



Молекулярная кардиология: от расшифровки генетической природы и механизмов развития заболевания до внедрения в клиническую практику

Д.А. Затеишиков^{✉1-3}, О.О. Фаворова^{1,4}, О.С. Чумакова^{1,3}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр кардиологии им. акад. Е.И. Чазова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Городская клиническая больница №51» Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Россия;

³ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Достижения молекулярной биологии последних десятилетий привели к изменению представлений о механизмах наследования и развития кардиологических заболеваний преимущественно генетического происхождения, таких как гипертрофическая и дилатационная кардиомиопатии, семейная гиперхолестеринемия и пр. Эти знания сделали возможной разработку принципиально новых лекарственных вмешательств. Созданы программы выявления кардиологических заболеваний преимущественно генетического происхождения, включающие генетическое консультирование и тестирование. Компетенции в данной области становятся необходимой частью работы кардиолога.

Ключевые слова: молекулярная кардиология, эпигенетика, гипертрофическая кардиомиопатия, семейная гиперхолестеринемия, генетическое тестирование, генетическое консультирование

Для цитирования: Затеишиков Д.А., Фаворова О.О., Чумакова О.С. Молекулярная кардиология: от расшифровки генетической природы и механизмов развития заболевания до внедрения в клиническую практику. Терапевтический архив. 2022;94(4):463–466. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201467

EDITORIAL ARTICLE

Molecular cardiology: from decoding the genetic nature and mechanisms of the diseases development to the introduction into the clinic

Dmitry A. Zateyshchikov^{✉1-3}, Olga O. Favorova^{1,4}, Olga S. Chumakova^{1,3}

¹Chazov National Medical Research Center of Cardiology, Moscow, Russia;

²City Clinical Hospital №51, Moscow, Russia;

³Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia;

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

In recent decades, advances in molecular biology have led to a change in understanding the inheritance mechanisms and development of cardiological diseases of predominantly genetic origin, such as hypertrophic and dilated cardiomyopathies, familial hypercholesterolemia, etc. This knowledge made it possible to develop fundamentally new drug interventions. Programs for detecting cardiac diseases of predominantly genetic origin have been created, including genetic counseling and testing. Competence in this area is becoming a necessary part of a cardiologist's job.

Keywords: molecular cardiology, epigenetics, hypertrophic cardiomyopathy, dilated cardiomyopathy, familial hypercholesterolemia, genetic testing, genetic counseling

For citation: Zateyshchikov DA, Favorova OO, Chumakova OS. Molecular cardiology: from decoding the genetic nature and mechanisms of the diseases development to the introduction into the clinic. *Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.)*. 2022;94(4):463–466. DOI: 10.26442/00403660.2022.04.201467

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Затеишиков Дмитрий Александрович – д-р мед. наук, проф., исполнитель проекта №20-15-00353 (ГПД) лаб. функциональной геномики сердечно-сосудистых заболеваний ИЭК ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», зав. первичным сосудистым отделением ГБУЗ «ГКБ №51», зав. каф. терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО ЦГМА. Тел.: +7(903)799-28-71; e-mail: dz@bk.ru; ORCID: 0000-0001-7065-2045

Фаворова Ольга Олеговна – д-р биол. наук, проф., гл. науч. сотр., зав. лаб. функциональной геномики сердечно-сосудистых заболеваний ИЭК ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», гл. науч. сотр. НИЛ «Медицинская геномика» НИИ трансляционной медицины ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». ORCID: 0000-0002-5271-6698

Чумакова Ольга Сергеевна – канд. мед. наук, исполнитель проекта №20-15-00353 (ГПД) лаб. функциональной геномики сердечно-сосудистых заболеваний ИЭК ФГБУ «НМИЦ кардиологии им. акад. Е.И. Чазова», доц. каф. терапии, кардиологии и функциональной диагностики с курсом нефрологии ФГБУ ДПО ЦГМА. ORCID: 0000-0003-2373-1183

[✉]Dmitry A. Zateyshchikov. E-mail: dz@bk.ru;

ORCID: 0000-0001-7065-2045

Olga O. Favorova. ORCID: 0000-0002-5271-6698

Olga S. Chumakova. ORCID: 0000-0003-2373-1183

Исследования генетической компоненты сердечно-сосудистых заболеваний существенно изменили наши представления о механизмах их развития. Показано, что к появлению одного и того же клинического признака могут приводить мутации самых разных генов. К настоящему моменту все чаще вместо названия заболевания, например «дилатационная кардиомиопатия» (ДКМП), используют термин «фенотип ДКМП», подразумевая, что разные причины могут приводить к одинаковым последствиям (в данном случае – к дилатации и снижению сократительной функции левого желудочка – ЛЖ). Аналогичным образом гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) трансформировалась в фенотип ГКМП и т.д.

Геномные исследования и расшифровка молекулярных механизмов физиологических и патофизиологических процессов

Одним из наиболее ярких примеров роли геномных исследований, безусловно, стало открытие в 1974 г. Брауном и Гольдштейном рецепторов липопротеинов низкой плотности (ЛНП) [1]. Предположив, что генетический дефект при семейной гиперхолестеринемии (СГХС) кроется в области регуляции обмена холестерина, они вначале в культуре фибробластов здоровых добровольцев установили обратную зависимость активности гидроксиметил-ацетил-КоА-редуктазы – ключевого фермента в синтезе холестерина – от концентрации ЛНП в добавляемой к культуре клеток сыворотке. Зависимость отсутствовала в эксперименте с фибробластами больных гомозиготной СГХС, что дало основание предположить наличие специальных рецепторов для ЛНП и локализовать поломку его гена как причину заболевания. Дальнейшее изучение механизмов развития СГХС обнаружило и других «виновников»: дефектные варианты гена аполипопротеина В и гена пропротеин-конвертазы субтилизин/кексин 9-го типа. Особенность дефектов последнего заключается в том, что мутации, усиливающие активность кодируемого фермента, приводят к повышению содержания ЛНП, тогда как дефекты гена, приводящие к угнетению функции этого белка, наоборот, снижают концентрацию ЛНП в сыворотке крови. Итогом явилось создание наиболее эффективного на сегодняшний день подхода к лечению гиперхолестеринемии.

Изучение генетики еще одного наследственного заболевания – ГКМП – также привело к разработке терапевтических подходов к его лечению. Большинство больных с семейной формой ГКМП оказались носителями мутаций в генах сократительных белков кардиомиоцита, саркомера, прежде всего, миозин-связывающего белка С (MYBPC3), тяжелой цепи β -миозина (MYH7) или сердечного тропонина Т (TNNT2). Гипертрофия, как полагают, развивается из-за гиперконтрактивности миокарда вследствие увеличения числа функционально активных головок миозина, взаимодействующих с актином. Созданный на основе этих представлений препарат – ингибитор миозина мавакатен – уменьшая количество актин-миозиновых связей, устраняет избыточную сократимость миокарда, что приводит к нормализации градиента давления в выносящем тракте ЛЖ, улучшению его диастолической функции и даже к обратному развитию гипертрофии и, как следствие, улучшению качества жизни больных ГКМП.

«Канонические» представления, однако, не объясняют явления асимметричности гипертрофии, разных возраст пенетрации заболевания у носителей одной и той же мутации и даже разные фенотипические проявления одной и той же мутации в пределах одной семьи, сопутствующую

патологию створок митрального клапана, имеющих немышечную структуру, т.е. не содержащих саркомер. Клиническими последствиями такой гетерогенности станут различия в структуре причин смертности: до 80% больных погибнет от причин, ассоциированных с ГКМП при манифестации в молодом возрасте, тогда как у пожилых причины смерти скорее всего будут другими [2]. Возраст выявления этого заболевания также связан с локализацией гипертрофированного участка. Верхушечная форма ГКМП, к примеру, визуализируется сложнее и, как следствие, диагностируется позже [3].

Эти факты объясняются олигогенной теорией развития ГКМП, которая постепенно приходит на смену представлениям о моногенном происхождении этого заболевания. Согласно ей клинический фенотип определяется не только мутациями в генах, кодирующих белки саркомера, но и вкладом так называемых генов-модификаторов. Кроме того, находка объяснение тот факт, что у ряда больных не удается обнаружить патогенные варианты [4, 5]. Варианты генов-модификаторов могут приводить к изменениям на уровне регуляции генома. Так, ранее, при изучении гипертрофии миокарда при артериальной гипертензии, мы обнаружили, что в ее развитии могут участвовать факторы, дестабилизирующие и восстанавливающие геном [6]. В качестве модификаторов при ГКМП выступают гены, ассоциированные с развитием вторичной гипертрофии миокарда, которые в основном кодируют белки ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [7].

В развитии ГКМП могут участвовать процессы, обозначаемые термином «эпигеномика». Так, более высокий уровень метилирования динуклеотида CpG в экзонах гена MYBPC3 может приводить к дезаминированию метилированных CpG, что, в свою очередь, способствует возникновению мутаций [8]. Модификация на уровне гистонов – структурных элементов хроматина, «упаковывающих» ДНК, регулирующих транскрипцию, репликацию и репарацию за счет активности деацетилаз гистонов – ассоциирована с развитием гипертрофии миокарда [9]. Наконец, анализ экспрессии генов регуляторных некодирующих рибонуклеиновых кислот (микроРНК) и длинных некодирующих РНК продемонстрировал существенные отличия больных ГКМП по сравнению со здоровыми индивидуумами. Различия в уровнях транскрипции некодирующих РНК характерны как для гипертрофированной ткани миокарда, так и для крови. Последнее позволяет рассчитывать, что транскриптомный анализ регуляторных РНК можно использовать с прогностической целью [10].

Генетические исследования для постановки правильного диагноза

Первым этапом во всех случаях должно быть генетическое консультирование, которое дает принципиальную информацию для интерпретации результатов генетического исследования. Необходимо также выделять те ситуации, когда наличие генетически обусловленного заболевания может оказать существенное влияние на членов семьи.

Цели самого генетического тестирования могут существенно различаться в зависимости от заболевания. В некоторых случаях установление генетического диагноза дает возможность назначить патогенетическое лечение или служит показанием для имплантации кардиовертера-дефибриллятора (ИКД). Обнаружение наследственного транстриетинового амилоидоза, протекающего под маской ГКМП, делает бессмысленным и даже опасным применение большинства препаратов для лечения сердечной недоста-

точности (СН) и, с другой стороны, обосновывает начало патогенетической терапии, способной стабилизировать белок-предшественник амилоида транстретин и предотвращать прогрессирование болезни. Кроме того, идентификация родственников-носителей патогенного генотипа среди клинически здоровых лиц является принципиально важным результатом тестирования, в том числе когда для самого пробаанда результат исследования ничего не добавляет.

До настоящего времени среди больных (да и, к сожалению, среди врачей) генетическое тестирование считается своеобразным считыванием «кода жизни» или «книги судьбы». Между тем из всего вышеописанного следует, что подобные представления не только чрезмерно упрощены, но и принципиально неправильны. Так, при СГХС наиболее сложной для интерпретации оказывается ситуация, когда у больных, отвечающих критериям, не удается обнаружить соответствующий патогенный вариант. Участниками Глобального липидного консорциума было установлено 157 локусов, генетическая вариабельность которых ассоциирована с уровнем холестерина ЛНП и риском раннего развития атеросклероза [11].

Проблема объяснения фенотипа в отсутствии явной мутации в ассоциированных генах является общей для всех ранее считавшихся моногенными сердечно-сосудистых заболеваний. При углубленном биоинформатическом анализе генома больных ГКМП, не имеющих семейного анамнеза и не несущих патогенных вариантов саркомерных генов, было обнаружено не менее 12 локусов, в которых локализованы полиморфные маркеры, ассоциированные с развитием ГКМП. При этом кумулятивный генетический риск с большей вероятностью реализуется при повышении диастолического артериального давления [12]. Таким образом, фенотип генетически обусловленного заболевания может быть реализован в моно- и полигенном вариантах.

Очень важно иметь возможность последующей переоценки данных секвенирования, что предполагает их хранение и повторную биоинформатическую обработку по мере необходимости. Такой подход не только помогает рекласифицировать обнаруженные ранее мутации, но и создает возможности для определения новых закономерностей. Так, проведенный международной группой экспертов повторный анализ большой базы данных показал, что гетерозиготное носительство мутаций гена α -протеинкиназы 3-го типа, приводящих к появлению укороченного продукта (truncated mutations), является причиной развития ГКМП у значимого числа больных, не имеющих мутаций в других генах [13].

В последнее время актуальной стала ревизия достаточности доказательств, касающихся каждого из включаемых в панель генов. Такая оценка, проведенная в 2021 г. большой международной группой экспертов в отношении ГКМП, показала, что из 51 гена, упоминаемого в литературе, лишь для 12 (*BAG3*, *DES*, *DSP*, *FLNC*, *LMNA*, *MYH7*, *PLN*, *RBM20*, *SCN5A*, *TNNC1*, *TNNT2*, *TTN*) участие в развитии заболевания было строго доказано. Менее строгие доказательства присутствовали еще для 7 генов, а доказательства участия в патогенезе заболевания остальных генов остаются под большим вопросом [14]. Аналогичные заключения были сделаны и в отношении других заболеваний.

Другими словами, тем специалистам, которые занимаются интерпретацией данных секвенирования на экспертном уровне, необходимо контролировать все увеличивающийся поток информации. На практике же чаще всего оценка сводится к сопоставлению находок в геноме больного с несколькими бесплатными или платными базами ранее описанных мутаций без попытки реального анализа данных.

Стратификация риска у больных с генетически обусловленными заболеваниями

Оценка вероятности неблагоприятного течения болезни – ключевой момент при разработке тактики ее ведения. Однако следует определить, риск какого события требуется предсказать. Для иллюстрации приведем случай из нашей практики [15]. У больного 22 лет с ДКМП, ассоциированной с дефектом гена ламина (*LMNA*), заболевание клинически манифестировало развитием кардиоэмболического инсульта на фоне бессимптомной мерцательной аритмии. Лишь повторившийся через 11 мес инсульт с последующим обследованием привел к обнаружению ДКМП. На этот момент фракция выброса ЛЖ не превышала 20%, фиксировались замедление атриовентрикулярного проведения и эпизоды мерцательной аритмии, была произведена ИКД, назначена максимальная (доступная на тот период) терапия СН, однако состояние больного прогрессивно ухудшалось, и через 6 мес на фоне прогрессирующего снижения сократимости миокарда была произведена ортотопическая трансплантация сердца. Итак, у пациента с аритмогенной кардиомиопатией (а именно к такому фенотипу по современным представлениям относят ламинопатию) мы в первую очередь ожидаем развития потенциально фатальной аритмии, вероятность развития которой в течение ближайших 5 лет, определенная по шкале, включившей пол, наличие атриовентрикулярной блокады, число эпизодов неустойчивой желудочковой тахикардии, наличие мутации в гене *LMNA* и значение фракции выброса ЛЖ [16], составила 44,4%. Однако после ИКД не было зафиксировано ни одного его срабатывания, а крайне неблагоприятный прогноз был ассоциирован не с желудочковыми аритмиями, а с очень быстрым прогрессированием снижения сократительной функции миокарда. Более того, первый неблагоприятный эпизод – кардиоэмболический инсульт – случился до постановки диагноза.

При ГКМП носители саркомерной мутации имеют повышенный риск внезапной сердечной смерти, развития мерцательной аритмии и эмболического инсульта, а также СН, в том числе со снижением фракции выброса ЛЖ [17]. Кроме того, может иметь значение наличие мутаций в других генах. Например, при ГКМП наличие мутации усечения в гене титина ассоциировано с неблагоприятным прогнозом болезни [18].

Прогностическое значение имеет и локализация мутации в определенном месте определенного гена. Несмотря на то, что одна и та же мутация у разных членов одной семьи может проявляться не только развитием ГКМП, но и ДКМП и другими вариантами кардиомиопатий, риск внезапной смерти, смерти от СН, развития тяжелой СН, потребовавшей проведения трансплантации сердца, риск инсульта или потребность в ИКД существенно выше у носителей патогенных вариантов, расположенных в конвертном регионе гена *MYH7* [19].

Итак, накопление генетической информации существенно меняет подходы к обнаружению и ведению многих наследственных кардиологических заболеваний, распространенность которых достаточно велика, что делает необходимым изменение отношения врачебного сообщества к данной проблеме. Знание особенностей диагностики, включая применение методик генетического консультирования, использование материалов генетического тестирования и проведение каскадного скрининга, является сегодня необходимой компетенцией не только узких специалистов отдельных клинических центров, но и каждого рядового кардиолога.

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Работа выполнена при поддержке гранта РФФ №20-15-00353.

Funding source. The work was supported by the Russian Science Foundation grant No. 20-15-00353.

Список сокращений

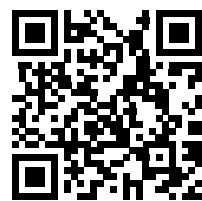
ГКМП – гипертрофическая кардиомиопатия
 ДКМП – дилатационная кардиомиопатия
 ИКД – имплантация кардиовертера-дефибриллятора
 ЛЖ – левый желудочек

ЛНП – липопротеины низкой плотности
 СГХС – семейная гиперхолестеринемия
 СН – сердечная недостаточность

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Goldstein JL, Brown MS. The LDL Receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29(4):431-8. DOI:10.1161/atvbaha.108.179564
- Чумакова О.С. Гипертрофическая кардиомиопатия у пожилых: причины, диагностика, лечение. *Терапевтический архив.* 2020;92(9):63-9 [Chumakova OS. Hypertrophic cardiomyopathy in elderly: causes, diagnostic and treatment approaches. *Terapevticheskiy Arkhiv (Ter. Arkh.).* 2020;92(9):63-9 (in Russian)]. DOI:10.26442/00403660.2020.09.000558
- Чумакова О.С., Резниченко Н.Е., Волошина Н.М., и др. Верхушечная и необструктивная гипертрофическая кардиомиопатия: сравнение клинических данных и прогноза. *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний.* 2021;10(S2):182 [(in Russian)].
- Helms AS, Day SM. Hypertrophic cardiomyopathy: single gene disease or complex trait? *Eur Heart J.* 2016;37(23):1823-5. DOI:10.1093/eurheartj/ehv562
- Pasipoularides A. Challenges and Controversies in Hypertrophic Cardiomyopathy: Clinical, Genomic and Basic Science Perspectives. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2018;71(3):132-8. DOI:10.1016/j.rec.2017.07.003
- Минушкина Л.О., Бразник В.А., Никитин А.Г., и др. Нарушение регуляции стабильности генома может быть ключевым механизмом развития гипертрофии левого желудочка при артериальной гипертонии. *Международный журнал сердца и сосудистых заболеваний.* 2016;4(9):36-47 [Minushkina LO, Brazhnik VA, Nikitin AG, et al. Impaired regulation of genome stability may be the key mechanism of left ventricular hypertrophy development in arterial hypertension. *International Heart and Vascular Disease Journal.* 2016;4(9):36-47 (in Russian)].
- Kolder IC, Michels M, Christiaans I, et al. The role of renin-angiotensin-aldosterone system polymorphisms in phenotypic expression of MYBPC3-related hypertrophic cardiomyopathy. *Eur J Hum Genet.* 2012;20(10):1071-7. DOI:10.1038/ejhg.2012.48
- Meurs KM, Kuan M. Differential methylation of CpG sites in two isoforms of myosin binding protein C, an important hypertrophic cardiomyopathy gene. *Environ Mol Mutagen.* 2011;52(2):161-4. DOI:10.1002/em.20596
- Pradeep R, Akram A, Proute MC, et al. Understanding the Genetic and Molecular Basis of Familial Hypertrophic Cardiomyopathy and the Current Trends in Gene Therapy for Its Management. *Cureus.* 2021;13(8):e17548. DOI:10.7759/cureus.17548
- Баулина Н.М., Киселев И.С., Чумакова О.С., Фаворова О.О. Гипертрофическая кардиомиопатия как олигогенное заболевание: аргументы транскриптомики. *Молекулярная биология.* 2020;54(6):955-67 [Baulina NM, Kiselev IS, Chumakova OS, Favorova O.O. Hypertrophic Cardiomyopathy as an Oligogenic Disease: Transcriptomic Arguments. *Molecular Biology.* 2020;54(6):955-67 (in Russian)]. DOI:10.31857/S002689842006002
- Willer CJ, Schmidt EM, Sengupta S, et al. Discovery and refinement of loci associated with lipid levels. *Nat Genet.* 2013;45(11):1274-83. DOI:10.1038/ng.2797
- Harper AR, Goel A, Grace C, et al. Common genetic variants and modifiable risk factors underpin hypertrophic cardiomyopathy susceptibility and expressivity. *Nat Genet.* 2021;53(2):135-42. DOI:10.1038/s41588-020-00764-0
- Lopes LR, Garcia-Hernandez S, Lorenzini M, et al. Alpha-protein kinase 3 (ALPK3) truncating variants are a cause of autosomal dominant hypertrophic cardiomyopathy. *Eur Heart J.* 2021;42(32):3063-73. DOI:10.1093/eurheartj/ehab424
- Jordan E, Peterson L, Ai T, et al. Evidence-Based Assessment of Genes in Dilated Cardiomyopathy. *Circulation.* 2021;144(1):7-19. DOI:10.1161/circulationaha.120.053033
- Благова О.В., Алиева И.Н., Недоступ А.В., и др. Первичная (генетически детерминированная) дилатационная кардиомиопатия у пациента с новой мутацией в гене ламина: клинико-морфологическая диагностика и лечение. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* 2017;16(4):76-82 [Blagova OV, Alieva IN, Nedostup AV, et al. Primary (genetically determined) dilation cardiomyopathy in a patient with novel mutation of lamin gene: clinical and morphological management. *Cardiovascular Therapy and Prevention.* 2017;16(4):76-82 (in Russian)]. DOI:10.15829/1728-8800-2017-4-76-82
- Wahbi K, Ben Yaou R, Gandjbakhch E, et al. Development and Validation of a New Risk Prediction Score for Life-Threatening Ventricular Tachyarrhythmias in Laminopathies. *Circulation.* 2019;140(4):293-302. DOI:10.1161/circulationaha.118.039410
- Magri D, Mastromarino V, Gallo G, et al. Risk Stratification in Hypertrophic Cardiomyopathy. Insights from Genetic Analysis and Cardiopulmonary Exercise Testing. *J Clin Med.* 2020;9(6):1636. DOI:10.3390/jcm9061636
- Zhang C, Zhang H, Wu G, et al. Titin-Truncating Variants Increase the Risk of Cardiovascular Death in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy. *Can J Cardiol.* 2017;33(10):1292-7. DOI:10.1016/j.cjca.2017.05.020
- Garcia-Gustiniani D, Arad M, Ortiz-Genga M, et al. Phenotype and prognostic correlations of the converter region mutations affecting the β myosin heavy chain. *Heart.* 2015;101(13):1047-53. DOI:10.1136/heartjnl-2014-307205

Статья поступила в редакцию/The article received: 06.12.2021



OMNIDOCTOR.RU