

ОЦЕНКА КАРДИОВАСКУЛЯРНОЙ ПАТОЛОГИИ У БОЛЬНЫХ В-КРУПНОКЛЕТОЧНОЙ ЛИМФОМОЙ В ДИНАМИКЕ ХИМИОТЕРАПИИ

EVALUATION OF CARDIOVASCULAR PATHOLOGY IN PATIENTS WITH B-LARGE CELL LYMPHOMA IN THE DYNAMICS OF CHEMOTHERAPY

**Bady A.-S.O.
D. Yakhontov
I. Kovynev**

Summary. Currently, much attention is paid to the cardiotoxicity of antitumor drugs in polychemotherapy (PCT). Modern methods of treating cancer patients are associated with effective combinations of chemotherapy drugs and radiation therapy, which increases the life expectancy of patients, but at the same time increases the risk of developing various complications. Chemotherapy is one of the most reliable and proven methods of treating malignant tumors and blood diseases, but at the same time, it often causes adverse reactions of chemotherapy drugs and, in particular, cardiotoxicity. Most often, cardiovascular complications are associated with the administration of anthracyclines and related drugs (doxorubicin, daunorubicin, epirubicin, idarubicin, mitoxantrone), which are usually used in treatment regimens due to their wide spectrum of action and high effectiveness. The risk of developing cardiotoxicity and the progression of existing cardiovascular diseases increases.

Keywords: cardiotoxicity, anthracycline antibiotics, non-Hodgkin's lymphoma, chemotherapy, doxorubicin, sodium uretic peptide, cardiomyopathy.

Бады Ай-Суу Онер-ооловна

Аспирант, ФГБОУ ВО «Новосибирский
Государственный Медицинский Университет»
Минздрава России, г. Новосибирск
arven1951@mail.ru

Яхонтов Давыд Александрович

Д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Новосибирский
Государственный Медицинский Университет»
Минздрава России, г. Новосибирск
mich99@mail.ru

Ковынев Игорь Борисович

Д.м.н., профессор, ФГБОУ ВО «Новосибирский
Государственный Медицинский Университет»
Минздрава России, г. Новосибирск
kovin_gem@mail.ru

Аннотация. В настоящее время большое внимание уделяется кардиотоксичности противоопухолевых препаратов при полихимиотерапии (ПХТ). Современные методы лечения онкологических больных связаны с эффективными комбинациями химиотерапевтических препаратов и лучевой терапии, что увеличивает продолжительность жизни больных, но при этом увеличивается риск развития различных осложнений. Химиотерапия является одним из самых надёжных и проверенных методов лечения злокачественных опухолей и заболеваний крови, но вместе с тем на ее фоне часто возникают побочные реакции химиопрепаратов и, в частности, кардиотоксичность. Наиболее часто сердечно-сосудистые осложнения связаны с назначением антрациклинов и родственных им препаратов (доксорубицин, даунорубицин, эпирубицин, идарубицин, митоксантрон), которые обычно используются в схемах лечения из-за широкого спектра действия и высокой эффективности. Риск развития кардиотоксичности и прогрессирования уже имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний увеличивается в зависимости от дозы препарата, включенного в схему лечения, возраста пациента, наличия сердечно-сосудистых факторов риска и сердечно-сосудистых заболеваний в анамнезе. С целью оценки сердечно-сосудистой патологии у больных злокачественными неходжкинскими лимфомами было обследовано 79 пациентов с установленным диагнозом В-крупноклеточная лимфома. Характер сердечно-сосудистой патологии оценивался исходно до проведения ПХТ и через 1 год после 4–6 курсов ПХТ во время клинико-гематологической ремиссии. Изменения со стороны сердца после ПХТ привели к увеличению размеров полостей сердца по данным эхокардиографии (ЭхоКГ) и увеличению значений мозгового натрий уретического пептида (NTproBNP), как основного биомаркера миокардиальной дисфункции.

Ключевые слова: кардиотоксичность, антрациклиновые антибиотики, неходжкинские лимфомы, химиотерапия, доксорубицин, натрий уретический пептид, кардиомиопатия.

Введение

Злокачественные лимфомы составляют примерно 2% от всех злокачественных новообразований кроветворной и лимфоидной ткани. При этом данные лимфомы чаще встречаются в детском возрасте и у молодых людей [1]. Злокачественные неходжкинские лимфомы почти в 2 раза превышают показатель заболеваемости в сравнении с лимфомой Ходжкина [2]. С развитием методов ранней диагностики и появлением новых противоопухолевых препаратов для лечения онкологических больных увеличивается продолжительность и качество жизни. Однако, при этом возникает кардиотоксическое поражение противоопухолевых препаратов и, как следствие, рост сердечно-сосудистых заболеваний, инвалидности и смертности у данной категории пациентов [7]. Неходжкинские лимфомы (НХЛ) являются гетерогенной группой злокачественных лимфопротеративных заболеваний крови, характеризующейся неопластической пролиферацией незрелых лимфоидных клеток вне костного мозга [4, 5]. Основные принципы лечения НХЛ опирается на ряд факторов: иммунофенотип (В-клеточный или Т-клеточный), морфологический вариант и его отношение к группам, отличающимся по признаку агрессивности течения (индолентные и агрессивные НХЛ), степень распространения опухоли (стадия), наличие или отсутствие интоксикации (А и В симптомы), индивидуальный прогноз, определяемый как степень риска по так называемому Интернациональному прогностическому индексу (IPI). Существует 25 вариантов химиотерапии для индолентных НХЛ и 42 варианта для НХЛ высокой степени злокачественности [6]. Для общих алгоритмов лечения НХЛ в каждом случае определяющим для выбора принципов лечения является их разделение согласно классификации ВОЗ 2017 г. (пересмотр 4-го издания) [9, 10]. Полихимиотерапия (ПХТ) является одним из самых надёжных и проверенных методов лечения злокачественных опухолей и заболеваний крови. Однако, клинический эффект химиопрепаратов не всегда сопоставим с их профилем безопасности, поэтому возникает необходимость изучения проблем, связанных с побочными реакциями химиопрепаратов и, в частности, их кардиотоксичностью [8]. По данным Американского общества клинической онкологии и Национального института изучения и лечения рака США, вторым по значимости критерием оценки результатов противоопухолевого лечения после выживаемости является качество жизни пациентов, на которое существенное влияние оказывают отдаленные токсические последствия химиотерапии [15]. Применение антрациклиновых антибиотиков ограничено кумулятивным и дозозависимым кардиотоксическим действием [3]. Антрациклиновая кардиотоксичность делится на острую (менее 1% случаев, зачастую обратимая, но тяжело протекающая); остро начавшаяся хроническая прогрессирующая (1.6–2.1%

случаев в течение 1 года); поздно начавшаяся прогрессирующая (1.6–2.5% случаев через год после окончания лечения); отдаленная (через 10–20 лет после завершения химиотерапии) [16]. К факторам риска развития кардиотоксического действия химиотерапевтического лечения относят режим химиотерапии, возраст, ожирение, гиподинамию, наличие сердечно-сосудистых заболеваний. Нарушение систолической функции левого желудочка (ЛЖ), индуцированное доксорубицином, связано с ранними изменениями симпатико-парасимпатического баланса с преобладанием симпатического тонуса [11]. Все чаще в различных рекомендациях по диагностике и лечению сердечной недостаточности говорится о токсических и лучевых воздействиях на миокард как непосредственного этиологического фактора [12]. Изучение биомаркеров, свидетельствующих о специфическом повреждении тканей и органов, таких как тропонин I, миоглобин, мозговой натрий-уретический пептид (NTproBNP), привели к их широкому использованию в ранней диагностике заболеваний сердечно-сосудистой системы. Высококочувствительные биомаркеры могут помочь в определении риска кардиотоксичности и оценки развития сердечно-сосудистой патологии [13].

Широко представлены работы по изучению кардиотоксического действия антрациклинов у пациентов, получавших высокие суммарные дозы этих препаратов, превышающие пороговую величину, однако малоизученными остаются оценка изменений сердечно-сосудистой системы у больных, которые получали небольшие суммарные дозы данных препаратов в динамике химиотерапии, а также вопросы взаимосвязи течения основного заболевания с морфометрическими показателями миокарда и показателями центральной гемодинамики в процессе ПХТ [14].

Цель исследования

Оценить состояние сердечно-сосудистой системы и характер кардиоваскулярной патологии у больных В-крупноклеточной лимфомой высокой степени агрессивности в дебюте заболевания и через 1 год после окончания химиотерапии на стадии клинико-гематологической ремиссии.

Материалы и методы

Проведено проспективное когортное исследование 79 пациентов с установленным диагнозом с, в том числе 38 мужчин и 41 женщин. Обследование больных проводилось исходно — до начала химиотерапии при установлении диагноза В-крупноклеточной лимфомой и в фазе стойкой клинико-гематологической ремиссии (после 4–6 курсов ПХТ). Все пациенты наблюдались врачом-гематологом. Всем пациентам выполнено стандартное об-

Таблица 1. Факторы кардиоваскулярного риска у обследованных больных

Показатель	Исходно (n=79)	Через год после ПХТ (n=79)	P
АГ	9 (11.3%)	11 (13.9%)	0.05
Офисное САД, мм рт.ст.	136.5±0.4	147.1±0.5	0.04
Офисное ДАД, мм рт.ст.	88.7±0.5	98.6±0.6	0.05
АГ 1 степени	6 (7.5%)	8 (10.1%)	0.04
АГ 2 степени	2 (2.5%)	2 (2.5%)	0.08
АГ 3 степени	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0.08
Курение	9 (11.3%)	8 (10.1%)	0.06

следование перед началом ПХТ. В терапии агрессивных НХЛ были использованы стандартные протоколы I линии и высокодозные протоколы II линии (ритуксимаб, циклофосфан, доксорубин, винкристин, преднизолон). В комплекс стандартного обследования входили первичный осмотр больного, электрокардиография (ЭКГ), ЭхоКГ (эхокардиография), ХМ ЭКГ (холтеровское мониторирование ЭКГ), УЗИ (ультразвуковое исследование) сонных артерий, определение уровня NT-proBNP.

Критерии включения в исследование: возраст от 18 до 60 лет, документированный диагноз неходжкинской лимфомы, наблюдение больного врачом-гематологом ГБУЗ НСО Городская клиническая больница № 2, подписание участником добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования: невозможность или нежелание дать добровольное информированное согласие на участие в исследовании, больные с декомпенсированным сахарным диабетом, ВИЧ-инфекцией, декомпенсацией любого соматического заболевания, наличием любого инфекционного или гнойно-воспалительного процесса.

Протокол исследования бы одобрен Комитетом по этике ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России.

Статистическая обработка полученных материалов. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программы Statistica 6.1 и Statistica 10. Распределение считали нормальным при значении данных показателей от -2 до 2. Значения непрерывных величин были представлены в виде $M \pm \sigma$, где M выборочное среднее арифметическое и σ — стандартная ошибка среднего. Значение качественных признаков представлены в виде наблюдаемых частот процентов. В случаях нормального распределения, а также равенства выборочных дисперсий, для сравнения выборок использовали t-критерий Стьюдента. Уровень статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали соответствующим $p < 0.05$. Во всех случаях использовали двухсторонние варианты критериев. При

сравнении нескольких групп между собой использовали поправку Бонферрони на множественность сравнений. Обработку данных проводили с помощью компьютерных программ и Excel 2007.

Результаты

При анализе частоты кардиоваскулярных факторов риска выявлено, что курение встречалось у 9 (11.3%) пациентов в группе обследуемых до начала ПХТ, а через 1 год после 4–6 курсов ПХТ было у 8 (10.1%) пациентов. Артериальная гипертония (АГ) имела место у 9 (11.3%) пациентов перед ПХТ, а через 1 год после 4–6 курсов ПХТ у 11 (13.9%) пациентов (табл. 1).

При изучении кардиоваскулярного анамнеза наличие стенокардии напряжения было выявлено у 4 (%) больных перед ПХТ, а через 1 год после 4–6 курсов ПХТ у 6 (7.5%) больных. В анамнезе перенесенный инфаркт миокарда был зафиксирован 1 (1.2%) больного до ПХТ. В динамике наблюдения через 1 год после 4–6 курсов ПХТ не было диагностировано случаев ОКС. При изучении нарушения ритма сердца, а именно частоты фибрилляции предсердий, выявлена у 1 (1.2%) больных до ПХТ, а через 1 год после 4–6 курсов ПХТ у 2 (2.5%) больных, при этом до ПХТ у больных преобладала пароксизмальная форма фибрилляции предсердий, то в динамике через 1 год после 4–6 курсов ПХТ отмечался переход пароксизмальной формы в длительно-персистирующую форму фибрилляции предсердий. При изучении цереброваскулярной патологии мозговой инсульт в анамнезе был у 1 (1.2%) больных до ПХТ, а через 1 год после 4–6 курсов ПХТ не было диагностировано случаев ОНМК, но была ТИА у 1 (1.2%) больного. Сахарный диабет 2 типа в стадии медикаментозной компенсации был у 2 (2.5%) больных до ПХТ, а через 1 год после 4–6 курсов ПХТ новых случаев СД не было выявлено (табл. 2).

По данным ХМ ЭКГ суправентрикулярные экстрасистолы высокой градации зарегистрированы у 3 (3.7%) больных до ПХТ, а через 1 год у 4 (5.0%); частота желудочковых экстрасистол составила 1.2% и 2.5% соответственно.

Таблица 2. Заболевания сердечно-сосудистой системы у обследованных больных

Заболевание	Исходно (n=79)	Через год после ПХТ (n=79)	P
Стенокардия напряжения, n (%)	4 (5.0%)	6 (7.5%)	0.05
I ФК	2 (2.5%)	4 (5.0%)	0.06
II ФК	1 (1.2%)	2 (2.5%)	0.04
III ФК	-	-	-
Экстрасистолия	3 (3.7%)	4 (5.0%)	0.04
наджелудочковая	2 (2.5%)	2 (2.5%)	0.07
желудочковая	1 (1.1%)	2 (2.5%)	0.04
Фибрилляция предсердий	1 (1.2%)	2 (2.5%)	0.05
пароксимальная форма	1 (1.2%)	1 (1.2%)	0.05
персистирующая форма	-	1 (1.2%)	-
Инфаркт миокарда в анамнезе	1 (1.2%)	-	-
Инсульт в анамнезе	1 (1.2%)	-	-
ТИА	-	1 (1.2%)	-
ХСН	11 (13,9%)	17 (21,5%)	0.05
ХСН I NYHA	10 (12,6%)	12 (15,1%)	0.05
ХСН II NYHA	1 (1,2%)	5 (6,3%)	0.04
ХСН III NYHA	-	-	-

Таблица 3. Показатели УЗИ сердца

Показатели	Исходно (n=79)	Через год после ПХТ (n=79)	P
ЛП, см	2,5±0,5	3,1±0,8	0,04
КДР, см	4,1±0,7	5,9±1,1	0,03
КСР, см	3,4±0,8	3,9±1,1	0,08
ФВ, %	61,2±1,1	55,1±1,1	0,04
Зоны гипо-, акинеза	1 (1,2%)	1 (1,2%)	0,09
ИММЛЖ, г/м ²	78,0±1,3	101,0±2,5	0,03
Мужчины	86,0±2,9	99,0±2,3	0,01
Женщины			

По данным теста 6 минутной ходьбы ХСН II и III ФК значимо чаще диагностировалась через год после 4–6 курсов ПХТ у 17 (21,5%) больных, тогда как до ПХТ было лишь у 11 (13,9%) больных. Уровень NT-proBNP как раннего маркера миокардиальной дисфункции у больных через год после 4–6 курсов ПХТ составил 131,1±0,9 пг/мл и был выше, чем до начала ПХТ (92,0±0,7 пг/мл); p=0,04 при норме до 125 пг/мл. При проведении УЗИ сердца значения КДР, КСР и ИММЛЖ у больных через 1 год после 4–6 курсов ПХТ были выше, чем у больных до ПХТ. Также у больных через 1 год после 4–6 курсов ПХТ было снижение показателей фракции выброса несмотря на отсутствие сердечно-сосудистых событий, как перенесенный инфаркт миокарда у больных (табл. 3).

По данным УЗИ БЦА лишь у одного больного через 1 год после 4–6 курсов ПХТ во время клинко-гематологической ремиссии был обнаружен гемодинамически незначимый стеноз.

Анализ показателей липидного спектра выявил более высокие значения ОХС и его атерогенных фракций через 1 год после 4–6 курсов ПХТ во время клинко-гематологической ремиссии (табл. 4). Также у этих больных было увеличение показателей гликемии, мочевины, креатинина и уровень микроальбуминурии. Поражение почек подтверждается также снижением значений расчетной скорости клубочковой фильтрации, которые составляли 89,0±1,7 мл/мин/1,73м² и 69,0±1,9 мл/мин/1,73м² соответственно (p<0,05). Более низкие показатели СРБ во время клинко-гематологической ремиссии вероятно связаны с сохраняющимся иммуносупрессивным эффектом ПХТ на фоне клинко-гематологической ремиссии (табл. 4).

Заключение

Через 1 год после 4–6 курсов ПХТ были обнаружены изменения размеров полостей сердца и величины ИММ-

Таблица 4. Лабораторные показатели обследованных больных

Показатель	Исходно (n=79)	Через год после ПХТ (n=79)	P
ОХС (ммоль/л)	3,6±0,2	4,8±1,4	0,05
ХС ЛПВП ммоль/л	1,4±1,2	1,0±1,2	0,07
ХС ЛПНП, ммоль/л	1,9±0,7	2,9±0,8	0,03
ТГ, ммоль/л	1,4±0,1	1,8±0,1	0,06
Глюкоза, ммоль/л	4,4±0,1	5,2±0,1	0,03
МАУ, мг/сут			
Мужчины	23,1±1,2	45,1±0,2	0,02
Женщины	21,3±1,2	41,5±0,2	0,01
Креатинин крови, ммоль/л			
Мужчины	72,0±2,4	97,0±0,1	0,03
Женщины	78,0±2,4	101,0±0,1	0,01
Расчетная СКФ, мл/мин/1,73м ²	89,0±1,7	69,0±1,9	0,04
Мочевина, ммоль/л	5,1±0,7	8,4±0,9	0,01
Мочевая кислота, моль/л			
Мужчины	311,6±7,2	334,4±8,2	0,03
Женщины	268,2±9,9	171,9±7,6	0,04
СРБ, мг/л	16,0±1,4	3,0±1,7	0,01
Фибриноген, г/л	1,3±1,2	2,0±1,2	0,09

ЛЖ по данным ЭхоКГ. Наряду с увеличением размеров сердца, также выявлено повышение значений NTproBNP. При этом доказано, что увеличение размеров сердца и прогрессирование ФК ХСН у больных через 1 год после 4–6 курсов ПХТ не сопровождался увеличением частоты ИБС, так и инфаркта миокарда. У больных через 1 год после 4–6 курсов ПХТ по сравнению до ПХТ с большей частотой встречалась АГ, также более высокие показатели САД и ДАД, что может отражать развитие некоронарогенной миокардиальной дисфункции у этих больных.

Выявлено, что у больных через 1 год после 4–6 курсов ПХТ были достоверно выше значения ХС ЛПНП и триглицеридов, что, вероятно, связано с нарушением липидного спектра после ПХТ, так и недостаточно частым назначением статинов.

У больных через 1 год после 4–6 курсов ПХТ выявлено повышение значений мочевины крови, креатинина крови, МАУ и более низкой СКФ, что, возможно, отражает прогрессирование не только кардиоваскулярного, но и кардиоренального континуума.

Таким образом, динамика В-крупноклеточной лимфомы на фоне курсов ПХТ может способствовать повышению показателей АД, морфометрическим сдвигам миокарда с формированием миокардиальной дисфункции, что подтверждается более высокими значениями NTproBNP и формированием нефропатии, что ведет к возникновению потребности в динамическом наблюдении и вмешательствах с первых дней у больных В-крупноклеточной лимфомой.

ЛИТЕРАТУРА

- Ковынев И.Б., Поспелова Т.И., Агеева Т.А., Лосева М.И., Воропаева Е.Н., Дьячкова Н.Ю. Частота и структура неходжкинских лимфом в Новосибирске, НСО и городах Сибирского Федерального округа. БЮЛЛЕТЕНЬ СО РАМН, № 4 (122), 2006. С. 175–181.
- Дурнов Л. А., Голдобенко Г.В., Курмашов В.И. Детская онкология: Учебное издание. — Курск: КГМУ, Москва: Литера, 1997. — 400 с.
- Гадаев И.Ю., Ершов В.И., Бочкарникова О.В., Соколова И.Я., Буданова Д.А., Котова В.С., Лишута А.С. Поражение сердца при лимфомах. Обзор литературы и описание случая клинического течения В-крупноклеточной лимфомы. Рациональная фармакотерапия в кардиологии, 2015; 11(6):610–617
- Поддубная И.В. Неходжкинские лимфомы// Клиническая гематология: руководство для врачей. Глава 23. Под ред. А.М. Волковой. М: Медицина. С. 336–375.
- Воробьев А.И., Кременецкая А.М., Харашавили Д.М., Воробьев И.А., Магомедова А.У. //В кн. Руководство по гематологии. Под редакцией Воробьева А.И. Издание третье переработанное и дополненное. Т2. С. 96–103.
- Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И., Шуйкова К.В., Емелина Е.И., Ключина Г.М., Миронков А.Б., Остроумова Е.И., Лепков С.В., Демина Е.А. Острые сердечно-сосудистые события во время применения противоопухолевых химиопрепаратов: клинические наблюдения. Клиническая онкология, 2011; 4(2):155–165

7. Дорохина Е.И., Магомедова Ф.У., Двирнык В.Н., Гальцева И.В., Глинкина С.А., Куликов С.М., Обухова Т.Н., Кравченко С.К. Отдаленная миелотоксичность высокодозной химиотерапии по модифицированной программе NHL-BFM-90 у больных диффузной В-крупноклеточной лимфомой. ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России, Москва. Терапевтический архив 7, 2016 г.
8. Емелина Е. И., Гендлин Г.Е., Сторожаков Г.И., Лепков С.В., Демина Е.А. Динамика показателей эхокардиографии у больных лимфопролиферативными заболеваниями, получавших антрациклиновые препараты. Российский медицинский журнал № 1, 2007 г.
9. Крикунова О.В., Васюк Ю.А., Висков Р.В., Крикунов П.В., Иванова С.В., Коник В.А. Сердечные тропонины в выявлении кардиотоксичности у пациентов подвергающихся химиотерапии. Российский кардиологический журнал. 2015;(12):119–125 <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2015-12-119-125>
10. Лазнам С.С., Берштейн Л.Л., Гришкин Ю.Н. Значение оценки сердечно-сосудистого риска в прогнозировании ишемической болезни сердца. Вестник Российской Военно-Медицинской академии, 2011; 4(36):185–194
11. Мареев В.Ю., Агеев Ф.Т., Арутюнов Г.П. и др. Национальные рекомендации ОССН, РКО и РНМОТ по диагностике и лечению ХСН (четвертый пересмотр). Журнал Сердечная Недостаточность, 2013; 14, 7 (81)
12. Шуйкова К.В., Емелина Е.И., Гендлин Г.И., Сторожаков Г.И. Изменение функции левого желудочка сердца у больных с лимфомами на фоне введения антрациклиновых антибиотиков. Российский кардиологический журнал 2016. 1 (129): 41–46
13. Hennessy B.T., Hanrahan E.O., Daly P.A. Non Hodgkin's lymphoma: an update //The Lancet Oncol. — 2004. — Vol.5. — P. 341,353.
14. Raj S., Franco V.I., Lipshultz S.E., Anthracycline-included cardiotoxicity; A Review of Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment, Curr Treat Options Cardio Med (2014) 16:315.
15. Vergely C, Delemasure S, Cottin Y, Rochette L. Preventing the cardio-toxic effects of anthracyclines: from basic concepts to clinical data. Heart Metab 2007; 35: 1–7.
16. Zheng PP, Li J, Kros JM. Breakthroughs in modern cancer therapy and elusive cardiotoxicity: Critical research-practical gaps, challenges, and insights. Med Res Rev.2007 Sep 1. doi: 10.1002/med.21463. стр.1–3.

© Бады Ай-Суу Онер-ооловна (arven1951@mail.ru),

Яхонтов Давыд Александрович (mich99@mail.ru), Ковынев Игорь Борисович (kovin_gem@mail.ru).

Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»



г. Новосибирск