

# АНАЛИЗ И ПРОГНОЗИРОВАНИЕ СОРБЦИИ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ПЕРФТОРАНОМ НА ОСНОВЕ ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИХ СВОЙСТВ ЛИГАНДОВ

Н. Н. Пшенкина, Г. А. Софронов

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

## Analysis and Prediction of Perfluorane Adsorption of Drugs on the Basis of the Physicochemical Properties of Ligands

N. N. Pshenkina, G. A. Sofronov

S. M. Kirov Military Medical Academy, Saint Petersburg

В работе с использованием методов корреляционного и множественного регрессионного анализа проведен анализ зависимости константы взаимодействия  $K_{aff}$  лекарственных веществ с частицами наноэмульсии перфторан от физико-химических свойств лигандов. Были использованы следующие показатели: липофильность  $LogP$ , молекулярная масса  $MW$ , площадь топологической полярной поверхности  $TPSA$ , число доноров  $Don$  и акцепторов водорода  $Acc$  при образовании водородной связи, число вращающихся связей  $Rot$  и константа ионизации молекулы лекарственного вещества  $pK_a$ . Установлено, что зависимость  $K_{aff}$  от физико-химических свойств носит преимущественно нелинейный характер и в наибольшей мере проявляется в отношении параметра липофильности  $LogP$  лигандов. В результате проведенного множественного регрессионного анализа разработан ряд уравнений регрессии, описывающих зависимость константы взаимодействия с перфтораном  $K_{aff}$  от физико-химических свойств лекарственных веществ и позволяющих прогнозировать данное взаимодействие как для существующих, так и для вновь синтезированных соединений. *Ключевые слова:* перфторан, лекарственные вещества, связывание, прогнозирование.

The relationships between drug affinity constant ( $K_{aff}$ ) for the particles of perfluorane nanoemulsion and physicochemical properties of ligands were studied by correlation and multiple regression analyses. The following parameters were applied: lipophilicity ( $LogP$ ), molecular weight ( $MW$ ), topological polar surface area ( $TPSA$ ), the number of hydrogen donors ( $Don$ ) and acceptors ( $Acc$ ) in the formation of a hydrogen bonds, the number of rotating bonds ( $Rot$ ), and drug molecule ionization constant ( $pK_a$ ). The  $K_{aff}$  – physicochemical properties relationships were found to be mainly nonlinear and to mostly show up in the lipophilicity parameter  $LogP$  of ligands. During the multiple regression analysis, a number of regression equations were derived, which described the relationship of the perfluorane affinity  $K_{aff}$  to the physicochemical properties of drugs and could predict this interaction for both existing and newly synthesized compounds. *Key words:* perfluorane, drugs, binding, prediction.

Известно, что перфторуглероды химически инертны и не подвергаются метаболическим превращениям в организме млекопитающих [1]. Вместе с тем, эмульсии на их основе обладают высокой биологической и физико-химической активностью, одним из проявлений которых можно считать сорбционную способность частиц. Так, при инфузии перфторана, благодаря наноразмерной структуре эмульсии, в кровотоке приносится значительная гидрофобная поверхность, площадь которой по приблизительным расчетам составляет около  $10 \text{ м}^2$  в 1 мл эмульсии.

Сорбционная способность перфторана в отношении эндогенных соединений (белки, холестерин, фосфолипиды и пр.) была продемонстрирована в работах А. Н.

Склифас и соавт. [2], Е. В. Тершиной и соавт. [3–5]. Исследования, проводившиеся в течение ряда лет авторами настоящей работы показали, что перфторан может существенно модифицировать фармако- и токсикокинетику ксенобиотиков в организме [6–8]. В. В. Шилов рассматривает сорбционные свойства перфторана как один из прочих негазотранспортных эффектов, способных модифицировать кинетику ксенобиотиков [9, 10]. В последние годы в работах авторского коллектива было показано, что перфторан проявляет сорбционную активность в отношении лекарственных веществ, причем по сорбционной емкости он может конкурировать с эндогенными транспортными системами крови [11, 12].

Поскольку исследовать все вероятные комбинации лекарств и кровезаменителя не представляется возможным, необходим поиск общих закономерностей, определяющих данное взаимодействие.

Цель исследования – анализ зависимости сорбционной активности лекарств от их физико-химических

### Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Пшенкина Надежда Николаевна  
E-mail: pshenkina@mail.ru

свойств и на основе установленных закономерностей разработку уравнений регрессии, позволяющих прогнозировать степень сродства лекарственных веществ к частицам перфторуглеродной эмульсии.

## Материал и методы

В работе проанализировано 50 лекарственных веществ, принадлежащих к различным фармакологическим группам и имеющих различные физико-химические свойства. В таблицах при представлении данных использованы международные непатентованные (генерические) названия лекарственных веществ.

Данные о физико-химических параметрах лекарственных соединений (молекулярная масса  $MW$ , площадь топологической полярной поверхности  $TPSA$ , число доноров  $Don$  и акцепторов  $Acc$  водорода при образовании водородной связи, число вращающихся связей  $Rot$ ) были получены из электронной базы данных PubChem, содержащей сведения о химической структуре и биологической активности малых органических молекул [13]. Параметры липофильности  $Log P$  (логарифм распределения в системе октанол/вода) и ионизации  $pK_a$  (логарифм константы ионизации) были рассчитаны с помощью программ, разработанных компанией Quantum Pharmaceuticals, Москва [14].

Константу взаимодействия лекарств с перфтораном получали в экспериментах *in vitro* методом равновесного диализа, используя полупроницаемые мембраны с размером пор 12–14 кДа, производства «Orange Scientific» (Бельгия). Количество связанного лекарства рассчитывали как разность между полной концентрацией, внесенной в диализную систему, и концентрацией свободного препарата, определяемого в диализате. Величину константы взаимодействия лигандов с перфтораном и число мест связывания рассчитывали по методу Скетчарда [15]. При статистической обработке данных проводили дисперсионный, корреляционный и регрессионный анализы с использованием возможностей статистического пакета SPSS v.17.

## Результаты и обсуждение

Данные по физико-химическим свойствам лекарственных веществ, использованных в работе, приведены в табл. 1. Приведены также значения констант взаимодействия лекарственных веществ с перфтораном  $K_{aff}$ , полученные в экспериментах *in vitro*.

Для оценки связи между параметрами взаимодействия лекарств с перфтораном (константой взаимодействия  $K_{aff}$ , степенью связывания %, числом мест связывания  $n$ ) и физико-химическими свойствами лигандов был проведен корреляционный анализ по методу Спирмена, в ходе которого были получены непараметрические коэффициенты ранговой корреляции  $r$  (табл. 2). Установлено, что связь между параметрами связывания с перфтораном и липофильностью лекарственных веществ  $Log P$  можно квалифицировать как сильную прямую корреляцию ( $p > 0,7$ ). Коэффициент корреляции Спирмена позволил также выявить умеренную обратную корреляцию площади полярной поверхности  $TPSA$  и донорно-акцепторного потенциала лигандов ( $Don$  и  $Acc$ ) с параметрами их взаимодействия с перфтораном ( $0,3 \leq r \leq 0,7$ ). Корреляции с молекулярной массой  $MW$ , константой ионизации  $pK_a$  и ротацией  $Rot$  не были выявлены.

Для установления математической зависимости, описывающей связь сорбционной активности лигандов

от их физико-химических свойств, был проведен множественный регрессионный анализ. В качестве зависимой переменной (выходного параметра уравнения регрессии) была выбрана константа взаимодействия  $K_{aff}$ , поскольку она является наиболее объективным критерием сродства взаимодействующих субстанций. Независимыми переменными (входными параметрами уравнения) служили физико-химические свойства лекарств.

Поскольку липофильность лекарственных веществ  $Log P$  является параметром, обнаруживающим наиболее отчетливую корреляцию с эффектом сорбции, представлялось важным, в первую очередь, установить зависимость сорбции от липофильности. В результате регрессионного анализа было получено следующее уравнение:

$$K_{aff} = -3,3 \cdot 10^3 + 4591 \cdot Log P \quad (1).$$

Как оказалось, значения констант взаимодействия, рассчитанные с помощью полученного уравнения, дают не слишком высокую сходимость с экспериментальными данными (коэффициент детерминации  $R^2 = 45\%$ ). Это свидетельствует о том, что зависимость сорбционной активности лигандов от физико-химических свойств носит более сложный характер.

Проведенный анализ показал, что зависимости  $K_{aff}$  от физико-химических свойств лигандов в большинстве случаев носят нелинейный характер. В связи с этим, при дальнейшей разработке уравнений регрессии в набор входных параметров были включены дополнительные переменные, которые получали преобразованием исходных физико-химических параметров путем возведения в степень, вычисления сумм отдельных переменных, парных отношений, логарифмирования (в случае, когда характер данных позволял выполнять такие действия) и т. д. В результате было получено 60 переменных, включая исходные и преобразованные, которые послужили входными параметрами при проведении множественного регрессионного анализа.

В ходе анализа было сгенерировано около 30 уравнений регрессии разной сложности. Дальнейшая задача состояла в отборе оптимальных уравнений, по сути, в поиске компромисса между простотой и сложностью математического выражения без существенной потери статистической значимости прогноза.

Анализ сходимости экспериментальных и прогнозируемых значений  $K_{aff}$  проводили с помощью методов параметрической корреляции Пирсона и непараметрических критериев знаков и знаковых рангов Уилкоксона. По результатам статистического анализа были отобраны уравнения, дающие наиболее высокую корреляцию между прогнозируемыми и экспериментальными данными.

Поскольку любая модель — это всегда упрощение, между фактическим и прогнозируемым значением существует некая разность, называемая остатком. Анализ остатков позволяет судить, насколько точно модель описывает данные. Считается, чем ближе распределение стандартизованных остатков к нормальному распределению, тем точнее модель описывает взаимосвязь между входными параметрами и прогнозируемой пере-

Таблица 1

## Физико-химические параметры лекарственных веществ и константы взаимодействия лигандов с перфтораном

Лекарственные вещества	Log P	MW	TPSA	Don	Acc	Rot	pK <sub>a</sub>	K <sub>off</sub>
Амикацин	-7,8	586	332	13	17	10	—	-8,1•10 <sup>3</sup>
Амитриптилин	4,4	277	3	0	1	3	9,8	1,3•10 <sup>4</sup>
Ампициллин	0,9	349	113	3	5	4	2,8	1,9•10 <sup>3</sup>
Атенолол	1,3	266	85	3	4	8	9,7	6,9•10 <sup>3</sup>
Бендазол	4,1	208	29	1	2	2	5,5	4,5•10 <sup>4</sup>
Бензилпенициллин	1,9	334	87	2	4	4	2,3	7,7•10 <sup>2</sup>
Варфарин	4,0	308	64	1	4	4	5,4	1,4•10 <sup>4</sup>
Верапамил	5,1	455	64	0	6	13	9,3	4,0•10 <sup>4</sup>
Винпоцетин	4,4	351	35	0	4	4	6,6	4,0•10 <sup>4</sup>
Галантамин	1,6	287	42	1	4	1	8,1	6,1•10 <sup>3</sup>
Гентамицин	-3,9	478	214	8	12	6	8,6	-1,1•10 <sup>3</sup>
Дексаметазон	1,7	393	95	3	6	2	—	1,3•10 <sup>4</sup>
Диазепам	3,5	285	33	0	2	1	3,3	3,9•10 <sup>4</sup>
Диклофенак	4,5	296	49	2	3	4	4,1	4,9•10 <sup>4</sup>
Диоксидин	0,7	222	87	2	5	2	—	2,7•10 <sup>2</sup>
Дифенгидрамин	3,2	255	12	0	2	6	9,4	3,6•10 <sup>3</sup>
Дротаверин	5,9	397	49	1	5	9	—	5,5•10 <sup>4</sup>
Ибупрофен	3,6	206	37	1	2	4	4,5	5,9•10 <sup>3</sup>
Имипрамин	4,0	280	6	0	2	4	9,4	6,8•10 <sup>3</sup>
Кетопрофен	3,5	254	54	1	3	4	4,0	1,1•10 <sup>4</sup>
Кеторолак	2,5	255	59	1	4	3	3,6	1,8•10 <sup>3</sup>
Клемастин	5,5	344	12	0	2	6	10,5	6,5•10 <sup>4</sup>
Кофеин	-0,7	194	58	0	4	0	10,6	-2,8•10 <sup>4</sup>
Лидокаин	2,8	234	32	1	2	5	8,2	2,3•10 <sup>3</sup>
Метамизол Na	1,5	333	84	0	6	3	2,1	1,9•10 <sup>3</sup>
Метоклопрамид	1,9	300	68	2	4	7	9,0	3,3•10 <sup>2</sup>
Метопролол	2,0	267	51	2	4	9	9,3	5,3•10 <sup>2</sup>
Метронидазол	0,3	171	81	1	5	2	2,1	-2,5•10 <sup>3</sup>
Нимодипин	3,8	418	117	1	8	9	4,8	1,3•10 <sup>4</sup>
Офлоксацин	1,3	361	73	1	8	2	5,9	5,7•10 <sup>3</sup>
Папаверин	4,0	339	50	0	5	6	6,2	2,0•10 <sup>4</sup>
Пентоксифиллин	0,6	278	76	0	5	5	—	-2,1•10 <sup>3</sup>
Пирацетам	-0,8	142	63	1	2	2	—	-1,1•10 <sup>3</sup>
Пирензепин	0,7	351	69	1	5	2	2,1	-1,3•10 <sup>4</sup>
Пирлиндол	3,5	226	17	1	2	0	8,0	2,4•10 <sup>4</sup>
Прокаин	1,8	236	56	1	4	7	7,8	2,2•10 <sup>2</sup>
Прометазин	4,5	284	7	0	2	3	9,5	1,4•10 <sup>4</sup>
Пропранолол	3,0	259	42	2	3	6	9,1	3,6•10 <sup>3</sup>
Ранитидин	0,6	314	84	2	6	9	2,6	-4,5•10 <sup>4</sup>
Теофиллин	-0,7	180	69	1	4	0	8,9	-2,9•10 <sup>4</sup>
Фторурацил	-0,9	130	58	2	3	0	8,0	-3,6•10 <sup>3</sup>
Фуросемид	1,4	331	123	3	7	5	4,4	7,0•10 <sup>3</sup>
Хлорамфеникол	1,2	323	113	3	5	2	10,8	1,5•10 <sup>3</sup>
Хлоропирамин	2,8	290	19	0	3	6	8,7	1,6•10 <sup>4</sup>
Цефазолин	-0,1	454	156	2	10	7	2,6	-1,3•10 <sup>4</sup>
Цефотаксим	-0,7	455	176	2	10	7	2,3	-1,4•10 <sup>4</sup>
Ципрофлоксацин	0,9	331	73	2	7	3	6,5	2,0•10 <sup>3</sup>
Эмоксипин	2,3	137	33	1	2	1	4,9	6,1•10 <sup>3</sup>
Эналаприл	2,1	376	96	2	6	10	5,3	2,0•10 <sup>3</sup>
Этамзилат	0,4	263	107	4	6	3	7,4	-1,2•10 <sup>3</sup>

**Примечание.** Здесь и в табл. 2: Log P — липофильность (логарифм распределения в системе октанол/вода); MW — молекулярная масса; TPSA — площадь топологической полярной поверхности; Don — число доноров водорода при образовании водородной связи; Acc — число акцепторов водорода при образовании водородной связи; Rot — число вращающихся связей; pK<sub>a</sub> — логарифм константы ионизации. K<sub>off</sub> — константа взаимодействия лигандов с перфтораном (M<sup>-1</sup>), полученная экспериментально методом равновесного диализа.

Таблица 2

## Корреляции по Спирмену между параметрами взаимодействия лекарств с перфтораном и физико-химическими свойствами лигандов

Параметры взаимодействия с перфтораном	Log P	MW	TPSA	Don	Acc	Rot	pK <sub>a</sub>
Константа взаимодействия K <sub>off</sub> (M <sup>-1</sup> )	0,867**	0,155	-0,512**	-0,361*	-0,352*	0,053	0,173
Число мест связывания, n	0,566**	-0,024	-0,382**	-0,185	-0,336*	0,064	0,280
Степень связывания, %	0,876**	0,080	-0,567**	-0,384**	-0,404**	0,034	0,258

**Примечание.** \* — корреляция достоверна с уровнем значимости p<0,05. \*\* — корреляция достоверна с уровнем значимости p<0,01 и выше.

менной. Результаты анализа остатков служили еще одним критерием отбора наиболее адекватных уравнений регрессии.

По совокупности критериев (сходимость с экспериментальной выборкой, статистическая значимость, распределение стандартизованных остатков, лаконичность математического выражения) были выбраны следующие уравнения регрессии:

$$K_{aff} = -1,8 \cdot 10^4 + 7976 \cdot \text{Log } P + 5017 \cdot \text{Don} \quad (2);$$

$$K_{aff} = -1,1 \cdot 10^4 + 5820 \cdot \text{Log } P + 561 \cdot (\text{Don})^2 + 93 \cdot (\text{Log } P)^3 \quad (3);$$

$$K_{aff} = -3,3 \cdot 10^4 + 8004 \cdot \text{Log } P + 694 \cdot (\text{Don})^2 + 9288 \cdot \ln(\text{TPSA}/\text{Don} + \text{Acc} + \text{Rot}) \quad (4).$$

Включение в уравнение 2, по сравнению с уравнением 1, переменной *Don* позволило повысить коэффициент детерминации с 45 до 60%. При совершенствовании уравнений путем введения преобразованных переменных удалось повысить коэффициент детерминации до 75–78% (уравнения 3 и 4). Дальнейшее усложнение уравнений регрессии не сопровождалось увеличением коэффициента детерминации, но приводило к снижению параметра Фишера оценки значимости регрессии.

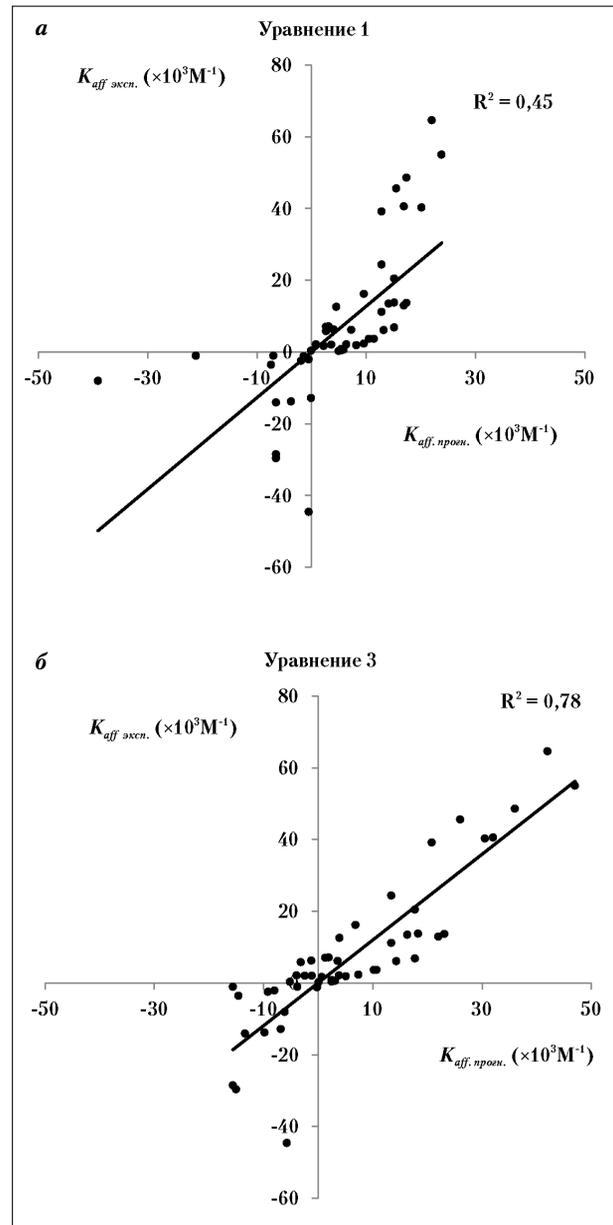
Графики рассеяния, наглядно показывающие соответствие между значениями  $K_{aff}$ , полученными в эксперименте и рассчитанными по уравнениям регрессии 1 и 3, приведены на рис. 1. На рис. 1 а приведен график рассеяния, построенный для уравнения 1, представляющего собой линейную зависимость  $K_{aff}$  от  $\text{Log } P$ . Как видно, точки компактно группируются вблизи линии тренда лишь в средней части выборки. По мере увеличения или уменьшения значений  $K_{aff}$  точки отклоняются от линии тренда.

Диаграмма рассеяния, приведенная на рис. 1 б для уравнения регрессии 3, демонстрирует более равномерное распределение точек вдоль графика линейной аппроксимации. Это нашло отражение и в существенном повышении коэффициента детерминации модели ( $R^2=0,78$ ). Аналогичный вид имеет и график для уравнения 4, который в работе не приводится.

## Заключение

Результаты проведенных исследований показали, что сорбционная активность лекарственных веществ в отношении эмульсии перфторана зависит от физико-химических свойств лигандов и может быть спрогнозирована на их основе. Среди физико-химических свойств по степени значимости на первом месте, безусловно, стоит показатель липофильности веществ ( $\text{Log } P$ ), который обнаруживает высокую силу корреляционной связи с константой взаимодействия ( $K_{aff}$ ). Использование  $\text{Log } P$  в качестве единственной переменной для уравнения регрессии (уравнение 1) дает прогнозируемые значения  $K_{aff}$  с коэффициентом детерминации  $R^2=45\%$ .

Использование в уравнениях регрессии параметров, характеризующих полярные свойства лигандов, позволяет повысить достоверность прогноза до 75–78%, что сви-



Соотношение значений константы взаимодействия лекарств с перфтораном  $K_{aff}$ , полученных в эксперименте и рассчитанных по уравнениям регрессии 1 и 3.

По оси ординат — значения констант взаимодействия лигандов с перфтораном, полученные в эксперименте; по оси абсцисс — значения констант взаимодействия, рассчитанные для тех же лигандов в соответствии с уравнениями регрессии 1 и 3, соответственно.

детельствует о значимости этих свойств молекул для их взаимодействия с частицами эмульсии. Введение преобразованных переменных позволяет повысить коэффициент детерминации нелинейных моделей по сравнению с линейными, что свидетельствует о сложном характере зависимостей между физико-химическими свойствами лигандов и степенью их адсорбции частицами перфторана.

Полученные зависимости между физико-химическими свойствами лигандов и их сорбционной активностью могут быть использованы для прогнозирования связывания лекарственных веществ перфтораном. Не-

обходимые для расчетов сведения о физико-химических свойствах молекул уже существующих лекарственных веществ доступны в электронных базах данных, например PubChem [13]. Для вновь синтезированных соединений эти данные могут быть получены расчетным путем, исходя из химической структуры молекулы,

с помощью молекулярных web-калькуляторов, например, Molinspiration [16].

Представляется, что возможность расчета сорбционной активности лекарственных веществ может оказаться полезной для прогнозирования лекарственных взаимодействий перфторана и фармакотерапевтических средств.

#### Литература

1. *Иваницкий Г. Р.* Биофизические основы создания перфторуглеродных сред и газотранспортных кровезаменителей (обзор). В кн.: Перфторуглеродные соединения в биологии и медицине. Иваницкий Г. Р., Мороз В. В. (ред.). Пуцзино; 2001. 4–48.
2. *Склифас А. Н., Шехтман Д. Т., Евдокимов В. А. и соавт.* Сорбция компонентов плазмы крови на поверхности частиц фторуглеродных эмульсий, стабилизированных проксанолом 268. Биофизика 2002; 47 (5): 926–932.
3. *Терешина Е. В., Доронина Н. Н., Озерова И. Н. и соавт.* Некоторые аспекты взаимодействия эмульсий перфторорганических соединений с кровью. Хим.-фарм. журн. 1992; 26 (7–8): 14–17.
4. *Терешина Е. В., Афонин Н. И.* Особенности взаимодействия частиц эмульсии перфторсоединений с липидами в процессе циркуляции в кровеносном русле. Хим.-фарм. журн. 1994; 28 (8): 12–15.
5. *Терешина Е. В.* Адсорбционные свойства эмульсий перфторорганических соединений и их использование для снижения инфекционности некоторых вирусов. Вестн. службы крови России 2002; 1: 24–26.
6. *Пиенкина Н. Н., Андреева Н. Б., Мурзина Е. В. и соавт.* Фармакокинетика ампициллина и амитриптилина в условиях предварительного введения перфторана. Вестн. Росс. Воен.-мед. академии 2005; 13 (1): 54–57.
7. *Пиенкина Н. Н., Андреева Н. Б., Мурзина Е. В. и соавт.* Сравнительный анализ влияния перфторана на фармакокинетику некоторых лекарственных средств. Общая реаниматология 2007; III (3/1): 25–30.
8. *Шилов В. В., Андреева Н. Б., Щирица Н. Н., Глухова Ю. В.* Особенности кинетики жирорастворимых ксенобиотиков при воздействии перфторуглеродов. В кн.: Перфторорганические соединения в биологии и медицине. Пуцзино: ОНТИ ПНЦ РАН; 1999. 50–61.
9. *Шилов В. В.* Современные направления экспериментальных и клинических исследований препаратов на основе перфторуглеродов. ч. I. Физико-химические свойства, фармакокинетика, проблемы безвредности, разработка кислородтранспортных плазмозаменителей. Эфферентная терапия 2002; 8 (4): 25–33.
10. *Шилов В. В.* Современные направления экспериментальных и клинических исследований препаратов на основе перфторуглеродов. ч. II. Негазотранспортные биологические эффекты, влияние на системы биохимической детоксикации, клинические исследования, перспективы. Эфферентная терапия 2003; 9 (2): 3–9.
11. *Пиенкина Н. Н., Мурзина Е. В., Веселова О. М., Каширцева Е. В.* Сорбционные свойства перфторуглеродной кровезамещающей наноземлюсии в отношении лекарственных веществ. Вестн. Росс. Воен.-мед. академии 2008; 3 (23), прил. 2, ч. 2: 491.
12. *Пиенкина Н. Н.* Перфторуглеродная кровезамещающая наноразмерная эмульсия с газотранспортными и сорбционными свойствами. Тез. докл. II Всеросс. конф. «От наноструктур, наноматериалов и нанотехнологий к наноиндустрии». Ижевск: ИжГТУ; 2009. 96–97.
13. The PubChem Project: <http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>
14. Quantum Pharmaceuticals: <http://q-pharm.com>
15. Scatchard G. The attraction of proteins for small molecules and ions. Ann. NY Acad. Sci. 1949; 51: 660–672.
16. Molinspiration web-calculator: <http://www.molinspiration.com>

Поступила 02.03.11

**Диссертации на соискание ученой степени доктора наук без опубликования основных научных результатов в ведущих журналах и изданиях, перечень которых утвержден Высшей аттестационной комиссией, будут отклонены в связи с нарушением п. 11 Положения о порядке присуждения ученых степеней.**

Перечень журналов ВАК, издаваемых в Российской Федерации по специальности 14.01.20 «Анестезиология и реаниматология», в которых рекомендуется публикация основных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора и кандидата медицинских наук:

- Анестезиология и реаниматология;
- Общая реаниматология.