

ОБЗОРЫ, ДИСКУССИИ

© Якушева Е.Н., Черных И.В., Бiryюкова А.С., 2011
УДК 615.033

**ХАРАКТЕРИСТИКА ГЛИКОПРОТЕИНА-P КАК БЕЛКА
ТРАНСПОРТЕРА ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ**

Е.Н. Якушева, И.В. Черных, А.С. Бiryюкова

ГОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения и социального развития РФ, г. Рязань

В обзоре литературы охарактеризованы актуальность проблемы, химические свойства субстратов гликопротеина-P, структура, функции, локализация транспортера, факторы, влияющие на активность гликопротеина-P.

Ключевые слова: гликопротеин-P, структура, функции, лекарственные вещества

Современная фармакотерапия большинства заболеваний включает многочисленные лекарственные средства синтетического и природного происхождения. Накопилось достаточно данных о возможности фармакокинетического взаимодействия между ними на этапе биотрансформации в организме [3]. Для прогнозирования фармакокинетического взаимодействия лекарственных препаратов в процессе всасывания, распределения и экскреции, также необходимо знать потенциальную возможность веществ влиять на транспортные системы организма, в том числе гликопротеин-P (Pgp) и изменять его функциональную активность. Это позволит исключить неэффективность фармакотерапии и нежелательные реакции лекарственных средств, связанные с изменением их концентрации в плазме крови. Проблема становится особенно актуальной из-за полипрагмазии, столь характерной для рутинной клинической практики. Для того чтобы предотвращать сложные клинические ситуации, необходимо повысить информированность врачей, провизоров и пациентов по данному вопросу, а также наладить систему экспертизы применяемых и регистрируемых препаратов на предмет их воздействия на метаболические и транспортные системы.

Транспортеры, принадлежащие к ABC (Adenosine triphosphat binding cassette)-

суперсемейству поддерживают химический гомеостаз, опосредуя транспорт молекул через клеточные мембраны вне зависимости от концентрационного градиента. ABC-транспортеры кодируются 48 генами человеческого генома, которые объединены в семь подсемейств (ABCA – ABCG), исходя из сходства нуклеотидных последовательностей. Эти гены кодируют мембранные белки с широким диапазоном субстратной специфичности и субклеточной локализации. Среди данных генов наиболее изученным является ABCB1 (MDR1) [36], в связи с тем, что именно он кодирует Pgp [35]. Семейство MDR включает два гена человека (MDR1 и MDR2) и три гена грызунов (mdr1, mdr2, mdr3). В гене имеется две области промоторов. Один промотор функционирует в нормальных тканях, в то время как активность второго выявляется в ткани опухолей, устойчивых к лекарственной терапии [42].

Белки транспортеры, родственные Pgp, обнаружены также у ряда бактерий, например микобактерий туберкулеза [10], и грибов, например, *Candida albicans* [11], где они играют ключевую роль в формировании устойчивости к противотуберкулезной и противогрибковой терапии соответственно.

Ген MDR1, кодирующий Pgp, обладает полиморфизмом. В настоящее время активно изучается клиническое значение

четырёх аллельных вариантов, представляющих замену в нуклеотидной последовательности ДНК одного нуклеотида на другой – так называемые полиморфизмы одного нуклеотида (single nucleotide polymorphism). Два из них (G2677T и G2677A в 21 экзоне) являются структурными полиморфизмами, т. е. приводят к изменениям в аминокислотной последовательности. Полиморфизмы C1236T (в 12 экзоне) и C3435T (в 26 экзоне) не приводят к аминокислотным заменам, однако вызывают изменение экспрессии данного гена [1]. Так, известно, что у лиц с генотипом TT отмечается низкая экспрессия гена MDR1, в результате чего у них снижено количество Pgp в кишечнике, печени, почках и эндотелии гематоэнцефалического барьера [13]. Если лекарственные средства, являющиеся субстратами Pgp, имеют малую широту терапевтического действия, то сниженная активность транспортера у лиц с генотипом 3435TT может иметь клинические последствия, проявляющиеся развитием нежелательных лекарственных реакций или высоким риском их возникновения.

По данным научной литературы изменение экспрессии иРНК гена MDR1 не всегда коррелирует с изменением экспрессии самого белка-транспортера и может быть результатом различий в транскрипционных и трансляционных процессах [16].

Субстраты Pgp – вещества структурно разнородные, однако, у них есть схожие свойства. Pgp переносит преимущественно липофильные ароматические соединения с молекулярной массой 300 – 500 Д и вещества, имеющие аминогруппу [4] или атом азота, положительно заряженный при физиологических значениях pH, и водородные связи в молекуле [37]. Причем, чем липофильнее молекула и, чем больше в ней водородных связей, тем большим сродством к Pgp обладает соединение [21].

Абсолютное большинство ABC-транспортеров требует энергии в форме АТФ для транспортировки лигандов через клеточную мембрану. Для их функционирования необходимо наличие как минимум четырех доменов: два трансмембран-

ных домена (ТМД), формирующих лиганд-связывающие сайты, и два нуклеотидсвязывающих домена (НСД), связывающих и гидролизующих АТФ для осуществления транслокации субстрата. Pgp включает все 4 домена в одинарной полипептидной цепи. Он состоит из 1280 аминокислотных остатков, сгруппированных в 2 гомологичные половины, каждая по 6 трансмембранных сегментов, а также цитозольный НСД. Некоторые спирали ТМД предположительно формируют связывающий сайт и, следовательно, являются каналами, через которые субстраты пересекают мембрану. С другой стороны НСД аккумулирует энергию связей АТФ для транспорта веществ [39]. Причем для транспортировки одной молекулы субстрата необходим гидролиз двух молекул АТФ. Исследования с неспецифическими ингибиторами АТФазы (ванадатом и негидролизуемым аналогом АТФ AdoPP(NH)P) показали, что молекула АТФ – это не простой аллостерический активатор, и ее гидролиз является необходимым условием для транспортировки субстратов Pgp [17]. Исследования, проведенные на клеточных клонах, устойчивых к винкрестину, выявили, что N-гликозилирование на первой экстрацеллюлярной петле Pgp необходимо для соответствующей направленной ориентации в пространстве и стабильности молекулы транспортера, но не играет решающей роли в транспортировке субстратов [28].

Локализация Pgp изучена в экспериментах с использованием иммуногистохимического анализа, метода Western blotting, полимеразно-цепной реакции (ПЦР), а также специфических ингибиторов Pgp. Высокие уровни белка-транспортера были обнаружены в эпителии тонкого и толстого кишечника [8, 31], в проксимальных канальцах нефронов почек, желчевыводящих протоках гепатоцитов, протоках поджелудочной железы [8, 15], в трофобластах плаценты, скелетной и сердечной мускулатуре [15], в дерме, протоках потовых желез, сосудах кожи [30]. В большинстве тканей Pgp локализован на поверхности апикальной мембраны

клеток, что подтверждает его функционирование в качестве насоса для физиологических метаболитов и ксенобиотиков. Только в надпочечниках белок распределен диффузно, и, значит, способен секретировать вещества в интерстициальное пространство. Функцией Pgp в клетках надпочечников является, очевидно, защита клеточных мембран от высокой локальной концентрации стероидов [2]. Pgp также локализован в эндотелии капилляров, формирующих гематоэнцефалический барьер, в астроцитах [33], и в других гистогематических барьерах (гематоовариальном, гематотестикулярном и гематоплацентарном) [1, 15, 25]. Pgp обнаружен во всех гемопоэтических предшественниках с самым высоким уровнем экспрессии в плюрипотентных стволовых клетках [9], а также в зрелых лимфоцитах периферической крови, в Т-клетках и натуральных киллерах [34]. Связь экспрессии Pgp с наиболее ранними кроветворными предшественниками может отражать специальную роль Pgp в их защите от токсических субстратов и, возможно, от различных регуляторных факторов, провоцирующих дифференцировку или пролиферацию стволовых клеток [2]. С помощью мышиных моноклональных антител MRK16 не было выявлено наличие Pgp в легких, желудке, слюнных железах, коре головного мозга, мозжечке, спинном мозге, яичниках, матке, коже и селезенке.

Таким образом, Pgp – это эффлюксный транспортер, контролирующий фармакокинетику различных соединений в физиологических условиях. Pgp рассматривается как белок с полиспецифичностью, так как он способен распознавать широкий спектр субстратов. Известен целый ряд соединений, которые *in vitro* оказывают как индуцирующее, так и ингибирующее влияние на функциональную активность Pgp [3].

Однако, изменение активности Pgp возможно не только в результате лекарственного взаимодействия с транспортером. Линейное возрастание функциональной активности Pgp наблюдалось также в результате экстрацеллюлярного ацидоза,

возникающего вследствие смоделированной интермиттирующей гипоксии (8% O₂) или введения молочной кислоты в опухоль крыс [6]. Сходные результаты получены и при ацидификации культуры клеток опухоли предстательной железы крыс, а также при понижении pH путем интенсификации анаэробного метаболизма у крыс *in vivo* [5]. Двухнедельное воздействие на крыс интермиттирующей дыхательной гипоксии приводило к повышению степени экспрессии Pgp в сердце, а также к увеличению количества иРНК гена MDR1 в печени и сердце, что было выявлено методом Western blotting и ПЦР [22]. Сходные результаты с Pgp, локализованным в печени, были получены и другими авторами [7].

В эксперименте на культуре эпителиальных клеток, подвергавшихся гипоксическому воздействию, обнаружено увеличение содержания мРНК гена MDR1 и возрастание количества самого транспортера. В культуре интактных клеток Т84 наблюдалось повышение активности Pgp, выявленное путем анализа изменений степени ингибирования эффлюкса дигоксина и родамина 123 верапамилом [20]. Показано, что 24-часовое воздействие на культуру опухолевых клеток гипоксии при нормальном значении pH не привело к существенному изменению активности и степени экспрессии Pgp, тогда как экстрацеллюлярный ацидоз (pH=6,6) усилил Pgp-опосредованный выброс даунорубина, причем этот эффект был даже более выражен, чем при совместном действии на клеточную культуру ацидоза и гипоксии [32].

Индукцированная гипоксией экспрессия Pgp может частично объяснить устойчивые к лекарственной терапии кардиоваскулярные заболевания у пациентов с обструктивными приступами апноэ во сне [22].

Существенную роль в процессе активации экспрессии гена MDR1 в условиях гипоксии отводится HIF-1 α [14]. По современным данным HIF-1 α состоит из двух субъединиц: α -субъединица ответственна за проникновения димера в нуклеоплазму, а β -субъединица связывается с элементом, ответственным за гипоксию

Abcb1-промотора и оказывает на него регуляторное воздействие [23]. Однако, имеются сведения о том, что приобретенные опухолевыми клетками устойчивости к химиотерапии в условиях гипоксии объясняется задержкой клеточного цикла на стадии G1; при этом активации Pgp не происходит [19].

Тиреоидные расстройства также могут провоцировать существенные изменения степени экспрессии Pgp. Установлено, что у пациентов с болезнью Базедова-Грейвса с повышенным уровнем свободных Т3 и Т4, экспрессия Pgp уменьшалась при увеличении длительности заболевания. Авторы получили корреляционную связь между экспрессией гена MDR1, уровнем ТТГ в крови и размером щитовидной железы по данным УЗИ [18].

У больных с патологией щитовидной железы обнаружены аномалии в фармакокинетике различных лекарственных препаратов, в том числе и субстратов Pgp.

При гипертиреозе клиренс субстрата Pgp дигоксина был существенно снижен, однако его биодоступность, объем распределения, период полувыведения и степень связи с белками плазмы крови оставались неизменными [36]. В ранее выполненном исследовании установлено, что концентрация дигоксина снижалась у пациентов с гипертиреозом по сравнению пациентами с нормальной функцией щитовидной железы [29].

Изучение влияния левотироксина на экспрессию Pgp в кишечнике выявило, что экспрессия мРНК гена MDR1 в двенадцатиперстной кишке пациентов увеличивалась недостоверно, существенных нарушений фармакокинетики субстрата Pgp талинолола не обнаружено [12].

У пациентов с гипотиреозом при восстановлении функции щитовидной железы наблюдалось возрастание количества мРНК гена MDR1- в 1,8 раза и интенсификация эффлюкса родамина из клеток CD56(+) на 26% [36].

Выявлено, что у крыс с гипертиреозом экспрессия Pgp существенно повышалась в печени и почках, умеренно в тощей и подвздошной кишке. На основании ана-

лиза полученных данных авторы считают, что тироксин тканеспецифично и концентрационно-зависимо индуцирует экспрессию белка-транспортера [27]. Учитывая, что механизм действия тироксина связан с активацией ядерных рецепторов, индукция экспрессии Pgp в почках у крыс с гипертиреозом опосредуется увеличением транскрипции мРНК гена *mdr1a*. Однако, в печени крыс с гипертиреозом обнаружено значительное снижение экспрессии мРНК гена *mdr1b*, при отсутствии влияния на экспрессию мРНК гена *mdr1a* [38].

В исследовании на клетках карциномы толстого кишечника человека (LS180 и Caco-2) выявлено, что на активность Pgp можно воздействовать гормонами щитовидной железы по прегнан – x – рецептор (PXR)-независимому механизму [24].

На культуре клеток с повышенной экспрессией MDR1 доказано, что Т3 выводится из клеток Pgp [26]. Аналогичные данные получены для Pgp в гематоэнцефалическом барьере. Показано, что белок – транспортер обеспечивает транспорт Т4 между спинно-мозговой жидкостью, хориоидальными сплетениями и мозгом, регулируя проникновение Т4 в спинно-мозговую жидкость [41].

В других исследованиях было высказано предположение об отсутствии влияния Pgp на выведение Т3. Например, верапамил ингибировал эффлюкс Т3 из культуры клеток линии MDCKII, которые не экспрессировали MDR-1. Авторы предположили, что обнаружили новый белок, чувствительный к верапамилу и ответственный за выведение Т3 из клеток. Было установлено, что выделенный из мембраны белок отличается от Pgp своей массой [40].

Выполненный анализ научной литературы позволяет предположить, что эндокринные расстройства и хронические заболевания, сопровождающиеся гипоксией, способны влиять на функциональную активность Pgp, что требует дальнейших исследований с целью подтверждения данной гипотезы.

Таким образом, существует продиктованная практикой постоянная потреб-

ность в анализе и систематизации данных о Pgp, его субстратах, лекарственных средствах и других факторах, способных изменять активность белка-транспортера. Оценка экспериментальных и клинических данных по изучению транспортеров лекарственных веществ позволит повысить эффективность и безопасность фармакотерапии, улучшить практику использования лекарственных средств.

Литература

1. Значение полиморфизма гена MDR1, кодирующего гликопротеин-P, для индивидуализации фармакотерапии / Д.А. Сычев [и др.] // Клинич. фармакология и терапия. – 2005. – №1. – С. 92-96.
2. Карпова С.И. Р-гликопротеин – структура, функции и роль в резистентности лейкозов к химиотерапии / С.И. Карпова, Н.Г. Тюрина // Пробл. гематологии и переливания крови. – 1997. – №1. – С. 37-46.
3. Метаболизм лекарственных средств. Научные основы персонализированной медицины: руководство для врачей / В.Г. Кукес [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 304 с.
4. Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие / Е.Ю. Афанасьева [и др.]; под ред. Н.И. Калетиной. – М.: ГЭОТАР-МЕДИА, 2008. – С. 149-164.
5. Acidosis induces multi-drug resistance in rat prostate cancer cells (AT1) in vitro and in vivo by increasing the activity of the p-glycoprotein via activation of p38 / C. Sauvant [et al.] // Int J Cancer. – 2008. – Vol. 123, №11. – P. 2532-2542.
6. Activation of P-glycoprotein (Pgp)-mediated drug efflux by extracellular acidosis: in vivo imaging with (68)Ga-labelled PET tracer / O. Thews [et al.] // Eur J Nucl Med Mol Imaging. – 2010. – Vol. 37, №10. – P. 1935-1942.
7. Animal models of acute moderate hypoxia are associated with a down-regulation of CYP1A1, 1A2, 2B4, 2C5, and 2C16 and up-regulation of CYP3A6 and P-glycoprotein in liver / C. Fradette [et al.] // Drug Metab Dispos. – 2007. – Vol. 35, №5. – P. 765-771.
8. Cellular localization of the multidrug-resistance gene product P-glycoprotein in normal human tissues / F. Thiebaut [et al.] // Proc Natl Acad Sci U S A. – 1987. – Vol. 84, №21. – P. 7735-7738.
9. Chaudhary P.M. Expression and activity of P-glycoprotein, a multidrug efflux pump, in human hematopoietic stem cells / P.M. Chaudhary, I.B. Roninson // Cell. – 1991. – Vol. 66, №1. – P. 85-94.
10. Choudhuri B.S. Isoniazid accumulation in Mycobacterium smegmatis is modulated by proton motive force-driven and ATP-dependent extrusion systems / B.S. Choudhuri, S. Sen, P. Chakrabarti // Biochem Biophys Res Commun. – 1999. – Vol. 256, №3. – P. 682-684.
11. Doxorubicin induces drug efflux pumps in Candida albicans / G. Kofla [et al.] // Med Mycol. – 2011. – Vol. 49, №2. – P. 132-142.
12. Effect of levothyroxine administration on intestinal P-glycoprotein expression: consequences for drug disposition / W. Siegmund [et al.] // Clin. Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol. 72. – P. 256-264.
13. Effects of genetic polymorphisms in the ABCB1 gene on clinical outcomes in patients with gastric cancer treated by second-line chemotherapy / K. Shitara [et al.] // Asian Pac J Cancer Prev. – 2010. – Vol. 11, №2. – P. 447-452.
14. Expression and significance of hypoxia-inducible factor-1 alpha and MDR1/P-glycoprotein in human colon carcinoma tissue and cells / Z.J. Ding [et al.] // Cancer Res Clin Oncol. – 2010. – №3. – P. 1276-1282.
15. Expression of the multidrug resistance gene product (P-glycoprotein) in human normal and tumor tissues / C.J. Cordon-Cardo [et al.] // Histochem Cytochem. – 1990. – Vol. 38, №9. – P. 1277-1287.
16. Guhaniyogi J. Regulation of mRNA stability in mammalian cells / J. Guhaniyogi, G. Brewer // Gene. – 2001. – Vol. 265, №1. – P. 11-23.

17. Horio M. ATP-dependent transport of vinblastine in vesicles from human multidrug-resistant cells / M. Horio, M.M. Gottesman, I. Pastan // Proc Natl Acad Sci U S A. – 1988. – Vol. 85, №10. – P. 3580-3584.
18. Human multidrug resistance-1 gene expression levels in graves-basedow disease / S. Cetinkalp [et al.] // Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes. – 2010. – Vol. 118, № 3. – P. 158-160.
19. Hypoxia induces resistance to 5-fluorouracil in oral cancer cells via G(1) phase cell cycle arrest / S. Yoshida [et al.] // Oral Oncol. – 2009. – Vol. 45, №2. – P. 109-115.
20. Hypoxia-inducible Factor-1-dependent Regulation of the Multidrug Resistance (*MDR1*) Gene / M. Katrina [et al.] // Cancer Res. – 2002. – №6. – P. 3387.
21. Identification of P-glycoprotein substrates and inhibitors among psychoactive compounds-implications for pharmacokinetics of selected substrates / A.A. El Ela [et al.] // J Pharm Pharmacol. – 2004. – Vol. 56, №8. – P. 967-975.
22. Influence of intermittent hypoxia on myocardial and hepatic P-glycoprotein expression in a rodent model / J.M. Dopp [et al.] // Pharmacotherapy. – 2009. – Vol. 29, №4. – P. 365-372.
23. Influence of Intermittent Hypoxia on Myocardial and Hepatic P-glycoprotein Expression / M. John [et al.] // Pharmacotherapy. – 2009. – Vol. 29, №4. – P. 365-372.
24. Levothyroxine up-regulates p-glycoprotein independent of the pregnane-X-receptor / T. Mitin [et al.] // Physiol. Rev. – 2006. – Vol. 86. – P. 1179-1236.
25. Linlin Su Drug transporter, P-glycoprotein (*MDR1*), is an integrated component of the mammalian blood-testis barrier / C. Yan Cheng, Dolores D. Mruk // Int J Biochem Cell Biol. – 2009. – Vol. 41, №12. – P. 2578-2587.
26. Mitchell A. Thyroid hormone export from cells: contribution of P-glycoprotein / A. Mitchell, M. Tom, R. Mortimer // Endocrinol. – 2005. – Vol. 185, № 1. – P. 93-98.
27. Modulation of P-glycoprotein expression in hyperthyroid rat tissues / N. Nishio [et al.] // Journal of endocrinology. – 2005. – Vol. 185. – P. 93-98.
28. N-glycosylation and deletion mutants of the human *MDR1* P-glycoprotein / A.H. Schinkel [et al.] // J Biol Chem. – 1993. – Vol. 268, №10. – P. 7474-7481.
29. O'Connor P. Clinical pharmacokinetics and endocrine disorders – therapeutic implication / P. O'Connor, J. Feely // Clin. Pharmacokinet. – 1987. – №13. – P. 435-364.
30. P-Glycoprotein (*ABCB1*) expression in human skin is mainly restricted to dermal components / C. Skazik [et al.] // Exp Dermatol. – 2011. – №3. – P. 1600-1625.
31. Rifampin and digoxin induction of *MDR1* expression and function in human intestinal (T84) epithelial cells / I.S. Haslam [et al.] // Br J Pharmacol. – 2008. – Vol. 154, №1. – P. 246-255.
32. Role of the tumor microenvironment in the activity and expression of the p-glycoprotein in human colon carcinoma cells / C. Lotz [et al.] // Oncol Rep. – 2007. – Vol. 17, №1. – P. 239-244.
33. Schlachetzki F. P-glycoprotein and caveolin-1alpha in endothelium and astrocytes of primate brain / F. Schlachetzki, W.M. Pardridge // Neuroreport. – 2003. – Vol. 14, №16. – P.2041-2046.
34. Subpopulations of normal peripheral blood and bone marrow cells express a functional multidrug resistant phenotype / D. Drach [et al.] // Blood. – 1992. – Vol. 80, №11. – P. 2729-2734.
35. Targeting multidrug resistance in cancer / G. Szakács [et al.] // Nat Rev Drug Discov. – 2006. – Vol. 5, №3. – P. 219-234.
36. The Impact of Thyroid Disease on the Regulation, Expression, and Function of *ABCB1* (*MDR1*/P Glycoprotein) and Consequences for the Disposition of Digoxin / O. Burk [et al.] // Clin Pharmacol Ther. – 2010. – Vol. 88, №5. – P. 685-694.

37. The importance of a nitrogen atom in modulators of multidrug resistance / G. Ecker [et al.] // Mol Pharmacol. – 1999. – Vol. 56, №4. – P. 791-796.
38. The molecular biology of thyroid hormone action / R.C.J. Reibeiro [et al.] // Ann NY Acad Sci. – 1995. – Vol. 758. – P. 366-389.
39. The structure and functions of P-glycoprotein / Y. Li [et al.] // Curr Med Chem. – 2010. – Vol. 17, №8. – P. 786-800.
40. Thyroid hormone export in rat FRTL-5 thyroid cells and mouse NIH-3T3 cells is carrier-mediated, verapamil-sensitive, and stereospecific / R. Cavalieri [et al.] // Endocrinology. – 1999. – Vol. 140. – P. 4948-4954.
41. Thyroxine (T4) transfer from CSF to choroid plexus and ventricular brain regions in rabbit: contributory role of P-glycoprotein and organic anion transporting polypeptides / N. Kassem [et al.] // Brain Res. – 2007. – Vol. 1181. – P. 44-50.
42. Ueda K. Isolation and sequence of the promoter region of the human multidrug-resistance (P-glycoprotein) gene / K. Ueda, I. Pastan, M.M. Gottesman // J Biol Chem. – 1987. – Vol. 262, №36. – P. 17432-17436.

CHARACTERISTIC OF P-GLYCOPROTEIN AS A DRUG PEPTIDE TRANSPORTER

E.N. Yakusheva, I.V. Chernykh, A.S. Biruicova

Review characterizes the urgency of problem, chemical properties of P-glycoprotein substrates, structure, functions, localization of peptide transporter, factors influencing P-glycoprotein activity.

Елена Николаевна Якушева – д-р мед. наук, доц., зав. кафедрой фармакологии с курсом фармакотерапии ФПДО ГОУ ВПО РязГМУ Минздравсоцразвития России.
E-mail: root@ryazgmu.ryazan.ru.