


ВОПРОСЫ
ОРГАНИЗАЦИИ
И ИНФОРМАТИЗАЦИИ
ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

МАТЕРИАЛЫ
ВТОРОЙ РЕСПУБЛИКАНСКОЙ
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКОЙ КОНФЕРЕНЦИИ
С МЕЖДУНАРОДНЫМ УЧАСТИЕМ,
ПОСВЯЩЕННОЙ 30-ЛЕТИЮ
КЛИНИЧЕСКОЙ ФАРМАКОЛОГИИ
В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ



***Наш журнал
20 лет с вами!***

РОЛЬ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ПОЛИМОРФИЗМА РЕЦЕПТОРА ВИТАМИНА Д В НОРМЕ И ПАТОЛОГИИ

А.П.Шепелькевич, Ю.В.Дыдышко

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

В статье представлены обзорные данные, подтверждающие вклад некоторых одиночных нуклеотидных полиморфизмов гена рецептора витамина Д в формирование плейотропных действий витамина Д и их клинических проявлений. Представлены патогенетические механизмы реализации указанных эффектов посредством связывания активного метаболита витамина Д с его ядерным рецептором.

С момента открытия в 1913 г. витамина Д (ВД), или «солнечного витамина», долгое время он рассматривался только с точки зрения фосфорно-кальциевого обмена. Результаты многочисленных исследований последних лет показали, что ВД в виде его гормонально активной формы $1\alpha,25$ -дигидроксивитамина Д ($1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$; кальцитриол) имеет ряд не связанных с костной системой эффектов. Биологическое действие (эндокринное, аутокринное, паракринное) $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ реализуется путем связывания с рецепторами витамина Д (РВД), которые локализованы в большинстве клеток и тканей [1, 2].

РВД были выявлены более чем в 35 тканях-мишенях, которые не вовлечены в метаболизм костной ткани (рис.1) [3]. Такими являются эндотелий, клетки островков поджелудочной железы, кроветворные клетки, миокард и поперечно-полосатая мускулатура, моноциты, нейроны, клетки плаценты и Т-лимфоциты. Подсчитано, что при воздействии на РВД прямо и/или косвенно изменяется экспрессия большого количества генов (0,5–5% общего генома человека, то есть 100–1250 генов) [4].

Метаболизм ВД в организме. ВД образуется из 7-дегидрохолестерина (7-ДГХС) через промежуточный превитамин D_3 под действием солнечных лучей (UVB: 290–315 нм). Превитамин D_3 при температуре тела человека преобразуется в витамин D_3 (холекальциферол). Чрезмерное солнечное облучение эти вещества разрушает, предотвращая избыточное производство «солнечного» витамина. Печень преобразует витамин D_3 с помощью фермента 25-гидроксилазы (CYP27A1, CYP2R1) в $25(\text{OH})\text{D}$ (кальцидиол). Митохондриальный CYP27A1 и микросомальный CYP2R1 являются двумя основными ферментами, участвующими в гидроксилировании С-25, хотя есть несколько CYP ферментов, обладающих 25-гидроксилазной активностью, но с более высокой K_m и

низкой V_{max} . Сывороточный уровень $25(\text{OH})\text{D}$ ($1 \text{ нг/мл} = 2,5 \text{ нмоль/л}$) является критерием для лабораторной оценки дефицита ВД [2, 3, 5].

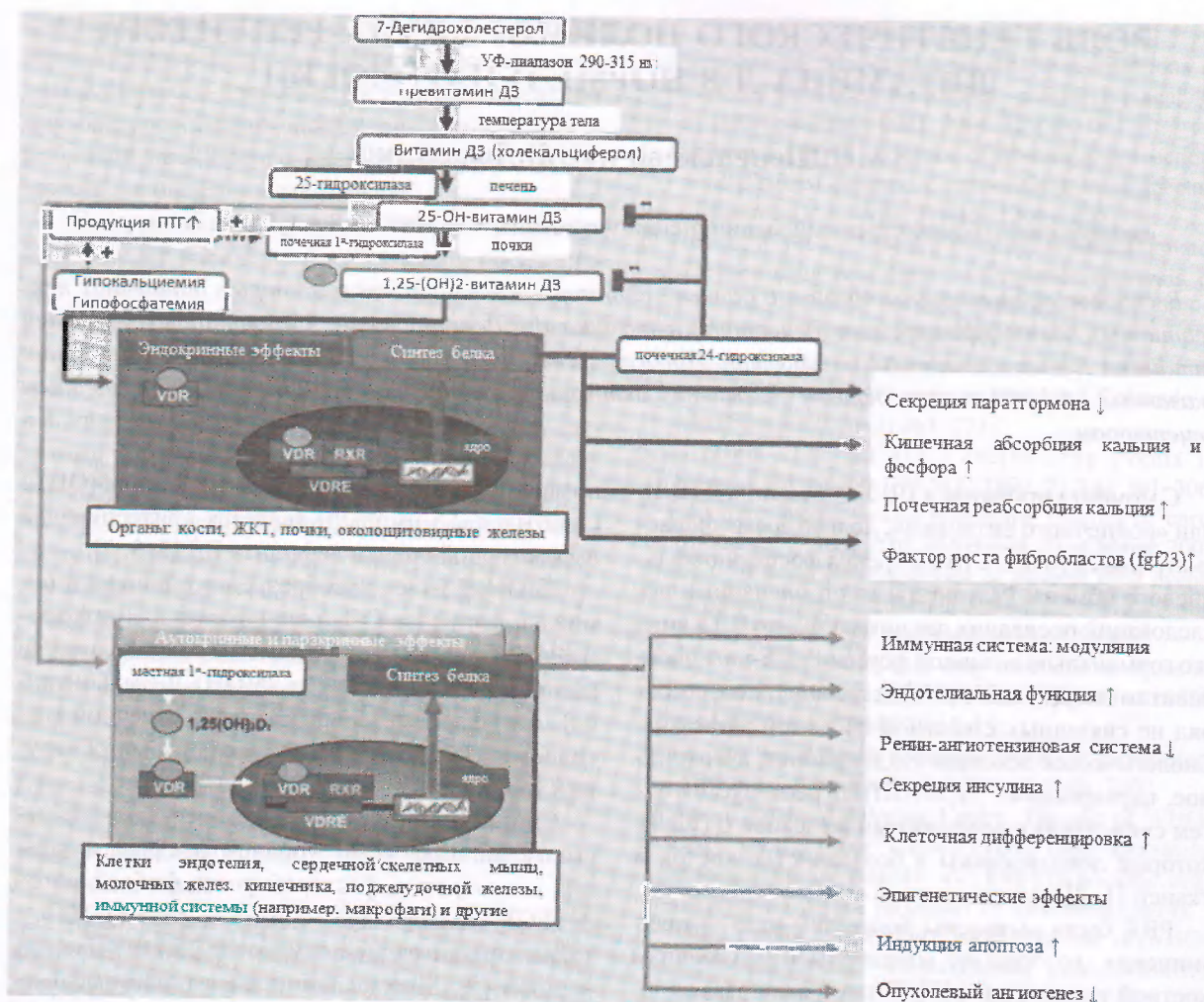
$25(\text{OH})\text{D}$ далее преобразуется в почках с помощью фермента D-1- α -гидроксилазы (цитохрома P450, CYP27B1), превращается в метаболически активный витамин Д – $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ (кальцитриол). Этот фермент называют также почечной 1- α -гидроксилазой, так как впервые он был обнаружен именно в почках.

Синтез $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ в почках регулируется несколькими факторами: уровнем фосфора и кальция в сыворотке, фактором роста фибробластов 23 (FGF-23), паратиреоидным гормоном (ПТГ), а также концентрацией самого $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ в сыворотке [5]. Многие ткани имеют местные 1- α -гидроксилазы: кости, плацента, предстательная железа, кожа, макрофаги, Т-лимфоциты, дендритные клетки, некоторые раковые клетки, паразитовидные железы. В зависимости от наличия $25(\text{OH})\text{D}$ клетки могут вырабатывать биологически активный ВД с помощью своих местных 1- α -гидроксилаз. $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ структурно сходен со стероидными гормонами [1, 4, 6.], и через механизм обратной связи регулирует свой собственный синтез, а также снижает синтез и секрецию ПТГ в паразитовидных железах (рис. 1).

Активируя 24-гидроксилазу (CYP24A1), которая катализирует многоступенчатый катаболизм как $25(\text{OH})\text{D}$, так и $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ с образованием биологически инертных водорастворимых соединений (в том числе кальцитроевую кислоту), гормон-витамин Д индуцирует собственное разрушение [1, 4].

Витамин Д обладает широким диапазоном фундаментальных биологических функций: участвует в поддержании кальциевого гомеостаза, модуляции воспалительных реакций, иммунного ответа, росте и дифференцировке клеток.

Витамин Д играет важную роль в фосфорно-кальциевом обмене и помогает обеспечить надле-



RXR – ретиноидный X-рецептор, РВДЕ – РВД-чувствительный элемент (участок промотора генов, регулируемый РВД), ПТГ – паратиреоидный гормон, ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

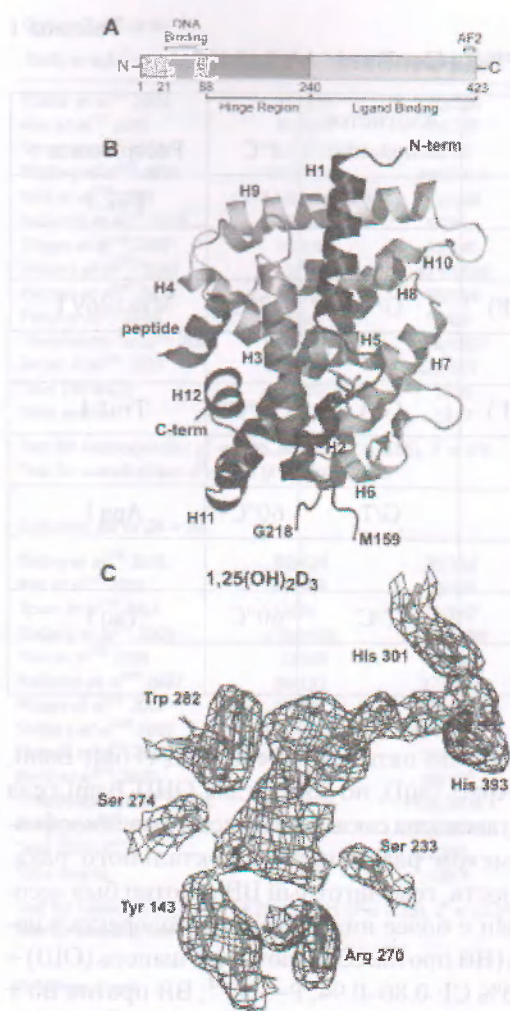
Рис. 1. Схема эффектов ВД и его метаболитов в организме человека

жащие уровни этих минералов для метаболических функций и минерализации костей. $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ повышает эффективность кишечного всасывания кальция с 10–15% до 30–40% за счет взаимодействия с РВД-RXR и, тем самым, обеспечивает функционирование эпителиальных кальциевых каналов и кальций-связывающего белка. В результате экспериментальных исследований на животных было установлено, что $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$ также увеличивает кишечное всасывание фосфора с 50–60 до 80% [1, 4].

Рецептор витамина Д (РВД) представляет собой структурно организованное посредничество, осуществляющее изменения в транскрипции генетического материала при взаимодействии с молекулой $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}$. Наличие РВД было доказано в 1974 г. [7, 8], что дало возможность для интенсивного изучения биохимической характеристики РВД: были проведены клонирование гена дан-

ного рецептора и последующий анализ рекомбинантных белков, что привело к ключевым моментам понимания структуры и функции РВД [9, 10]. Белок РВД состоит из трех отдельных регионов: N-концевой ДНК-связывающий домен, С-концевой лиганд-связывающий домен и обширная неструктурированная область, связывающая функциональные домены белка вместе (рис.2А).

С-концевая область молекулы, трехмерная структура которой была описана с помощью рентгеновской кристаллографии [11, 12], представляет собой сложный комплекс и включает в себя 12 α -спиралей (рис.2Б). Контактные аминокислоты в данных подмножествах α -спиралей являются субстратом динамического связывания лигандов (рис.2С). Важно, что селективное связывание $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ приводит к образованию двух независимых белковых взаимодействий на поверхности РВД. Одно из них облегчает взаимодействие с



А. Схематическое строение РВД.
 Б. Кристаллическая структура РВД (лиганд-связывающий домен, состоящий из 12 α -спиралей (H1-H12). Репозиционирование H12, как следствие связывания с $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ обеспечивает структурные изменения, необходимые для взаимодействия РВД с LxxLL последовательностью.
 В. Электронная карта плотности $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ и смежных аминокислот в пределах белка РВД, которые осуществляют непосредственный контакт с лигандом.

Рис. 2. Структура и основные характеристики РВД

гетеродимером и необходимо для специфического ДНК-связывания. Второе формируется для набора больших ко-регуляторных комплексов, необходимых для генной модуляции [13]. Дополнительные исследования показывают, что РВД также может быть постепенно изменен с помощью фосфорилирования белка, что может обусловить модулирование и тонкую настройку его транскрипционной активности [14–16]. В совокупности, эти домены РВД создают макромолекулы, восприимчивые к соответствующим физиологическим уровням циркулирующего $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, и способны

активировать определенные генетические локусы, белковые продукты экспрессии которых являются ключом к активности $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

Кроме хорошо изученных молекулярно-биологических механизмов действия ВД и его метаболитов, все больший интерес вызывают генетические предикторы реализации данных эффектов. На сегодняшний день имеются данные значительного числа исследований генетического полиморфизма РВД, подтверждающие связь фиксированных вариантов одиночных нуклеотидных полиморфизмов (ОНП) гена РВД с развитием определенной патологии.

Ген рецептора витамина Д расположен в 12 хромосоме, содержит 60 тысяч пар нуклеотидов и включает 11 экзонов [18] (рис.3).

После связывания ВД с РВД этот комплекс образует димеры с другими рецепторами, чаще рецептором ретиноевой кислоты (RXR). В этой форме связанный с лигандом димеризованный рецептор связывается с определенной областью ДНК. С помощью других ко-активаторов транскрипции или ко-генов-репрессоров проявление гена или стимулируется, или ингибируется.

Были идентифицированы несколько полиморфизмов длин фрагментов рестрикции (RFLPs) в гене РВД [19] (табл.1).

Например, *Tru9I*, *TaqI*, *BsmI*, *EcoRV*, *ApaI*, *FokI*, а также длинный/короткий поли А-повтор. Все они, кроме *FokI*, расположенного в экзоне 2, находятся между экзонами 8 и 9. Сайты рестриктаз *BsmI* и *ApaI* расположены рядом с 9 экзонам в 8 интроне, являющемся некопирующим участком гена, а значит, их полиморфизм не влияет на структуру РВД.

Сайт *TaqI* рестриктазы расположен внутри 9 экзона, но является «молчащим», так как замена Тимина (Т) на цитозин(С) в его 352 кодоне не приводит к замене изолейцина в аминокислотной последовательности белка рецептора.

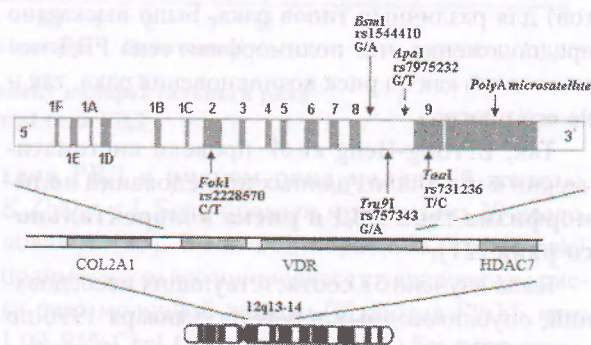


Рис. 3. Схема строения гена рецептора витамина Д

Характеристика полиморфизмов гена РВД (GenBank AY342401)

ОНП	Праймер	Азотистое основание	t°C	Рестриктаза
FokI	5'AGCTGGCCCTGGCACTGACTCTGCTCT3'(F) 5'ATGGA AACACCTTGCTTCTTCTCCCTC 3'(R)	C/T	61°C	Fok I
BsmI	5'CAACCAAGACTACAAGTACCGCGTCAGTGA3'(F) 5'AACCAGCGGGAAGAGGTCAAGGG3'(R)	G/A	57°C	MvaI269 I
Tru9I	5'CAACCAAGACTACAAGTACCGCGTCAGTGA3'(F) 5'AACCAGCGGGAAGAGGTCAAGGG3'(R)	G/A	57°C	TruI I
ApaI	5'CAGAGCATGGACAGGGAGCAA3'(F) 5'GCAACTCCTCATGGCTGAGGTCTC3'(R)	G/T	60°C	Apa I
TaqI	5'CAGAGCATGGACAGGGAGCAA3'(F) 5'GCAACTCCTCATGGCTGAGGTCTC3'(R)	T/C	60°C	Taq I

Длинный/короткий поли А-повтор, служащий микросателлитным маркером мРНК, расположен в том же 9 экзоне. Рестриктаза FokI выявляет старто-кодон гена РВД.

Известно, что рецептор РВД относится к ядерным рецепторам и регулирует активность многих генов путем связывания со специфическими последовательностями ДНК в их промоторных областях [20]. Вариации в экспрессии и функции гена РВД могут обуславливать существенные различия в функциональной активности генов-мишеней, на которые воздействует продукт этого гена. Во многих исследованиях была установлена связь полиморфизма гена РВД с такими заболеваниями, как остеопороз, сахарный диабет, уролитиаз, псориаз, почечная остеодистрофия, различные новообразования, сердечно-сосудистые заболевания, нейродегенеративные заболевания.

В последнее время проведены многочисленные исследования генов РВД (полиморфизм фрагментов) для различных типов рака. Было высказано предположение, что полиморфизм гена РВД может влиять как на риск возникновения рака, так и на его прогноз.

Так, В. Yong-Heng et al. провели систематический мета-анализ данных исследований полиморфизма гена РВД и риска колоректального рака [21].

Было изучено 38 соответствующих исследований, опубликованных в период с января 1990 по август 2010 года, из которых только 23 включено в мета-анализ. Генетическое типирование было

проведено по пяти ОНП гена РВД (FokI, BsmI, Tru9I, ApaI, TaqI), но только для ОНП BsmI гена РВД установлена связь генетического полиморфизма с риском развития колоректального рака. В частности, гомозиготный ВВ генотип был ассоциирован с более низким риском колоректального рака (ВВ против bb: отношение шансов (ОШ) = 0,87, 95% CI: 0,80–0,94, P=3·10⁻⁴; ВВ против Bb + bb: = 0,90, 95% CI: 0,84–0,97, P=5·10⁻⁴) (рис.4).

Кроме того, в анализе подгрупп генотип ВВ BsmI был в значительной степени связан с раком толстой кишки. Данная тенденция характерна для всех исследований [21–23]. Таким образом, подтверждена связь гомозиготного носительства генотипа ВВ BsmI полиморфизма гена РВД с повышенным риском рака толстой кишки.

Полиморфизм генов РВД и риск рака яичников. РВД, главным образом, является посредником противораковых эффектов ВД. В различных эпидемиологических исследованиях изучали сцепления полиморфизмов гена РВД при раке яичников, но результаты были неубедительными.

В 2013 г. L. Yanling et al. провели мета-анализ ассоциации пяти ОНП гена РВД (FokI, BsmI, Tru9I, ApaI, TaqI) с риском развития рака яичников [24]. Было включено 6 исследований, собраны данные более чем о 10 тысячах случаев рака яичников. Было установлено, что носительство Т-аллели (также известной как f-аллель) по полиморфизму FokI гена РВД на 11% увеличивает риск развития рака яичников относительно лиц с генотипом СС по данному полиморфизму (табл.2).

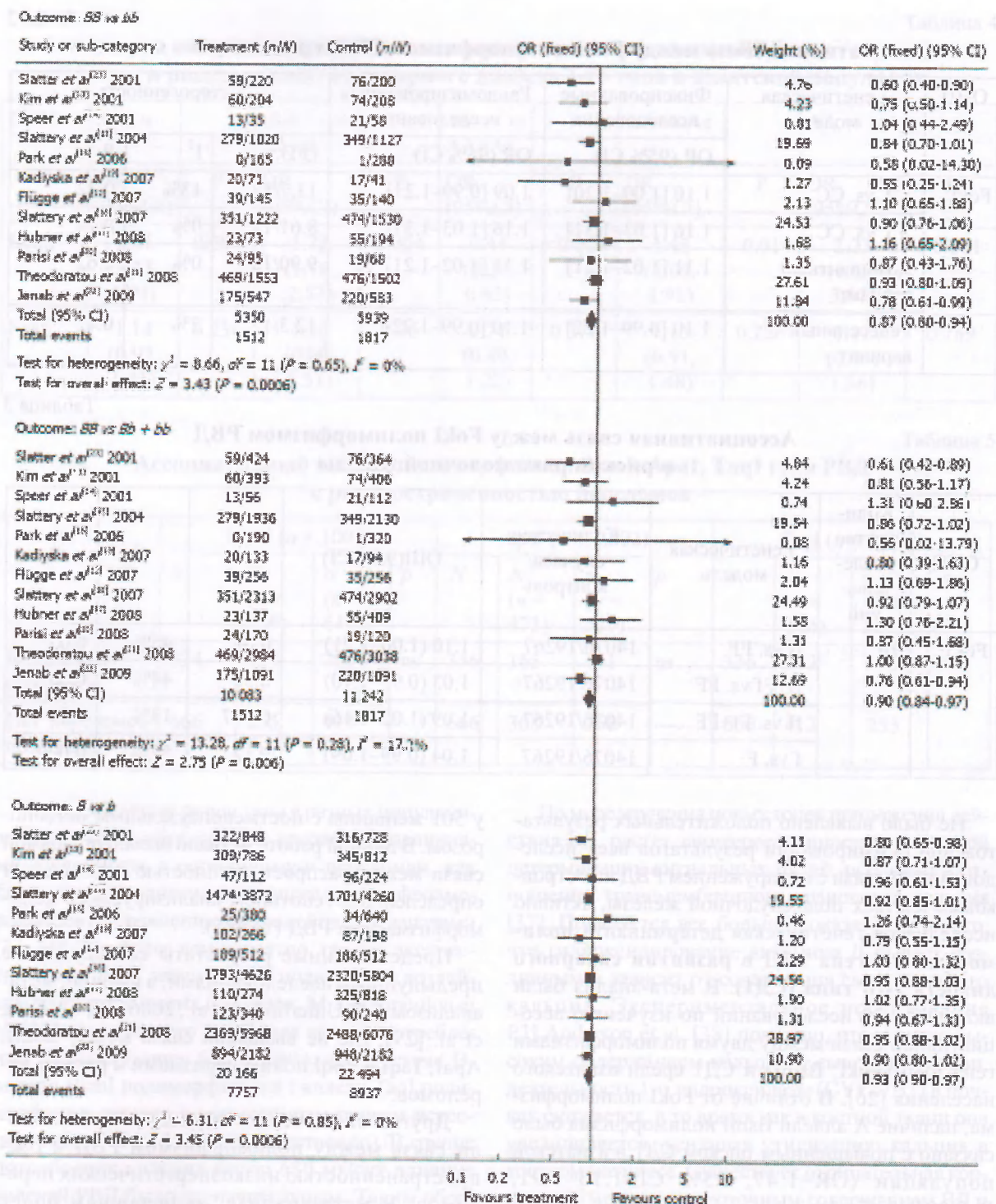


Рис. 4. Суммарные данные по риску колоректального рака с учетом ОНП BsmI гена РВД

Для FokI существенной неоднородности между исследованиями не было установлено ($I^2=0\%$, $P=0.62$ для Q-тест). Не было выявлено статистически значимой связи между четырьмя другими вариантами (BsmI, Tru9I, AраI, ТаqI) и риском рака яичников.

При детальном изучении данных исследования ассоциативной связи между **полиморфизмами**

гена РВД и риском рака молочной железы, K.Zhang и L.Song провели мета-анализ 39 исследований [25]. Было подтверждено, что ff FokI полиморфизм ассоциировался с увеличением риска рака молочной железы (ff против Ff+FF или: 1.09, 95%CI: 1.02 до 1,16, $p=0.007$) без существенных ассоциаций между другими полиморфизмами и риском рака молочной железы (табл.3).

Таблица 2

Ассоциативная связь между FokI полиморфизмом РВД и риском рака яичников

ОНП	Генетическая модель	Фиксированные исследования	Рандомизированные исследования	Гетерогенность		
		OR (95% CI)	OR (95% CI)	Q/D.f.	I ²	P
FokI	CT vs. CC	1.10 [1.00–1.20]	1.09 [0.99–1.21]	13.7/12	13%	0.32
	TT vs. CC	1.16 [1.03–1.31]	1.16 [1.03–1.31]	8.61/12	0%	0.74
	Доминантный вариант	1.11 [1.02–1.21]	1.11 [1.02–1.21]	9.90/12	0%	0.62
	Рецессивный вариант	1.10 [0.99–1.22]	1.10 [0.99–1.22]	12.3/12	2%	0.42

Таблица 3

Ассоциативная связь между FokI полиморфизмом РВД и риском рака молочной железы

ОНП	Количество исследований	Генетическая модель	Количество случаев/контроль	ОШ(95% CI)	P	I ²	P _h
FokI	16	ff vs. FF	14076/19267	1.10 (1.00–1.21)	0.06	45%	0.03
		ff+Ff vs. FF	14076/19267	1.03 (0.97–1.10)	0.33	44%	0.03
		ff vs. Ff+FF	14076/19267	1.09 (1.02–1.16)	0.007	18%	0.29
		f vs. F	14076/19267	1.04 (0.99–1.09)	0.12	52%	0.009

Не было выявлено положительных результатов при суммировании результатов всех исследований. В связи с обнаружением РВД на островковых клетках поджелудочной железы, активно исследуется генетическая детерминанта полиморфизмов гена РВД в развитии сахарного диабета 1-го типа (СД1). В мета-анализ были включены 20 исследований по изучению ассоциативной связи между двумя полиморфизмами гена РВД (FokI, BsmI) и СД1 среди азиатского населения [26]. В отличие от FokI полиморфизма, наличие А аллели BsmI полиморфизма было связано с повышенным риском СД1 в азиатской популяции (OR=1.47, 95% CI=1.13–1.91, P=0.004) (табл.4).

Полиморфизм гена РВД и состояние минеральной плотности кости (МПК). Исследования в этом направлении имеют противоречивые результаты, вероятно, вследствие многофакторной этиологии остеопороза, где роль генетических факторов является неоспоримой, однако нелинейной.

W.Horst-Sikorska et al. исследовали наличие низкой МПК и риска развития переломов с учетом определенного генетического полиморфизма гена РВД [27]. Были изучены аллели BsmI, ApaI, TaqI

у 501 женщины с постменопаузальным остеопорозом. В данной работе не было выявлено прямой связи между распространенностью переломов и определенным генотипом анализируемого полиморфизма гена РВД (табл.5).

Представленные результаты согласуются с предыдущими исследованиями, а именно, мета-анализом A.G.Uitterlinden et al., 2006 [28] и Y.Fang et al. [29], где не выявлена связь между BsmI, ApaI, TaqI и FoqI полиморфизмами и риском переломов.

Другие клинические исследования доказали связь между полиморфизмом РВД и распространенностью низкоэнергетических переломов. В мета-анализе, включавшем более 6600 женщин, была выявлена слабая, но статистически значимая связь между распространенностью переломов бедра и низкой частотой генотипа bb [30].

D.Feskanich et al. в группе женщин старше 75 лет доказали, что генотип ВВ может быть связан с более чем двойным увеличением риска переломов бедра по сравнению с генотипом bb [31]. Их выводы совпадают с результатами, полученными P.Garnero et al. [32].

Таблица 4

Ассоциативная связь между полиморфизмами RVD и риском развития сахарного диабета 1-го типа в азиатской популяции

ОНП	A vs a		AA vs Aa+aa		aa vs AA+Aa		AA vs Aa		AA vs aa	
	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P	OR (95%CI)	P
BsmI	1.47 (1.13, 1.91)	0.004	1.72 (1.16, 2.57)	0.004	0.44 (0.29, 0.65)	<0.001	1.45 (1.09, 1.91)	0.01	2.23 (1.62, 3.07)	<0.001
FokI	1.14 (0.92, 1.41)	0.234	1.16 (0.90, 1.51)	0.26	0.77 (0.49, 1.22)	0.271	1.16 (0.91, 1.48)	0.226	1.11 (0.91, 1.36)	0.789

Таблица 5

Ассоциативный анализ полиморфизмов BsmI, ApaI, TaqI гена RVD с распространенностью переломов

	BsmI (n = 1000)				ApaI (n = 1,002)				TaqI (n = 1,002)			
	n	B (n = 389)	b (n = 611)	p	N	A (n = 473)	a (n = 529)	p	n	T (n = 616)	t (n = 386)	p
Переломы позвонков	334	134	200	ns	336	165	171	ns	336	203	133	ns
Нет переломов позвонков	666	255	411		666	308	358		666	413	253	

Неоднозначные результаты в разных популяциях могут быть обусловлены расовыми различиями. Склонность к остеопорозу и переломам, как было показано, значительно ниже среди афроамериканцев по сравнению с европейцами и азиатами [33, 34]. Это более чем вероятно, так как экспрессия генов RVD значительно подвержена воздействию экологических факторов. M.Stathopoulou et al. [35] показали, что при более низком потреблении кальция (менее 680 мг/сут), присутствие В-аллели BsmI полиморфизма и t аллели TaqI полиморфизма связано с повышенным риском остеопороза (от 118 до 132% соответственно). В группе потребления кальция более 680 мг/сут влияние аллелей RVD было незначительным. Таким образом, авторы пришли к выводу, что адекватное потребление кальция “маскирует” генетическое влияние экспрессии RVD на костную ткань.

С другой стороны, L.Gennari et al. [36] отметили, что всасывание кальция в кишечнике у здоровых итальянских женщин в постменопаузальном периоде значительно ниже при наличии ВВ- и tt-генотипов, чем bb- и ТТ-генотипов соответственно, и при ААВВtt генотипе, чем при любом aabbTT или AaBbTt генотипах.

По мере изучения новых точек приложения действия ВД, растет заинтересованность в геномной детерминации сигнальных путей, особенно в отношении трансмембранного транспорта кальция [37]. Появляется все больше доказательств того, что гидроксирование витамина Д бывает различным и зависит от содержания сывороточного кальция. Экспериментальное исследование Р.Н.Anderson et al. [38] показало, что у лиц с высоким содержанием кальция в сыворотке крови, деятельность 1-α гидроксилазы (CYP27B1) в почках снижается, в то время как в костной ткани она увеличивается, усиливая утилизацию кальция в костном матриксе. Существует отрицательная корреляция между сывороточным содержанием ВД и мРНК CYP27B1 в почках и положительная – в костной ткани. Таким образом, под воздействием повышенного уровня ВД происходит его более выраженное гидроксирование в кости, результатом чего является наличие в достаточном количестве кальция в костной ткани. Эти выводы поддерживают гипотезу о том, что внешние факторы, в особенности потребление кальция, могут модулировать генотип-фенотип отношения и, следовательно, влиять на полученные результаты.

41. Morrison, N.A. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles / N.A.Morrison // Nature, 1994, 367:284–287. doi: 10.1038/367284a0.
42. Thakkinstian, A. Meta-analysis of molecular association studies: vitamin D receptor gene polymorphisms and BMD as a case study / A.Thakkinstian // J Bone Miner Res., 2004, 19:419–428. doi: 10.1359/JBMR.0301265.
43. Ralston, S.H. Loci for regulation of bone mineral density in men and women identified by genome wide linkage scan: the FAMOS study / S.H.Ralston [et al.] // Hum Mol Genet., 2005, 14:943–951. doi: 10.1093/hmg/ddi088.

ROLE OF GENETIC POLYMORPHISM OF VITAMIN D RECEPTOR IN NORM AND PATHOLOGY

A.P.Shepelkevich, Yu.V.Dydyshko

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

Data overview confirming the contribution of certain single nucleotide polymorphisms of the vitamin D receptor gene to the formation of the pleiotropic effects of Vitamin D and their clinical manifestations were presented in this article. The pathogenic mechanisms of these effects realization by binding of the active metabolite of vitamin D to its nuclear receptor were given.

ВЫХОДНЫЕ ДАННЫЕ

“Вопросы организации и информатизации здравоохранения” – рецензируемый аналитико-информационный бюллетень. Издаётся с 1995 г., выходит 4 раза в год.

Зарегистрирован Министерством информации Республики Беларусь (свидетельство о государственной регистрации средства массовой информации № 383 от 15 мая 2009 г.).

Учредитель: государственное учреждение “Республиканский научно-практический центр медицинских технологий, информатизации, управления и экономики здравоохранения” (РНПЦ МТ).

Адрес редакции: 220013, г. Минск, ул. П. Бровки, 7а.

Главный редактор: Сачек Марина Михайловна.

Ответственный секретарь: Н.Е. Хейфец.

Редактор: Н.В. Новаш.

Компьютерная верстка: Н.Ф. Гелжец.

Подписано в печать 10.03.2015 г. Формат бумаги 60x84 1/8.

Бумага офсетная. Гарнитура Таймс. Печать офсетная. Уч.-изд. л. 16,04. Тираж 270 экз. Зак. № 346.

Распространяется по подписке. Подписные индексы по каталогу РУП почтовой связи “Белпочта”:

74855 (для индивидуальных подписчиков); 748552 (для предприятий и организаций).

Отпечатано в типографии Государственного предприятия “СтройМедиаПроект”. 220123, Минск, ул. В.Хоружей, 13/61.

Лицензия №02330/71 от 23.01.2014 г. Тел. (017) 288-60-88.