

НАУЧНЫЕ ДОКЛАДЫ

УДК 616.36-002.12-578.91

5'-НОРКАРБОЦИКЛИЧЕСКИЕ АНАЛОГИ НУКЛЕОЗИДОВ КАК ПОТЕНЦИАЛЬНЫЕ ХИМИОТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ АГЕНТЫ¹

Е.С.Матюгина, С.Н.Кочетков, А.Л.Хандажинская

Институт молекулярной биологии им. В.А.Энгельгардта Российской академии наук, Москва, Россия

5'-NORCARBOCYCLIC ANALOGUES OF NUCLEOSIDES AS POTENTIAL CHEMOTHERAPEUTIC AGENTS

E.S.Matyugina, S.N.Kochetkov, A.L.Khandazhinskaya

Engelhardt Institute of Molecular Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow, Russia

© Коллектив авторов, 2016 г.

Созданы новые типы 5'-норкарбоциклических аналогов нуклеозидов. Выявлены новые биологические мишени и механизмы проявления активности соединений данного класса. Первой группой соединений стали 5'-норкарбоциклические аналоги пуриновых нуклеозидов. Производные N¹-оксида-5'-нораристеромицина показали антивирусную активность на модели вируса осповакцины. Изостерные аналоги инозин-5'-монофосфата проявили слабые ингибиторные свойства по отношению к IMPDH II и ВГС, но не подавляли рост *M. Tuberculosis*. Вторая группа это производные 1-(4'-гидрокси-2'-циклопентен-1'-ил)-урацила с заместителями по 4'-гидроксильной группе и 3-положению гетероциклического основания. Полученные аналоги были оценены в качестве ингибиторов ОТ ВИЧ-1. Впервые показана способность 3,4'-замещенных производных 1-(4'-гидрокси-2'-циклопентенил)урацила выступать в роли ненуклеозидных ингибиторов ОТ ВИЧ-1 дикого типа (K_i 5–19 мкМ), а также мутантных форм L100I (K_i 1–11 мкМ) и K103N (K_i 8–55 мкМ), соответствующих штаммам ВИЧ-1, резистентным к ННИОТ первого поколения. Третья группа включает производные 1-(4'-гидрокси-2'-циклопентен-1'-ил)-урацила и 1,3-ди-(4'-гидрокси-2'-циклопентен-1'-ил)-урацила с различными заместителями по 5-положению гетероциклического основания (галлоген или остаток 5-ариламина). Представители данной группы продемонстрировали выраженную способность ингибировать рост лабораторного штамма *M. Tuberculosis* H37Rv (MIC₉₀ 10–40 мкг/мл) и штамма MS-115 с множественной лекарственной устойчивостью, резистентного к пяти основным противотуберкулезным препаратам первой линии: изониазиду, рифампицину, стрептомицину, этамбутолу и пиперазину (MIC₉₀ 5–20 мкг/мл). Показано также наличие слабой анти-ВИЧ активности соединений (K_i 60–119 мкМ). Последней группой синтезированных 5'-норкарбоциклических нуклеозидов являются фуropyrimидиновые аналоги — соединения, модифицированные по 4 и 5-положениям урацильного фрагмента, проявившие способность ингибировать рост различных линий опухолевых клеток (IC₅₀ 3–50 мкМ).

Ключевые слова: химиотерапевтические агенты, 5'-норкарбоциклические нуклеозиды, резистентность.

Novel types of the 5'-norcyclobutyl analogues of nucleosides have been designed, and new biological targets and mechanisms of action of these compounds have been found. The first group of the analogues are derived from purine nucleosides. N¹-oxide-5'-noraristeromycin derivatives show an antiviral activity in a virus. The isosteric analogues of inosine-5'-monophosphate were weakly inhibitory towards inosine-5'-monophosphate dehydrogenase II and hepatitis C virus, but did not suppress *M. Tuberculosis* growth. The second group are 1-(4'-hydroxy-2'-cyclopentene-1'-yl)-uracil (HCPU) derivatives having substituents at 4'-hydroxyl and at carbon 3 of the heterocyclic core. The analogues were evaluated as HIV-1 reverse transcriptase inhibitors. It has been shown for the first time that 3,4'-substituted analogues of HCPU can act as the non-nucleoside inhibitors of reverse transcriptase of wild type HIV-1 (K_i 5 to 19 μM) and HIV-1 mutants L100I (K_i 1 to 11 μM) and K103N (K_i 8 to 55 μM) referred to the first generation NNRTI resistant HIV-1 strains. The third group includes HCPU and 1,3-di-(4'-hydroxy-2'-cyclopentene-1'-yl)-uracil derivatives having different substituents (a halogen or 5-arylamine) at carbon 5 of their heterocyclic core. The compounds of this group proved to be potent inhibitors of the laboratory *M. Tuberculosis* strain H37Rv (MIC₉₀ 10 to 40 mg/ml) and the MS-115 strain (MIC₉₀ 5 to 20 μM), which features multiple drug resistance against five

¹ Доложено на мероприятии Школа молодых ученых «ВИЧ-обусловленные иммуносупрессии и их последствия» 13–15 апреля 2016 года.

first-line anti-tuberculosis: rifampicin, streptomycin, ethambutol, and pyrazinamide. A weak anti-HIV activity of these compounds has also been shown (K_i 60 to 11 μM). The fourth group of the novel 5'-norcarbocyclic nucleosides are furopyrimidine analogues, which are modified at positions 4 and 5 of their uracil moieties. They were shown to inhibit the growth of different tumor cell lines at IC_{50} from 3 to 50 μM .

Key words: chemotherapeutic agents, 5'-norcarbocyclic nucleosides, drug resistance.

Введение. Для нужд медицины синтезировано множество веществ с различными механизмами действия, которые с успехом применяются для лечения болезней, ранее не поддававшихся лекарственной терапии. Однако для ряда опасных заболеваний, таких как ВИЧ-инфекция, туберкулез, хронический гепатит и другие, и сейчас нет достаточно эффективных методов лечения. Существует необходимость в расширении ассортимента и улучшении свойств применяемых препаратов, нужны новые высокоэффективные, нетоксичные и не вызывающие возникновения резистентности химиотерапевтические агенты.

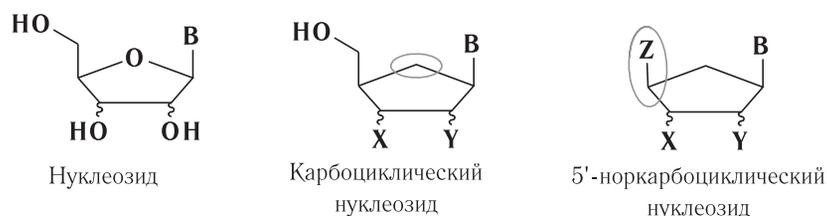
Современные лекарственные средства обладают сложным химическим строением, и почти все известные классы органических соединений используются в медицине. Природные нуклеозиды и их модифицированные аналоги нашли широкое применение для лечения ряда вирусных, онкологических, аутоиммунных и других заболеваний. Отдельным классом модифицированных нуклеозидов, обладающих широким спектром биологической активности, являются карбоциклические аналоги нуклеозидов, в которых кислород углеводного цикла заменен на метиленовую группу (формулы 1). 5'-Норкарбоциклические нуклеозиды (формулы 1) — подкласс карбоциклических нуклеозидов, характерной особенностью которых является

в свою очередь, исключить некоторые мишени, традиционные для обычных модифицированных нуклеозидов.

Представлено несколько групп 5'-норкарбоциклических аналогов нуклеозидов, проявивших биологическую активность на разных объектах.

5'-Норкарбоциклические аналоги пуриновых нуклеозидов. Традиционной мишенью действия аденин-содержащих карбоциклических аналогов нуклеозидов является S-аденозилгомоцистеин (SAH)-гидролаза — ключевой фермент в регуляции процессов метилирования в клетке, в том числе и при переносе метильной группы на вирусную мРНК. Самые известные представители класса карбоциклических аналогов нуклеозидов, неплаоцин А и аристеромицин, выделенные впервые из природных источников [1], а также 5'-нораристеромицин (формулы 2) являются эффективными ингибиторами данного фермента и обладают широким спектром антивирусной активности, в частности против ортопоксвирусов, вирусов варицелла-зостер, цитомегало, Эбола, парагриппа и др.

В продолжение поиска новых нетоксичных ингибиторов SAH-гидролазы были синтезированы производные N¹-оксида-5'-нораристеромицина 1 (формула 3) и исследована антивирусная активность на модели вируса осповакцины, являющегося эталонным для ортопоксвирусных инфекций [2].



Формулы 1. Карбоциклические аналоги нуклеозидов.

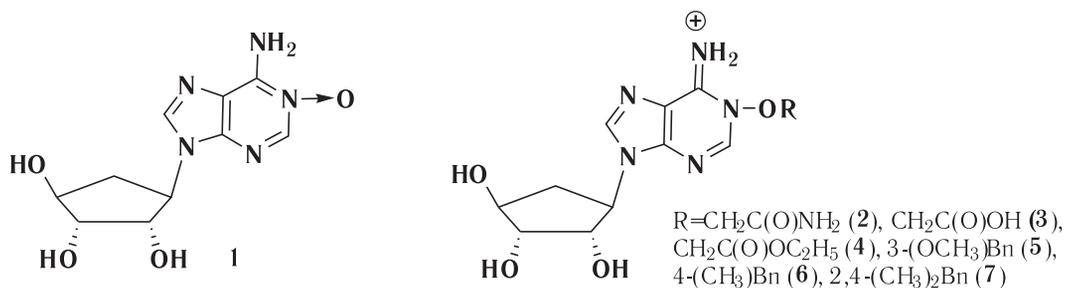
отсутствие 5'-метиленовой группы и, как следствие, невозможность превращаться в фосфорилированные формы под действием клеточных ферментов. Такая структурная особенность полезна при изучении механизма действия соединений, поскольку позволяет определить необходимость внутриклеточного фосфорилирования для реализации биологического эффекта препарата и,

Соединения 2–7 были менее активны, чем контрольный 5'-нораристеромицин, но и заметно менее токсичны, что является характерным для депо-форм, каковыми являются N¹-производные 5'-нораристеромицина.

Другой группой синтезированных пуриновых производных стали аналоги инозин-5'-монофосфата [5]. Соединения были изучены в качестве ингибиторов



Формулы 2. Представители класса карбоциклических аналогов нуклеозидов.



Формулы 3. Производные N1-оксида-5'-нораристеромицина 1.

инозинмонофосфатдегидрогеназы (IMPDH). Вследствие подавления данного фермента могут проявляться антимикробные, антипаразитарные, анти-вирусные, противоопухолевые и иммуносупрессивные фармакологические эффекты [3, 4], поэтому IMPDH является интересной мишенью для фармакологической интервенции. Синтезированные аналоги проявили слабые ингибиторные свойства в отношении IMPDH [5].

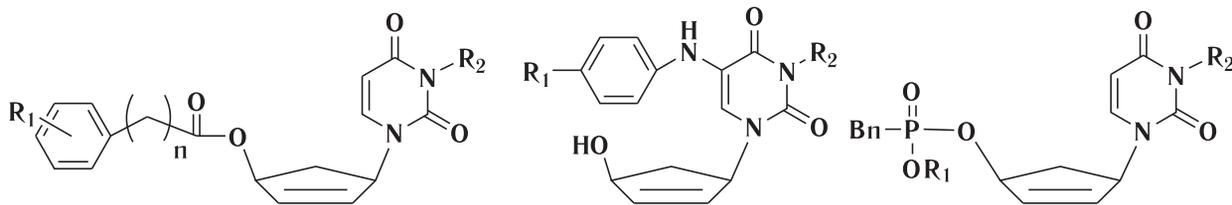
5'-Норкарбоциклические аналоги пиримидиновых нуклеозидов. Несмотря на усилия и значительные успехи в терапии ВИЧ-инфекции, это заболевание остается одной из главных угроз человечеству. Наиболее хорошо изученной терапевтической мишенью анти-ВИЧ препаратов является обратная транскриптаза (ОТ) ВИЧ. Известны два класса ингибиторов ОТ: нуклеозидные ингибиторы ОТ ВИЧ-1 (НИОТ) и ненуклеозидные ингибиторы ОТ ВИЧ-1 (ННИОТ). НИОТ являются аналогами природных нуклеозидов, и механизм их действия состоит в превращении в соответствующие трифосфаты и последующей терминации элонгации вирусной ДНК. ННИОТ ВИЧ-1, в отличие от нуклеозидных ингибиторов, попадая в клетку, не участвуют в клеточных метаболических процессах. Они связываются с гидрофобным «карманом» ОТ ВИЧ-1, изменяют структуру активного центра и тем самым эффективно подавляют вирусную репликацию [6].

На основании анализа литературных данных о биологических свойствах различных нуклеозидных производных пиримидинового ряда, мы выбра-

ли несколько типов модификаций для введения в молекулу 1-(4'-гидрокси-2'-циклопентен-1'-ил)урацила, который был ранее синтезирован и проявлял ингибиторные свойства против вируса Эпштейна–Барр [7]. Нами были синтезированы и изучены в качестве антивирусных, антибактериальных и противораковых агентов новые группы 5'-норкарбоциклических аналогов пиримидиновых нуклеозидов.

Предлагаемые нами 5'-норкарбоциклические аналоги уридина не способны подвергаться фосфорилированию клеточными киназами и не могут действовать по механизму НИОТ ВИЧ. Поэтому дизайн потенциальных ингибиторов был осуществлен на основании структурных особенностей ННИОТ ВИЧ. Нами были синтезированы и изучены в качестве ингибиторов ОТ ВИЧ-1 производные 1-(4'-гидрокси-2'-циклопентен-1'-ил)урацила, замещенные по 5 и 4'-положениям молекулы (формулы 4) [8–10].

В зависимости от типа заместителя константа ингибирования (K_i) на ферменте, соответствующем дикому штамму вируса, составляла от 5 до 60 мкМ. Наиболее перспективные соединения были также изучены на мутантных формах ОТ ВИЧ, соответствующих наиболее широко распространенным резистентным штаммам вируса. Следует отметить, что активность некоторых соединений в отношении мутантной формы ОТ ВИЧ-1, несущей замену лейцина на изолейцин (L100I), была примерно на порядок выше (K_i 2–8 мкМ), чем против фермента вируса дикого типа, что может быть полезно



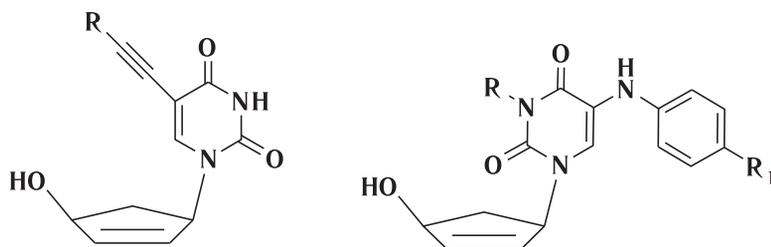
Формулы 4. Производные 1-(4'-гидрокси-2'-циклопентен-1'-ил)урацила, замещенные по 5 и 4'-положениям молекулы.

при разработке новых препаратов для преодоления явления резистентности.

Другая группа производных 1-(4'-гидрокси-2'-циклопентен-1'-ил)урацила была синтезирована для изучения антимикобактериальных свойств 5'-норкарбоциклических нуклеозидов. На сегодняшний день в терапии туберкулеза препараты нуклеозидной природы не применяются. Около десяти лет назад появились сообщения о нескольких группах модифицированных нуклеозидов с выраженными ингибиторными свойствами по отношению к *M. tuberculosis*, *M. bovis* и *M. avium*. На основании этих данных, нами были

целенаправленно наработаны для оценки противораковых свойств.

Оказалось, что соединения способны проявлять цитотоксичность к раковым клеткам нескольких видов: KB-3-1 (эпидермоидная карцинома ротовой полости), HeLa (эпителиоидная карцинома шейки матки), HuTu-80 (аденокарцинома двенадцатиперстной кишки), B16 (мышинная меланома) [13]. Эффективность действия фурано[2,3-*d*]пиримидиновых производных увеличивается с удлинением заместителя R, критическим является переход от C8 (45–60 мкМ в зависимости от клеточной линии) к C10 (4–6 мкМ в зависимости от клеточ-



8: R = C₈H₁₇
9: C₁₀H₂₁
10: C₁₂H₂₅

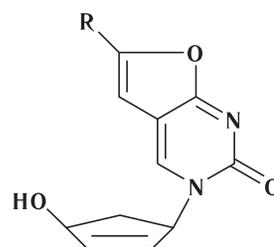
11: R = H, R₁ = H; 12: R = H, R₁ = Me; 6: R = H, R₁ = nBu;
13: R = H, R₁ = nBuO; 14: R = H, R₁ = PhO
15: R = C₅H₆O, R₁ = H; 16: R = C₅H₆O, R₁ = Me;
17: R = C₅H₆O, R₁ = nBu; 18: R = H, R₁ = nBuO;
19: R = H, R₁ = PhO

Формулы 5. 5-алкинильные и 5-ариламино замещенные производные.

получены 5-алкинильные и 5-ариламино замещенные производные (формулы 5) и оценены их свойства против *M. tuberculosis* на лабораторном и резистентном штаммах [11, 12].

Было показано, что соединения способны полностью подавлять рост микобактериальной культуры (лабораторный штамм H37Rv) в концентрациях 10–40 мкг/мл. На мультирезистентном штамме MS-115, устойчивом к действию пяти применяемых в терапии препаратов (изониазид, рифампицин, стрептомицин, этамбутол и пиперазид), соединения сохраняли противотуберкулезную активность в концентрациях 5–40 мкг/мл.

В ходе синтеза целевых 5-алкинил замещенных производных 8–10 из реакционной массы были выделены фуропиримидиновые аналоги 20–22 (формулы 6). Впоследствии соединения были



20: R = C₈H₁₇
21: R = C₁₀H₂₁
22: R = C₁₂H₂₅

Формулы 6. Фуропиримидиновые аналоги.

ной линии), а для додецил-содержащего соединения появляется небольшая селективность действия в отношении нормальных (10 мкМ) и опухолевых клеток (3–6 мкМ в зависимости от клеточной линии). Синтез новых фуропиримидиновых

аналогов продолжается для проведения детального структурно-функционального анализа.

Заключение. Таким образом, нами показано, что 5'-норкарбоциклические нуклеозиды весьма перспективны как с точки зрения поиска новых противовирусных и антибактериальных агентов,

так и в качестве инструмента для изучения механизмов проявления активности и токсичности.

Благодарности:

Работа поддержана Российским фондом фундаментальных исследований, гранты № 16-04-01022 и № 15-04-08301.

ЛИТЕРАТУРА

1. Wang J., Rawal R.K., Chu C.K. Recent Advances in Carbocyclic Nucleosides: Synthesis and Biological Activity // *Medicinal Chemistry of Nucleic Acids* / Eds. by L.-H. Zhang, Z. Xi and J. Chattopadhyaya. — Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2011. — P. 1–100. — <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781118092804.ch1/summary>.
2. Матюгина Е.С., Сили-Радтке К.Л., Андропова В.Л., Галегов Г.А., Кочетков С.Н., Хандажинская А.Л. Синтез новых производных N1-оксида-5'-нораристеромицина и их противовирусная оценка в отношении вируса осповакцины // *Биоорганическая химия*. — 2010. — Т. 36, № 6. — С. 797–801.
3. Braun-Sand S.B., Peetz M. Inosine monophosphate dehydrogenase as a target for antiviral, anticancer, antimicrobial and immunosuppressive therapeutics // *Future Med. Chem.* — 2010. — № 2. — С. 81–92.
4. Shu Q., Nair V. Inosine Monophosphate Dehydrogenase (IMPDH) as a Target in Drug Discovery // *Med. Res. Rev.* — 2008. — № 28. — P. 219–232.
5. Матюгина Е.С., Андреевская С.Н., Смирнова Т.Г., Хандажинская А.Л. Карбоциклические аналоги 5'-монофосфата инозина: синтез и биологическая активность // *Acta Naturae*. — 2012. — Т. 4, № 15. — С. 75–79.
6. Pedersen O.S., Pedersen E.B. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: the NNRTI boom // *Antiviral Chem. Chemother.* — 1999. — Т. 10. — С. 285–314.
7. Hegde V.R., Seley K.L., Schneller S.W. Carbocyclic 5'-noruridine // *Nucleosides, Nucleotides Nucleic Acids*. — 2000. — № 19. — С. 269–273.
8. Matyugina E.S., Valuev-Elliston V.T., Babkov D.A., Novikov M.S., Ivanov A.V., Kochetkov S.N., Balzarini J., Seley-Radtke K.L., Khandazhinskaya A.L. 5'-Nor carbocyclic nucleosides: surprising nonnucleoside inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase // *Med. Chem. Comm.* — 2013. — № 4. — P. 741–748.
9. Matyugina E.S., Valuev-Elliston V.T., Geisman A.N., Novikov M.S., Chizhov A.O., Kochetkov S.N., Seley-Radtke K.L., Khandazhinskaya A.L. Structure-Activity Evaluation of New Uracil-Containing Non-Nucleoside Inhibitors of HIV Reverse Transcriptase // *Med. Chem. Comm.* — 2013. — № 4. — P. 1443–1451.
10. Matyugina E.S., Valuev-Elliston V.T., Chizhov A.O., Kochetkov S.N., Khandazhinskaya A.L. HIV-1 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors: incorporation of benzylphosphonate moiety for solubility improvement // *Mendeleev Communication*. — 2016. — Vol. 26, № 2. — P. 114–116.
11. Matyugina E.S., Khandazhinskaya A.L., Chernousova L.N., Andreevskaya S.N., Smirnova T.G., Chizhov A.O., Karpenko I.L., Kochetkov S.N., Alexandrova L.A. The Synthesis and Antituberculosis Activity of 5'-Nor Carbocyclic Uracil Derivatives // *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. — 2012. — Vol. 20, № 22. — P. 6680–6686.
12. Matyugina E., Novikov M., Babkov D., Ozerov A., Chernousova L., Andreevskaya S., Smirnova T., Karpenko I., Chizhov A., Murthu P., Lutz S., Kochetkov S., Seley-Radtke K., Khandazhinskaya A. 5-Arylamino-uracil derivatives as new inhibitors of M. Tuberculosis // *Chem. Biol. Drug. Des.* — 2015. — Vol. 86, № 6. — P. 1387–1396.
13. Matyugina E., Logashenko E., Zenkova M., Kochetkov S., Khandazhinskaya A. 5-Norcarbocyclic analogues of furano[2,3-d]pyrimidine nucleosides // *Heterocyclic Communications*. — 2015. — Vol. 21, № 5. — P. 259–262.

References

1. Wang J., Rawal R.K., Chu C.K. Recent Advances in Carbocyclic Nucleosides: Synthesis and Biological Activity. In: *Medicinal Chemistry of Nucleic Acids*, Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc., 2011, pp. 1–100, available at: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781118092804.ch1/summary>.
2. Matyugina E.S., Sili-Radtke K.L., Andronova V.L., Galegov G.A., Kochetkov S.N., Khandazhinskaya A.L., *Bioorganicheskaya khimiya*, 2010, vol. 36, No. 6, pp. 797–801.
3. Braun-Sand S.B., Peetz M. Inosine monophosphate dehydrogenase as a target for antiviral, anticancer, antimicrobial and immunosuppressive therapeutics, *Future Med. Chem.*, 2010, No. 2, pp. 81–92.
4. Shu Q., Nair V. Inosine Monophosphate Dehydrogenase (IMPDH) as a Target in Drug Discovery, *Med. Res. Rev.*, 2008, No. 28, pp. 219–232.
5. Matyugina E.S., Andreevskaya S.N., Smirnova T.G., Khandazhinskaya A.L., *Acta Naturae*, 2012, vol. 4, No. 15, pp. 75–79.

6. Pedersen O.S., Pedersen E.B. Non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors: the NNRTI boom, *Antiviral Chem. Chemother.*, 1999, vol. 10, pp. 285–314.
7. Hegde V.R., Seley K.L., Schneller S.W. Carbocyclic 5'-noruridine, Nucleosides, *Nucleotides Nucleic Acids*, 2000, No. 19, pp. 269–273.
8. Matyugina E.S., Valuev-Elliston V.T., Babkov D.A., Novikov M.S., Ivanov A.V., Kochetkov S.N., Balzarini J., Seley-Radtke K.L., Khandzhinskaya A.L. 5'-Nor carbocyclic nucleosides: surprising nonnucleoside inhibitors of HIV-1 reverse transcriptase, *Med. Chem. Comm.*, 2013, No. 4, pp. 741–748.
9. Matyugina E.S., Valuev-Elliston V.T., Geisman A.N., Novikov M.S., Chizhov A.O., Kochetkov S.N., Seley-Radtke K.L., Khandzhinskaya A.L. Structure-Activity Evaluation of New Uracil-Containing Non-Nucleoside Inhibitors of HIV Reverse Transcriptase, *Med. Chem. Comm.*, 2013, No. 4, pp. 1443–1451.
10. Matyugina E.S., Valuev-Elliston V.T., Chizhov A.O., Kochetkov S.N., Khandzhinskaya A.L. HIV-1 nonnucleoside reverse transcriptase inhibitors: incorporation of benzylphosphonate moiety for solubility improvement, *Mendeleev Communication*, 2016, vol. 26, No. 2, pp. 114–116.
11. Matyugina E.S., Khandzhinskaya A.L., Chernousova L.N., Andreevskaya S.N., Smirnova T.G., Chizhov A.O., Karpenko I.L., Kochetkov S.N., Alexandrova L.A. The Synthesis and Antituberculosis Activity of 5'-Nor Carbocyclic Uracil Derivatives, *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 2012, vol. 20, No. 22, pp. 6680–6686.
12. Matyugina E., Novikov M., Babkov D., Ozerov A., Chernousova L., Andreevskaya S., Smirnova T., Karpenko I., Chizhov A., Murthu P., Lutz S., Kochetkov S., Seley-Radtke K., Khandzhinskaya A. 5-Arylamino-uracil derivatives as new inhibitors of M. Tuberculosis, *Chem. Biol. Drug. Des.*, 2015, vol. 86, No. 6, pp. 1387–1396.
13. Matyugina E., Logashenko E., Zenkova M., Kochetkov S., Khandzhinskaya A. 5-Norcarbocyclic analogues of furano[2,3-d]pyrimidine nucleosides, *Heterocyclic Communications*, 2015, vol. 21, No. 5, pp. 259–262.

Статья поступила 19.05.2016 г.

Контактная информация: Матюгина Елена Сергеевна, e-mail: matyugina@gmail.com

Коллектив авторов:

Матюгина Елена Сергеевна — к.х.н., старший научный сотрудник лаборатории молекулярных основ действия физиологически активных соединений Института молекулярной биологии им. В.А.Энгельгардта, 119991, Москва, ул. Вавилова, 32, e-mail: matyugina@gmail.com;
Кочетков Сергей Николаевич — член-корр., д.х.н., зав. лабораторией молекулярных основ действия физиологически активных соединений Института молекулярной биологии им. В.А.Энгельгардта, e-mail: snk1952@gmail.com;
Хандажинская Анастасия Львовна — к.х.н., ст.н.с. лаборатории молекулярных основ действия физиологически активных соединений Института молекулярной биологии им. В.А.Энгельгардта, e-mail: khandzhinskaya@bk.ru.

Уважаемые читатели журнала
«ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии»!

Сообщаем, что открыта подписка на 2017 год.

ПОДПИСНЫЕ ИНДЕКСЫ:

каталог НТИ ОАО Агентство «Роспечать»
в разделе: Здравоохранение. Медицина. — **57990**
в объединенном каталоге подписных изданий
ООО «Агентство «Книга –Сервис». — **42177**

Подписная цена на 1-е полугодие 2017 года (2 выпуска) — **950 руб.**