

Л.В. Стаховская<sup>1</sup>, К.С. Мешкова<sup>1</sup>, М.Н. Дадашева<sup>2</sup>,  
Ж.Ю. Чефранова<sup>3</sup>, Л.П. Титова<sup>3</sup>, Т.М. Локштанова<sup>4</sup>,  
Н.Ю. Зеленкина<sup>4</sup>, В.М. Алифирова<sup>5</sup>, Н.В. Пугаченко<sup>5</sup>,  
О.М. Антухова<sup>5</sup>, А.В. Коваленко<sup>6</sup>, Б.М. Доронин<sup>7</sup>,  
Н.Ю. Гордиенко<sup>7</sup>, К.В. Шеховцова<sup>1</sup>,  
К.А. Салимов<sup>1</sup>, Н.А. Шамалов<sup>1</sup>

## Многоцентровое рандомизированное проспективное двойное слепое плацебо контролируемое исследование безопасности и эффективности кортексина в остром и раннем восстановительном периоде полушарного ишемического инсульта

<sup>1</sup>Научно-исследовательский институт цереброваскулярной патологии и инсульта им. Н.И. Пирогова, Москва

<sup>2</sup>Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.В. Владимирского, Москва

<sup>3</sup>Белгородская областная клиническая больница Святителя Иоасафа, Белгород

<sup>4</sup>Городская больница № 1 им. Н.И. Пирогова, Самара

<sup>5</sup>Сибирский государственный медицинский университет, Томск

<sup>6</sup>Кемеровский городской кардиологический диспансер, Кемерово

<sup>7</sup>Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск

**Резюме.** В многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо контролируемое исследование (научно-исследовательская работа «Эскорт») включено 272 пациента с полушарным ишемическим инсультом. Больным назначали кортексин ( $n=136$ ) в дозе 20 мг в день внутримышечно двумя курсами в течение 10 дней каждый с перерывом между ними в 10 дней, либо кортексин в течение первого курса и плацебо во время второго ( $n=72$ ), либо вводили внутримышечно плацебо двумя курсами ( $n=64$ ). Установлена безопасность повторного курса кортексина, а также достоверное улучшение степени функционального восстановления через 2 месяца в группе больных, которые получали кортексин в течение двух курсов по сравнению с плацебо и группой, получавшей кортексин в течение одного курса.

**Ключевые слова:** кортексин, ишемический инсульт, лечение инсульта, цитопротекция, плацебо.

**Введение.** Острые нарушения мозгового кровообращения являются в настоящее время проблемой огромной медицинской и социальной значимости вследствие значительной частоты их развития, высокого процента инвалидизации и смертности. Ежегодная смертность от инсульта в России – одна из наиболее высоких в мире (175 случаев на 100 тыс. населения в год). Ранняя 30-дневная летальность после инсульта составляет 34,6%, а в течение года умирают около 50% больных, т.е. каждый второй заболевший. По данным регистра Национальной ассоциации по борьбе с инсультом, 31% пациентов, перенесших инсульт, требует посторонней помощи для ухода за собой, 20% не могут самостоятельно ходить [4, 8].

На основании проведенных в последнее время исследований доказана отсроченность необратимых повреждений мозга от момента развития острого нарушения мозгового кровообращения, сформулирована главенствующая концепция ведения больных с инсультом – концепция «терапевтического окна»; укоренилось отношение к инсульту как к неотложному состоянию, требующему быстрой и патогенетически обоснованной медицинской помощи. В соответствии с этим остро встает проблема

поиска новых терапевтических стратегий ведения острых нарушений мозгового кровообращения.

Реперфузионная терапия при ишемическом инсульте наиболее эффективна в первые часы заболевания [13], однако имеет ряд существенных ограничений как по продолжительности терапевтического окна, так и по наличию противопоказаний (выраженность неврологического дефицита, нестабильная гемодинамика, наличие обширных очагов поражения головного мозга и т.д.). В отличие от реперфузии, цитопротективная терапия не имеет подобных ограничений и может проводиться на любом этапе оказания медицинской помощи больным с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Одним из цитопротекторов нейропептидной природы является кортексин – отечественный препарат, содержащий комплекс низкомолекулярных пептидов (массой от 1 до 10 кДа), обладающий тканеспецифическим действием на кору головного мозга.

Экспериментальные исследования продемонстрировали способность кортексина участвовать в регуляции тормозных и возбуждающих аминокислот, оказывать ГАМКергическое влияние, восстанавливать биоэлектрическую активность головного мозга [1, 2, 3]. В ряде откры-

тых клинических исследований показана безопасность и эффективность использования препарата как в остром, так и в восстановительном периодах ишемического инсульта [5, 6]. Во впервые проведенном многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании была продемонстрирована безопасность и эффективность 10-дневного курса терапии кортексином в суточной дозе 20 мг (10 мг + 10 мг) по сравнению с плацебо [7].

**Цель исследования.** Изучить безопасность и эффективность повторного курса применения кортексина у больных в остром и раннем восстановительном периоде полушарного ишемического инсульта.

**Материалы и методы.** В многоцентровое, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование включались больные в возрасте от 30 до 80 лет с ишемическим инсультом в каротидной системе, произошедшим в первые 24 ч от развития заболевания. Исключали больных с полным регрессом неврологической симптоматики к моменту включения в исследование, ишемическим инсультом в вертебрально-базилярной системе, признаками любого внутричерепного кровоизлияния при первом компьютерно-томографическом (КТ) или магнитно-резонансно-томографическом (МРТ) исследовании, выраженностью неврологического дефицита более 25 баллов по шкале инсульта NIH при поступлении, признаками тяжелой сопутствующей патологии, острым инфарктом миокарда, неконтролируемой артериальной гипертензией на момент включения (систолическое артериальное давление (АД) выше 180 мм рт. ст. и/или диастолическое АД выше 110 мм рт. ст.), предшествующей заболеванию терапией цитопротекторами.

Исследование разрешено решением Комитета по этике при Федеральной службе в сфере здравоохранения и соцразвития (10.06.2009 г.) и одобрено локальными этическими комитетами всех семи региональных сосудистых центров Минздравсоцразвития, принимавшими в нем участие. Больные или их родственники перед включением подписывали форму информированного согласия на участие в исследовании. Алгоритм исследования представлен в таблице 1.

Пациентов, удовлетворявших критериям включения и не имевших критериев исключения, после подписания формы информированного согласия, методом простой рандомизации распределяли в одну из трех групп в соотношении 2:1:1.

Больным 1-й группы вводили внутримышечно кортексин в дозе 10 мг 2 раза в сутки (утром и днем) в течение 10 дней, с повторным аналогичным курсом через 10 дней после первого. Вторую группу составили пациенты, которым в течение первых 10 дней заболевания вводили кортексин в дозе 10 мг 2 раза в сутки (утром и днем) в течение 10 дней, затем после 10-дневного перерыва вводили плацебо. В 3-й группе больные получали плацебо двумя курсами, продолжительностью 10 дней каждый, с кратностью введения, аналогичной 1-й и 2-й группам.

Для оценки степени выраженности неврологической симптоматики использовали шкалу инсульта NIH при поступлении, а также на 11–13 (1 визит), 21–28 (2 визит), 35–40 (3 визит) и 60–70 (4 визит) сутки инсульта [11].

Степень функционального восстановления нарушенных неврологических функций и исход заболевания определяли по модифицированной шкале Рэнкина [10], индексу Бартел [14] и индексу мобильности

Таблица 1

Алгоритм исследования

№ визита / день квалифицирующего события / день исследования	Скрининг / включение 0–24 ч/1	1 / 11–13 / 11	2 / 21–28 / 23–30	3 / 35–42 / 37–44	4 / 60–70 / 62–72
Подписание информированного согласия	X				
Критерии включения/исключения, рандомизация	X				
Оценка витальных функций (АД, ЧСС), ЭКГ	X	X	X	X	X
Оценка состояния пациента по критериям «шкалы инсульта национального института здоровья» NIHSS	X	X	X	X	X
Степень функционального восстановления (модифицированная шкала Рэнкина, индекс Бартел, индекс мобильности Ривермид). Оценка качества жизни (опросник SF-36). Шкала MMSE	X	X	X	X	X
МРТ/КТ головного мозга	X				
Лабораторные тесты (лейкоциты и лейкоцитарная формула, АСТ, АЛТ, креатинин крови, общий анализ крови, общий анализ мочи)	X		X		X
Терапия исследуемым препаратом	X		X		
Регистрация изменений сопутствующей терапии	X	X	X	X	X
Регистрация нежелательных явлений	X	X	X	X	X

**Примечание:** X – посещение; ЧСС – частота сердечных сокращений; АСТ – аспаратаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза; ЭКГ – электрокардиография.

Ривермид [12]. Выраженность когнитивного дефицита определяли по шкале MMSE, качество жизни – по опроснику SF-36.

Всем пациентам при поступлении в стационар выполняли КТ или МРТ головного мозга. При выявлении признаков внутримозгового кровоизлияния пациента исключали из исследования. На основании данных клинической картины, результатов нейровизуализации, ультразвуковых методов исследования магистральных артерий головы устанавливали патогенетический вариант инсульта в соответствии с критериями TOAST [9].

Первичной конечной точкой исследования явилось количество больных с хорошим восстановлением нарушенных неврологических функций, определяемым с использованием модифицированной шкалы Рэнкина, индекса Бартел и индекса мобильности Ривермид. На протяжении всего исследования оценивалась безопасность препарата по уровню летальности и количеству нежелательных явлений.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программного обеспечения SPSS 8.0. Категориальные переменные сравнивали с помощью теста хи-квадрат и знакового критерия Уилкоксона, а для непрерывных переменных использовали t-тест или критерий суммы рангов Уилкоксона (Манна – Уитни) в зависимости от нормальности распределения. Значение вероятности менее

0,05 (двусторонняя проверка значимости) демонстрировало статистическую значимость.

**Результаты и их обсуждение.** В исследование включено 272 пациента: в 1-ю группу 136 больных, во 2-ю группу – 72 и в 3-ю группу (плацебо) – 64 пациента. Группы были сопоставимы по полу, возрасту, степени выраженности неврологического дефицита по шкале инсульта NIH при поступлении, патогенетическим вариантам инсульта, сопутствующей патологии и факторам риска, за исключением меньшей частоты гиперхолестеринемии в 1-й группе по сравнению с больными 2-й группы (табл. 2).

Исследование подтвердило безопасность кортексина. Уровень 2-месячной летальности достоверно не отличался между сравниваемыми группами и составил 4 (2,9%) больных в 1-й группе и 3 (4,2%) пациента во 2-й, в 3-й группе летальных исходов не было. Во всех случаях, по мнению исследователей, смертельные исходы не были связаны с приемом исследуемого препарата. По частоте других нежелательных явлений различий между группами также выявлено не было. Терапия исследуемым препаратом не влияла на лабораторные показатели и витальные функции.

Анализ динамики клинических показателей по шкале инсульта NIH показал достоверное ( $p < 0,05$ ) преобладание больных с выраженным регрессом неврологическо-

Таблица 2

**Базисные и демографические характеристики пациентов, включенных в исследование**

Показатель		1-я группа (кортексин + кортексин)	2-я группа (кортексин + плацебо)	3-я группа (плацебо + плацебо)	p
Количество больных		136	72	64	
Пол:					
– муж		81 (59,6%)	45 (62,5%)	32 (50,0%)	нд
– жен		55 (40,4%)	27 (37,5%)	32 (50,0%)	нд
Возраст, годы (среднее±ст. откл.)		62,6±10	62,1±12	62±9,5	нд
Балл по шкале инсульта NIH при поступлении среднее±ст.откл. медиана		7,03 (3,63) 6,0	7,68 (4,94) 6,0	7,94 (4,58) 6,0	нд нд
Факторы риска	курение	47 (34,6%)	26 (36,1%)	24 (37,5%)	<0,05 в сравнии со 2-й группой
	артериальная гипертензия	119 (87,5%)	64 (88,9%)	56 (87,5%)	
	гиперхолестеринемия	78 (57,4%)*	55 (76,4%)	43 (67,2%)	
	сахарный диабет	24 (17,6%)	12 (16,7%)	9 (14,1%)	
	ИБС	48 (35,3%)	21 (29,2%)	27 (42,2%)	
	мерцательная аритмия	21 (15,4%)	16 (22,2%)	10 (15,6%)	
Патогенетический вариант инсульта по критериям TOAST:					
– атеротромботический		38 (27,9%)	14 (19,4%)	18 (28,1%)	нд
– кардиоэмболический		20 (14,7%)	13 (18,1%)	11 (17,2%)	
– лакунарный		12 (8,8%)	3 (4,2%)	4 (6,3%)	
– другой этиологии		1 (0,7%)	4 (5,6%)	1 (1,6%)	
– неустановленной этиологии		65 (47,8%)	38 (52,8%)	30 (46,9%)	
Летальность, %		4 (2,9%)	3 (4,2%)	0	нд

го дефицита (уменьшение суммарного балла на 5 и > или суммарный балл  $\leq 2$ ) в 1-й группе по сравнению со 2-й и 3-й группами больных к 4 визиту (рис. 1).

Различия в степени функционального восстановления нарушенных неврологических функций отмечались уже через 10 дней от начала введения исследуемого препарата между 1-й и 2-й группами, получавшими кортексин и 3-й группой – плацебо (рис. 2). При этом в группах 1 и 2 отмечалось достоверное преобладание больных с хорошим функциональным восстановлением по модифицированной шкале Рэнкина (1-я группа в

сравнении с 3-й группой,  $p=0,004$ ; 2-я группа в сравнении с 3-й группой,  $p=0,049$ ), тенденция к большему баллу по индексу Бартел (1-я группа в сравнении с 3-й группой,  $p=0,077$ ; 2-я группа в сравнении с 3-й группой,  $p=0,071$ ; рис. 3). Подобные различия в степени функционального исхода по модифицированной шкале Рэнкина и индексу мобильности Ривермид сохранялись на 2-м визите между 1-й и 3-й группами ( $p=0,021$  и  $p=0,03$  соответственно, см. рис. 2 и 4).

После проведения второго курса терапии исследуемым препаратом (3 визит), выявлены достоверные

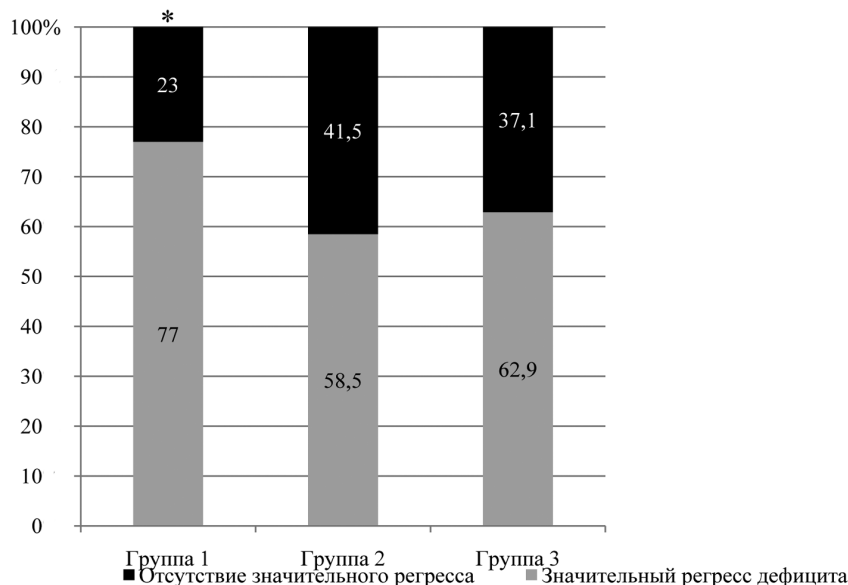


Рис. 1. Регресс неврологического дефицита по шкале инсульта NIH к 4-му визиту; \* – различия между 1-й и 2-й; 1-й и 3-й группами,  $p<0,05$

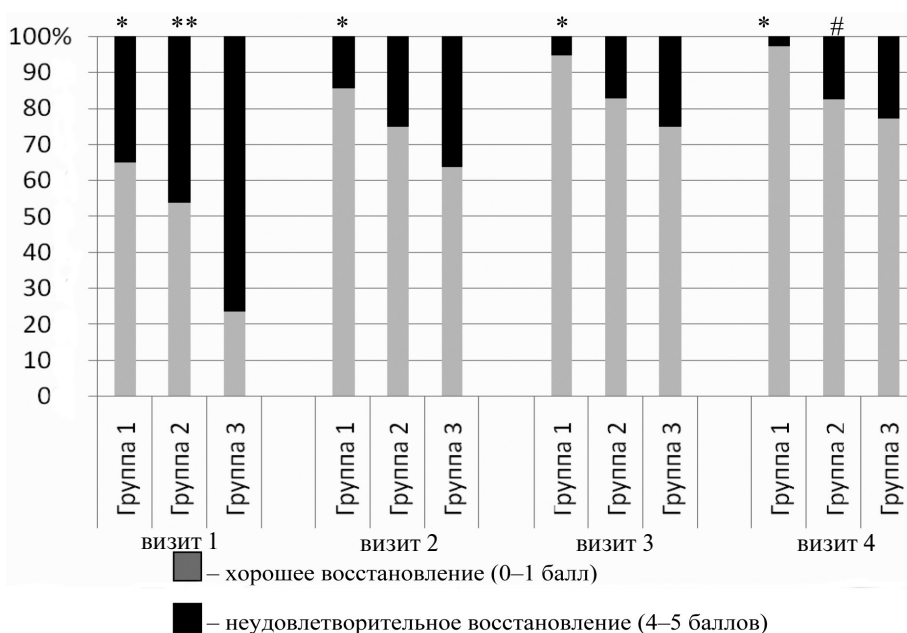


Рис. 2. Степень функционального восстановления по модифицированной шкале Рэнкина в динамике при оценке во время 1–4 визитов; \* – различия между 1-й и 3 группой во все периоды наблюдения; \*\* – между 2 и 3 группой во время 1 визита; # – между 1-й и 2 группой на 4-м визите,  $p<0,05$

различия по модифицированной шкале Рэнкина между 1-й и 3-й группами ( $p=0,01$ ), по индексу повседневной активности Бартел между 1-й и 3-й группами ( $p=0,012$ ) а также между 1-й и 2-й группами ( $p=0,016$ ; см. рис. 2 и 3). Результаты, полученные при анализе данных по ин-

дексу Ривермид соответствовали таковым по индексу Бартел: различия между 1-й и 3-й группами, а также между 1-й и 2-й группами достоверно различались в пользу 1-й группы, получавшей двойной курс кортексина ( $p=0,009$  и  $p=0,024$  соответственно, см. рис. 4).

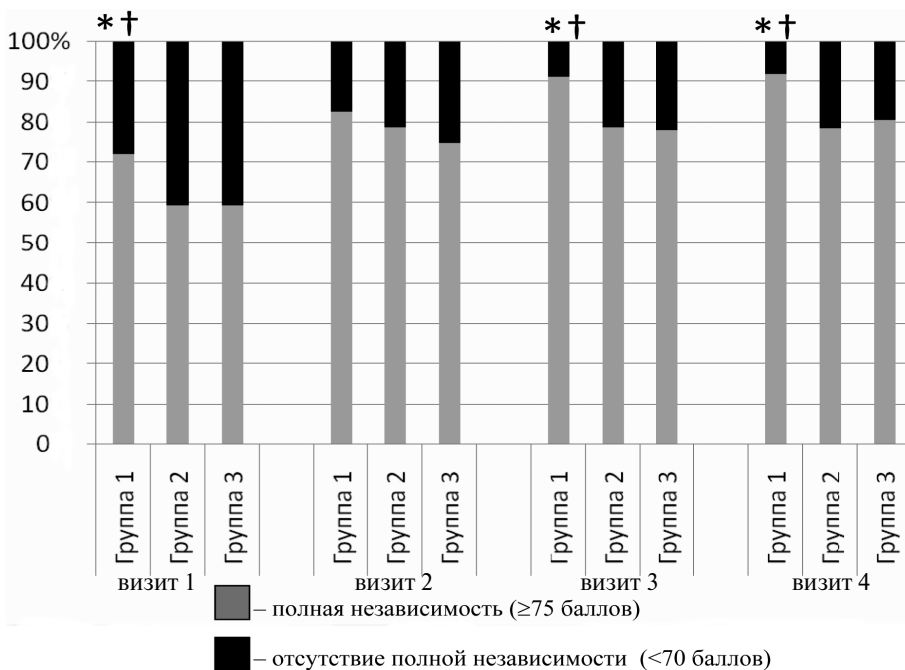


Рис. 3. Динамика индекса повседневной активности Бартел при оценке во время 1–4 визитов; \* – различия между 1-й и 3 группой; † – между 1-й и 2 группой,  $p<0,05$

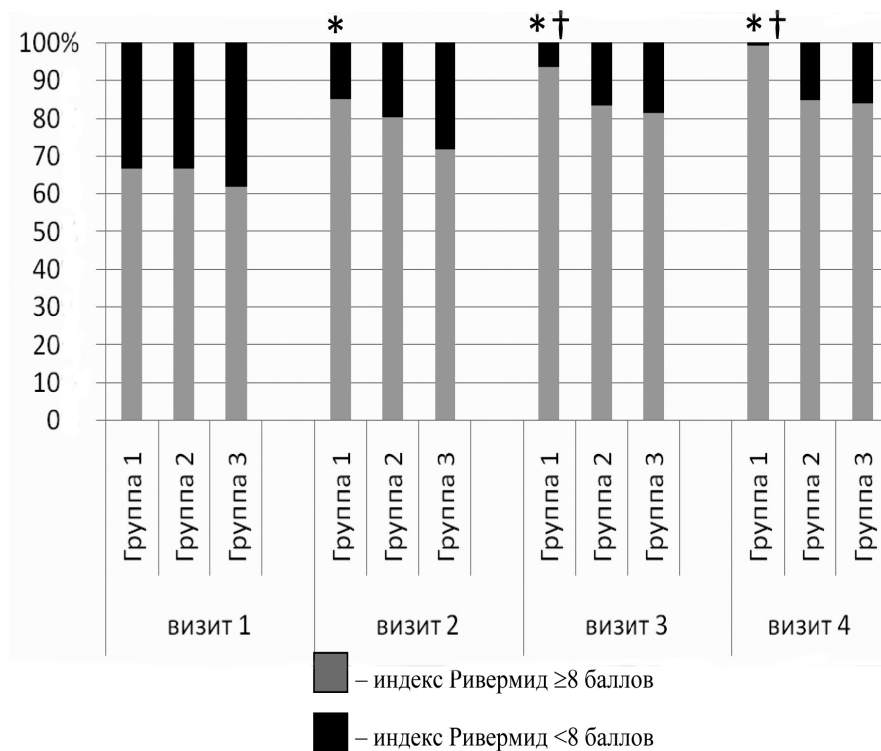


Рис. 4. Динамика индекса Ривермид при оценке во время 1–4 визитов; \* – различия между 1-й и 3 группой; † – между 1-й и 2 группой,  $p<0,05$

Таким образом, суммарная оценка по используемым шкалам выявила преобладание больных с функциональной независимостью в 1-й и 2-й группах, получавших кортексин, после первого курса введения препарата, по сравнению с плацебо. Подобную динамику, вероятно, можно объяснить цитопротекторными свойствами кортексина (противоапоптотическое действие, увеличение экспрессии генов, регулирующих синтез собственных нейротрофических факторов) в острейшем периоде инсульта [3], что проявлялось положительной динамикой в обеих группах, получавших препарат, после первого 10-дневного курса. Ранее, в первом многоцентровом рандомизированном исследовании кортексина были получены сходные данные, подтверждающие эффективность кортексина после 10-дневного применения препарата, а также позитивное влияние препарата на морфометрическую картину очага поражения [7].

При последующем наблюдении, после проведения второго курса исследуемого препарата, выявлены различия между 1-й и 3-й группами, а также 1-й и 2-й группами, что свидетельствовало о преимуществе группы с повторным курсом кортексина по сравнению с группами, получавшими плацебо в период с 20 по 30 сутки инсульта. После повторного курса исследуемого препарата, различия между 2-й и 3-й группами были нивелированы, поскольку обе группы больных получали плацебо.

Через 2 месяца после перенесенного инсульта (4-й визит) в 1-й группе больных наблюдалось достоверно большее количество лиц с наличием хорошего функционального восстановления по сравнению с 2-й и 3-й группами (табл. 3), что свидетельствовало о стойком положительном эффекте, сохраняющемся в течение месяца после окончания второго курса кортексина. С учетом полученных данных о сохраняющемся эффекте повторных курсов кортексина, что подтверждается также отсутствием достоверных различий через три недели от начала заболевания между 2-й и 3-й группами, можно предполагать активизацию кортексином процессов нейропластичности, являющихся морфо-

функциональной основой успешного восстановления утраченных функций и реабилитации (ранее в экспериментальных работах [3] была показана способность препарата стимулировать рост нейритов).

Восстановление нарушенных неврологических функций сопровождалось не только регрессом двигательного дефицита, в первую очередь оцениваемого вышеперечисленными шкалами, но и более выраженным регрессом когнитивных нарушений по шкале MMSE в 1-й группе по сравнению со 2-й и 3-й группами к 4-му визиту (рис. 5). При исключении из анализа больных с нарушениями уровня сознания и речевыми расстройствами, которые являлись препятствием для использования шкалы MMSE, было выявлено достоверное преобладание в 1-й группе больных с баллом 25 и более, по сравнению с другими группами пациентов.

**Заключение.** Проведенное в 7-ми региональных специализированных центрах по лечению сосудистой патологии плацебо-контролируемое рандомизированное исследование, доказало высокую эффективность и безопасность повторных курсов кортексина по сравнению с однократным курсом лечения и с плацебо. Применение кортексина двумя курсами по 10 дней каждый способствует как восстановлению повседневной активности, так и более полному восстановлению когнитивных функций пациента, подтверждает высокий реабилитационный потенциал препарата. Полученные результаты целесообразно использовать в лечении и реабилитации больных в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта.

**Литература**

1. Авдюшенко, С.А. Влияние цитомедина кортексина, обладающего антигипоксической активностью, на нейрональную активность / С.А. Авдюшенко // Рос. научн. конф. «Антигипоксанты и актопротекторы: итоги и перспективы»: Материалы. – СПб.: Би., 1994. – С. 3, 227.
2. Гранстрем, О.К. Кортексин (нейропротекция на молекулярном уровне / О.К. Гранстрем [и др.] // Нейроиммунология. – Т 34 (VIII), № 1–2. – 2010. – С. 125–129.

Таблица 3

**Степень функционального восстановления на 4-м визите по модифицированной шкале Рэнкина, индексам Бартел и Ривермид**

Показатель	1 группа (кортексин + кортексин)	2 группа (кортексин + плацебо)	1 группа в сравнении со 2-й, ОШ (95% ДИ), р	3 группа (плацебо + плацебо)	1 группа в сравнении с 3-й, ОШ (95% ДИ), р
Хорошее функциональное восстановление по модифицированной шкале Рэнкина (0–1 балл), %	87,7	73,8	2,5 (0,9; 6,4) p=0,017	74,2	2,5 (0,9; 6,3) p=0,021
Индекс повседневной активности Бартел ≥75 баллов, %	91,8	78,5	3,0 (1,2; 7,8) p=0,009	80,6	2,7 (1,0; 6,8) p=0,027
Индекс мобильности Ривермид ≥8 баллов, %	99,2	84,6	22,0 (8,6; 56,1) p<0,001	83,9	23,3 (9,2; 58,9) p<0,001

**Примечание:** ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал.

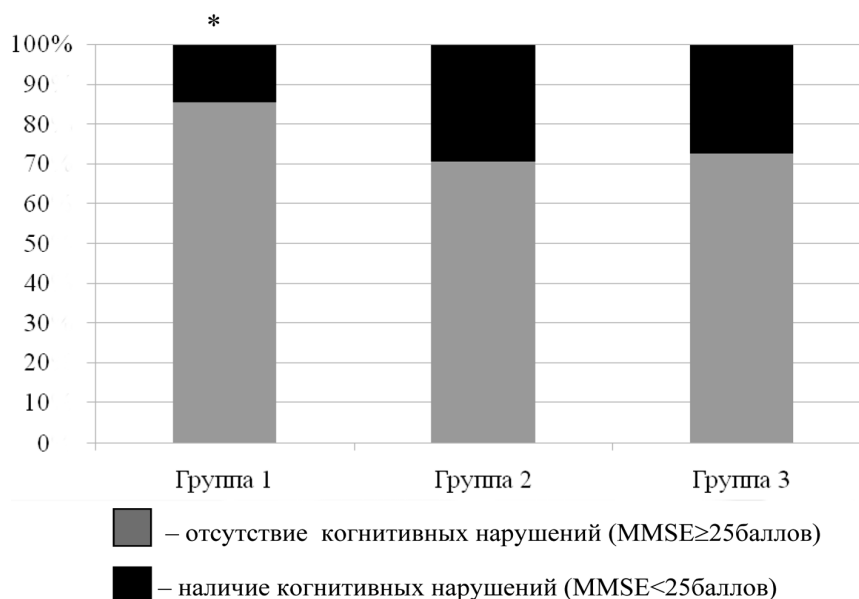


Рис. 5. Развитие когнитивных нарушений по шкале MMSE при оценке во время 4 визита; \* – различие между 1-й и 2-й; 1-й и 3-й группами,  $p < 0,05$

3. Гранстрем, О.К. Последние новости о Кортиксине (нейропротекция на молекулярном уровне) / О.К. Гранстрем [и др.] // М.: Terra medica nova, 2008. – № 5. – С. 1–4.
4. Гусев, Е.И. Эпидемиология инсульта в России / Е.И. Гусев [и др.] // Consilium medicum. – 2003, № 5 (5). – С. 7–11.
5. Новикова, Л.Б. Лечение церебрального инсульта с применением нейропротекции на догоспитальном этапе / Л.Б. Новикова, Э.И. Сайфуллина, Г.Г. Валитова. – Вестн. Рос. воен.-мед. акад. – 2008. – № 2 (22). – С. 51–56.
6. Нургужаев, Е.С. Применение кортексина у больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта средней тяжести / Нургужаев Е.С. [и др.] // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009. – Т. 109. – № 7. – С. 66–69.
7. Скоромец, А.А. Новые возможности нейропротекции в лечении ишемического инсульта / А.А. Скоромец [и др.] // Журн. неврол. и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2008. – № 22. – С. 32–38.
8. Сковрцова, В.И. Становление системы оказания медицинской помощи больным с церебральным инсультом в Российской Федерации / Сковрцова В.И. [и др.] // Мат. Всерос. научн.-практ. конф. «Совершенствование оказания медицинской помощи больным с сосудистыми заболеваниями», Реал Тайм. – М., 2011. – С. 13–33.
9. Adams, H. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial / H. Adams [et al.] // Stroke, 1993. – Vol. 24, № 1. P. 35–40.
10. Bonita, R., Beaglehole R. Modification of Rankin Scale: Recovery of motor function after Stroke / R. Bonita, Beaglehole R. // Stroke, 1988. – Dec. 19 (12). – P. 1497–1500.
11. Brott, T.G. Measurement of acute cerebral infarction: a clinical examination scale / Brott T.G. [et al.] // Stroke. – 1998. – Vol. 29. – P. 964–970.
12. Collen, F.M. The rivermead mobility index: A further development of the rivermead motor assessment / F.M. Collen // International disability studies – 1991. – Vol. 13. – P. 50–54.
13. del Zoppo G.J. Expansion of the time window for treatment of acute ischemic stroke with intravenous tissue plasminogen activator / G.J. del Zoppo // A Science Advisory From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. – 2009. – Vol. 40. P. 2945.
14. Mahouney, F.I, Barthel, D. Functional evaluation: the Barthel index / F.I. Mahouney, D. Barthel // Maryland state medical journal. – 1965. – Vol. 14. – P. 56–61.

L.V. Stakhovskaya, K.S. Meshkova, M.N. Dadasheva, J.Yu. Chefranova, L.P. Titova, T.M. Lokshtanova, N.Yu. Zelenkina, V.M. Alifirova, N.V. Pugachenko, O.M. Antuhova, A.V. Kovalenko, B.M. Doronin, N.Yu. Gordienko, K.V. Shehovcova, K.A. Salimov, N.A. Shamalov

### Results of multicenter randomize prospective double-blind placebo-controlled study of the safety and efficacy of cortexin in acute and subacute periods of hemispheric ischemic stroke

**Abstract.** In a multicenter prospective double-blind placebo-controlled study («Escort») 272 patients with hemisphere ischemic stroke were included. One hundred thirty six patients received intramuscular injections of cortexin in dosage 20 mg daily during 10 days from the first 24 hours from the stroke onset with the same repeated course, 72 patients received cortexin during the first course and placebo during the second, and 64 patients received placebo. Safety of the repeated course of cortexin as well as efficacy in functional recovery as compared to placebo and single course cortexin were shown.

**Key words:** cortexin, ischemic stroke, stroke treatment, cytoprotection, placebo.

Контактный телефон: +7-926-211-24-98; e-mail: shamalovn@gmail.com