

Приступа, Л. Н. Розподіл генотипів за С825Т поліморфізмом β 3-субодиниці G-протеїну у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від маси тіла / [Текст] / Л.Н. Приступа, І.О. Моїсеєнко // Медичні перспективи – 2015. – № 3 (XX). – С. 26 – 32.

УДК 616.12-008.331.1 : 613.25-026.53 : 575.22

Приступа Л. Н., Моїсеєнко І. О.*

РОЗПОДІЛ ГЕНОТИПІВ ЗА С825Т ПОЛІМОРФІЗМОМ ГЕНА β 3-СУБОДИНИЦІ G-ПРОТЕЇНУ У ХВОРИХ НА АРТЕРІАЛЬНУ ГІПЕРТЕНЗІЮ ЗАЛЕЖНО ВІД ІНДЕКСУ МАСИ ТІЛА.

Сумський державний університет, медичний інститут, кафедра внутрішньої медицини післядипломної освіти

вул. Римського-Корсакова 2, 40007, м. Суми, Україна

[*irina.olegovna85@gmail.com](mailto:irina.olegovna85@gmail.com)

Распределение генотипов С825Т полиморфизма гена β 3-
субъединицы G-протеина у пациентов с артериальной гипертензией в
зависимости от индекса массы тела.

Приступа Л. Н., Моисеенко И. О.*

Сумской государственный университет
ул. Римского-Корсакова 2, 40007, г. Сумы, Украина

*irina.olegovna85@gmail.com

Целью исследования было изучение частоты генотипов С825Т полиморфизма гена β 3-субъединицы G-протеина (GNB3) у больных артериальной гипертензией (АГ) в зависимости от индекса массы тела (ИМТ).

В исследовании принимало участие 155 пациентов с верифицированным диагнозом АГ (основная группа) и 50 практически здоровых лиц (контрольная группа). Пациенты основной группы были разделены на 3 группы в зависимости от ИМТ: I - 35 пациентов с нормальной массой тела, II - 38 пациентов с избыточной массой тела, III - 82 пациента с ожирением. В работе использовали общеклинические, антропометрические, инструментальные, молекулярно-генетические и статистические методы исследования. Достоверность различий частоты аллелей и генотипов определяли с помощью критерия χ^2 . Парное сравнение групп с помощью непараметрического теста Манна-Уитни. Разницу считали статистически значимой при $p < 0,05$.

Исследование распределения генотипов С825Т полиморфизма гена GNB3 у пациентов с АГ в зависимости от ИМТ выявило статистически достоверное увеличение частоты генотипов С / Т, Т / Т и Т аллеля у пациентов с избыточной массой тела и ожирением в сравнении с пациентами с нормальной массой тела ($\chi^2 = 26,8$; $p < 0,001$). Риск увеличения массы тела у больных АГ носителей Т аллеля в 2,2 раза выше, чем у носителей С аллеля.

Доказано ассоциацию С825Т полиморфизма гена GNB3 со склонностью к ожирению и избыточной массе тела у больных АГ.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, C825T полиморфизм, GNB3, ожирение.

Distribution of genotypes C825T polymorphism G-protein β 3-subunit gene in patients with hypertension depending on body mass index.

Prystupa L. N., Moisejenko I. O.

Sumy state university

Ryms'kogo-Korsakova 2, 40007, Sumy, Ukraine

[*irina.olegovna85@gmail.com](mailto:irina.olegovna85@gmail.com)

The aim of the study was to investigate the frequency of genotypes for C825T polymorphism G-protein β 3-subunit gene (GNB3) in patients with arterial hypertension (AH), depending on body mass index (BMI).

The study involved 155 patients with verified diagnosis of AH (study group) and 50 healthy individuals (control group). The patients of the main group were divided into 3 groups according to BMI: I - 35 patients with normal body weight, II - 38 patients with overweight, III - 82 patients with obesity. We used general clinical, anthropometric, instrumental, molecular-genetic and statistical methods. Probability differences in the frequency of alleles and genotypes were determined using the criteria χ^2 . For pairwise comparison groups using nonparametric test Mann-Whitney. The difference was considered statistically significant at $p < 0,05$.

Investigation of the distribution of genotypes C825T polymorphism GNB3 in patients with AH according to BMI showed statistically significant increase in the frequency of genotypes C / T and T / T and T allele in patients with overweight and obesity compared with patients with normal body weight

($\chi^2 = 26.8$; $p < 0.001$). The risk of weight increase in patients with AN T allele carriers is 2.2 times higher than the C allele carriers.

Proved association C825T polymorphism GNB3 with a tendency to obesity and overweight in patients with AN. Keywords: hypertension, C825T polymorphism, GNB3, obesity.

Keywords: hypertension, C825T polymorphism, GNB3, obesity.

Артеріальна гіпертензія (АГ) залишається однією з найбільш актуальних, складних та комплексних медико-соціальних проблем сучасної медицини [1]. Ризик серцево-судинних катастроф при АГ зростає пропорційно збільшенню індексу маси тіла (ІМТ). За даними сучасних досліджень підвищення артеріального тиску (АТ) виявляється не тільки при ожирінні, але і при незначному збільшенні маси тіла, тому необхідно звертати особливу увагу як на пацієнтів із ожирінням, так із надмірною масою тіла [6].

Ожиріння є хронічним поліетіологічним захворюванням, що пов'язане з низкою генетичних факторів, зміною функції ендокринної системи, обміну речовин, стилю життя і харчовими звичками особи [2]. В економічно розвинених країнах майже 50% населення має зайву вагу, при цьому у 30% із них спостерігається ожиріння. В Україні зайву вагу має кожна четверта жінка і кожен шостий чоловік, близько населення страждає від ожиріння [3].

30%

Генетичні дослідження доводять асоціацію надмірної маси тіла та ожиріння з поліморфізмом генів ангіотензинперетворюючого ферменту, адипонектину, лептину, ліпази, β 3-субодиниці G-протеїну (GNB3) та ін. [7]. У зв'язку з цим, велику увагу приділяють дослідженню нещодавно описаного C825T поліморфізму гена β 3-субодиниці G-протеїну (GNB3).

G-протеїн складається з 3-х субодиниць (α , β , γ), кожна з яких, при взаємодії медіатора і G-протеїн-пов'язаних рецепторів, може активувати безліч ефektorів, таких як іонні канали, фосфоліпазу C, аденілат-циклазну систему та ін., що у свою чергу призводить до клітинної відповіді, яка реалізується через гормональну секрецію. Аналіз генів α -субодиниці (GNAS), β -субодиниці (GNB) та γ -субодиниці (GNG) виявив точковий поліморфізм в гені β 3-субодиниці, розташованому в хромосомі 12p13, що полягає в заміні цитозину (C) на тимін (T) у 825-й позиції (C825T), що відповідає за передача сигналів від мембранних рецепторів до внутрішніх структур [14].

Перші дослідження даного поліморфізму німецькими вченими продемонстрували асоціацію C825T поліморфізму гена GNB3 зі схильністю до ожиріння та надлишкової маси тіла в осіб різних національностей [16]. Ці результати знайшли підтвердження і в подальших дослідженнях [15]. Низкою досліджень встановлено, що T алель асоційований з накопиченням жирової тканини в тілі, а питома вага жирової тканини у носіїв T/T генотипу значно вища, ніж у носіїв C/C та C/T генотипів [12, 17]. Крім того, T/T та C/T генотипи є прогностично сприятливішими щодо інтенсивності втрати ваги, ніж C/C генотип у пацієнтів з ожирінням [11].

Проте, дослідження, проведені японськими вченими, показали, що C825T поліморфізм впливає на ліпідний обмін і не асоційований з АГ, ожирінням, резистентністю до інсуліну, цукровим діабетом [13].

Зважаючи на суперечливі результати дослідників та відсутність даних про частоту генотипів за C825T поліморфізмом гена GNB3 у хворих на АГ в Україні, метою даного дослідження було вивчення частоти генотипів за C825T поліморфізмом гена GNB3 у хворих на АГ залежно від ІМТ.

Матеріали та методи досліджень

У дослідженні приймали участь 155 пацієнтів з верифікованим діагнозом АГ (основна група) та 50 практично здорових осіб (контрольна група). Діагноз АГ ґрунтувався на критеріях ВООЗ (1999) та рекомендаціях Українського товариства кардіологів (2012) [5].

ІМТ розраховувався за формулою: маса тіла (кг)/вимірний зріст (м²). ІМТ до 24,9 кг/м² приймали за нормальну масу тіла, 25,0–29,9 кг/м² – надлишкову масу тіла, а більш 30 кг/м² – ожиріння [2]. Пацієнти основної групи були розділені на 3 групи залежно від ІМТ. І групу склали 35 пацієнтів із нормальною масою тіла, ІІ групу – 38 пацієнтів із надмірною масою тіла, ІІІ групу – 82 пацієнти з ожирінням.

Визначення поліморфізму С825Т гена GNB3 (rs5443) проводили методом полімеразної ланцюгової реакції з подальшим аналізом рестрикційних фрагментів [14].

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програми SPSS Statistics 21. Вірогідність відмінностей частоти алелів і генотипів визначали за допомогою критерія χ^2 . Для попарного порівняння груп використовували непараметричний тест Манна-Уїтні. Різницю вважали статистично вірогідною при $p < 0,05$. Для опису відносного ризику розвитку захворювання розраховували відношення шансів (ВШ) та довірчий інтервал (ДІ) [4].

Результати та їх обговорення

Аналіз розподілу генотипів і алелів за С825Т поліморфізмом гена GNB3 в контрольній групі показав, що 28 осіб (56%) були гомозиготні за С алелем (С/С генотип), 19 осіб (38%) – гетерозиготні (Т/С), 3 особи (6%) – гомозиготи за Т алелем (Т/Т генотип), а частота алелю С склала 56%, Т – 44%. Розподіл генотипів та алелів у хворих на АГ наступний: 49 осіб (31,6%) були гомозиготні за С алелем (С/С генотип), 86 осіб (55,5%) – гетерозиготні (Т/С), 20 осіб (12,9%) – гомозиготи за Т алелем (Т/Т генотип), частота алелю С склала 31,6%, Т – 68,4%. Аналізуючи

розподіл частот генотипів С/С, С/Т та Т/Т за С825Т поліморфізмом в контрольній та основній групах виявлено статистично значиму різницю ($p=0,02$).

Розподіл генотипів за С825Т поліморфізмом гена GNB3 у хворих на АГ залежно від ІМТ представлений в табл. 1.

Таблиця 1

Розподіл генотипів за С825Т поліморфізмом гена GNB3 у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від індексу маси тіла

Показник	Групи					
	I, n=35		II, n=38		III, n=82	
	n	%	n	%	n	%
С/С генотип	16	45,7	11	29	22	26,8
С/Т генотип	14	40	23	60,5	49	59,8
Т/Т генотип	5	14,3	4	10,5	11	13,4
С алель	16	45,7	11	28,9	22	26,8
Т алель	19	54,3	27	71,1	60	73,2
	26,8					
p	<0,001					

Примітки:

n – кількість пацієнтів;

χ^2 – критерій узгодженості Пірсона;

p – показник вірогідності відмінностей.

Встановлено, що Т алель в групі з надмірною масою тіла зустрічається на 16,8% частіше, ніж в групі з нормальною масою тіла, в свою чергу Т алель в групі з ожирінням зустрічається на 18% частіше, ніж у групі з нормальною масою тіла. Різниці частоти Т алеля між хворими з надмірною масою тіла та ожирінням не виявлено. У свою чергу, частота С алелю в групі з нормальною масою тіла превалює порівняно з такою у групах із зайвою вагою.

Таким чином, аналіз результатів генотипування за поліморфним локусом C825T GNB3 виявив статистично значимі відмінності в розподілі генотипів між групами пацієнтів із АГ залежно від ІМТ ($\chi^2=26,8$; $p<0,001$) та асоціацію Т алелю з підвищенням маси тіла. При проведенні попарного порівняння груп щодо розподілу частот генотипів, встановлено статистично значиму різницю між I та II, I та III, II та III групами ($p<0,001$, $p<0,001$, $p<0,001$ відповідно, за Манном-Уїтні).

Результати аналізу ризику виникнення ожиріння та надмірної маси тіла у хворих на АГ залежно від C825T поліморфізму гена GNB3 представлені в табл. 2.

Таблиця 2

Аналіз ризику виникнення ожиріння та надмірної маси тіла у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від C825T поліморфізму гена GNB3

Алелі	p	ВШ	95% ДІ	
			нижня межа	верхня межа
С	0,04	0,45	0,21	0,98
Т		2,22	1,02	4,83

Ризик виникнення ожиріння та надмірної маси тіла у хворих на АГ носіїв Т алелю у 2,2 рази вищий, ніж у носіїв С алелю. Статистично вірогідні дані отримані при визначенні ризику виникнення ожиріння та надмірної маси тіла у хворих на АГ залежно від генотипу за C825T поліморфізмом гена GNB3.

Результати аналізу ризику виникнення ожиріння та надмірної маси тіла у хворих на АГ залежно від статі представлені в табл. 3

Таблиця 3

Аналіз ризику виникнення ожиріння та надмірної маси тіла у хворих на артеріальну гіпертензію залежно від статті

Стать	р	ВШ	95% ДІ	
			нижня межа	верхня межа
Чоловіки	0,89	1,023	0,74	1,42
Жінки		0,970	0,63	1,5

Ризик виникнення ожиріння та надмірної маси тіла у хворих на АГ залежно від статті виявився статистично не вірогідним ($p=0,89$).

Дані проведеного аналізу ризику виникнення АГ залежно від генотипу за С825Т поліморфізмом гена GNB3 у пацієнтів із різним ІМТ представлені в табл. 4.

Таблиця 4

Аналіз ризику виникнення артеріальної гіпертензії залежно від С825Т поліморфізму гена GNB3 у пацієнтів із різним індексом маси тіла

Групи	Алель	р	ВШ	95% ДІ	
				нижня межа	верхня межа
I	С	0,19	0,64	0,33	1,25
	Т		1,57	0,8	3,06
II	С	0,03	0,48	0,25	0,92
	Т		2,07	1,09	3,93
III	С	0,003	0,44	0,25	0,76
	Т		2,29	1,32	3,96

Вірогідних відмінностей щодо зростання ризику виникнення АГ у носіїв Т алелю в I групі не виявлено ($p=0,19$), тоді як у пацієнтів із надмірною масою тіла та ожирінням ризик виникнення АГ збільшується у 2 та 2,3 рази відповідно ($p=0,03$ та $p=0,003$ відповідно).

Отримані результати дослідження показали асоціацію Т алелю гена GNB3 із ожирінням та надмірною масою тіла, що співзвучно з результатами досліджень німецьких вчених з даної проблеми. Так Siffert W. et al. (1999) встановили розподіл частот Т алелю залежно від ІМТ (нормальна маса тіла, надмірна маса тіла та ожиріння): 0,295, 0,393 та 0,477 у жителів Німеччини, 0,468, 0,539 та 0,586 у жителів Китаю та 0,831, 0,877 та 0,909 у жителів Африки [16]. Наші результати також продемонстрували вірогідно вищу частоту Т алелю у хворих з надмірною масою тіла та ожирінням порівняно з хворими із нормальною масою тіла.

Дослідження частоти генотипів за С825Т поліморфізмом гена GNB3 у жінок із зайвою вагою показало асоціацію Т алелю з надлишковою масою тіла та ожирінням [10], але наше дослідження не продемонструвало зв'язку гендерних відмінностей з ризиком виникнення ожиріння та надмірної маси тіла у хворих на АГ за даним поліморфізмом.

Не доведено асоціацію Т алелю із зайвою вагою в популяції китайців, за якими частота С та Т алелів в групах з нормальною масою тіла та ожирінням складала 0,528 та 0,472, 0,531 та 0,469 відповідно [8, 9]. Проте, за результатами нашого дослідження частота Т алелю в групі хворих на АГ з ожирінням в 3 рази вища за частоту С алелю (0,732 та 0,268 відповідно), а ризик виникнення ожиріння та надмірної маси тіла у хворих на АГ за даним поліморфізмом вищий у носіїв Т алелю.

Отже, результати нашого дослідження доводять асоціацію С825Т поліморфізму гена GNB3 та зайвої ваги, що співзвучно з результатами переважної більшості дослідників.

Висновки

1. Виявлено статистично вірогідне збільшення частоти генотипів С/Т, Т/Т та Т алелю у пацієнтів з АГ та надмірною масою тіла та ожирінням порівняно з пацієнтами з нормальною масою тіла, що підтверджує

асоціацію Т алелю гена GNB3 зі схильністю до ожиріння та надмірної маси тіла.

2. Ризик виникнення ожиріння та надмірної маси тіла у хворих на АГ у носіїв Т алелю в 2,2 рази вищий, ніж у носіїв С алелю.
3. Ризик виникнення АГ у носіїв Т алелю з надмірною масою тіла та ожирінням вірогідно вищий порівняно з хворими з нормальною масою тіла.

Список літератури

1. Горбась І.М. Програма профілактики та лікування артеріальної гіпертензії в Україні: підсумки виконання / І.М. Горбась // Здоров'я України. –2011.–№ 3(18).– С.32–34.
2. Лупанов В.П. Ожирение как фактор риска развития сердечно-сосудистых катастроф / Лупанов В.П. // Рос. мед. журнал. — 2003. — Т. 11. — № 6. — С. 331-337.
3. Паньків В.І. Ожиріння як медико-соціальна проблема / Паньків В.І // Практична ангіологія. – 2006. – №5. – С. 27 – 32.
4. Реброва О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М., МедиаСфера 2002. – С.312.
5. Рекомендації Української асоціації кардіологів з профілактики та лікування артеріальної гіпертензії. Посібник до Національної програми профілактики і лікування артеріальної гіпертензії. Четверте видання, виправлене і доповнене / Свіщенко Є. П., Багрій А. Є., Єна Л. М. та ін. // Артериальная гипертензия. – 2009. – № 1(3).
6. Чазова И. Е. 4 года и 7796 пациентов возможности полнодозовой комбинированной терапии артериальной гипертензии / Чазова И.Е., Ратова Л. Г. // Системная гипертензия. – 2008. - №1. – С. 4–9.

7. Andrew J. Walley. Genetics of obesity and the prediction of risk for health / A. J. Walley, I.F. Blakemore, Ph. Froguel // Hum. Mol. Genet. – 2006. – Vol. 15. – N2. – P.124–130.
8. Analysis of the GNB3 gene 825C/T polymorphism in non-obese and obese Chinese / Wang X., Bai H., Fan P. [et al.] // Chin. J. Med. Gen. – 2008. – N 25(6). – P. 670–674.
9. Association of the C825T polymorphism in the GNB3 gene with obesity and metabolic phenotypes in a Taiwanese population / Hsiao T.J., Hwang Y., Liu C.H. [et al.] // Genes Nutr. – 2013. – N8(1). – P. 137–144.
10. Effect of the G-protein $\beta 3$ subunit 825T allele on the change of body adiposity in obese female / Hwang I.C., Kim K.K., Ahn H.Y. [et al.] // Diabetes Obes Metab. – 2013. – N15(3). – P. 284–286
11. Glucose and lipid metabolism in young lean normotensive males with the G protein beta3 825T-allele / Saller B., Nemesszeghy P, Mann K., Siffert W., Roskopf D. // Eur. J. Med. Res. – 2003. – Vol. 3 – N8. – P. 91–97.
12. Hypertension, obesity and GNB3 gene variants / Danoviz M., Maria E., Pereira C. [et al.] // Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. – 2006. – N33. – P. 248–252.
13. Lack of Association between Human G-Protein $\beta 3$ Subunit Variant and Overweight in Japanese Workers / Suwazono Y., Okubo Y., Kobayashi E. [et al.] // Obes. Res. – 2004. – Vol. 1. – N12. – P. 4–8.
14. Siffert W. G protein B3 subunit 825T allele and hypertension / Siffert W. // Cur. Hypertens. Rep. – 2003. – Vol. – 1. – N5. – P.47–53.
15. Siffert W. Genetic polymorphism of the G-protein beta3 subunit, obesity and essential hypertension / Siffert W., Roskopf D., Erbel R. // Herz. – 2000. – Vol. 1. – N25. – P. – 26–33.
16. Siffert W. Worldwide ethnic distribution of the G-protein beta3 subunit 825T allele and its association with obesity in caucasian, chinese and black african individuals / Siffert W. // J. Am. Soc. Nephrol. – 1999. – N10. – P. 1921–1930.

17. Study on the Correlativity between G-protein β_3 Subunit Gene C825T Genotype and Obesity / Gutersohn A., Naber C., Müller N. [et al.] // Lancet. – 2000. – N355. – P.1240–1241.

References

1. Gorbas' I.M. [The program for prevention and treatment of hypertension in Ukraine: results of performance]. *Zdorov'ja Ukrai'ny*. 2011; 3(18): 32–34.
2. Lupanov V.P. [Obesity as a risk factor for cardiovascular events]. *Ros. med. zhurnal*. 2003; 11.(6): 331-337
3. Pan'kiv V.I. [Obesity is a medical and social problem]. *Praktychna angiologija*. 2006; 5:27 -32.
4. Rebrova O. Yu. [Statistical analysis of medical data. The use of the application package STATISTICA.}. M., MediaSfera 2002; 312.
5. Svishchenko E. P., Bagriy A. E., Ena L. M. et al. [Recommendations of Ukrainian Association of Cardiology on prevention and treatment of hypertension. Guide to the National program for prevention and treatment of hypertension. Fourth edition, revised and expanded]. *Arterial'naya gipertenziya*. 2009; 1(3).
6. Chazova Y. E. [4 years and 7796 patients the possibility of hole-doze combination therapy of hypertension]. *Systemnaja gypertenziya*. 2008;1: 4–9.
7. Andrew J. Walley., I.F. Blakemore, Ph. Froguel. Genetics of obesity and the prediction of risk for health. *Hum. Mol. Genet.* – 2006;15(2):124–130.
8. Wang X., Bai H., Fan P. [et al.] Analysis of the GNB3 gene 825C/T polymorphism in non-obese and obese Chinese *Chin. J. Med. Gen.* 2008;25(6): 670–674.
9. Hsiao T.J., Hwang Y., Liu C.H. [et al.] Association of the C825T polymorphism in the GNB3 gene with obesity and metabolic phenotypes in a Taiwanese population . *Genes Nutr.* 2013;8(1):137–144.

10. Hwang I.C., Kim K.K., Ahn H.Y. [et al.] Effect of the G-protein $\beta 3$ subunit 825T allele on the change of body adiposity in obese female. *Diabetes Obes Metab.* 2013;15(3): 284–286
11. Saller B., Nemesszeghy P, Mann K., Siffert W., Roszkopf D. Glucose and lipid metabolism in young lean normotensive males with the G protein beta3 825T-allele. *Eur. J. Med. Res.* 2003; 3(8). 91–97.
12. Danoviz M., Maria E., Pereira C. [et al.] Hypertension, obesity and GNB3 gene variants. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 2006;33: 248–252.
13. Suwazono Y., Okubo Y., Kobayashi E. [et al.] Lack of Association between Human G-Protein $\beta 3$ Subunit Variant and Overweight in Japanese Workers. *Obes. Res.* 2004; 1(12). 4–8.
14. Siffert W. G protein B3 subunit 825T allele and hypertension *Cur. Hypertens. Rep.* 2003;1(5):47–53.
15. Siffert W., Roszkopf D., Erbel R. Genetic polymorphism of the G-protein beta3 subunit, obesity and essential hypertension. *Herz.* 2000;1 (25).26–33.
16. Siffert W. Worldwide ethnic distribution of the G-protein beta3 subunit 825T allele and its association with obesity in caucasian, chinese and black african individuals *J. Am. Soc. Nephrol.* 1999;10. 1921–1930.
17. Gutersohn A., Naber C., Müller N. [et al.] Study on the Correlativity between G-protein $\beta 3$ Subunit Gene C825T Genotype and Obesity. *Lancet.* 2000;55:1240–1241.

Моїсеєнко Ірина Олегівна, аспірант каф. внутрішньої медицини
післядипломної освіти, медичний інститут, Сумський державний
університет, Україна

40007, Україна, м.Суми, вул. Римського-Корсакова 2

e-mail: irina.olegovna85@gmail.com

моб.т. 0502312711

Приступа Людмила Никодимівна, доктор медичних наук,
професор, зав. кафедрою внутрішньої медицини післядипломної освіти,
медичний інститут, Сумський державний університет, Україна

40007, Україна, м.Суми, вул. Римського-Корсакова 2

E-mail: therapiasumdu@mail.ru