

РОЛЬ ФАКТОРА ИНДЕКСА МАССЫ ТЕЛА В ИНТЕРПРЕТАЦИИ РАЗЛИЧИЙ МЕЖДУ АЛЛЕЛЬНЫМИ ВАРИАНТАМИ ПОЛИМОРФИЗМА С.521Т>С ГЕНА *SLCO1B1* ПРИ ЛЕЧЕНИИ СИМВАСТАТИНОМ

М. Ю. Котловский¹, А. А. Покровский^{1,2}, А. В. Оседко¹, О. Я. Оседко¹, О. С. Котловская¹,
А. В. Якименко¹, Е. В. Курдюк¹, Н. М. Титова², Ю. В. Котловский¹, А. М. Дыгай³

¹Красноярский государственный медицинский университет

²Сибирский федеральный университет

³Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины

Поступила в редакцию 14.10.2015 г.

Аннотация. Полипептид, транспортирующий органические анионы 1В1 (ОАТР1В1) – это транспортный белок, который участвует в захвате симвастатина гепатоцитами. ОАТР1В1 кодируется геном *SLCO1B1*, полиморфизмы которого способны оказывать влияние на функциональность транспортера, что может отражаться на эффективности и безопасности лечения. На выявление различий между аллельными вариантами гена могут оказывать влияние многие факторы, такие как пол, дозировка, этническая принадлежность, индекс массы тела, взаимодействие применяемых лекарств и др. Цель нашего исследования – установить роль индекса массы тела в интерпретации воздействия аллельных вариантов полиморфизма с.521Т>С гена *SLCO1B1* на уровень снижения ОХ и ХС ЛПНП сыворотки крови у пациентов с ишемической болезнью сердца при лечении симвастатином. В основную группу вошли 96 человек, у которых оценивался уровень общего холестерина, холестерина липопротеидов низкой плотности до и после лечения. Для идентификации однонуклеотидного полиморфизма использовали времяпролетный MALDI-TOF масс-спектрометр. Было обнаружено статистически достоверное различие в эффективности снижения уровня общего холестерина и достижении его целевых уровней в зависимости от генотипа *SLCO1B1* у пациентов с нормальным весом. У носителей нормальной гомозиготы эффективность снижения уровня общего холестерина была выше на 62.2%, чем у носителей С-аллеля, а достижение целевого уровня холестерина на 42.1%. Таким образом, в нашем исследовании обнаружена связь индекса массы тела с интерпретацией различий между аллельными вариантами гена *SLCO1B1*.

Ключевые слова: *SLCO1B1*, полиморфизм, симвастатин.

Abstract. Organic anion-transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1) - a transport protein that is involved in the capture of simvastatin by hepatocytes. OATP1B1 encoded by the gene *SLCO1B1*, polymorphisms of which can influence on the functionality of the carrier, which could affect on the efficacy and safety of treatment. On the identification of differences between the allelic variants of the gene can be influence the many factors, such as gender, dose, ethnicity, body mass index, drug-drug interaction, etc. The aim of this study - to establish the role of body mass index in the interpretation of the impact of allelic variants of polymorphism c.521T>C of gene *SLCO1B1* on reduce of level of total cholesterol and low-density lipoproteins serum levels in patients with coronary heart disease when treatment with simvastatin. The study group included 96 people in which have assessed the level of total cholesterol, low-density lipoproteins before and after treatment. To identify a single nucleotide polymorphism was used MALDI-TOF mass spectrometer. There was a statistically significant difference in reducing total cholesterol and reaching cholesterol goal levels, depending on the genotype *SLCO1B1* by patients with normal index body mass. Efficiency of reduction of total cholesterol was higher by 62.2% in carriers of normal homozygote than in C-alleles carriers and achieve of cholesterol goal levels was higher by 42.1%. Thus, our study found an association of body mass index with the interpretation of the differences between the allelic variants of the *SLCO1B1* gene.

Keywords: *SLCO1B1*, polymorphism, simvastatin.

Котловский М. Ю., Покровский А. А., Оседко А. В., Оседко О. Я., Котловская О. С., Якименко А. В., Курдюк Е. В., Титова Н. М., Котловский Ю. В., Дыгай А. М.

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) – патология, обусловленная недостаточным кровоснабжением миокарда. Одним из факторов риска развития ИБС является ожирение, наличие которого у больных способствует прогрессированию болезни и повышению смертности [1]. Значение ожирения, как фактора риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в последние годы значительно возросло, так как распространенность ожирения в мировой популяции увеличилась. По официальной статистике в США более половины населения имеет индекс массы тела (ИМТ) превышающий норму. В России ожирением страдает 54% населения, в Великобритании – 51%, в Германии – 50%. Даже в Китае и Японии, где избыточный вес встречается реже, чем в других странах, у 15 и 16% населения ИМТ превышает норму [2].

Возникновение ИБС может быть следствием и других причин, одной из которых является развитие атеросклероза. Атеросклероз – наиболее распространенное хроническое заболевание артерий, которое связано с формированием атероматозных бляшек – очагов липидных отложений, состоящих главным образом из холестерина [3]. Ключевым ферментом в биосинтезе холестерина является 3-гидрокси-3-метилглутарил коэнзим А редуктаза (ГМГ-КоА-редуктаза), ингибирование которого осуществляется группой гиполипидемических препаратов – статинов. За последнее десятилетие были получены убедительные доказательства эффективности статинов для снижения смертности и риска развития сердечно-сосудистых осложнений, связанных с атеросклерозом [4]. Одним из наиболее часто назначаемых препаратов данного класса является симвастатин, применение которого ведет к значительному снижению уровня общего холестерина (ОХ) и холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП), а также к умеренному повышению антиатерогенного холестерина липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП). Однако не у всех больных применение симвастатина оказывается одинаково эффективным и безопасным. Многие авторы связывают до 50% всех неблагоприятных фармакологических ответов с генетическими особенностями индивидов [5].

В последнее время большое внимание уделяется генетическим полиморфизмам транспортных систем. Полипептид, транспортирующий органические анионы 1В1 (ОАТР1В1) – это транспортный белок, который участвует в захвате статинов

гепатоцитами. ОАТР1В1 кодируется геном *SLCO1B1*, который располагается в коротком плече 12-й хромосомы [6]. Различными авторами было описано более 50 не синонимичных полиморфизмов, некоторые из которых, в той или иной степени, способны влиять на функциональность белка. Например, Neuvonen с соавторами установили, что однонуклеотидные полиморфизмы (ОНП) ОАТР1В1 значительно повышают концентрацию в плазме кислотной формы симвастатина и способны увеличить вероятность возникновения побочных эффектов данного препарата, в частности, развитие миопатии [7, 8]. Большое количество исследований посвящено полиморфизму *c.521T>C*, наличие которого приводит к замене в аминокислотной последовательности белка. Генотип *c.521CC* упоминается как вариант с низкой активностью, т.к. он связан со сниженным поглощением большого количества субстратов ОАТР1В1 *in vitro* и *in vivo*. Stewart в статье 2013 года пишет о неоднозначности различных исследований в области изучения влияния полиморфизма *c.521T>C* на фармакокинетику и фармакодинамику статинов, на увеличение риска побочных реакций и эффективность лечения в целом. Он указывает на необходимость учета многих факторов при генотипировании, наиболее важными из которых считает расовую принадлежность, тип статинов, дозировку, пол, индекс массы тела, сопутствующие препараты и сопутствующие заболевания [9].

Цель исследования – установить роль ИМТ в интерпретации воздействия аллельных вариантов полиморфизма *c.521T>C* гена *SLCO1B1* на уровень снижения ОХ и ХС ЛПНП сыворотки крови у пациентов с ишемической болезнью сердца при лечении симвастатином.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для исследования влияния полиморфизма 96 пациентов были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия С-аллеля в гене *SLCO1B1*. С-аллель встречается в двух генотипах: СС и ТС, число пациентов с этими генотипами в нашем исследовании составило 32. Носителями ТТ генотипа было 64 человека. Средний возраст носителей С-аллеля составлял 58.03±9.5 лет, не носителей – 59.66±9.6 лет. Нами также учитывался вес пациентов. Средний вес носителей генотипа ТТ составлял 83.9±15.1 кг, а носителей генотипов ТС и СС – 86.8±13.7 кг. Критериями включения для пациентов являлись: возраст – от 40 лет, пол – мужчины и женщины, подтвержденный диа-

гноз ИБС (стенокардия напряжения 1-2 функционального класса), наличие дислипидемии (IIa, IIb, III, IV типов), неэффективность гиполипидемической диеты. Критериями исключения пациентов из исследования являлись: стенокардия напряжения 3-4 функционального класса; инфаркт миокарда, прогрессирующая стенокардия, тромбоэмболия легочной артерии менее чем за 6 месяцев до обследования, острое нарушение мозгового кровообращения, тяжелые нарушения функции печени и почек, острые и хронические заболевания в стадии обострения (ожирение более 1 степени, сахарный диабет 1-го и 2-го типа тяжелой степени), гипотиреозидизм, порфирия, миопатия, фракция выброса > 60%, повышенная активность ферментов аспартатаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы более 3 верхних пределов норм и злоупотребление алкоголем. Пациентам назначался симвастатин («СимваГЕКСАЛ®», Германия) в дозировке 40 мг/сутки. За день до начала приема симвастатина оценивался уровень ОХ, ХС ЛПНП. Повторная оценка указанных показателей проводилась через 1 месяц после приема препарата.

Помимо оценки общей группы, пациентов также разбивали на 3 подгруппы в зависимости от показателя ИМТ: пациенты с нормальным весом (ИМТ < 24.99), пациенты с избыточным весом (ИМТ 25-29.99), пациенты с ожирением (ИМТ > 30). В подгруппу с нормальным весом вошли 49 человек, среди которых было 36 носителей и 13 носителей С-аллеля, в подгруппу с избыточным весом – 25 (15 носителей и 10 носителей С-аллеля), а в подгруппу с ожирением – 20 (12 носителей и 8 носителей С-аллеля).

Эффективность снижения уровня ОХ и ХС ЛПНП определяли путем вычисления разницы между значением этих показателей до и после лечения соответствующим препаратом. Средний уровень ОХ и ХС ЛПНП до лечения у носителей и носителей С-аллеля разных групп приведен в таблице 1.

Для генетического анализа использовался образец ДНК, выделенный из венозной крови пациента при помощи стандартного фенол-хлороформного метода. Для проведения последующих этапов молекулярно-генетических исследований использовался специальный набор для идентификации однонуклеотидных полиморфизмов (ООО НПФ «ЛИТЕХ»). Согласно инструкции последовательно проводили реакции амплификации, дефосфорилирования и минисеквенирования для дальнейшей идентификации полиморфизмов на времяпролетном MALDI-TOF масс-спектрометре.

Для проведения исследования было получено разрешение локального этического комитета при ГБОУ ВПО "Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф.Войно-Ясенецкого" Министерства здравоохранения Российской Федерации, а также добровольное информированное согласие пациентов на участие в исследовании.

Достоверность различий между показателями независимых выборок оценивали по непараметрическому критерию Манна-Уитни. Описание выборки производили с помощью подсчета медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25 и 75 перцентилей (Q₁ и Q₃). Соответствие частот генотипов равновесию Харди-Вайнберга оценивали по критерию хи-квадрат с помощью онлайн калькулятора (<http://www.oege.org/software/hwemr-calc.shtml>). Частоты генотипов при $\chi^2 < 3.84$ соответствуют равновесию Харди-Вайнберга.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В исследуемой группе пациентов наблюдаемые частоты генотипов соответствовали ожидаемым при равновесии Харди-Вайнберга. Частота мутантного С-аллеля составила 19% (табл. 2).

При исследовании общей группы пациентов была выявлена тенденция более высокой эффективности снижения ОХ и ХС ЛПНП у пациентов с генотипом ТТ, чем у носителей С-аллеля, но полученные данные были статистически незначимы

Таблица 1

Средний уровень ОХ и ХС ЛПНП до лечения в группах носителей и носителей С-аллеля

Генотип	Общая группа		Нормальный вес		Избыточный вес		Ожирение	
	ОХ	ХС ЛПНП	ОХ	ХС ЛПНП	ОХ	ХС ЛПНП	ОХ	ХС ЛПНП
ТТ	5.23	3.2	5.3	3.38	5.4	3.2	4.71	2.52
ТС+СС	5.05	3.0	5.0	3.38	5.13	3.19	4.95	2.62

Примечание: ОХ – общий холестерин сыворотки крови в ммоль/л, ХС ЛПНП – холестерин липопротеидов низкой плотности сыворотки крови в ммоль/л

Котловский М. Ю., Покровский А. А., Оседко А. В., Оседко О. Я., Котловская О. С., Якименко А. В., Курдюк Е. В., Титова Н. М., Котловский Ю. В., Дыгай А. М.

($P > 0,05$). При разделении пациентов на подгруппы в зависимости от ИМТ достоверные различия между носителями и неносителями С-аллеля наблюдались у пациентов с нормальным весом. Эффективность снижения ОХ у пациентов с генотипом ТТ составляла 1.56 (0.68; 2.14) ммоль/л, в то время, как у пациентов с генотипами ТС и СС этот показатель был ниже на 62.2% ($P = 0.026$). Та же тенденция сохранялась и для снижения ХС ЛПНП у пациентов подгруппы с нормальным весом, но так же, как и в подгруппах с повышенным индексом массы тела, где не было идентифицировано влияния мутантного С-аллеля на оба исследуемых показателя, данные были статистически незначимы (табл. 3).

У пациентов общей группы не было обнаружено значимых статистических различий между носителями и неносителями С-аллеля в достижении целевого значения ОХ и ХС ЛПНП. Тот же результат наблюдался и в группе пациентов с ожирением. Пациенты с избыточным весом показали более высокий уровень достижения целевых зна-

чений у пациентов с генотипами ТС и СС, но полученные результаты также были статистически незначимы ($P > 0.05$). В группе пациентов с нормальным весом достижение целевого уровня ОХ было выше на 42.1% у индивидов с генотипом ТТ, чем у носителей мутантного С-аллеля ($P = 0.013$). Та же тенденция сохранялась и для показателя достижения целевого уровня ХС ЛПНП, но полученные результаты не обладали статистическим уровнем значимости (рис.1).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с ишемической болезнью сердца, принимающих симвастатин в дозировке 40 мг/сутки, обнаружено достоверное различие в эффективности снижения и достижении целевого уровня ОХ в зависимости от присутствия полиморфных маркеров гена *SLCO1B1*. Согласно полученным данным, нормальный вес в исследовании является необходимым критерием отбора, который способствует выявлению достоверных различий между аллельными вариантами гена.

Таблица 2

Соответствие частот аллелей полиморфизма с.521Т>С гена *SLCO1B1* равновесию Харди-Вайнберга.

Ген	Генотип	Наблюдаемая частота, %	Ожидаемая частота, %	Частота аллеля		χ^2 df=2	P
				T	C		
SLCO1B1	ТТ	66.7	66.0	0.81	0.19	0.18	0.68
	ТС	29.2	30.5				
	СС	4.1	3.5				

Примечание: df = 2 — степень свободы для анализа частот генотипов, χ^2 – хи-квадрат, P – уровень значимости различий (уровень соответствия равновесию Харди-Вайнберга).

Таблица 3

Эффективность снижения ОХ и ХС ЛПНП у пациентов с различным ИМТ за один месяц лечения симвастатином в дозировке 40 мг/сутки в зависимости от генотипа *SLCO1B1*.

Параметр	Генотип <i>SLCO1B1</i>		P
	с.521ТТ	с.521ТС+СС	
	Me (Q ₁ ; Q ₃)	Me (Q ₁ ; Q ₃)	
ОХ (общ)	1.46 (0.63; 2.06)	1.26 (0.45; 1.89)	0.343
ХС ЛПНП (общ)	1.3 (0.53; 1.83)	0,93 (0.18; 1.84)	0.395
ОХ (н)	1.56 (0.68; 2.14)	0.59 (-0.14; 1.59)	0.026*
ХС ЛПНП (н)	1.42 (0.41; 1.85)	0.58 (-0.24; 1.75)	0.062
ОХ (и)	1.6 (0.69; 2.4)	1.93 (1.29; 2.28)	0.488
ХС ЛПНП (и)	1.29 (0.84; 2.06)	1.84 (0.96; 2.38)	0.349
ОХ (о)	1.0 (0.24; 1.62)	0.54 (-0.78; 2.1)	0.671
ХС ЛПНП (о)	0.71 (0.1; 1.42)	0.21 (-0.75; 1.84)	0.643

Примечание: P – уровень значимости различий (* - $P < 0.05$), ОХ – снижение общего холестерина сыворотки крови в ммоль/л, ХС ЛПНП – снижение холестерина липопротеидов низкой плотности в ммоль/л, (общ) общая группа пациентов без разделения по ИМТ, (н) – подгруппа пациентов с нормальным весом, (и) – подгруппа пациентов с избыточным весом, (о) – подгруппа пациентов с ожирением, Me – медиана, Q₁ - 25 перцентиль, Q₃ – 75 перцентиль.

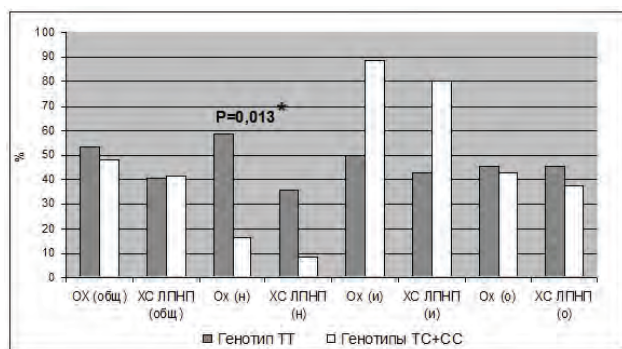


Рис. 1. Достижение целевого значения ОХ и ХС ЛПНП (в %) у пациентов с различным ИМТ при лечении симвастатином в дозировке 40 мг в зависимости от генотипа SLCO1B1. Р – уровень значимости, ОХ – достижение целевого значения общего холестерина, ХС ЛПНП – достижение целевого значения холестерина липопротеидов низкой плотности, (общ) общая группа пациентов без разделения по ИМТ, (н) – подгруппа пациентов с нормальным весом, (и) – подгруппа пациентов с избыточным весом, (о) – подгруппа пациентов с ожирением.

Полученные результаты для пациентов с избыточным весом и ожирением не позволяют идентифицировать эту разницу, что вероятно связано с наличием некоторых других факторов, существенных для пациентов, обладающих повышенным индексом массы тела, но затрудняющих интерпретацию генетических различий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Garrison R.J. Obesity and coronary heart disease / R.J.Garrison M.W Higgins, W.B. Kannel // *Curr. Opin. Lipidol.* — 1996. — Vol. 7. — P. 199–202.
- Ивлева А.Я. Ожирение – проблема медицинская / А.Я. Ивлева, Е.Г. Старостина. — М.: 2002. — 176 с.
- Котова Ю.А. Окисленные модифициро-

ванные белки сыворотки крови у пациентов с дислипидемией на фоне гипертонической болезни / Ю.А. Котова, А.А. Зуйкова, А.Н. Пашков // *Вестник Воронежского Государственного Университета. Серия: Химия. Биология. Фармация.* — 2015. — №4. — С.90-93.

4. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) / Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults // *JAMA.* — 2001. — Vol. 285. — P. 2486–2497.

5. Kajinami K. Pharmacogenetics of HMG-Co A reductase inhibitors: exploring the potential for genotype-based individualization of coronary heart diseasemanagement / K. Kajinami, N. Takekoshi, M.E. Brousseau, E.J. Schaefer // *Atherosclerosis.* — 2004. — Vol. 177, № 2 — P. 219-34.

6. Hagenbuch B. Organic anion transporting polypeptides of the OATP/ SLC21 family: phylogenetic classification as OATP/ SLCO superfamily, new nomenclature and molecular/ functional properties / B. Hagenbuch, P.J. Meier // *Pflugers. Arch.* — 2004. — Vol. 447. — P. 653-65.

7. Neuvonen P.J. Pharmacokinetic comparison of the potential over-the-counter statins simvastatin, lovastatin, fluvastatin and pravastatin / P.J. Neuvonen, J.T. Backman, M. Niemi // *Clin. Pharmacokinet.* — 2008. — Vol. 47, № 7. — P. 463–74.

8. SEARCH Collaborative Group. SLCO1B1 Variants and Statin-Induced Myopathy -- A Genomewide Study / SEARCH Collaborative Group // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — Vol. 359, № 8. — P. 789-99.

9. Stewart A. SLCO1B1 Polymorphisms and Statin-Induced Myopathy / A. Stewart // *PloS. Curr.* — 2013. — Vol. 5.

ГБОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого МЗ РФ.

Котловский М. Ю., Заведующий отделом газожидкостной, жидкостной и времяпролетной масс-спектрометрии Центральной научно-исследовательской лаборатории

E-mail: misha11443@rambler.ru

Krasnoyarsk state medical university named after Prof. V. F. Voyno-Yasenetsky of Ministry of health of the Russian Federation.

Kotlovskiy M. Y., Head of Department of gas-liquid, liquid-liquid and TOF mass-spectrometry of Central science-research laboratory.

E-mail: misha11443@rambler.ru

- Котловский М. Ю., Покровский А. А., Оседко А. В., Оседко О. Я., Котловская О. С.,
Якименко А. В., Курдоjak Е. В., Титова Н. М., Котловский Ю. В., Дыгай А. М.
Покровский А. А., биолог Центральной научно-исследовательской лаборатории
Тел: 8(391)2280914
E-mail: 13th_Apostol@mail.ru
- Оседко А. В., биолог Центральной научно-исследовательской лаборатории
Тел: 8(391)2280914
E-mail: alizz@yandex.ru
- Оседко О. Я., старший научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лаборатории
Тел: 8(391)2280914
E-mail: Osedkoolga@yandex.ru
- Котловская О. С., заместитель руководителя по качеству лабораторной службы, научный сотрудник, заведующий лабораторией ПЦР анализа Центральной научно-исследовательской лаборатории
Тел: 8(391)2280914
E-mail: csrl@mail.ru
- Якименко А. В., биолог Центральной научно-исследовательской лаборатории
Тел. 8(391)2280914
E-mail: Anna-419@mail.ru
- Курдоjak Е. В., биолог Центральной научно-исследовательской лаборатории
Тел. 8(391)2280914
E-mail: bolshakova_e_v@mail.ru
- Котловский Ю. В., руководитель Центральной научно-исследовательской лабораторией
Тел. 8(391)2280914
E-mail: office@krascnil.ru
- ФГАОУ ВПО Сибирский Федеральный Университет
Титова Н. М., профессор кафедры медицинской биологии
Тел. 8(391)2062165
E-mail: tinami6@mail.ru
- Научно-исследовательский институт фармакологии и регенеративной медицины имени Е.Д. Гольдберга
Дыгай А. М., директор
Тел. 8(3822)418379
E-mail: amd@pharm.tsu.ru
- Pokrovskiy A. A., biologist of Central science-research laboratory.
Ph.: 8(391)2280914
E-mail: 13th_Apostol@mail.ru
- Osedko A. V., biologist of Central science-research laboratory.
Ph.: 8(391)2280914
E-mail: alizz@yandex.ru
- Osedko O. Y., Senior Researcher of Central science-research laboratory.
Ph.: 8(391)2280914
E-mail: Osedkoolga@yandex.ru
- Kotlovskaya O. S., Deputy Head of the quality of laboratory services, Researcher, Head of PCR analysis laboratory of Central science-research laboratory.
Ph.: 8(391)2280914
E-mail: csrl@mail.ru
- Yakimenko A. V., biologist of Central science-research laboratory
Ph.: 8(391)2280914
E-mail: Anna-419@mail.ru
- Kurdoyak E. V., biologist of Central science-research laboratory
Tel: 8(391)2280914
E-mail: bolshakova_e_v@mail.ru
- Kotlovskiy Y. V., The Head of Central science-research laboratory
Tel: 8(391)2280914
E-mail: office@krascnil.ru
- Siberian Federal University
Titova N. M., Professor of the Department of Medical Biology
Tel: 8(391)2062165
E-mail: tinami6@mail.ru
- State Establishment Scientific – Research Institute of Pharmacology named after E.D.Goldberg.
Dygai A. M., The Head
Tel: 8(3822)418379
E-mail: amd@pharm.tsu.ru