

## ГИПЕРТРОФИЧЕСКАЯ КАРДИОМИОПАТИЯ

LITERARY REVIEW  
OF HYPERTROPHIC CARDIOMYOPATHY**You Yuanbing  
Yu. Belov**

*Summary.* HCM is an actual problem of modern medicine. Obtained at this stage, information about the importance of numerous mutations of structural, contractile and regulatory proteins of sarcomere in the pathogenesis of the development of this pathology determine promising areas of diagnosis (genetic testing) and treatment using new developed technologies.

*Keywords:* hypertrophic cardiomyopathy, diastolic dysfunction, myocardial ischemia, genetic testing.

**Ю Юаньбин**

*Аспирант, Первый Московский государственный  
медицинский университет имени И. М. Сеченова  
Министерства здравоохранения Российской Федерации  
(Сеченовский Университет)  
youyuanbing66@foxmail.com*

**Белов Юрий Владимирович**

*Доктор медицинских наук, профессор, Академик  
Российской академии медицинских наук, Российский  
научный центр хирургии имени академика  
Б. В. Петровского  
reccardio@med.ru*

*Аннотация.* ГКМП представляет актуальную проблему современной медицины. Полученные на данном этапе сведения о важности многочисленных мутаций структурных, сократительных и регуляторных белков саркомера в патогенезе развития данной патологии определяют перспективные направления диагностики (генетическое тестирование) и лечения с применением новых разработанных технологий.

*Ключевые слова:* гипертрофическая кардиомиопатия, диастолическая дисфункция, ишемия миокарда, генетическое тестирование.

## Введение

**Г**ипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) является наследуемым заболеванием сердечной мышцы, которое характеризуется выраженной гипертрофией преимущественно левого желудочка (ЛЖ) с отсутствием дилатации камер сердца без признаков другой кардиальной патологии или системных заболеваний, способствующих развитию гипертрофии [1,8].

В среднем распространенность ГКМП оценивается как 1:500 человек.

Распространенность ГКМ среди взрослых составляет 0,16%-0,29% в общей популяции [2,17].

Согласно данным результатов изучения частоты заболеваемости среди детского населения отмечена выявляемость данной патологии от 0,3 до 0,5 на 100000.

Отмечено, что частота внезапной сердечной смерти (ВСС) при ГКМП составляет 1% в год. Внезапная смерть при данной патологии занимает 3-е место в общей структуре ВСС (после ишемической болезни сердца и наруше-

ний ритма), порой являясь первым и единственным проявлением данной патологии [6,14,16].

## Цель работы

Анализ литературных данных, посвященных вопросам изучения гипертрофической кардиомиопатии.

## Подходы к классификации ГКМП

В зависимости от локализации гипертрофированных участков миокарда [7,12]:

1. Ассиметричная гипертрофия межжелудочковой перегородки (без изменений со стороны клапанного аппарата и без обструкции выводящего тракта). Является наиболее часто встречаемой формой;
2. Верхушечная гипертрофия (зона гипертрофии ограничена верхушкой сердца);
3. Симметричная гипертрофия (левый желудочек концентрически гипертрофирован);
4. Идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз, сопровождающийся обструкцией выводящего тракта.

Ассиметричная гипертрофия межжелудочковой перегородки является наиболее часто встречаемой формой.

По степени обструкции:

1. Градиент давления менее 25 мм;
2. Градиент давления 25–36 мм;
3. Градиент давления 37–44 мм;
4. Градиент давления более 45 мм.

Гемодинамические варианты ГКМП [3]:

#### I. С обструкцией выносящего тракта левого желудочка (редко-правого):

1. Явной (обструкция неизменно прогрессирует;
2. Лабиальной (градиент давления может появляться и исчезать без видимых причин;
3. Латентной (при проведении провокационных проб).

#### II. Без обструкции:

1. Ассиметричная
2. Симметричная

В настоящее время выделяют следующие варианты течения ГКМП [18]:

- ◆ стабильное течение;
- ◆ прогрессирующее течение;
- ◆ вариант фибрилляции предсердий (ФП);
- ◆ вариант «конечная стадия»;
- ◆ вариант внезапной сердечной смерти (ВСС).

Под «конечной стадией» ГКМП большинство авторов понимают особый вариант течения заболевания, который характеризуется снижением глобальной систолической функции миокарда.

#### Основные аспекты этиопатогенеза ГКМП

Согласно литературным данным основной причиной развития ГКМП являются мутации генов, которые кодируют белки сердечного саркомера.

Наследование данной патологии осуществляется по аутосомно-доминантному типу.

Большинством исследователей определены 14 генов, которые способствуют развитию более 200 мутаций белковых компонентов сердечного саркомера. Результаты исследований свидетельствуют об их различных эффектах, которые наблюдаются у пациентов с ГКМП [2, 11].

Среди них: мутации генов бета-миозина тяжелой цепи (MYH7), миозинсвязывающего белка С (MYBPC3),

сердечного тропонина Т (TNNT2), тропонина I (TNNI3), альфа-тропомиозина (TPM1), альфа-сердечного актина (ACTC), сенциального миозина легких цепей (MYL3), регуляторного миозина легких цепей (MYL2), сердечного тропонина С (TNNC1), альфа-миозина тяжелой цепи (MYH6) и титина (TTN) [13, 15].

Наиболее часто наблюдаются мутации гена бета-миозина тяжелых цепей — в 30–50% семей пациентов с гипертрофической кардиомиопатией.

В клинической практике данная информация играет значимую роль, поскольку идентификация мутаций указанных генов, как правило, определяет выраженность гипертрофии и прогноз болезни.

Возраст манифестации заболевания при ГКМП может варьировать в широких пределах. Так, ранняя манифестация клинических признаков характерна для мутаций в гене миозина тяжелых цепей [19].

В других случаях заболевание дебютирует в пубертатном периоде, который, как правило, сопровождается интенсивным ростом ребенка [23].

При ГКМП, в основе которой — мутация гена, способного кодировать тропонин Т или С-связывающий белок, проявление возможно после 21 года [14].

Обозначена даже новая категория пациентов: «генотип-позитивный и фенотип-негативный».

Возможно, что пациенты, являясь положительными по генотипу, могут быть негативными по фенотипу (т.е. не иметь признаки выраженной гипертрофии).

Патофизиологические особенности течения и прогрессирования ГКМП включают взаимодействующую между собой цепь событий, основными этапами которой являются следующие: обструкция выносящего тракта ЛЖ (ВТЛЖ); диастолическая дисфункция; снижение коронарного резерва и ишемия миокарда; нарушения ритма [22].

#### Обструкция выносящего тракта левого желудочка

Субаортальный градиент и связанное с ним увеличение внутрисердечного давления ЛЖ, отражает настоящий механический импеданс к выносящему тракту, а обструкция ВТЛЖ имеет важное прогностическое значение у больных ГКМП.

Многими авторами в проведенных многоцентровых исследованиях было доказано, что обструкция ВТЛЖ

представляет собой долгосрочный, независимый и, самое главное, решающий фактор прогрессирования сердечной недостаточности при этом варианте кардиомиопатии.

Обструкция при ГКМП сопровождается структурными перестройками миокарда, среди которых важная роль принадлежит: уменьшению площади ВТЛЖ, выпячиванию гипертрофированной межжелудочковой перегородки по направлению к выносящему тракту, смещению вперед створок митрального клапана в сочетании с гипердинамичным изгнанием крови из ЛЖ (эффект Вентури) и подтягиванию аппарата митрального клапана к межжелудочковой перегородке [10].

### Диастолическая дисфункция

Развитие диастолической дисфункции при данной патологии обусловлено многими причинами, представляя практически главную патофизиологическую особенность при ГКМП.

Ее наличие проявляется в нарушении релаксации желудочков и увеличении жесткости стенок камер сердца.

В литературных данных отмечен тот факт, что у больных с массивной гипертрофией ЛЖ нарастающие симптомы кардиальной дисфункции выявляются не чаще, чем среди пациентов с меньшей степенью гипертрофии [40].

У «генотип-позитивных» пациентов при наличии семейного отягощенного анамнеза важными диагностическими критериями, позволяющими заподозрить начинающееся заболевание, являются: нарушения диастолической функции совместно с изменениями структуры, функциями митрального клапана и подклапанных структур, дилатацией левого предсердия [9,13].

### Ишемия миокарда и снижение коронарного резерва

Вследствие неспособности коронарного кровотока увеличиваться в соответствии с возросшими потребностями миокарда у больных развивается ишемия, приводящая к развитию синкопальных состояний, неадекватному ответу артериального давления в ответ на физическую нагрузку, систолической и диастолической дисфункции и ВСС [4,9].

### Нарушения ритма

Большинство пациентов обычно имеют синусовый ритм. Возможна также регистрация эпизодов суправентрикулярной тахикардии (23–26%), желудочковой

экстрасистолии (77–86%), неустойчивой желудочковой тахикардии (14–26%) [49, 50].

По данным исследователей, фибрилляция предсердий (ФП) регистрируется в 24–30% случаев, чаще выявляется у лиц старшего возраста и у пациентов, имеющих увеличенное левое предсердие.

ФП у данной категории больных ассоциируется со смертностью, обусловленной сердечной недостаточностью, ишемическими инсультами и прогрессированием заболевания в долгосрочном периоде [25].

### Актуальные вопросы диагностики ГКМП

Большое внимание уделяется данным анамнеза пациента с целью выявления фактора наследственности [19,20].

При проведении физикального обследования возможно определение разлитого верхушечного толчка, располагающегося в 5-м межреберье и часто смещенного влево.

Аускультация позволяет выявить основной диагностический критерий обструктивной ГКМП. К нему относится систолический шум выброса, располагающийся у верхушки и в области четвертого межреберья слева от грудины.

Проведение лабораторных исследований (общеклинические исследования крови и мочи, биохимическое исследование крови, включающее липидограмму, определение уровня биомаркеров некроза миокарда, показатели электролитов крови) является обязательным условием у данной категории пациентов [12].

К необходимым инструментальным методам относят[7]:

1. ЭКГ;
2. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки; холтеровское мониторирование ЭКГ;
3. ЭхоКГ;
4. МРТ.

К основным критериям ЭКГ-диагностики ГКМП большинство авторов относят: вольтажные признаки гипертрофии ЛЖ, ЛП; неспецифические изменения ST-T; «псевдоинфарктный» зубец Q (>40 мс) перед высокоамплитудным R, нарушения ритма и проводимости; отсутствие нарастания амплитуды зубца R в  $V_{1-4}$ .

При выполнении ХМ-ЭКГ особое внимание уделено показателям, которые характеризуют проявления ише-

мии миокарда, среди них: количество эпизодов ишемии, их суммарная продолжительность в течение суток, наиболее продолжительный эпизод ишемии, глубина депрессии сегмента ST.

В исследовательской работе Крылова Н.С. и соавт. (2017 год) продемонстрировано, что высокие значения минимальной ЧСС при ХМ-ЭКГ являются дополнительными факторами, ассоциированными с высоким риском ВСС [6].

«Золотым» стандартом в диагностике ГКМП является ультразвуковое исследование сердца.

Международным экспертным консенсусом по ГКМП (ACC/AHA/ESS, 2003) определены основные критерии его УЗИ-диагностики [4,12].

К эхокардиографическим критериям относят: асимметричную гипертрофию миокарда левого желудочка при толщине межжелудочковой перегородки более 15 мм при нормальной или увеличенной толщине задней стенки. При этом градиент давления, представляющий диагностическую ценность, составляет более 30 мм рт.ст. в выходном тракте левого желудочка или при наличии внутривентрикулярной обструкции на уровне средних отделов ЛЖ более 20 мм рт.ст.

В случае отсутствия генотипирования ГКМП основные критерии постановки данного диагноза по УЗИ позволяют выставить данный диагноз.

Диагностическими критериями необструктивной формы ГКМП являются такие признаки, как: преимущественно равномерная (концентрическая) или асимметрическая гипертрофия миокарда с увеличением массы сердца, без признаков обструкции желудочков, а также без переднесистолического движения створок митрального клапана.

В работе Комиссарова С.М отмечено, что тканевое доплеровское исследование (ТДИ), являющееся дополнением к стандартному протоколу УЗИ сердца обеспечивает получение диагностической информации о региональной диастолической функции ЛЖ, выявляя скрытую диастолическую дисфункцию миокарда [5].

Выполнение коронарной ангиографии показано при постоянных загрудинных болях (частых приступах стенокардии).

Особое внимание большинство авторов в последнее время уделяют такому методу диагностики, как генетическое картирование.

По мнению большинства авторов, данное исследование показано пациентам, имеющим наследственную предрасположенность, отягощенный анамнез и нарушения, не позволяющие с точностью установить данный диагноз.

Отмечено, что некоторые мутации у данной когорты больных могут фенотипически не проявляться до определенного момента, поэтому необходимо как можно ранее выявление таких пациентов [26,27].

## Основные подходы к терапии

При наличии у пациентов обструктивной формы ГКМП тактика ведения определяется согласно степени обструкции ВТЛЖ левого/правого желудочка. Уровень пикового градиента обструкции ВТЛЖ  $\geq 50$  мм рт. ст. является показанием для применения хирургических и других интервенционных методов лечения [17,21].

Выявление у пациента ГКМП градиента обструкции ВТЛЖ  $\geq 30$  мм рт. ст. в покое требует назначения медикаментозной терапии, направленной на уменьшение обструкции ВТЛЖ.

В лечении больных с обструктивной формой ГКМП могут применяться следующие препараты:  $\beta$ -блокаторы, дигопирамид и верапамил.

В основе прогрессирования заболевания у больных с необструктивной формой ГКМП лежит диастолическая дисфункция [20].

К препаратам, оказывающим влияние на раннюю диастолу у пациентов с ГКМП, относят: антагонисты кальция,  $\beta$ -блокаторы, дигопирамид.

Эффективность в лечении ишемии миокарда при гипертрофической кардиомиопатии и отсутствии обструкции выносящего тракта левого желудочка продемонстрировал верапамил.

Фармакотерапия гипертрофической кардиомиопатии с нарушениями ритма сердца требует дифференцированного подхода к выбору медикаментозной терапии.

Среди наиболее часто встречающихся и имеющих клиническое значение нарушений сердечного ритма выделяют фибрилляцию предсердий (ФП) и жизнеугрожающие аритмии.

При подходах к терапии нарушения ритма необходимо основываться на стандартных рекомендациях, которые предложены для пациентов с ФП другой этиологии [24,25].

В то же время использование этих рекомендаций должно проводиться с учётом особенностей внутрисердечной и центральной гемодинамики у больных ГКМП, т.е. с наличием выраженной диастолической дисфункции и обструкции ВТЛЖ.

Среди показаний к выполнению оперативного лечения отмечают: выраженную гипертрофию миокарда левого желудочка, составляющую более 30 мм рт.ст.; высокий систолический градиент в выходном отделе ЛЖ (более 50 мм рт.ст. в покое); устойчивость к медикаментозной терапии при выраженной клинической симптоматики [28].

Для больных в «конечной» (дилатационной) стадии ГКМП показана ресинхронизирующая терапия при наличии уширения комплекса QRS > 140 мсек. и полной блокады левой ножки пучка Гиса, другие методы альтернативной хирургии, в том числе трансплантация сердца. Среди методов оперативного лечения преимущество отдают миоэктомии по Morrow [17,21,22,28].

В последние годы наибольший интерес представляет применение последовательной двухкамерной электрокардиостимуляции с укороченной атриовентрикулярной задержкой как альтернативной хирургическому лечению методики у больных обструктивной ГКМП.

### Экспериментальная терапия

Современное фармакологическое или интервенционное лечение пациентов с ГКМП, в целом не является этиологическим, а в основном, оказывает влияние на те или иные звенья патогенеза. Следовательно, они

не эффективны в профилактике или регрессии сердечной гипертрофии и фиброза [26].

В настоящее время большое значение ученых уделяется использованию вирусов в качестве носителей генной информации. Белок CMYBP-C не является необходимым для образования саркомера во время эмбриогенеза, но имеет решающее значение для его организации и поддержания нормальной сердечной функции [2,11].

Отсутствие CMYBP-C (у экспериментальных мышей) приводит к тяжелой гипертрофии сердца, увеличению желудочков и повышению чувствительности Ca<sup>2+</sup> к миофилламенту, способствуя снижению диастолической и систолической функции.

Поставка CMYBP-C с помощью вируса препятствует развитию гипертрофии кардиомиоцитов в мышечной модели [26,27].

### Вывод

Прорыв в изучении молекулярных особенностей генных мутаций, кодирующих белки саркомеров обеспечивают более полное понимание патогенетической основы формирования и развития ГКМП.

Тщательное мониторирование структурных и функциональных особенностей сердца среди пациентов с выявленными генными мутациями даже без фенотипических проявлений будет способствовать ранней диагностике заболевания и выработки адекватной лечебной тактики ведения больных.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Агеенкова О. А. Клинический случай течения гипертрофической кардиомиопатии у беременной // Современные проблемы науки и образования. — 2018. — № 2.
2. Ватулин Н.Т., Тарадин Г. Г., Марон М. С. Гипертрофическая кардиомиопатия: генетические изменения, патогенез и патофизиология // Российский кардиологический журнал № 5 (109). 2014.С. 35–42.
3. Каплунова В.Ю., Шакарьянц Г. А., Кожевникова М. В., Ильгисонис И. С., Привалова Е. В., Беленков Ю.Н Гипертрофическая кардиомиопатия: формы и варианты течения, подходы к фармакотерапии // Клиническая медицина. 2017; 95(12) 1061–1069
4. Комиссарова С.М., Захарова Е. Ю., Севрук Т. В., Устинова И. Б., Красько О. В. Прогностическое значение глобальной продольной деформации у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией // Российский кардиологический журнал № 2 (154) |2018~<7–12.
5. Комиссарова С.М., Захарова Е. Ю., Севрук Т. В., Устинова И. Б., Красько О. В. Прогностическая значимость тканевого доплеровского исследования у пациентов с гипертрофической кардиомиопатией // Российский кардиологический журнал. 18–23. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2018-2-7-12>.
6. Крылова Н.С., Ковалевская Е. А., Потешкина Н. Г., Демкина А. Е., Хашиева Ф. М. Внезапная смерть при гипертрофической кардиомиопатии: поиск новых факторов риска // Российский кардиологический журнал № 2 (142). 2017 С. 62–67.
7. Леонтьева И. В. Дифференциальная диагностика гипертрофической кардиомиопатии // Российский вестник перинатологии и педиатрии, 2017; 62:(3) С. 20–31.
8. Ackerman MJ, Van Driest SL, Ommen SL, Will ML, Nishimura RA, Tajik AJ, et al. Prevalence and age dependence of malignant mutations in the beta-myosin heavy chain and troponin T genes in hypertrophic cardiomyopathy: a comprehensive outpatient perspective. J Am Coll Cardiol 2002; 39: 2042–2048
9. Araujo AQ, Arteaga E, Ianni BM, Buck PC, Rabello R, Mady C. Effect of Losartan on left ventricular diastolic function in transgenic mice with nonobstructive hypertrophic cardiomyopathy. Am. J. Cardiol. 2005; 96(11): 1563–7.

10. Christiaans I, Birnie E, Bonse GJ, Mannens MM, Michels M, Majoor-Krakauer D, Dooijes D, et al. Manifest disease, risk factors for sudden cardiac death, and cardiac events in a large nationwide cohort of predictively tested hypertrophic cardiomyopathy mutation carriers: determining the best cardiological screening strategy *Eur Heart J* 2011; 32(9): 1161–1170.
11. Coats CJ, Elliott PM. Genetic biomarkers in hypertrophic cardiomyopathy. *Biomark Med* 2013; 7: 505–516.
12. Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy // *European Heart Journal*. 2014; 2733–79. doi: 10.1093/eurheartj/ehu284
13. Gersh BJ, Maron BJ, Bonow RO, et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomyopathy. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J. Amer. Coll. Cardiol.* 2011; 58 (25): 2703–38
14. Harmon KG, Asif IM, Maleszewski JJ. Incidence and Etiology of Sudden Cardiac Arrest and Death in High School Athletes in the United States. *Mayo Clin Proc.* 2016 Nov; 91(11): 1493–502
15. Green EM, Wakimoto H, Anderson RL, et al. A small-molecule inhibitor of sarcomere contractility suppresses hypertrophic cardiomyopathy in mice. *Science*, 2016; 351:617–621.
16. Maron BJ, Doerer JJ, Haas TS, et al: Sudden deaths in young competitive athletes: Analysis of 1866 deaths in the U.S., 1980–2006. *Circulation* 119: 1085, 2009
17. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. In: Braunwald's Heart Disease: a Textbook of Cardiovascular Medicine, 8th ed. Ed. by: P. Libby, R. O. Bonow, D. L. Mann, D. P. Zipes eds. Philadelphia, PA, WB Saunders. 2007; 65: 1763–89.
18. Maron BJ, Seidman CE, Ackerman MJ, Towbin JA, Maron MS, Ommen SR, et al. How should hypertrophic cardiomyopathy be classified? What's in a name? Dilemmas in nomenclature characterizing hypertrophic cardiomyopathy and left ventricular hypertrophy. *Circ. Cardiovasc. Genet.* 2009; 2(1): 81.
19. Maron BJ, Semsarian C. Emergence of gene mutation carriers and the expanding disease spectrum of hypertrophic cardiomyopathy. *Eur. Heart J.* 2010; 31(13): 1551–3.
20. Maron BJ, Spirito P, Ackerman M, Casey SA, Semsarian C, Estes NA, et al. 3rd Prevention of Sudden Cardiac Death With Implantable Cardioverter-Defibrillators in Children and Adolescents With Hypertrophic Cardiomyopathy *J Amer Coll Cardiol* 2013; 61(14): 1527–1535. DOI: 10.1016/ j.jacc.2013.01.037., 6 0 stman-Smith I. Hypertrophic cardiomyopathy in childhood and adolescence — strategies to prevent sudden death. *Fundam Clin Pharmacol* 2010; 24: 637–652. DOI: 10.1111/ j.1472–8206.2010.00869].
21. Maron BJ, Spirito P, Shen WK, et al. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy // *JAMA*. 2008. Vol. 298, 4.P
22. Maron BJ, Yeates L, Semsarian C. Clinical challenges of genotype positive (+)-phenotype negative (–) family members in hypertrophic cardiomyopathy. *Am. J. Cardiol.* 2011; 107(4): 604.
23. Moak JP, Kaski JP. Hypertrophic cardiomyopathy in children. *Heart* 2012; 98: 1044–1054. DOI: 10.1136/ heartjnl-2011–300531,
24. Ngaage DL, Schaff HV, Barnes SA, Sundt TM, Mullany CJ, Dearani JA, Daly RC, Orszulak TA. Prognostic implications of preoperative atrial fibrillation in patients undergoing aortic valve replacement: is there an argument for concomitant arrhythmia surgery? *Ann Thorac Surg* 2006; 82: 4: 1392–1399.
25. Ngaage DL, Schaff HV, Mullany CJ, Barnes S, Dearani JA, Daly RC, Orszulak TA, Sundt TM. Influence of preoperative atrial fibrillation on late results of mitral repair: is concomitant ablation justified? *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 2: 434–442.
26. Stern JA, Markova S, Ueda Y, et al. A Small Molecule Inhibitor of Sarcomere Contractility Acutely Relieves Left Ventricular Outflow Tract Obstruction in Feline Hypertrophic Cardiomyopathy. *PLoS One*.2016; 11(12): e0168407.
27. Tariq M., Ware S. Importance of genetic evaluation and testing in pediatric cardiomyopathy. *World J Cardiol* 2014; 6.
28. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, Ali IS, Pohost G, Gradinac S, Abraham WT, Yui M, Prabhakaran D, Szwed H, Ferrazzi P, Petrie MC, O'Connor CM, Panchavinnin P, She L, Bonow RO, Rankin GR, Jones RH, Rouleau JL. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. // *N Engl J Med*. 2011 Apr 28; 364(17):1607–16.

© Ю Юаньбин ( youyuanbing66@foxmail.com ), Белов Юрий Владимирович ( reccardio@med.ru ).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»