CFH ГЕНИЙН ПОЛИМОРФИЗМЫГ НАСЖИЛТ ХАМААРАЛТ ШАР ТОЛБОНЫ СӨНӨРӨЛ БА VEGF-ИЙН ЭСРЭГ ЭМЧИЛГЭЭНИЙ ҮР ДҮНТЭЙ ХОЛБОН СУДАЛСАН НЬ

Б.Баярлах[1], Г.Чимэдлхамсүрэн[1], А.Ариунзаяа[2], Ж.Сарантуяа[1]

[1]АШУҮИС, БАС, Молекулбиологи Удамзүйн тэнхим
[2]АШУҮИС, АУС, Нүд судлалын тэнхим
bayarlakh@mnums.edu.mn

Түлхүүр үг:
Насжилт хамааралт шар толбоны сөнөрөл, CFH, полиморфизм, эрсдэлт хүчин зүйл

Товч утга: CFH нь хавсрагын тогтолцооны зохицуулах үүрэгтэй гол уургуудын нэг юм. Өмнөх судалгаанууд CFH генийн полиморфизмууд болон гадаад хүчин зүйлүүд насжилт хамааралт шар толбоны сөнөрөл (НХШТС)-д тодорхой нөлөөтэй байгааг тогтоожээ. Иймээс бид НХШТС-д rs1065489, rs800292, rs1061170 полиморфизмуудын нөлөөг судлахаар зорилоо. Судалгааны тохиолдлын бүлэгт 161 (хуурай 95, нойтон 66), хяналтын бүлэгт 116 хүн оролцсон. ПГУ болон ОХУП аргаар полиморфизмуудыг илрүүллээ. *CFH* генийн генотипийн давтамжийг бүлгүүдэд харьцуулахад rs800292 G/G генотип (OR=5.96, 95% CI, 1.74-20.4, p=0.004) НХШТС-д хүчтэй эрсдэлт нөлөөтэй байлаа. Мөн rs800292 полиморфизмын генотипийн давтамжийг бүлгүүдэд НХШТС-өөр өвчлөх эрсдлийг харьцуулахад G/G (OR=11.12, 95% CI, 3.06-40.34, p=0.0002) генотиптэй хүмүүс A/A генотиптэй хүмүүсээс НХШТС-өөр өвчлөх эрсдэл 11 дахин өндөр эрсдэлтэй байгааг тогтоолоо. T-T (OR=0.69, 95% CI, 0.49-0.97, p=0.035), T-A (OR=0.52, 95% CI, 0.37-0.74, p=0.0002), T-A (OR=0.31, 95% CI, 0.20-0.49, p<0.001) гаплотипүүд НХШТС-өөр өвчлөх эрсдлийг 1.5-3.3 дахин бууруулж байгааг тогтоолоо. Мөн бид rs1065489 полиморфизмын T/T генотип VEGF-ийн эсрэг эмчилгээтэй холбоотой байгааг тогтоолоо. Бидний судалгааны үр дүн *CFH* генийн rs1065489, rs800292, rs1061170 полиморфизмууд НХШТС үүсэхэд нөлөөлөх генетик эрсдэлт хүчин зүйл болж байгааг харуулж байна.

Үндэслэл: Насжилт хамааралт шар толбоны сөнөрөл (НХШТС) нь өндөр настнуудын дунд харааны чадвар алдагдах гол шалтгаануудын нэг болдог.[1] НХШТС-д нас, тамхи таталт, биеийн жингийн индекс өндөр байх, хооллолтын хэв маяг, удамшлын хүчин зүйлс нөлөөлдөг.[2] Тухайлбал CFH генийн үйл ажиллагааны домейн хэсэг дээрх хэд хэдэн нэг нуклеотидын полиморфизм НХШТС үүсэхэд нөлөөлж байгааг тогтоосон байна.[2-4] C3b-тэй холбогдох хэсгийг кодлогч экзон 2 дээр байрлах rs800292 (V62I), С урвалжит уурагтай холбогдох хэсгийг кодлох экзон 9 дээр байрлах rs1061170 (Y402H)[5], С терминаль хэсгийн гепарин холбогдох хэсэг болох богино давтагдсан дараалал 16 дээр байрлах rs1065489 (E936D)[6] полиморфизмууд НХШТС-д нөлөөтэй байгааг судалгаануудад дурджээ.[3,7,8] Бид Монгол хүн амын дунд CFH генийн дээрх полиморфизмуудыг НХШТС-тэй холбон судлах боллоо.

Зорилго: CFH генийн rs1061170, rs1065489, rs800292 полиморфизмуудыг НХШТС-тэй холбон судлах.

Зорилт:

1. CFH генийн rs1061170, rs800292, rs1065489 полиморфизмуудын аллель, генотип, гаплотипийн давтамжийг тодорхойлж, НХШТС-д нөлөөлөх эрсдлийг үнэлэх
2. CFH генийн генотип, гаплотипийн давтамжийг VEGF-ийн эсрэг эмчилгээний үр дүнтэй холбон судлах

Судалгааны арга аргачлал: Судалгаанд оролцогчдыг эмнэлэгт суурилсан магадлалт бус түүврийн аргаар түүвэрлэн тохиолдлын 161, хяналтын 116 хүнийг судалгаанд оролцуулсан. Генийн полиморфизмыг тодорхойлох зорилгоор захын цуснаас цагаан эсийг ялгаж ДНХ ялгах цомог (Чорос онош, Монгол) ашиглан үйлдвэрлэгчийн стандарт протоколын дагуу геномын ДНХ-ийг ялгасан. *CFH* генийн rs1061170, rs800292 полиморфизмуудыг илрүүлэхдээ аллель өвөрмөц ПГУ аргаар, rs1065489 полиморфизмыг илрүүлэхдээ энгийн ПГУ явуулж бай дараалыг олшруулаад *DdeI* рестрикцийн эсгэг ашиглан зүсэж үр дүнг гель электрофорезийн аргаар баталгаажуулсан.

Статистик боловсруулалт: Судалгааны статистик боловсруулалтанд Microsoft Excel, STATA 12.0, SNPalyze програмуудыг ашигласан. Бүлгүүдэд чанарын мэдээллийг ялгааг Персоны хи квадрат тест, Фишерийн тест ашиглан тооцоолсон. Эрсдэлт хүчин зүйлсийн эрсдлийг регрессийн шинжилгээний аргаар тодорхойлж харьцуулсан харьцаа (Odd`s ratio)-аар илэрхийлж, 95%-ийн итгэх интервал илэрхийлсэн.

Үр дүн: Судалгаанд нийт 277 хүн оролцсон. Тохиолдлын бүлгийн насны дундаж 75.85±6.51, хяналтын бүлгийн нас дунджаар 67.5±6.86 байв. Тохиолдлын бүлэгт 98 (60.9%), хяналтын бүлэгт 60 (51.7%) эмэгтэй байлаа. Бид CFH генийн rs1061170, rs800292, rs1065489 полиморфизмуудын аллелийн давтамжийг бүлгүүдэд харьцуулахад rs1061170 C аллель (OR=1.56, 95% CI, 1.02-2.39, p=0.04), rs800292 G аллель (OR=1.99, 95% CI, 1.40-2.83, p<0.001) НХШТС-д эрсдэлт нөлөөтэй байлаа. (Хүснэгт 1)

Хүснэгт 1. CFH генийн аллелийн давтамжийг бүлгүүдэд харьцуулсан дүн

refSNP ID	Аллель	Эрсдэлт аллель	Тохиолдол N=322	Хяналт N=232	OR	95%CI	P утга
rs1061170	T/C	C	0.245	0.172	1.56	1.02-2.39	0.04
rs1065489	G/T	G	0.634	0.552	1.41	0.99-1.98	0.053
rs800292	A/G	G	0.472	0.310	1.99	1.40-2.83	<0.001

Тайлбар: Бүлгүүдэд аллелийн давтамжийг харуулав.
Харьцангуй харьцаа, 95%-ийн итгэх интервалыг регрессийн шинжилгээгээр тооцоолов.
Товчлол: OR, харьцангуй харьцаа; CI, Итгэх интервал;

CFH генийн генотипийн давтамжийг бүлгүүдэд харьцуулахад рецессив загварын үед rs1065489 G/G генотип (OR=2.28, 95% CI, 1.32-3.93, p=0.003), rs800292 G/G генотип (OR=5.96, 95% CI, 1.74-20.4, p=0.004) НХШТС-д эрсдэлт нөлөөтэй байлаа. (Хүснэгт 2) Мөн rs800292 полиморфизмын генотипийн давтамжийг бүлгүүдэд НХШТС-өөр өвчлөх эрсдлийг харьцуулахад G/G (OR=11.12, 95% CI, 3.06-40.34, p=0.0002) генотиптэй хүмүүс A/A генотиптэй хүмүүсээс НХШТС-өөр өвчлөх эрсдэл 11 дахин өндөр эрсдэлтэй байгааг тогтоолоо.

Хүснэгт 2. CFH генийн генотипийн давтамжийг бүлгүүдэд харьцуулсан нь

refSNP ID	Эрсдэлт генотип	AIC	Тохиолдол N=161	Хяналт N=116	OR	95%CI	P утга
rs1061170	C/C	-0.415	0.068	0.034	2.05	0.64-6.62	0.228
rs1065489	G/G	7.242	0.385	0.216	2.28	1.32-3.93	0.003
rs800292	G/G	9.656	0.137	0.026	5.96	1.74-20.4	0.004

Тайлбар: Бүлгүүдэд генотипийн давтамжийг харуулав.
Харьцангуй харьцаа, 95%-ийн итгэх интервалыг регрессийн шинжилгээгээр тооцоолов.
Товчлол: OR, харьцангуй харьцаа; CI, Итгэх интервал;

Бид CFH генийн 2-локусийн гаплотип хослолуудыг тодорхойлоход нийт 12 хослол тодорхойлогдов. Эдгээр хослолуудаас хүснэгт 3-т харуулсан T-T (OR=0.69, 95% CI, 0.49-0.97, p=0.035), T-A (OR=0.52, 95% CI, 0.37-0.74, p=0.0002), T-A (OR=0.31, 95% CI, 0.20-0.49, p<0.001) гаплотипүүд НХШТС-д 1.5-3.3 дахин бага эрсдэлтэй буюу хамгаалах нөлөөтэй байгааг тогтоолоо.

Хүснэгт 3. CFH генийн 2-локусийн гаплотипийн давтамжийг бүлгүүдэд харьцуулсан дүн

Гаплотип	Тохиолдол N=322	Хяналт N=232	Сэлгэлтийн P утга	P утга	OR	95%CI
rs1061170/rs1065489			AIC=87.79, p<0.001			
T-T	113 (0.351)	102 (0.440)	0.038	0.035	0.69	0.49-0.97
rs1061170/rs800292			AIC=101.61, p<0.001			
T-A	157 (0.488)	150 (0.647)	<0.001	0.0002	0.52	0.37-0.74
T-G	86 (0.267)	42 (0.181)	0.01	0.018	1.65	1.09-2.49
C-G	66 (0.205)	30 (0.129)	0.015	0.021	1.74	1.09-2.78
rs1065489/rs800292			AIC=19.44, p<0.001			
T-G	82 (0.255)	37 (0.159)	9.00E-03	0.008	1.80	1.17-2.77
G-G	70 (0.217)	35 (0.151)	0.072	0.049	1.56	1.00-2.44
T-A	36 (0.112)	67 (0.289)	0	<0.001	0.31	0.20-0.49

Тайлбар: Бүлгүүдэд гаплотипийн бодит тоо (давтамж)-ийг харуулав.
Харьцангуй харьцаа, 95%-ийн итгэх интервалыг регрессийн шинжилгээгээр тооцоолов.
Товчлол: OR, харьцангуй харьцаа; CI, Итгэх интервал;

CFH генийн 3-локусийн гаплотип хослолуудаас T-T-A (OR=0.35, 95% CI, 0.23-0.53, p<0.001) гаплотип НХШТС-ийн эрсдлийг 2.85 дахин бууруулж байгаа буюу хамгаалах нөлөөтэй байгааг тогтоолоо. (Хүснэгт 4)

Хүснэгт 4. CFH генийн 3-локусийн гаплотипийн давтамжийг бүлгүүдэд харьцуулсан дүн

Гаплотип	Тохиолдол N=322	Хяналт N=232	Сэлгэлтийн P утга	P утга	OR	95%CI
T-T-A	43 (0.134)	71 (0.306)	<0.001	6.61E-07	0.35	0.23-0.53
T-T-G	67 (0.208)	30 (0.129)	0.037	0.017	1.77	1.11-2.83
C-G-G	61 (0.189)	26 (0.112)	0.054	0.015	1.85	1.13-3.04

Тайлбар: Бүлгүүдэд гаплотипийн бодит тоо (давтамж)-ийг харуулав.
Харьцангуй харьцаа, 95%-ийн итгэх интервалыг регрессийн шинжилгээгээр тооцоолов.
Товчлол: OR, харьцангуй харьцаа; CI, Итгэх интервал;

Бид VEGF-ийн эсрэг эмчилгээний үр дүнг генийн полиморфизмтой харьцуулан судлав. Эмчилгээний үр дүнд харааны чадвар 5 нэгж буюу түүнээс дээш, доош хэмжээгээр нэмэгдсэн бүлгүүдэд генотип, гаплотипийн давтамжийг харьцуулахад rs1065489 полиморфизмын T/T генотиптэй хүмүүст эмчилгээний үр дүн ач холбогдол бүхий өндөр байлаа. Мөн CFH генийн полиморфизмуудын 3-локусийн T-T-A гаплотипийн давтамж эмчилгээний үр дүн сайн бүлэгт харьцангуй өндөр давтамжтай байлаа. (Хүснэгт 5)

Хүснэгт 5. CFH генийн 3-локусийн гаплотипийн давтамжийг бүлгүүдэд харьцуулсан дүн

Гаплотип	≥5 N=12	<5 N=56	Сэлгэлтийн P утга	P утга	OR	95%CI
C-G-G	0.1692	0.4167	0.109	0.056	3.73	0.96-14.41
T-T-G	0.105	0.25	0.182	0.198	2.78	0.58-13.18
T-T-A	5.70E-09	0.1667	0.032	0.038	26.9	1.20-601.5

Тайлбар: Бүлгүүдэд гаплотипийн давтамжийг харуулав.
Харьцангуй харьцаа, 95%-ийн итгэх интервалыг регрессийн шинжилгээгээр тооцоолов.
Товчлол: OR, харьцангуй харьцаа; CI, Итгэх интервал;

Хэлцэмж: Сүүлийн жилүүдэд НХШТС-д нөлөөлөх удамшлийн хүчин зүйлүүд тэдгээрийн хоорондын хамаарлыг түлхүү судалж байна. Бид судалгаагаараа rs1061170, rs1065489, rs800292 полиморфизмуудын аллель, генотип, гаплотипийн давтамжийг үнэлж НХШТС-д хүчтэй эрсдэлт нөлөөтэй байгааг тогтоолоо. Mojgan Babanejad нарын судалгааны үр дүнгээр rs800292, rs2274700, rs3753395, rs1061170 полиморфизмуудын эрсдэлт аллелийн давтамж насжилт хамааралт шар толбоны сөнөрөлтэй хүмүүст мэдэгдэхүйц өндөр байсан.[7] Johanna M. Seddon нарын судалгаагаар rs1061170 полиморфизм нь НХШТС үүсэх эрсдлийг 2.7 дахин ихэсгэж байна[2] гэсэн үр дүн гарсан нь манай судалгааны үр дүнтэй тус тус дүйж байна. Мөн Mojgan Babanejad нарын судалгаагаар rs800292 нь НХШТС үүсэх эрсдэлт хүчин зүйл болж байна гэжээ.[9] Бидний судалгааны үр дүнгээр rs800292 полиморфизм нь маш хүчтэй эрсдэлт хүчин зүйл болж байгааг харуулж байна. Мөн CFH генийн rs1065489 полиморфизм НХШТС-ийн үеийн VEGF-ийн эсрэг эмчилгээний үр дүнд нөлөөлж байгааг тогтоолоо.

Дүгнэлт: Бидний судалгааны үр дүн CFH генийн rs1065489, rs800292, rs1061170 полиморфизмууд нь НХШТС үүсэхэд нөлөөлөх генетик эрсдэлт хүчин зүйл болж байгааг харуулж байна. Мөн rs1065489 VEGF-ийн эсрэг эмчилгээний үр дүнтэй холбоотой болохыг тогтоолоо.

Талархал: Судалгааг хийж гүйцэтгэхэд туслалцаа үзүүлсэн "Болор мэлмий" нүдний эмнэлэг, АШУҮИС-ийн Монгол Япон Сургалтын Эмнэлгийн Нүд судлалын кабинетийн хамт олонд гүн талархал илэрхийлье.

Ном зүй:

1. *Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. Science (New York, N.Y.). Apr 15 2005;308(5720):385-389.*
2. *Seddon JM, George S, Rosner B, Klein ML. CFH gene variant, Y402H, and smoking, body mass index, environmental associations with advanced age-related macular degeneration. Human heredity. 2006;61(3):157-165.*
3. *Bнry A, Prohбszka Z, Fьst G, Blasky B. Determination of complement factor H functional polymorphisms (V62I, Y402H, and E936D) using sequence-specific primer PCR and restriction fragment length polymorphisms. Molecular diagnosis & therapy. 2006;10(5):303-310.*
4. *Garcна M, Elvarez L, Nogacka AM, et al. CFH polymorphisms in a Northern Spanish population with neovascular and dry forms of age-related macular degeneration. Acta ophthalmologica. Dec 2015;93(8):e658-666.*
5. *Caprioli J, Bettinaglio P, Zipfel PF, et al. The molecular basis of familial hemolytic uremic syndrome: mutation analysis of factor H gene reveals a hot spot in short consensus repeat 20. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. Feb 2001;12(2):297-307.*
6. *Zipfel PF, Skerka C, Caprioli J, et al. Complement factor H and hemolytic uremic syndrome. International immunopharmacology. Mar 2001;1(3):461-468.*
7. *Gangnon RE, Lee KE, Klein BEK, Iyengar SK, Sivakumaran TA, Klein R. Effect of the Y402H variant in the complement factor H gene on the incidence and progression of age-related macular degeneration: results from multistate models applied to the*

Beaver Dam Eye Study. Arch Ophthalmol. 2012;130(9):1169-1176.

8. *Francis PJ, Schultz DW, Hamon S, Ott J, Weleber RG, Klein ML. Haplotypes in the complement factor H (CFH) gene: associations with drusen and advanced age-related macular degeneration. PloS one. Nov 28 2007;2(11):e1197.*
9. *Babanejad M, Moein H, Akbari MR, et al. Investigating the CFH Gene Polymorphisms as a Risk Factor for Age-related Macular Degeneration in an Iranian Population. Ophthalmic genetics. Jun 2016;37(2):144-149.*

THE ASSOCIATION STUDY OF *CFH* GENE POLYMORPHISMS WITH ANTI-VEGF THERAPY AND AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION

Bayarlakh B.[1], Chimedlkhamsuren G.[1], Ariunzaya A.[2], Sarantuya J.[1]

[1]MNUMS, School of Bio-medicine, Dept. of Molecular biology and Genetics
[2]MNUMS, School of Medicine, Dept. of Ophthalmology

CFH is an essential regulatory protein that plays a critical role in complement system. Recently, a number of studies were identified significant associations between genetic variations of complement factor H (CFH) gene and AMD. We hypothesized that rs1065489, rs800292 and rs1061170 polymorphisms and environmental factors might have effect of risk on AMD. A hundred sixty one patients (dry AMD 95, wet AMD 66) and 116 control individuals were randomly enrolled in the case-control study. The genotyping of CFH polymorphisms were performed by polymerase chain reaction and restriction fragment length polymorphism techniques. For the rs800292, in recessive model G/G genotype (OR=5.96, 95% CI, 1.74-20.4, p=0.004) were significantly higher risk for AMD compared with controls. And frequency of genotype carriers of G/G genotype at SNP rs800292 was strongly associated with AMD conferring more that 11-fold increased risk (OR=11.12, 95% CI, 3.06-40.34, p=0.0002) than carriers of A/A genotype. T-T (OR=0.69, 95% CI, 0.49-0.97, p=0.035), T-A (OR=0.52, 95% CI, 0.37-0.74, p=0.0002), T-A (OR=0.31, 95% CI, 0.20-0.49, p<0.001) haplotypes were 1.5-3.3 fold lower risk, also protective effect on AMD. In addition, we found significant association between T/T genotype of rs1065489 and anti-VEGF therapy. The result showed that, rs1061170, rs1065489 and rs800292 polymorphisms of CFH gene can be a genetic risk factor for AMD.

НАХИА

GMP Certified

Чанартай эм таны аюулгүйн баталгаа

АЦЦ
ACETYLCYSTEINE







Хэрэглэх заалт:

- Цэрний зуурмаг чанар ихэссэн ба салс идээ цэр дагалдсан цочимог, архаг үрэвсэл, бронх тэлэх, бронхын багтраа, бронх салсаар бөглөрснөөс үүссэн ателектаз зэргийн үед хэрэглэнэ.
- Гэмтэл ба хагалгааны дараа амьсгалын замаас өтгөрсөн шүүрлийг гаргахад хэрэглэнэ.

ЭМИЙН ҮЙЛДВЭРЛЭЛ ХУДАЛДААНЫ НАХИА ИМПЕКС ХХК

Улаанбаатар хот, Баянзүрх дүүрэг,
Энхтайвны өргөн чөлөө-41Б,
шуудангийн хаяг: УБ 210348А ш/х-4,
Утас: 463043, Факс: 463045
E-mail: nakhia@live.com

НАХИА

Чанартай эм таны аюулгүйн баталгаа

ВИТАМИН В КОМПЛЕКС
VITAMIN B - COMPLEX



Хэрэглэх заалт:

- Витамин B_1 , B_2 , B_6 , никотинамидын дутагдал
- Неврит, полиневрит (архины, хордлогын, халдварын дараах)
- Диабетийн полиневропати
- Невралги, ишиас
- Төвийн гаралтай агчил
- Булчингийн өвдөлт
- Энцефалопати Вернике
- Невроз
- Астени
- Дерматит
- Нейродермит
- Шүүдэст диатез
- Псориаз
- Эритематозын чонон хөрвөс
- Хатиг
- Буйл, хоолойн үрэвсэл
- Колит

ЭМИЙН ҮЙЛДВЭРЛЭЛ ХУДАЛДААНЫ НАХИА ИМПЕКС ХХК

Улаанбаатар хот, Баянзүрх дүүрэг,
Энхтайвны өргөн чөлөө-41Б,
шуудангийн хаяг: УБ 210348А ш/х-4,
Утас: 463043, Факс: 463045
E-mail: nakhia@live.com

Европын өндөр чанар болон дэвшилтэт технологийг эрхэмлэгчид нь КРКА компанийн эм бэлдмэлүүдэд итгэдэг.[1]

ЛЕВАКСЕЛА®

250 мг, 500 мг шахмал
5 мг/мл-100 мл тарилгын уусмал

левофлоксацин



Нянгийн эсрэг эмчилгээнд хоногт ганц удаа хэрэглэхэд үр дүнтэй!



Цочмог болон архаг синусит
500 мг-аар хоногт 1 удаа
→ 10-14 хоног

УАБӨ-ий сэдрэл
500 мг-аар хоногт 1 удаа
→ 7-10 хоног

Эмнэлгээс гадуурх хатгалгаа
500 мг-аар хоногт 1-2 удаа
→ 7-14 хоног



Хүндрээгүй цистит
250 мг-аар хоногт 1 удаа
→ 3 хоног [1]

Пиелонефрит
500 мг-аар хоногт 1 удаа
→ 7-10 хоног [1]

Хүндэрсэн ШЯЗХ
250 мг-аар хоногт 1 удаа
→ 7-14 хоног [1]

Архаг простатит
500 мг-аар хоногт 1 удаа
→ 28 хоног [2]



www.krka.mn

1.National registers of each country (9.10.2013)
2. epharma Market, cegedim,Quinties IMS Intellix MEDICUBE PHARMSTANDARD, PharmaZoom 2016,TM22

KRKA

stop pneumonia

НАСАНД ХҮРЭГСДИЙН УУШГИНЫ ХАТГАЛГАА

Оношлох, эмчлэх, урьдчилан сэргийлэх заавар

УЛААНБААТАР ХОТ
2019 ОН

Европын өндөр чанар болон дэвшилтэт технологийг эрхэмлэгчид нь КРКА компанийн эм бэлдмэлүүдэд итгэдэг.(1)



АМЛЕССА®

шахмал — периндоприл/амлодипин

Хамтдаа илүү хүчтэй

Өндөр үр дүнтэй, давхар хамгаалалт

АД түвшин болон эмнэлзүйн шинж тэмдэгт үндэслэн Амлессагийн тунг сонгох нь:



KRKA

Бидний мэдлэг, шинэчлэл нь хамгийн чанартай, үр дүнтэй, аюулгүй бүтээгдэхүүн үйлдвэрлэхэд зориулагддаг.

МОНГОЛ АНАГААХ УХААНЫ САЛБАР