$ 2,2	32,1 $\pm$ 3,7*	45,6 $\pm$ 4,9	27,7 $\pm$ 5,7*

* - статистически достоверно ($P \leq 0,01$) по сравнению с Б (контроль 2)

Таблица 11. Влияние композиции, содержащей барицитиниб, на уровень IL-4

контроль	Б (контроль 2)	Б+Э	Б+М	Б+Э+М
45,3±6,8	35,3±4,5	26,2±3,9*	33,4±8,8	25,6±6,6*

* - статистически достоверно (P ≤ 0,01) по сравнению с Б (контроль 2)

Таблица 12. Влияние композиции, содержащей барицитиниб, на уровень IL-6

контроль	Б (контроль 2)	Б+Э	Б+М	Б+Э+М
98,9±10,2	54,3±9,6	45,8±8,6*	51,2±7,7	32,3±7,7*

* - статистически достоверно (P ≤ 0,01) по сравнению с Б (контроль 2)

Как видно из таблиц 7–12, изолированное применение барицитиниба достоверно ингибировало синтез цитокинов. Добавление в культуру эритропоэтина усиливало эффект. В отношении меллиттина эффект был менее выражен и достоверно проявлялся лишь в случае TNFα. Наиболее достоверно выраженные результаты получены при использовании фармацевтической композиции барицитиниб+эритропоэтин+меллиттин. Таким образом, полученные данные полностью коррелируют с таковыми, полученными в отношении руксолитиниба.

Данные относительно влияния фармацевтических композиций на уровень JAK1-киназы представлены в табл. 13.

Таблица 13. Исследование концентрации JAK1-киназы в МНК клетках человека.

Условные обозначения: К – контроль; Б – барицитиниб; Р – руксолитиниб; ФК1-фармацевтическая композиция барицитиниб+эритропоэтин+меллиттин; ФК2-фармацевтическая композиция руксолитиниб+эритропоэтин+меллиттин. Уровень JAK1-киназы выражен в нг/мл.

К	Б	Р	ФК1	ФК2
6,56±0,08	3,44±0,08	2,99±0,10	1,01±0,05*	0,45±0,01#

* - статистически достоверно (P ≤ 0,01) по сравнению с Б

- статистически достоверно (P ≤ 0,01) по сравнению с Р

Как видно из таблицы, и барицитиниб и руксолитиниб выражено ингибировали синтез JAK1-киназы в МНК. Однако добавление фармацевтической композиции в обоих случаях достоверно увеличивало эффект препаратов и резко ингибировало синтез JAK1-киназы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, полученные данные подтверждают высокую эффективность предлагаемой композиции. Как свидетельствуют представленные результаты, эффект предлагаемой фармацевтической композиции не обособлен в отношении какого-либо одного вещества, но, очевидно, является универсальным по отношению ко всему классу ингибиторов янус-киназ, повышая их эффективность. Используемые в композиции эритропоэтин и меллиттин показали выраженный синергизм по отношению к основной субстанции, что обусловлено механизмами их действия. Так, эритропоэтин является противовоспалительным цитокином [9], действие которого реализуется через NF-κB сигнальный путь [10]. Белок меллиттин, продукт яда пчелы, также известный иммуномодулятор, обладающий противоопухолевыми свойствами через активацию рецепторов смерти и ингибицию нуклеарного NF-κB. Кроме того, известны мембраноактивные свойства меллиттина, повышающие проницаемость мембран, в том числе, потенциально, и для лекарственных средств [11]. Эти данные вполне объясняют полученный синергический эффект эритропоэтина, меллиттина и ингибиторов янус-киназ — руксолитиниба и барицитиниба.

Не вполне понятен и требует дополнительного исследования факт ингибиции данными соединениями синтеза JAK1-киназы. Тем не менее, в практическом плане это подтверждает эффективность предложенных композиций.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные данные касательно совместного использования ингибиторов янус-киназ, эритропоэтина и/или меллиттина открывают направление новых фармацевтических композиций и дают возможность получать значительный эффект от использования ингибиторов протеинкиназ в более низких дозах, что позволяет избегать и нивелировать многие нежелательные побочные эффекты.

ЛИТЕРАТУРА

- Arvanitis A.G., Rodgers J.D., Storace L., Folmer B., inventor; Incyte Holdings Corp, assignee. Substituted heterocycles as janus kinase inhibitors. United States patent US-8841318B2. 2007-Dec-20.
- Fang G. et al. Azaindole derivatives as potential kinase inhibitors and their SARs elucidation // European Journal of Medicinal Chemistry. — 2023. — С. 115621.
- Jackson V.E., Kroeplien B., Lowe M. A., Porter J. R. , inventor; UCB Biopharma SPRL (BE), assignee. Tetrahydroimidazopyridine derivatives as modulators of tnfr activity. United States patent US-9834553-B2. 2013-Dec-9.
- Lawson M. et al. Synthesis, biological evaluation and molecular modeling studies of imidazo [1, 2-a] pyridines derivatives as protein kinase inhibitors // European Journal of Medicinal Chemistry. — 2016. — Т. 123. — С. 105–114.
- Boschelli D.H. et al. Synthesis and Src kinase inhibitory activity of a series of 4-phenylamino-3-quinolinecarbonitriles // Journal of medicinal chemistry. — 2001. — Т. 44. — №. 5. — С. 822-833. doi: 10.1021/jm000420z.

6. Inoue T., Tanaka A., Nakai K., Sasaki H., Takahashi F., Shirakami S., Hatanaka K., Nakajima Y., Mukoyoshi K., Hamaguchi H., Kunikawa S., Higashi Y., inventor; Astellas Pharma Inc., assignee. Heterocyclic Janus Kinase 3 Inhibitors. United States patent. US 7, 879, 844 B2. 2011-Feb-1.
7. Kotyla P. J., Islam M. A., Engelmann M. Clinical Aspects of Janus Kinase (JAK) inhibitors in the cardiovascular system in patients with rheumatoid arthritis // International journal of molecular sciences. — 2020. — Т. 21. — №. 19. — С. 7390. doi:10.3390/ijms21197390.
8. Samuel C. et al. A review on the safety of using JAK inhibitors in dermatology: clinical and laboratory monitoring // Dermatology and Therapy. — 2023. — Т. 13. — №. 3. — С. 729–749. doi: 10.1007/s13555-023-00892-5. Epub 2023 Feb 15.
9. Broxmeyer H. E. Erythropoietin surprises: an immune saga // Immunity. — 2011. — Т. 34. — №. 1. — С. 6–7. doi: 10.1016/j.immuni.2011.01.004.
10. Nairz M. et al. Erythropoietin contrastingly affects bacterial infection and experimental colitis by inhibiting nuclear factor- κ B-inducible immune pathways // Immunity. — 2011. — Т. 34. — №. 1. — С. 61–74. doi: 10.1016/j.immuni.2011.01.002. Epub 2011 Jan 20. PMID: 21256055; PMCID: PMC3032045.
11. Avci F. G., Sariyar Akbulut B., Ozkirimli E. Membrane active peptides and their biophysical characterization // Biomolecules. — 2018. — Т. 8. — №. 3. — С. 77. doi:10.3390/biom8030077 www.mdpi.com/journal/biomolecules.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Волчек Игорь Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры кожных и венерических болезней с курсом косметологии Медицинского института непрерывного образования ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (РОСБИОТЕХ)»; главный научный сотрудник научно-исследовательского центра иммунологии и аллергологии. Россия. Москва. ORCID 0009-0000-1451-6145; SPIN-код: 6743-2105; AuthorID: 740245

Теряев Андрей Сергеевич — генеральный директор научно-исследовательского центра иммунологии и аллергологии. Россия. Москва. ORCID 0009-0005-8393-2093; SPIN-код: 6743-2105; AuthorID: 740245

АВТОРСКИЙ ВКЛАД

И.А. Волчек — теоретическое обоснование, практическое осуществление лабораторных исследований

А.С. Теряев — разработка и практическое осуществление получения тестируемых фармацевтических субстанций

ПОСТУПИЛА: 17.02.2024

ПРИНЯТА: 04.03.2024

ОПУБЛИКОВАНА: 21.03.2024