

НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ АТЕРОГЕНЕЗА У БОЛЬНЫХ ГЕМОБЛАСТОЗАМИ

Туев А.В., Желобов В.Г.

Пермская государственная медицинская академия, кафедра госпитальной терапии № 1

Резюме

Изучено состояние липидного спектра крови, показателей липидной пероксидации и антиокислительной активности плазмы и эритроциты у 127 больных острыми и хроническими лейкозами. У всех больных, независимо от морфологической принадлежности, имели место антиатерогенные изменения липидного спектра и, одновременно с этим, активация липидной пероксидации и падение антиокислительного потенциала крови, обусловленные выраженностью анемии и, возможно, уменьшением абсолютного количества функционально активных, липидсинтезирующих нейтрофилов.

Макроскопическая оценка состояния аорты и коронарных сосудов, проведенная при аутопсии 47 случаев злокачественных заболеваний крови и 23 патолого-анатомических исследований при опухолях некроветворных органов, свидетельствует о наличии существенно меньших атеросклеротических изменений аорты и коронарных сосудов при лейкозах, по сравнению с опухолями легких и желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: атеросклероз аорты и коронарных сосудов, состояние липидного спектра крови, острый и хронический лейкоз.

Вопрос о влиянии злокачественных опухолей на развитие атеросклероза много лет привлекает внимание исследователей. Для суждения о частоте и выраженности атеросклеротического процесса у страдавших злокачественными новообразованиями в большинстве случаев использовали результаты ретроспективного анализа протоколов вскрытий [1, 6, 10]. Большинство авторов указывает на меньшую выраженность атеросклероза у умерших от злокачественных новообразований, объясняя это обстоятельство нарушением липидного обмена при опухолях, связанного с поглощением опухолью холестерина из крови [9, 12].

Гематологический аспект этой проблемы представлен в сообщении R.S. Bases et al. [9], который отметил, что уровень холестерина в крови при лейкозах ниже, чем при опухолях некроветворных органов и объяснил этот феномен гиперреактивностью ретикуло-эндотелиальной системы. Синицын П. Д. видит объяснение в нарушении функции печени при лейкозах [7].

Противоположные сведения, основанные на исследовании липидов сыворотки крови при хроническом лимфолейкозе (ХЛЛ), приводит A. Gola et al. [11].

Однако, в настоящее время не вызывает сомнений роль форменных элементов крови — эритроцитов, нейтрофилов, макрофагов в регуляции липидемии [3, 5, 8], а также активации перекисного окисления липидов (ПОЛ) в развитии основных проявлений атеросклероза [4]. Это обстоятельство определяет приоритет исследований характера взаимоотношений атерогенеза и опухолевых заболеваний кроветворной системы, которые характеризуются количественными и качественными изменениями клеточных регуля-

торов липидного спектра крови и формированием антиокислительного дисбаланса.

Материал и методы

Обследовано 127 больных острыми и хроническими лейкозами. Первую группу составили 20 больных острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ); вторую — 25 человек, у которых имел место острый миелобластный лейкоз (ОМЛ). В третью и четвертую группы вошли 29 больных хроническим лимфаденозом (ХЛЛ) и 30 больных, у которых в процессе диагностического поиска был диагностирован хронический миелоидный лейкоз (ХМЛ). Пятую группу составили 23 больных с верифицированным диагнозом множественной миеломы (ММ). Группу сравнения составили 25 практически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с исследуемым контингентом.

Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Обнаружение в периферической крови и костном мозге бластов, лейкоэмического «зияния», различной степени выраженности цитопении и цитохимическая верификация принадлежности бластов служили критериями диагноза ОЛЛ и ОМЛ.

Диагноз ХЛЛ устанавливался на основании клинико-лабораторных данных, к которым относятся абсолютный лимфатический лейкоцитоз в периферической крови, лимфоидная метаплазия костного мозга, а также увеличение в размерах лимфоузлов, печени и селезенки. Критериями ХМЛ были: нейтрофильный лейкоцитоз с «омоложением» лейкоцитарной формулы, миелоидная гиперплазия костного мозга и спленомегалия.

Таблица 1

Клиническая характеристика больных лейкозами

Показатели	ОЛЛ n=20	ОМЛ n=25	ХЛЛ n=29	ХМЛ n=30	ММ n=23
Пол мужской	9	14	16	16	10
Пол женский	11	11	13	14	13
Средний возраст	48,6±5,3	49,2±4,4	55,3±4,6	52,1±3,5	57,3±6,1
Синдромы:					
– анемический	17	22	12	12	5
– геморрагический	7	15	3	5	1
– гиперпластический	15	8	16	15	2
– опухолевой интоксикации	20	23	14	17	10

Синдром повышенной СОЭ, гиперпротеинемия, парапротеинемия и инфильтрация костного мозга плазматическими клетками позволяли диагностировать ММ.

Содержание общего холестерина (ХС) определяли методом Ильяка, в основе которого лежит реакция Либмана-Бурхарда. Уровень α -холестерина (α -ХС) оценивали по методике, основанной на способности β -холестерина (β -ХС) и пре- β -холестерина (пре- β -ХС) осаждаться гепарином в присутствии ионов марганца, оставляя в надосадочной жидкости α -ХС. Триглицериды (ТГ) определяли с помощью стандартного набора реактивов фирмы «Lachema» (Чехия). Индекс атерогенности (ИА), β -ХС и пре- β -ХС рассчитывали по формулам.

Активность ПОЛ оценивали по концентрации малонового диальдегида (МДА) в плазме и эритроцитарной массе, а антиокислительную активность (АОА) плазмы и эритроцитов – по торможению ПОЛ в модельной системе, в качестве которой использовали суспензию липопротеидов желтка куриных яиц.

С целью подтверждения полученных клинических и лабораторных данных о роли форменных элементов крови и липидной пероксидации в атерогенезе, проведен ретроспективный анализ историй болезни и протоколов аутопсий 47 больных гемобластозами и 23 больных с опухолями некроветворных органов.

Результаты исследования

При ОЛЛ имело место значительное снижение всех изучаемых фракций липидов, активация свободно-радикального окисления липидов и снижение АОА эритроцитов (табл. 2). Концентрация антиатерогенного α -ХС снизилась в меньшей степени, чем уровень проатерогенных фракций холестерина и ТГ, что сопровождалось снижением индекса атерогенности (ИА), по сравнению с контролем.

Аналогичные по направленности и величине изменения показателей липидного спектра обнаружены и при ОМЛ (табл. 2). Следует отметить, что проявления антиоксидантного дисбаланса при миелобласт-

ном варианте острого лейкоза были более глубоки, чем при ОЛЛ.

При ХЛЛ дислипидемия, по сравнению с контрольными значениями, была еще более значима, нежели при острых лейкозах, и характеризовалась депрессией не только про-, но и антиатерогенных фракций холестерина. Итогом «тотальной» гипохолестеринемии явилось менее существенное, по сравнению с острой лейкоемией, изменение ИА (табл. 2).

Оценка концентрации МДА крови при ХЛЛ позволяет констатировать наличие активации ПОЛ, которое проявляется достоверным увеличением содержания МДА плазмы ($p < 0,001$) и МДА эритроцитов ($p < 0,05$), по сравнению с группой здоровых обследованных.

Одновременно с активацией липидной пероксидации у больных хроническими лимфопролиферативными процессами наблюдалось существенное падение антиокислительного потенциала, о чем свидетельствует значительное снижение АОА плазмы и эритроцитов ($p < 0,01$ и $p < 0,01$, соответственно).

Состояние липидного спектра при ХМЛ характеризовалось, как и при ХЛЛ, одновременным снижением концентраций основных проатерогенных фракций и антиатерогенного α -ХС, что, в конечном итоге, привело к отсутствию значительных изменений интегративного ИА (табл. 2).

Концентрация МДА плазмы и эритроцитов при хроническом миелозе была достоверно выше аналогичного показателя группы сравнения и составила $1,94 \pm 0,12$ нмоль/мл и $3,89 \pm 0,16$ нмоль/мл ($p < 0,0001$ и $p < 0,05$, соответственно). Активация СРО липидов при ХМЛ происходила, как и при других злокачественных заболеваниях крови, на фоне значительного снижения антиокислительного потенциала крови (табл. 2).

У больных ММ были обнаружены изменения липидного спектра, аналогичные по направленности, но еще более существенные по глубине, чем при острых лейкозах, ХЛЛ и ХМЛ. Это обстоятельство способствовало тому, что ИА при миеломной болезни имел наименьшее значение в исследуемых группах.

Антиокислительная активность плазмы и эритроцитов у больных ММ была меньше показателей

Таблица 2

Показатели липидного спектра, липидной пероксидации и АОА крови больных лейкозами

Показатель	ОЛЛ n=20	ОМЛ n=25	ХЛЛ n=29	ХМЛ n=30	ММ n=23	Контроль n=25
ТГ, ммоль/л	1,27±0,28 p=0,031	1,41±0,22	1,65±0,30	2,00±0,26 p=0,0044	1,52±0,32	1,67±0,06
ХС, ммоль/л	4,18±0,38 p=0,0009	4,71±0,22 p=0,0072	4,36±0,38 p=0,00007	4,27±0,41 p=0,00006	3,66±0,58 p=0,00005	6,06±0,36
α-ХС, ммоль/л	1,52±0,20	1,66±0,12 p=0,0085	1,14±0,14	1,03±0,16 p=0,036	1,07±0,20 p=0,045	1,32±0,16
Пре-β-ХС, ммоль/л	0,72±0,24 p=0,047	0,54±0,10 p=0,0064	0,69±0,12 p=0,0039	0,87±0,12 p=0,0046	0,68±0,18 p=0,0041	1,12±0,24
β-ХС, ммоль/л	2,04±0,44 p=0,0007	2,72±0,24 p=0,0009	2,51±0,30 p=0,0035	2,39±0,36 p=0,0029	1,88±0,44 p=0,00008	3,64±0,38
ИА, ед.	1,74±0,36 p=0,0006	2,07±0,14 p=0,0008	3,15±0,50 p=0,047	3,47±0,50	2,91±0,70 p=0,028	3,83±0,30
МДА пл., нмоль/мл	1,56±0,20 p=0,0008	1,47±0,06 p=0,0007	1,86±0,08 p=0,00007	1,94±0,12 p=0,00007	1,62±0,12 p=0,00009	0,99±0,06
МДА эр., нмоль/мл	3,59±0,16	3,67±0,08	4,18±0,11 p=0,037	3,88±0,09 p=0,047	3,68±0,11	3,56±0,18
АОА пл., %	42,81±2,02 p=0,0007	38,34±0,96 p=0,00009	47,62±1,19 p=0,046	42,49±1,34 p=0,025	41,85±1,78 p=0,029	55,52±2,90
АОА эр., %	24,63±3,62 p=0,00001	25,57±0,78 p=0,00001	31,07±1,31 p=0,00004	28,11±1,01 p=0,00003	26,94±1,78 p=0,00004	59,25±2,62

Примечание: p- достоверность различий показателей по сравнению с группой контроля.

группы контроля и составила 39,15±2,38% и 24,95±2,18%, соответственно, при одновременном повышении концентрации МДА крови, что можно расценить как формирование прооксидантного стресса (табл. 2).

Подводя итог этому фрагменту исследования, можно сказать, что развитие злокачественных заболеваний крови, независимо от их морфологической принадлежности, сопровождается антиатерогенными сдвигами в липидном статусе крови и метаболическими расстройствами, проявляющимися лабораторными признаками прооксидантного дисбаланса.

Анализируя роль клеточных регуляторов атерогенеза в механизмах формирования антиатерогенных дислипидемий при лейкозах, в первую очередь необходимо остановиться на анемии, которая, в той или иной степени, имела место у большинства больных. Математическая обработка полученной информации позволила выявить наличие положительной связи между количеством эритроцитов и концентрацией ХС и β-ХС (r=0,4, p<0,05 и r=0,52, p<0,01) при ОМЛ. Степень тяжести анемии при ХЛЛ положительно коррелировала с содержанием в крови β-ХС и величиной ИА (r=0,40, p<0,05 и r=0,39, p<0,05).

Аналогичные по направленности и силе взаимоотношения обнаружены между количеством эритроцитов и пре-β-ХС при ХМЛ. У больных ММ выраженность анемического синдрома была позитивно связана с концентрацией ХС и β-ХС (r=0,57, p<0,005 и r=0,49, p<0,01).

Абсолютное количество «зрелых» нейтрофилов при ОМЛ оказалось связано положительно с концен-

трацией ТГ (r=0,44, p<0,05), пре-β-ХС (r=0,42, p<0,05), а также величиной ИА (r=0,41, p<0,05). Положительные взаимоотношения средней силы обнаружены при ОЛЛ между количеством миелоидных клеток в периферической крови и содержанием в ней β-ХС (r=0,45, p<0,05).

В имеющийся при гемобластозах антиоксидантный дисбаланс наибольший «вклад» вносит степень тяжести анемии и количество нейтрофилов, причем последнее положение актуально в большей степени при ХМЛ и ХЛЛ.

Резюмируя все вышеизложенное, можно сказать, что антиатерогенная направленность изменений липидного спектра при лейкозах обусловлена степенью тяжести метапластической анемии и выраженностью нейтропении.

Результаты макроскопического исследования аорты и коронарных артерий при аутопсии представлены в табл. 3.

При ОЛЛ тяжелые атеросклеротические изменения в виде атероматоза обнаружены в аорте в 1 случае. Единичные атеросклеротические бляшки и проявления атеросклероза в виде липидных пятен и полосок были зафиксированы при этом варианте заболевания в 3 и 3 эпизодах, соответственно.

Макроскопическая картина атеросклероза при ОМЛ представлена большим количеством случаев с минимальными изменениями и отсутствием таковых, тогда как грубое поражение аорты и коронарных артерий имело место лишь в 6,2% случаев.

При ХЛЛ изменения аорты в виде атероматоза были обнаружены в 2 случаях (25%), причем в одном

Таблица 3

Макроскопические изменения аорты и коронарных сосудов больных гемобластозами

Морфологические изменения	ОЛЛ n=7	ОМЛ n=16	ХЛЛ n=8	ХМЛ n=10	ММ n=6
Атероматоз с изъязвлением	1 14,6%	1 6,2%	2 25%	-	-
Множественные гиалиновые бляшки	-	-	1 12,5%	-	2 33,3%
Единичные бляшки	3 42,8%	3 18,8%	-	2 20%	4 66,7%
Липидные пятна и полосы	3 42,8%	8 50%	3 37,5%	4 40%	-
Атеросклеротических изменений нет	-	4 25%	2 25%	4 40%	-

лимфопролиферативный процесс сочетался с тяжелым сахарным диабетом, а во втором – с рефрактерной артериальной гипертензией. Минимальные атеросклеротические изменения со стороны крупных сосудов обнаружены при аутопсии у 3 больных (37,5%). Секционные данные 2 умерших больных с ХЛЛ, что составило 25%, позволили констатировать отсутствие у них атеросклеротических поражений аорты и коронарных артерий.

В группе умерших вследствие ХМЛ тяжелых атеросклеротических изменений аорты и крупных сосудов обнаружено не было. Минимальные изменения выявлены в 4 случаях (40%) и еще в таком же проценте случаев атеросклеротических изменений не обнаружено.

Макроскопические изменения аорты при ММ представлены в табл. 3.

При аутопсии умерших вследствие опухолей некроветворных органов (кишечник, желудок, легкие) грубые атеросклеротические изменения аорты и коронарных артерий (атероматоз, кальциноз) имели место в 34,8% случаев. Множественные гиалиновые бляшки обнаружены в 7 случаях (30,4%), тогда как единичные, нестенозирующие бляшки – в 5 (21,7%).

Минимальная атеросклеротическая трансформация интимы аорты и коронарных артерий, проявляющаяся липидными пятнами и полосками, выявлена в 3 случаях, что составило всего 13%.

При аутопсии умерших от опухолей некроветворных органов случаев с отсутствием атеросклеротических поражений сосудов не было.

Оценка взаимоотношений макроскопических проявлений атеросклероза, основных клинических проявлений и показателей периферической крови обнаружила наличие при острых лейкозах положительной корреляции между количеством эритроцитов и степенью атеросклеротического поражения аорты ($r=0,50$, $p<0,05$). Отрицательная взаимосвязь выявлена при ХМЛ между количеством нейтрофилов и выраженностью атеросклеротических проявлений ($r=-0,64$, $p<0,05$). Однако, в связи с тем, что абсолютное большинство «зрелых» нейтрофилов при хроническом миелозе имеет опухолевое происхождение и функционально неполноценно, негативную связь можно считать закономерной.

Иная направленность корреляции выявлена меж-

ду анатомическими изменениями аорты и содержанием гранулоцитов при ММ ($r=0,93$, $p<0,01$), что можно объяснить сохранностью липидсинтезирующих свойств у этих структур.

При опухолевых заболеваниях некроветворных органов наиболее актуальными, с точки зрения макроскопических проявлений атеросклероза, оказались количество моноцитов ($r=0,51$, $p<0,05$) и степень тяжести анемии ($r=0,53$, $p<0,05$).

Обсуждение

Исследования липидного статуса, показателей системы ПОЛ-АОА у больных с лейкозами указывают на существенные нарушения в обмене липопротеидов, которые проявляются снижением концентрации их атерогенных фракций, независимо от нозологической принадлежности заболевания. Аналогичные сведения приводятся R.S.Bases et al. Наиболее актуальными причинами гиполипидемии авторы в гиперфункции клеток ретикуло-эндотелиальной системы и нарастании катаболических процессов [9].

Вместе с тем, формирующаяся при лейкозах метапластическая анемия неизбежно сопровождается нарастанием гемической гипоксии, что закономерно проявляется дисфункцией печени и нарушением ее синтетической функции [4, 7]. Последнее обстоятельство обуславливает нарушение образования холестерина, приводящее к снижению его концентрации в крови.

И, наконец, еще одним возможным механизмом развития антиатерогенных изменений липидного спектра при опухолевых заболеваниях крови является дисфункция клеточных регуляторов атерогенеза – эритроцитов [5], нейтрофилов [8], макрофагов-моноцитов [5], количественный и качественный состав которых при лейкозах существенно нарушен.

Последнее обстоятельство маркируется наличием положительной корреляции между концентрацией основных проатерогенных фракций липидов и количеством эритроцитов при острых и хронических лейкозах. О возможном участии в процессах атерогенеза клеток миелоидного ряда косвенно свидетельствуют прямые связи, выявленные между абсолютным количеством зрелых нейтрофилов при ОЛЛ и ОМЛ с содержанием в крови ТГ, пре- β -ХС и β -ХС, а также между числом гранулоцитов и величиной ИА.

На это же указывают обнаруженные позитивные взаимоотношения между выраженностью макроскопических изменений со стороны аорты и коронарных сосудов и абсолютным количеством нейтрофилов при множественной миеломе, а также положительная корреляция между атеросклеротическим поражением сосудов и уровнем моноцитов при опухолях некроветворных органов.

Итак, анализируя данные литературы и результаты собственного исследования, можно предположить, что в основе гиполипидемии при лейкозах лежат три основных механизма: нарастающее «потребление» липидов растущей опухолью [9, 12]; гемическая гипоксия и дисфункция печени [4, 7]; нарушение липидсинтезирующей функции «зрелых» нейтрофилов и уменьшение их количества [2, 8].

Гипохолестеринемия, присущая гемобластозам, сопровождается меньшими атеросклеротическими изменениями аорты и коронарных сосудов [10], причем, чем большим количеством незрелых (опухолевых) клеток представлен морфологический субстрат болезни, тем менее значимые анатомические повреждения обнаруживаются со стороны сосудистой стенки. Последнее вполне вероятно в связи с наличием отрицательной связи между выраженностью атеросклероза и уровнем бластемии при острых лейкозах и бластном кризе ХМЛ.

Косвенным признаком участия в процессах атерогенеза клеток миелоидного ряда является наличие более значимых атеросклеротических изменений аорты и крупных сосудов при опухолях некроветворных органов, при которых лейкоцитарная формула изменялась незначительно, по сравнению с лейкозами.

Дислипидемия, развивающаяся у больных гемо-

бластозами, сопровождается формированием прооксидантного стресса, ведущую роль в появлении которого играет прогрессирующая анемия. Однако неблагоприятные воздействия антиокислительного дисбаланса на функцию и целостность эндотелия, с точки зрения атерогенеза [2, 4], нивелируются комплексом своеобразных катаболических расстройств антиатерогенной направленности.

Выводы

1. Появление и прогрессирование опухолевых заболеваний кроветворной системы сопровождаются антиатерогенными изменениями липидного спектра, обусловленными «потреблением» липидов в рамках катаболического синдрома, гемической гипоксией и нарушением синтетической функции печени, а также качественными и количественными изменениями клеточных регуляторов атерогенеза.

2. Одновременно с развитием гиполипидемии «потребления» при лейкозах формируется прооксидантный стресс, проявляющийся активацией липидной перекисидации и падением антиокислительного потенциала крови, однако, проатерогенные изменения параметров системы ПОЛ-АОА нивелируются, вероятно, за счет нарушения липидсинтезирующей функции гранулоцитов и уменьшения их абсолютного количества.

3. Макроскопические проявления атеросклероза при гемобластозах выражены значительно меньше, чем при опухолях некроветворных органов, что, вероятно, связано с отсутствием при данной патологии существенной гемической гипоксии и гранулоцитопении.

Литература

1. Аничков Н.Н. Патологическая анатомия и патогенез атеросклероза по данным международного секционного материала // *Арх. биол. наук.* — 1935. — № 1. — С. 51.
2. Желобов В.Г. К вопросу об участии форменных элементов крови в процессах атерогенеза // *Болезни сердечно-сосудистой системы: теория и практика: Материалы I съезда кардиологов Приволжского и Уральского Федеральных округов Российской Федерации* — Пермь: ГОУ ВПО «ПГМА Минздрава России», 2003. — С. 85-88.
3. Зозуля Н.И. Клинико-гемостазиологические аспекты атерогенеза у больных хроническими гемобластозамию. Автореф. дисс. канд. мед. наук. — Пермь, 2003
4. Молчанова Е.В. Липидный спектр сыворотки крови и состояние липидной перекисидации, их роль в атерогенезе у больных анемиямию. Автореф. дисс. канд. мед. наук. — Пермь, 1998.
5. Репин В.С. Атеросклероз. Болезни сердца и сосудов: Рук-во для врачей / Под ред. Е.И. Чазова, — М.: Медицина, 1992. — Т. 1. — С. 13-45.
6. Семенов П.Н. Атеросклеротические поражения сосудов при раке // *Архив патологии.* - 1962. - № 7. - С. 49.
7. Синицын Н.Д. О функции печени при лейкозах / I межобл. конференция терапевтов Урала и Приуралья. — Свердловск, 1960. — С. 91-95.
8. Туев А.В., Мишланов В.Ю. Экспериментальные предпосылки новой теории атерогенеза. Болезни сердечно-сосудистой системы: теория и практика. Материалы I съезда кардиологов Приволжского и Уральского Федеральных округов Российской Федерации. — Пермь: ГОУ ВПО «ПГМА Минздрава России», 2003. — С. 258-265.
9. Bases R.E., Krakof I. Studies of serum cholesterol levels in leukemia // *J. Reticuloendotelial soc.* — 1965. — Vol. 2. — № 1, — P. 8-14.
10. Giertsen J.C. Atherosclerosis in an autopsy series. 8. Relation of malignant disease to atherosclerosis // *Acta path. microbiol. Scand.* — 1966. — Vol. 66. — P. 341.
11. Gola A. Studies of atherosclerosis // *Folia haematol.* — 1975. — Vol. 102. — № 5. — P. 550.
12. Medes G., Thomas A., Weinhouse S. Metabolism of neoplastic tissue. IV. A study of lipid synthesis in neoplastic tissue slices in vitro // *Cancer Res.* — 1953. — Vol. 13. — P. 27.

Abstract

Blood lipid profile, lipid peroxidation, and plasma/red blood cell antioxidant activity were studied in 127 individuals with acute and chronic leukemia. All patients, regardless of leukemia morphology, demonstrated antiatherogenic changes in lipid profile, as well as activated lipid peroxidation and decreased antioxidant reserve. These disturbances can be explained by anemia severity and diminished absolute numbers of functionally active, lipid-producing white blood cells.

At autopsy, macroscopic examination of aorta and coronary artery tissue (47 cases of leukemia and 23 cases of other cancers), demonstrated significantly less manifested aortic and coronary atherosclerosis in leukemia, comparing to lung or gastro-intestinal cancers.

Keywords: atherosclerosis of aorta and coronary arteries, blood lipid profile, acute and chronic leukemia.

Поступила 19/02-04

CARDIO.MEDI.RU – новый Интернет-сайт для врачей-кардиологов

