https://doi.org/10.17116/molgen20234104110

Редкие мутации V453X и Y847X в гене *MYBPC3* не приводят к тяжелой форме гипертрофической кардиомиопатии в российской популяции

© А.Л. КЛАСС[1], Н.С. КРЫЛОВА[2, 3], А.В. ЛЫСЕНКО[4], И.Н. ВЛАСОВ[1], М.Ю. МАСЛОВА[2], Г.И. САЛАГАЕВ[4], Е.А. КОВАЛЕВСКАЯ[3], Н.Г. ПОТЕШКИНА[2, 3], М.И. ШАДРИНА[1], П.А. СЛОМИНСКИЙ[1], Е.В. ФИЛАТОВА[1]

[1]Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», Москва, Россия;
[2]ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;
[3]ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая больница №52 ДЗМ», Москва, Россия;
[4]ФГБНУ «Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Введение. В настоящее время считается, что мутации в гене *MYBPC3* приводят к развитию гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) в большинстве генетически обусловленных случаев. Тем не менее, несмотря на многолетние исследования, как в мире, так и в России генетический ландшафт ГКМП все еще недостаточно изучен. Более того, недостаточная изученность генетически обусловленных случаев ГКМП в российской популяции не позволяет изучить возможную связь фенотипических особенностей пациентов с ГКМП с теми или иными патогенными вариантами генома этих пациентов. В связи с этим целью нашей работы стало изучение распространенности редких патогенных вариантов rs730880711 и rs397515974 в гене *MYBPC3* у пациентов с ГКМП из России и оценка влияния данных мутаций на тяжесть течения данного заболевания.

Материал и методы. В выборку вошли 180 пациентов со средней степенью тяжести ГКМП и 137 пациентов с тяжелой формой ГКМП. Анализ генотипов вариантов rs730880711 (NC_000011.10:g.47342928_47342929insG; V453X) и rs397515974 (NC_000011.10:g.47337452G>C; Y847X) в гене *MYBPC3* был проведен в образцах геномной ДНК, выделенной из периферической крови, с помощью ПЦР в реальном времени.

Результаты и обсуждение. Проведенный анализ распространенности редких патогенных вариантов rs730880711 и rs397515974 в гене *MYBPC3* у пациентов со средней степенью тяжести и с тяжелой формой ГКМП из России показал, что частота каждой мутации составила 0,003. Оба патогенных варианта выявлены у индивидуумов с заболеванием средней степени тяжести.

Заключение. Таким образом, указанные мутации крайне редко встречаются у пациентов с ГКМП из России и не вносят значительного вклада в развитие данного заболевания в российской популяции.

Ключевые слова: *гипертрофическая кардиомиопатия, MYBPC3, генетика, мутации, патогенные варианты, клинические показатели.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Класс А.Л. — https://orcid.org/0000-0002-6746-9220; e-mail: annaklass@img.msk.ru
Крылова Н.С. — https://orcid.org/0000-0003-0310-0771; e-mail: krylova_n@list.ru
Лысенко А.В. — https://orcid.org/0000-0002-8394-4116; e-mail: dr.lysenkoav@gmail.com
Власов И.Н. — https://orcid.org/0000-0003-4367-2109; e-mail: invlasov@mail.ru
Маслова М.Ю. — https://orcid.org/0000-0003-3845-3972; e-mail: m.unoemezzo@gmail.com
Салагаев Г.И. — https://orcid.org/0000-0002-7210-8366; e-mail: gennadiisalagaev@mail.ru
Ковалевская Е.А. — https://orcid.org/0000-0002-0787-4347; e-mail: tolyaaa@mail.ru
Потешкина Н.Г. — https://orcid.org/0000-0001-9803-2139; e-mail: nat-pa@ya.ru
Шадрина М.И. — https://orcid.org/0000-0002-4544-6183; e-mail: shadrina@img.msk.ru
Сломинский П.А. — https://orcid.org/0000-0003-3530-0655; e-mail: slomin@img.msk.ru
Филатова Е.В. — https://orcid.org/0000-0002-8704-7455; e-mail: filatovaev@img.msk.ru
Автор, ответственный за переписку: Филатова Е.В. — e-mail: filatovaev@img.msk.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Класс А.Л., Крылова Н.С., Лысенко А.В., Власов И.Н., Маслова М.Ю., Салагаев Г.И., Ковалевская Е.А., Потешкина Н.Г., Шадрина М.И., Сломинский П.А., Филатова Е.В. Редкие мутации V453X и Y847X в гене *MYBPC3* не приводят к тяжелой форме гипертрофической кардиомиопатии в российской популяции. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2023;41(4):10–14. https://doi.org/10.17116/molgen20234104110

Rare mutations V453X and Y847X in *MYBPC3* gene do not lead to severe form of hypertrophic cardiomyopathy in Russian population

© A.L. KLASS[1], N.S. KRYLOVA[2, 3], A.V. LYSENKO[4], I.N. VLASOV[1], M.Yu. MASLOVA[2], G.I. SALAGAEV[4], E.A. KOVALEVSKAYA[3], N.G. POTESHKINA[2, 3], M.I. SHADRINA[1], P.A. SLOMINSKY[1], E.V. FILATOVA[1]

[1]National Research Center “Kurchatov Institute”, Moscow, Russia;
[2]Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;
[3]City Hospital No. 52, Moscow, Russia;
[4]Petrovsky Russian Scientific Center of Surgery, Moscow, Russia

ABSTRACT

Introduction. Mutations in the *MYBPC3* gene are currently believed to lead to the development of hypertrophic cardiomyopathy (HCM) in majority of genetically determined cases. However, despite many years of research, both in the world and in Russia, the genetic landscape of HCM is still insufficiently studied. Moreover, insufficient study of genetically determined cases of HCM in the Russian population does not allow us to investigate the possible connection of the phenotypic characteristics of patients with HCM with certain pathogenic variants of the genome of these patients. In this regard, the purpose of our work was to study the prevalence of rare pathogenic variants rs730880711 and rs397515974 in the *MYBPC3* gene in patients with HCM from Russia and to assess the impact of these mutations on the severity of this disease.

Material and methods. The sample included 180 patients with moderate HCM and 137 patients with severe HCM. Analysis of the genotypes of the rs730880711 (NC_000011.10:g.47342928_47342929insG; V453X) and rs397515974 (NC_000011.10:g.47337452G>C; Y847X) variants in the *MYBPC3* gene was carried out in genomic DNA samples, isolated from peripheral blood, using real-time PCR.

Results and discussion. An analysis of the prevalence of rare pathogenic variants rs730880711 and rs397515974 in the *MYBPC3* gene in patients with moderate and severe forms of HCM from Russia showed that the frequency of each mutation was 0.003. Both pathogenic variants were identified in individuals with moderate disease.

Conclusion. Thus, these mutations are extremely rare in patients with HCM from Russia and do not make a significant contribution to the development of this disease in the Russian population.

Keywords: *hypertrophic cardiomyopathy, MYBPC3, genetics, mutations, pathogenic variants, clinical characteristics.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Klass A.L. — https://orcid.org/0000-0002-6746-9220; e-mail: annaklass@img.msk.ru
Krylova N.S. — https://orcid.org/0000-0003-0310-0771; e-mail: krylova_n@list.ru
Lysenko A.V. — https://orcid.org/0000-0002-8394-4116; e-mail: dr.lysenkoav@gmail.com
Vlasov I.N. — https://orcid.org/0000-0003-4367-2109; e-mail: invlasov@mail.ru
Maslova M.Yu. — https://orcid.org/0000-0003-3845-3972; e-mail: m.unoemezzo@gmail.com
Salagaev G.I. — https://orcid.org/0000-0002-7210-8366; e-mail: gennadiisalagaev@mail.ru
Kovalevskaya E.A. — https://orcid.org/0000-0002-0787-4347; e-mail: tolyaaa@mail.ru
Poteshkina N.G. — https://orcid.org/0000-0001-9803-2139; e-mail: nat-pa@ya.ru
Shadrina M.I. — https://orcid.org/0000-0002-4544-6183; e-mail: shadrina@img.msk.ru
Slominsky P.A. — https://orcid.org/0000-0003-3530-0655; e-mail: slomin@img.msk.ru
Filatova E.V. — https://orcid.org/0000-0002-8704-7455; e-mail: filatovaev@img.msk.ru
Corresponding author: Filatova E.V. — e-mail: filatovaev@img.msk.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Klass AL, Krylova NS, Lysenko AV, Vlasov IN, Maslova MYu, Salagaev GI, Kovalevskaya EA, Poteshkina NG, Shadrina MI, Slominsky PA, Filatova EV. Rare mutations V453X and Y847X in *MYBPC3* gene do not lead to severe form of hypertrophic cardiomyopathy in Russian population. *Molekulyarnaya Genetika, Mikrobiologiya i Virusologiya (Molecular Genetics, Microbiology and Virology)*. 2023;41(4):10–14. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/molgen20234104110

Введение

В настоящее время считается, что мутации в гене *MYBPC3* приводят к развитию гипертрофической кардиомиопатии (ГКМП) в большинстве генетически обусловленных случаев [1]. Довольно подробно структура гена, функционирование белка и возможные механизмы развития патологии, обусловленной мутациями, описаны в обзоре B.S. Tudurachi и соавт. [2]. Кроме того, B.S. Tudurachi и соавт. приводят обширный обзор литературы, описывающий возможные ассоциации генотипа и фенотипа, демонстрируя, что четкая корреляция с тяжестью заболевания наблюдается лишь для отдельных мутаций [2].

Тем не менее, несмотря на многолетние исследования, как в мире, так и в России генетический ландшафт ГКМП все еще недостаточно изучен. Лишь небольшой ряд работ демонстрирует распространенность тех или иных мутаций в российской популяции [1, 3—6]. Более того, недостаточная изученность генетически обусловленных случаев ГКМП в российской популяции не позволяет изучить возможную связь фенотипических особенностей пациентов с ГКМП с теми или иными патогенными вариантами генома этих пациентов. Особенно остро данная проблема стоит при изучении очень редких патогенных вариантов генома, таких как rs730880711 и rs397515974, приводящих к формированию преждевременных стоп-кодонов в положениях p.Val453Ter и p.Tyr847Ter MYBPC3.

В связи с этим целью нашей работы стало изучение распространенности редких патогенных вариантов rs730880711 и rs397515974 в гене *MYBPC3* у пациентов с ГКМП из России и оценка влияния данных мутаций на тяжесть течения данного заболевания.

Материал и методы

Пациенты были рекрутированы в кардиологическом отделении городской клинической больницы №52 Департамента здравоохранения города Москвы (180 пациентов, группа пациентов со средней степенью тяжести ГКМП) и в кардиохирургическом отделении хирургического лечения дисфункций миокарда и сердечной недостаточности ФГБНУ «РНЦХ

***Таблица*. Клинические характеристики пациентов, вовлеченных в исследование**

Группа	ГКМП средней тяжести	Тяжелая форма ГКМП
Клиническая характеристика	*N* (мужчины)	*N* (мужчины)
Семейная история ГКМП	16 (5)	19 (9)
Семейная история внезапной смерти	38 (16)	8 (2)
Клиническая смерть	0	0
Использование имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД)	4 (1)	1 (1)
Миоэктомия	1 (1)	137 (76)
История внезапной остановки сердца: инфаркт миокарда	29 (9)	4 (2)
Боль в груди: стенокардия, кардиалгия	90 (34)	53 (32)
Синкопа / история синкоп	26 (10)	22 (7)
Головокружение	47 (19)	25 (11)
Одышка	128 (58)	129 (64)
Шумы в сердце	32 (12)	130 (69)
Трепетания	81 (32)	60 (29)
Аномалии ЭКГ	105 (45)	123 (65)
Гипертония	60 (25)	93 (46)
Функциональный класс сердечной недостаточности по по NYHA		
I	50 (26)	2 (2)
II	122 (59)	74 (40)
III	6 (2)	59 (26)
IV	2 (0)	2 (1)

Примечание. N — количество пациентов.

им. академика Б.В. Петровского» (137 пациентов, группа пациентов с тяжелой формой ГКМП). Критерии отбора пациентов с ГКМП описаны ранее [6]. Выборка состояла исключительно из пробандов: родственников пациентов в выборку не включали. Средний возраст пациентов в группе со средней тяжестью заболевания составил 59,4±15,0, в группе с тяжелой формой — 55,45±13,07, соотношение полов (М/Ж) в группах было 86/94 и 73/64 соответственно. Клинические характеристики пациентов из исследованной выборки представлены в **таблице**. Письменное информированное согласие на участие в исследовании получено от всех пациентов и членов их семей в соответствии с Хельсинкской декларацией. Исследование одобрено этическим комитетом РНИМУ (протокол №139 от 10 ноября 2014 г.). Фенокопии ГКМП у всех пациентов были исключены [6].

Геномную ДНК из лейкоцитов периферической крови выделяли методом, описанным ранее [6]. ПЦР проводили так, как описано ранее [1].

Праймеры и зонды были подобраны на основе последовательности генома человека в базе данных NCBI (участок, содержащий пары нуклеотидов 47342820-47343040 для варианта rs727503203 (NC_000011.10:g.47342928_47342929insG) и 47337328-47337564 для варианта rs397515974 (NC_000011.9:g.47359003G>C или NM_000256.3(MYBPC3):c.2541C>G (p.Tyr847Ter)) в последовательности NC_000011.10, хромосома 11 *Homo sapiens*, первичная сборка GRCh38.p13). Последовательности праймеров и зондов доступны по запросу. Анализ генотипов и статистическую обработку результатов генотипирования проводили так, как описано ранее [1].

Результаты

В данной работе мы провели анализ распространенности редких патогенных вариантов rs730880711 и rs397515974 в гене *MYBPC3* у пациентов с ГКМП из России. Нам удалось выявить только двух индивидуумов — носителей изученных мутаций, оба из группы пациентов с ГКМП средней тяжести: по одному носителю каждого патогенного варианта. В группе пациентов с тяжелой формой ГКМП изученных мутаций обнаружено не было.

Обсуждение

Согласно базе данных GnomAD_exome, встречаемость данных патогенных вариантов в мире крайне низка и составляет 0,000008 для обоих вариантов. В связи с этим описание указанных мутаций на данный момент приводится лишь в нескольких статьях. Ранее нам также удалось показать наличие данных мутаций в небольшой выборке пациентов с ГКМП из России [6].

Вариант rs727503203, приводящий к сдвигу рамки считывания в 453-м кодоне и в итоге к преждевременной остановке транскрипции, впервые был обнаружен у пациентов с ГКМП из двух семей из Индии [7]. У большинства пациентов при этом наблюдалась средняя тяжесть заболевания, что согласуется с нашими данными.

Вариант rs397515974 приводит к замене NM_000256.3 (MYBPC3):c.2541C>G и формированию стоп-кодона вместо тирозина в 847-м положении в белке MYBPC3. Впервые данный вариант был описан S.L Van Driest

и соавт. при изучении частоты и соответствующего фенотипа мутаций в гене *MYBPC3* у пациентов с ГКМП [8]. Данный вариант также был выявлен у одного из 60 индивидуумов из выборки пациентов с ГКМП и аритмогенной кардиомиопатией [9]. J.D. Kapplinger и соавт. также выявили всего 5 пациентов с данной мутацией в смешанной выборке, состоящей из 2178 пациентов с ГКМП [10]. Кроме того, данный вариант был обнаружен и в Китае у одного из 37 пациентов с данным заболеванием [11], у 1 из 696 в Норвегии [12] и у 4 из 29 в Польше [13]. Большинство авторов отмечают более молодой возраст больных носителей данного патогенного варианта. Наши данные согласуются с данными других авторов, поскольку возраст пациента — носителя p.Tyr847Ter из нашей выборки на момент постановки диагноза был 43 года, что на 16 лет меньше среднего возраста в группе пациентов с ГКМП средней тяжести. То же наблюдается и для варианта p.Val453Ter: возраст пробанда на момент постановки диагноза составил 39 лет.

Кроме того, оба эти варианта, rs730880711 и rs397515974, были выявлены у 5 пациентов из Бразилии [14]. Авторы данной работы отмечают, что не смогли выявить фенотипические отличия, характерные именно для этих мутаций. Интересно, однако, что для части этих пациентов было выдвинуто предположение об «эффекте основателя».

Заключение

В данной работе проведен анализ распространенности редких патогенных вариантов rs730880711 и rs397515974 в гене *MYBPC3* у пациентов со средней степенью тяжести и с тяжелой формой ГКМП из России. Частота каждой мутации составила 0,003. Оба патогенных варианта были выявлены у индивидуумов с заболеванием средней степени тяжести. В связи с этим можно предположить, что, несмотря на более раннюю манифестацию заболевания у носителей данных мутаций, эти патогенные варианты не приводят к развитию тяжелой формы ГКМП.

Таким образом, указанные мутации крайне редко встречаются у пациентов с ГКМП из России и не вносят значительного вклада в развитие данного заболевания в российской популяции. Однако их можно включить в панель патогенных вариантов для генетической диагностики ГКМП, поскольку они приводят к более ранней манифестации заболевания.

Финансирование. Работа поддержана Российским научным фондом (грант №22-15-00243).

Соблюдение этических стандартов. Письменное информированное согласие на участие в исследовании получено от всех пациентов и членов их семей в соответствии с Хельсинкской декларацией. Исследование одобрено этическим комитетом РНИМУ им. Н.И. Пирогова (протокол №139 от 10 ноября 2014 г.).

Письменное информированное согласие на публикацию результатов исследования получено от всех участвовавших пациентов и членов их семей.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Класс А.Л., Крылова Н.С., Лысенко А.В., Власов И.Н., Маслова М.Ю., Салагаев Г.И., Ковалевская Е.А., Потешкина Н.Г., Шадрина М.И., Сломинский П.А., Филатова Е.В. Распространенность мутаций в гене *MYBPC3* у русских пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология*. 2023;1:18-23.
Klass AL, Krylova NS, Lysenko AV, Vlasov IN, Maslova MYu, Salagaev GI, Kovalevskaya EA, Poteshkina NG, Shadrina MI, Slominsky PA, Filatova EV. The prevalence of mutations in the *MYBPC3* gene in Russian patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Molecular Genetics, Microbiology and Virology*. 2023;41(1):18-23. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/molgen20234101118
2. Tudurachi BS, Zavoi A, Leonte A, Tapoi L, Ureche C, Birgoan SG, et al. An Update on *MYBPC3* Gene Mutation in Hypertrophic Cardiomyopathy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2023;24(13):10510. PMID: 37445689; PMCID: PMC10341819.
https://doi.org/10.3390/ijms241310510
3. Salakhov RR, Golubenko MV, Valiakhmetov NR, Pavlyukova EN, Zarubin AA, Babushkina NP, et al. Application of Long-Read Nanopore Sequencing to the Search for Mutations in Hypertrophic Cardiomyopathy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(24):15845.
https://doi.org/10.3390/ijms232415845
4. Дземешкевич С.Л., Мотрева А.П., Калмыкова О.В., Мартьянова Ю.Б., Синицын В.Е., Мершина Е.А., Николаева Е.В., Раджабова Г.М., Поляк М.Е., Никитюк Т.Г., Домбровская А.В., Фролова Ю.В., Соловьева С.Е., Нечепуренко А.А., Заклязьминская Е.В. Гипертрофическая кардиомиопатия у молодых: фенотип, генотип и варианты лечебной тактики. *Клиническая и экспериментальная хирургия. Журнал им. акад. Б.В. Петровского*. 2019;7(3):54-62.
Dzemeshkevich SL, Motreva AP, Kalmykova OV, Martyanova YuB, Sinitsyn VE, Mershina EA, Nikolaeva EV, Radzhabova GM, Polyak ME, Nikityuk TG, Dombrovskaya AV, Frolova YuV, Solovyeva SE, Nechepurenko AA, Zaklyazminskaya EV. Hypertrophic cardiomyopathy in youth: phenotype, genotype, and treatment approaches. *Clinical and Experimental Surgery. Petrovsky Journal*. 2019;7(3):54-62. (In Russ.).
https://doi.org/10.24411/2308-1198-2019-13006
5. Дементьева Е.В., Вяткин Ю.В., Кретов Е.И., Елисафенко Е.А., Медведев С.П., Закиян С.М. Генетический анализ пациентов с гипертрофической кардиомиопатией. *Гены и клетки*. 2020;3:68-73.
Dementyeva EV, Vyatkin YV, Kretov EI, Elisaphenko EA, Medvedev SP, Zakian SM. Genetic analysis of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Genes & Cells*. 2020;15(3):68-73. (In Russ.).
https://doi.org/10.23868/202011011
6. Filatova EV, Krylova NS, Vlasov IN, Maslova MS, Poteshkina NG, Slominsky PA, Shadrina MI. Targeted exome analysis of Russian patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Mol Genet Genomic Med*. 2021;11:e1808.
https://doi.org/10.1002/mgg3.1808
7. Waldmuller S, Sakthivel S, Saadi AV, Selignow C, Rakesh PG, Golubenko M, et al. Novel deletions in *MYH7* and *MYBPC3* identified in Indian families with familial hypertrophic cardiomyopathy. *J Mol Cell Cardiol*. 2003;6:623-636.
https://doi.org/10.1016/s0022-2828(03)00050-6
8. Van Driest SL, Vasile VC, Ommen SR, Will ML, Tajik AJ, Gersh BJ, Ackerman MJ. Myosin binding protein C mutations and compound heterozy-

gosity in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;9:1903-1910. PMID: 15519027.
https://doi.org/10.1016/j.jacc.2004.07.045

9. Daoud H, Ghani M, Nfonsam L, Potter R, Ordorica S, Haslett V, et al. Genetic Diagnostic Testing for Inherited Cardiomyopathies: Considerations for Offering Multi-Gene Tests in a Health Care Setting. *J Mol Diagn*. 2019;3:437-448. https://doi.org/10.1016/j.jmoldx.2019.01.004
10. Kapplinger JD, Landstrom AP, Bos JM, Salisbury BA, Callis TE, Ackerman MJ. Distinguishing hypertrophic cardiomyopathy-associated mutations from background genetic noise. *J Cardiovasc Transl Res*. 2014;3:347-361. https://doi.org/10.1007/s12265-014-9542-z
11. Zhao B, Wang S, Chen J, Ji Y, Wang J, Tian X, Zhi G. Echocardiographic characterization of hypertrophic cardiomyopathy in Chinese patients with myosin-binding protein C3 mutations. *Exp Ther Med*. 2017;3:995-1002. https://doi.org/10.3892/etm.2017.4089
12. Berge KE, Leren TP. Genetics of hypertrophic cardiomyopathy in Norway. *Clin Genet*. 2014;4:355-360. https://doi.org/10.1111/cge.12286
13. Lipari M, Wypasek E, Karpiński M, Tomkiewicz-Pająk L, Laino L, Binni F, Giannarelli D, Rubiś P, Petkow-Dimitrow P, Undas A, Grammatico P, Bottillo I. Identification of a variant hotspot in MYBPC3 and of a novel CSRP3 autosomal recessive alteration in a cohort of Polish patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Pol Arch Intern Med*. 2020;130(2):89-99. PMID: 31919335.
https://doi.org/10.20452/pamw.15130
14. Marsiglia JDC, Credidio FL, de Oliveira TG, Reis RF, Antunes Mde O, de Araujo AQ, et al. Screening of *MYH7*, *MYBPC3*, and *TNNT2* genes in Brazilian patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2013;4:775-782. PMID: 24093860.
https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.07.029

Поступила 10.10.2023
Received 10.10.2023
Принята к печати 13.11.2023
Accepted 13.11.2023