

ТФР-β и ФРФ-21: ассоциация с ИБС у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением

Швангирадзе Т.А.^{1*}, Бондаренко И.З.¹, Трошина Е.А.¹, Никанкина Л.В.¹, Кухаренко С.С.¹, Шестакова М.В.^{1,2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр эндокринологии» Минздрава России, Москва

²ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва

Обоснование: Ожирение и сахарный диабет 2 типа (СД2) связаны с повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ишемической болезнью сердца (ИБС), в частности. Ожирение приводит к запуску ряда фибротических процессов, включая активацию трансформирующего фактора роста β (ТФР-β). Недавние исследования указывают на участие фактора роста фибробластов 21 (ФРФ-21) в качестве важного метаболического регулятора и даже биомаркера метаболических изменений при ожирении и СД2. Вклад метаболических нарушений, которые сопровождают ожирение и СД2, в развитие ИБС остается большой проблемой.

Цель: Изучить уровень ТФР-β и ФРФ-21 у пациентов с ожирением и СД2.

Методы: ТФР-β и ФРФ-21 были определены в периферической крови 66 пациентов с ожирением в возрасте 48–65 лет. 1-я группа включала 21 пациент с ИБС и СД2; 2-я группа – 22 пациентов с СД2 и исключенной ИБС; 3-я группа – 20 пациентов с нормальным метаболизмом глюкозы и исключенной ИБС.

Результаты: TGF-β был ниже у пациентов с ИБС в сравнении с «метаболически здоровым» ожирения ($p = 0,02$).

ТФР-β у пациентов с СД2 отрицательно коррелировал с ЛПНП ($r = -0,426$, $p = 0,038$) степень стеноза внутренней сонной артерии ($r = -0,426$, $p = 0,024$). Пациенты с подтвержденной ИБС имели отрицательную корреляцию с процессами ремоделирования сердечной мышцы (толщиной задней стенки левого желудочка ($r = -0,386$, $p = 0,029$) и межжелудочковой перегородкой ($r = -0,335$, $p = 0,031$). Все пациенты с ожирением значительно повышенный уровень ФРФ-21 по сравнению с контрольной группой ($p = 0,031$). ФРФ-21 положительно коррелировал с ИМТ ($r = 0,473$, $p = 0,033$)

Заключение: ТФР-β имеет отрицательные корреляционные связи с факторами способствующими ухудшению состояния ССЗ, а также определяющими тяжесть течения ССЗ. Выявлены корреляционные связи ФРФ-21, ТФР-β с патологическим ангиогенезом и изменением нормальной геометрии сердца при ожирении, СД2 и ИБС.

Ключевые слова: ожирение, сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, трансформирующий фактор роста β, фактор роста фибробластов 21.

TGF-β and FRF-21: association with IHD in patients with type 2 diabetes and obesity

Shvangiradze T.A.^{1*}, Bondarenko I.Z.¹, Troshina E.A.¹, Nikankina L.V.¹, Kukhareno S.S.¹, Shestakova M.V.^{1,2}

¹Endocrinology Research Centre, Moscow, Russia

²I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

Background: Obesity and type 2 diabetes mellitus (T2DM) are associated with with an increased risk of cardiovascular disease (CVD) and coronary artery disease (CAD), in particular.

Obesity lead to several fibrotic processes, including activation of transforming growth factor β (TGF-β). Recent data indicate the involvement of Fibroblast growth factor 21 (FGF-21) as an important metabolic regulator, and even biomarker of metabolic changes in obesity and T2DM. Impact of metabolic dysregulation that accompany obesity and T2DM in CAD development remain a great challenge.

Aims: To study TGF-β and FGF-21 level in patients with obesity and T2DM.

Materials and methods: TGF-β and FGF-21 were identified in peripheral blood samples of 66 patients with obesity, aged 48-65 years. 1st group included 21 patients with CHD and T2DM; 2nd group (22 patients)- with T2DM and excluded CHD; 3rd group (20 patients) with normal glucose metabolism and excluded CHD.

Results: TGF-β was lower in patients with CHD (group 1) than in the group of "metabolically healthy" obesity ($p=0.022$).

TGF-β in patients with T2DM negatively correlated with LDL cholesterol ($r=-0.426$, $p=0.038$) the degree of internal carotid artery stenosis ($r=-0.426$, $p=0.024$). Patients with verified CHD had a negative correlation with the processes of heart muscle remodeling (thickness of the left ventricular posterior wall ($r=-0.386$, $p=0.029$) interventricular septum ($r=-0.335$, $p=0.031$). All patients with obesity had significantly increased level of FGF-21 compared with the control group ($p=0.031$) FGF-21 positively correlated with BMI ($r=0.473$, $p=0.033$)

Conclusions: TGF-β has negative correlations with the factors that can influence prognosis and the severity of the CVD/. There were found correlations of FGF-21, TGF-β with pathological angiogenesis and changes in normal cardiac geometry in obesity, T2DM and CAD.

Keywords: obesity, diabetes mellitus, cardiovascular disease, transforming growth factor β, fibroblast growth factor.

DOI: 10.14341/ОМЕТ2017338-42

*Автор для переписки/Correspondence author – teona.endo@gmail.com

DOI: 10.14341/ОМЕТ2017338-42

Обоснование

Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) сохраняют свое лидерство в индустриально развитых странах. Более 30 лет назад, по итогам крупномасштабных эпидемиологических исследований были найдены причины, приводящие к высокой кардиоваскулярной смертности. Внедрение эффективных фармакологических препаратов – ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы, бета-адреноблокаторов, а также статинов позволило снизить количество фатальных инфарктов миокарда (ИМ) и мозговых инсультов. Наряду с этим, сахарный диабет 2 типа (СД2) характеризуется нарушением углеводного обмена и приводит к прогрессирующей периферической инсулинорезистентности (ИР) в сочетании с патологической секрецией инсулина поджелудочной железой. Как правило, СД2 диагностируется у лиц с ожирением, ведущих малоподвижный образ жизни. Пациенты с СД2 имеют повышенный риск развития ССЗ, среди них часто встречаются и другие сопутствующие заболевания, такие как артериальная гипертензия (АГ), дислипидемия и ожирение, которые также повышают риск развития ССЗ и хронической сердечной недостаточности (ХСН) у этих больных. Длительно существующая гипергликемия способствует развитию макро- и микрососудистых осложнений. [1].

Сердечно-сосудистые осложнения СД2 часто выявляют не диагностированными на ранних или субклинических этапах развития вследствие отсутствия патогномичных признаков. Ранняя стадия ССЗ обычно протекает бессимптомно, и все изменения миокарда происходят на молекулярном уровне. Такие изменения обмена веществ, как гипергликемия, гиперлипидемия, хроническое воспаление и ИР, выявляемые при СД2, запускают серию молекулярных изменений в миокарде. Эти молекулярные изменения характеризуются увеличением циркулирующих свободных жирных кислот; усилением окислительного стресса, увеличением конечных продуктов гликолиза; дисфункцией эндотелия; активацией протеинкиназы С, изменением кальциевого гомеостаза. Эти изменения также вызывают нарушение регуляции различных молекулярных путей, ведущих к ускорению апоптоза, снижению репаративного ангиогенеза, нарушению электрической проводимости и неадекватному ремоделированию сердечной мышцы [2].

Многие исследования последних лет указывают

на причастность фактора роста фибробластов 21 (ФРФ-21) в качестве важного метаболического регулятора и даже биомаркера метаболических изменений при ожирении. Повышение ФРФ-21 было зафиксировано для пациентов с ожирением, а также с СД2 [3]. Отмечена связь ФРФ-21 с уровнем триглицеридов (ТГ) и систолическим АД, а также непосредственно с ишемической болезнью сердца (ИБС) [4].

Ожирение связано с широким спектром патофизиологических изменений (таких, как повышение АД, метаболическое нарушение регуляции, нейрогуморальной активации и системного воспаления, и др.); их роль в стимуляции сердечного фиброза изучена недостаточно. Активация фибробластов, вероятно, играет важную роль в развитии фиброза, ассоциированного с ожирением. Тем не менее, воспалительные клетки, кардиомиоциты и клетки сосудов могут также способствовать активации фибробластов. В регуляторные процессы активации фиброза при ожирении вовлечен целый ряд молекулярных процессов, включая и активацию трансформирующего фактора роста β (ТФР- β) [5]. Кроме того, экспериментальные данные свидетельствуют о том, что ожирение и ИР могут серьезным образом влиять на процессы фиброза в тканях и сосудах [6].

Понимание путей, причастных к развитию фиброза при ожирении, может привести к разработке новых методов лечения для предотвращения развития сердечной недостаточности и ослабления процессов ремоделирования сердца у пациентов с ожирением.

Цель

Определение ТФР- β 1 и ФРФ-21 среди пациентов с высоким риском развития неблагоприятных сердечно-сосудистых событий – СД2 и ожирения.

Методы

Дизайн исследования

В одномоментное исследование были включены 80 человек в возрасте 48–65 лет. Группа здорового контроля составила 14 человек. На три группы были разделены 66 пациентов с ожирением 1–2 степени (индекс массы тела (ИМТ) 30,0–39,9 кг/м²), находившихся на обследовании в ФГБУ Эндокринологический научный центр МЗ РФ в период с января 2016 г. по декабрь 2016 г. Первая группа включала 21 пациента (9 женщин

Таблица 1

Параметр	Сводные данные по пациентам					p
	Все пациенты	Группа 1 n=21, M \pm SD	Группа 2 n=22, M \pm SD	Группа 3 n=23, M \pm SD	Контроль n=14, M \pm SD	
Пол, n (%):						
Женщины	21 (49)	9 (43)	12 (54,5)	13 (56,5)	7 (50,0)	
Мужчины	22 (51)	12 (57)	10 (45,5)	10 (43,5)	7 (50,0)	
Возраст, годы	58,73 \pm 5,13	59,12 \pm 6,16	55,37 \pm 6,56	52,37 \pm 7,56	48,37 \pm 5,56	0,05
Курение, n (%)	21 (49)	11 (52,4)	10 (45,5)	8 (34,7)	3 (21,4)	0,05
Индекс массы тела, кг/м ²	34,13 \pm 3,04	34,35 \pm 3,01	34,67 \pm 2,92	35,67 \pm 3,92	23,37 \pm 2,92	0,31
Соотношение ОТ/ОБ	1,01 \pm 0,10	1,03 \pm 0,11	0,98 \pm 0,10	0,96 \pm 0,20	0,78 \pm 0,10	0,08

Таблица 2

	Основные результаты исследования				p
	1 группа, n=21 Me [Q1; Q3]	2 группа, n=22 Me [Q1; Q3]	3 группа, n=23 Me [Q1; Q3]	Контроль, n=14 Me [Q1; Q3]	
ФРФ-21	218,15 [67,59;338,49]	147,12 [76,87;289,69]*	230,38 [105,31;366,32] *	63,34 [47,16;140,12]	0,03
ТФР-β	17462,76** [12178,35;26282,04]	21912,24 [14628,30;25967,01]	27909,04 [23564,76;33879,09]	24481,20 [18806,76;30073,23]	0,08
Эндотелин	0,35** [0,28;0,63]	0,51 [0,20;3,70]	1,08 [0,49;10,28]	0,77 [0,14;5,95]	0,22
Ангиотензин	17,01 [7,56;33,73]	9,44 [4,84;35,62]	15,34 [7,91;49,07]	27,04 [11,35;43,80]	0,48
Лептин	22,64 [14,76;46,66]*	24,49 [11,59;47,48] *	36,91 [22,78;55,22] *	9,53 [2,36;14,43]	0,001

*p<0,05 при сравнении с группой контроля, **p<0,05 при сравнении первой и третьей групп

и 12 мужчин) с диагностированной ИБС (по данным коронароангиографии) и СД2, вторая группа – 22 пациента (12 женщин и 10 мужчин) с СД2 и без ИБС; третья группа – 23 пациента (13 женщин и 10 мужчин), метаболически здоровые лица с ожирением, так называемое «метаболически здоровое ожирение». Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, полу и ИМТ. Группа здорового контроля была сопоставима по возрасту и полу. Сводные данные по пациентам представлены в таблице 1.

Критерии соответствия

Критерии включения:

пациенты с индексом массы тела 30,0–39,9 кг/м² в возрасте 48–65 лет

Критерии исключения:

- острые и хронические воспалительные заболевания;
- сахарный диабет 1 типа;
- беременность и период грудного вскармливания;
- применение глюкокортикоидов;
- некомпенсированный гипотиреоз;
- злоупотребление алкоголем;
- обострение хронических заболеваний;
- тяжелые, угрожающие жизни состояния (в частности, терминальные почечная и печеночная недостаточность);
- терминальные состояния;
- тяжелые психиатрические заболевания;
- онкологические;
- язвенно-некротическое поражение конечности Wagner 3–5 ст.

Условия проведения

Исследование проводилось на базе ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России. Набор пациентов осуществлялся среди пациентов, находившихся на стационарном лечении, а также обратившихся на амбулаторное обследование и лечение в указанный период набора пациентов.

Продолжительность исследования

Период включения в исследование составил 2 года (январь 2015 г.–декабрь 2016 г.). Обследование было одномоментным, с однократным проведением всех необходимых лабораторно-инструментальных обследований.

Методы регистрации исходов

Биохимические исследования проводили на биохимическом анализаторе Architect c4000 (Abbott Diagnostics, Abbot park, IL, USA) стандартными наборами фирмы.

Гликированный гемоглобин (HbA_{1c}) определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии на анализаторе D10 (BioRad).

Определение ФРФ-21, ТФР-β, эндотелина, ангиотензина и лептина проводилось с использованием иммуноферментного анализа (enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)).

Этическая экспертиза

Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ Эндокринологический научный центр Минздрава России. Пациенты при госпитализации были проинформированы о возможном использова-

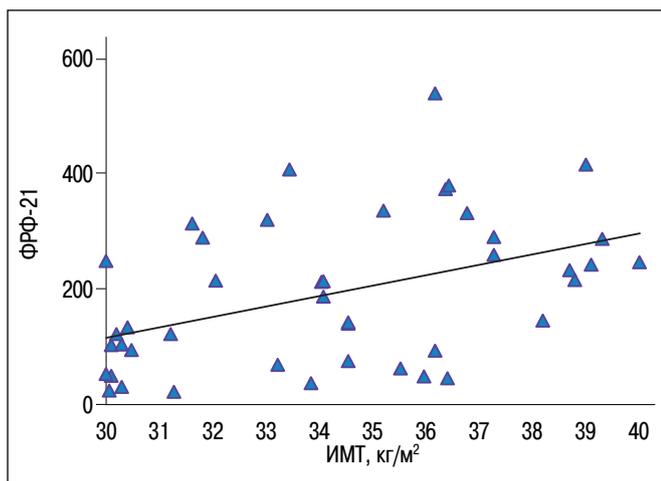


Рис. 1. Корреляция ФРФ-21 и ИМТ

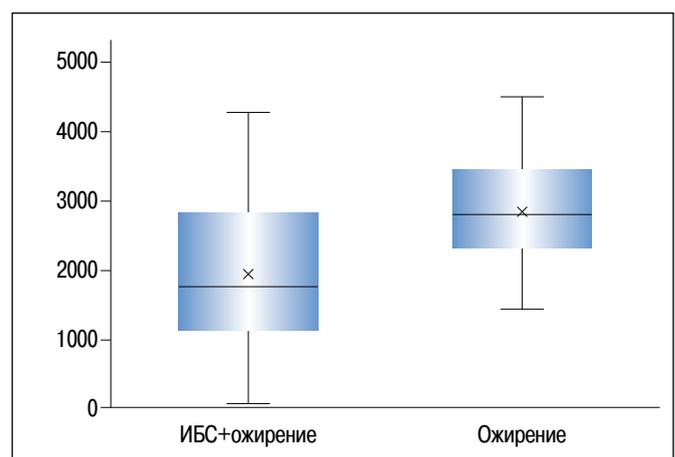


Рис. 2. Значения ТФР-β в 1 и 3 группах

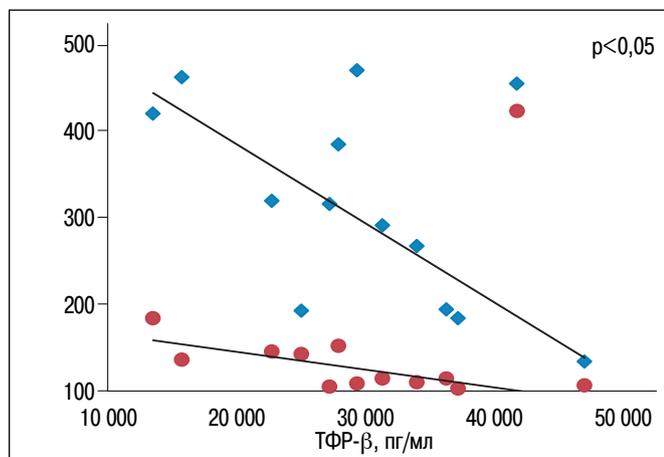


Рис. 3. Взаимосвязь ТФР-β с ФРФ-21 и ангиотензином (3 группа).
 нии их данных в научных целях. Все пациенты оставались анонимными при последующем анализе данных.

Статистический анализ

Принципы расчета размера выборки: размер выборки предварительно не рассчитывался

Методы статистического анализа данных. Для статистической обработки материала использовалась программа Statistica 12.0 for Windows. Данные представлены в виде медианы [25; 75 перцентили]. Сравнение различных групп проводилось с использованием непараметрического метода Манна-Уитни. Связь между различными показателями устанавливали с помощью ранговой корреляции Спирмена (Spearman R). В ходе анализа качественных данных рассчитывали абсолютные и относительные (%) значения. Сравнение проводили с использованием критерия Хи-квадрат.

Вероятность того, что статистические выборки отличались друг от друга, устанавливалась при $p < 0,05$.

Результаты

Полученные данные представлены в таблице 2.

Согласно полученным данным установлено, что ожирение сопровождается повышением уровня ФРФ-21 в сравнении с группой контроля ($p = 0,03$). Это согласуется с данными, указывающими на то, что при ожирении развивается патологическая резистентность к ФРФ-21 [3]. При этом ФРФ-21 положительно коррелировал с ИМТ ($r = 0,47$, $p < 0,05$) (рис. 1)

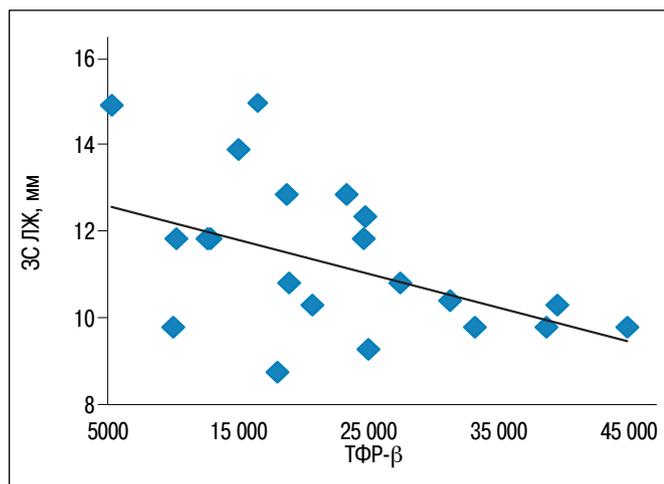


Рис. 4. Соотношение ТФР-β и ЗС ЛЖ

Несмотря на отсутствие значимых различий между уровнем ТФР-β между 2-й, 3-й группами и здоровым контролем, значения ТФР-β в 1-й группе (пациенты с ИБС) были статистически значимо ниже, чем в группе метаболически здорового ожирения ($p = 0,02$) (рис. 2).

ТФР-β положительно коррелировал с ИМТ, лептином (при ИМТ менее $35,0 \text{ кг/м}^2$).

Связь ТФР-β с ФРФ-21 и Ангиотензином среди пациентов 3 группы носит достоверно отрицательный характер ($r = -0,63$, $p = 0,03$, $r = -0,51$, $p = 0,2$ соответственно), в то время как в 1ой группе (лица с ИБС) корреляционная связь ТФР-β и ФРФ-21 – положительная (но значение не имеет статистической достоверности) (рис. 3)

ТФР-β отрицательно коррелировал со степенью стеноза внутренней сонной артерии (ВСА) среди пациентов 2ой группы ($r = -0,42$, $p = 0,024$).

В целом, низкие значения ТФР-β сопровождалась повышением атерогенной фракции липидного спектра, ЛПНП ($r = -0,426$, $p = 0,038$), и ассоциировались с процессами патологического ремоделирования сердечной мышцы (с увеличением толщины задней стенки левого желудочка (ЗС ЛЖ) ($r = -0,386$, $p = 0,029$) и межжелудочковой перегородки (МЖП) ($r = -0,335$, $p = 0,031$), что также определяет тяжесть течения ССЗ (рис. 4 и 5, соответственно).

Нежелательные явления

Нежелательных явлений в ходе проведения исследования не возникло.

Обсуждение

Отмечено, что ТФР-β положительно коррелирует с ИМТ, лептином, степенью ожирения (в условиях, если степень ожирения менее 2 ст.), отрицательно – с атерогенной фракцией липидного спектра – ЛПНП и положительно – с липидной фракцией, препятствующей укреплению и росту в артериях атеросклеротической бляшки. Более того, ТФР-β имеет отрицательную корреляцию со степенью стеноза внутренней сонной артерии у пациентов 2 группы. Напротив, у пациентов с сопутствующей ИБС (1 группа) имеется отрицательная корреляция с длительностью существования избыточной массы тела, с процессами патологического

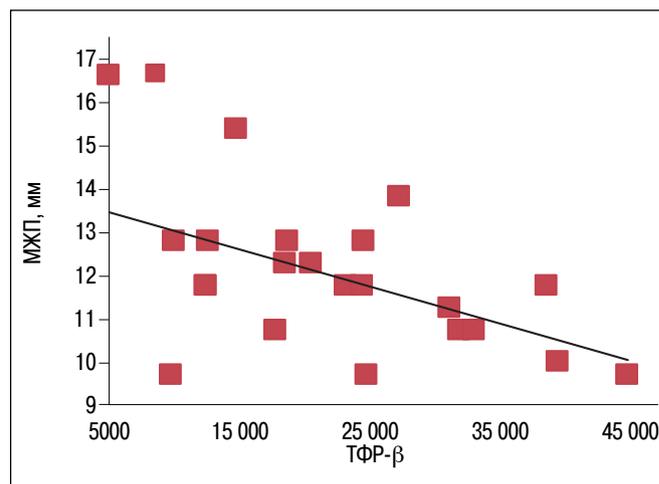


Рис. 5. Соотношение ТФР-β и МЖП

ремоделирования сердечной мышцы (с толщиной ЗС ЛЖ и МЖП), а также с количеством гемодинамически значимых стенозов в коронарных артериях, что определяет тяжесть течения ИБС.

Полученные результаты согласуются с ранее опубликованными данными о том, что избыточная масса тела или ожирение, не превышающее 2 стадию, не ухудшают сердечно-сосудистый прогноз. Мета-анализ 40 исследований с включением 250 000 человек продемонстрировал, что лица с избыточной массой тела и ожирением 1–2 стадии достоверно реже умирают от сердечно-сосудистых заболеваний, чем их ровесники с нормальным и низким весом. При этом, у пациентов с ИМТ более 35 кг/м² достоверно чаще регистрировалась коронарная смерть [7]. Похожие результаты были получены и в исследовании APPROACH (Alberta Provincial Project for Outcome Assessment in Coronary Heart Disease) с участием более 30 тыс. человек, которые наблюдались почти 4 года [8].

Можно предположить, что жировая ткань у пациентов, имеющих избыточную массу тела или ожирение 1–2 ст., имеет защитные механизмы, препятствующие прогрессированию коронарного атеросклероза.

Выводы

1. ТФР-β имеет отрицательные корреляционные связи с факторами, способствующими ухудшению состояния ССЗ (ЛПНП), а также определяющими тяжесть течения ССЗ (количество значимо пораженных сосудов, ЗС ЛЖ, МЖП, степень стеноза ВСА).

2. Выявлены корреляционные связи ФРФ-21, ТФР-β1 с патологическим ангиогенезом и изменением нормальной геометрии сердца при ожирении, СД2 и ИБС.

Заключение

Полученные результаты позволили определить тесную связь ФРФ-21, ТФР-β1 с патологическим ангиогенезом, липидным метаболизмом, степенью ожирения, а также изменением нормальной геометрии сердца при ожирении и сопутствующих СД и ИБС, что, возможно, влияет на прогрессирование ИБС и хронической сердечной недостаточности в этой популяции пациентов, в отличие от пациентов, имеющих только ожирение.

Полученные результаты позволят персонифицировать стратегию по выделению группы пациентов с более тяжелым прогнозом ИБС, имеющих сопутствующие СД и ожирение, что позволит более активно проводить первичную и вторичную профилактику в отношении коронарного атеросклероза и ХСН.

Дополнительная информация

Конфликт интересов

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

Литература

1. Kannel WB. Diabetes and Cardiovascular Disease. *Jama*. 1979;241(19):2035. doi: 10.1001/jama.1979.03290450033020.
2. Liu J-W, Liu D, Cui K-Z, et al. Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic cardiomyopathy. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 2012;427(3):441-443. doi: 10.1016/j.bbrc.2012.09.058.
3. Eto K, Tumenbayar B, Nagashima S-i, et al. Distinct association of serum FGF21 or adiponectin levels with clinical parameters in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2010;89(1):52-57. doi: 10.1016/j.diabres.2010.03.019.
4. Xu A, Lin Z, Wu Z, et al. Serum Levels of FGF-21 Are Increased in Coronary Heart Disease Patients and Are Independently Associated with Adverse Lipid Profile. *PLoS ONE*. 2010;5(12):e15534. doi: 10.1371/journal.pone.0015534.
5. Biernacka A, Dobaczewski M, Frangogiannis NG. TGF-β signaling in fibrosis. *Growth Factors*. 2011;29(5):196-202. doi: 10.3109/08977194.2011.595714.
6. Cavallera M, Wang J, Frangogiannis NG. Obesity, metabolic dysfunction, and cardiac fibrosis: pathophysiological pathways, molecular mechanisms, and therapeutic opportunities. *Translational Research*. 2014;164(4):323-335. doi: 10.1016/j.trsl.2014.05.001.
7. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *The Lancet*. 2006;368(9536):666-678. doi: 10.1016/s0140-6736(06)69251-9.
8. Oreopoulos A, McAlister FA, Kalantar-Zadeh K, et al. The relationship between body mass index, treatment, and mortality in patients with established coronary artery disease: a report from APPROACH. *European Heart Journal*. 2009;30(21):2584-2592. doi: 10.1093/eurheartj/ehp288.

Информация об авторах [Authors Info]

Швангирадзе Теона Альбертовна, аспирант [Teona A. Shvangiradze, MD, postgraduate student]; адрес: 117036, г. Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д.11. [address: 11, Dm. Ulyanova street, Moscow, 117036 Russian Federation]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7071-2837>; eLibrary SPIN: 9658-6509; email: teona.endo@gmail.com

Бондаренко Ирина Зиятовна, д.м.н. [Irina Z. Bondarenko, MD, PhD]; eLibrary SPIN: 4524-4803. Трошина Екатерина Анатольевна, д.м.н., проф., член-корр. РАН [Ekaterina A. Troshina, MD, PhD, Professor]; eLibrary SPIN: 8821-8990. Никанкина Лариса Вячеславовна, к.м.н. [Larisa V. Nikankina, PhD]; eLibrary SPIN: 2794-0008. Кухаренко Светлана Семеновна, к.м.н. [Svetlana S. Kukharensko, PhD]; eLibrary SPIN: 4413-5577. Шестакова Марина Владимировна, д.м.н., профессор, академик РАН [Marina V. Shestakova, MD, PhD, Professors]; ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-5057-127X>; eLibrary SPIN: 7584-7015.

Цитировать:

Швангирадзе Т.А., Бондаренко И.З., Трошина Е.А., Никанкина Л.В., Кухаренко С.С., Шестакова М.В.. ТФР-β и ФРФ-21: ассоциация с ИБС у пациентов с сахарным диабетом 2 типа и ожирением // Ожирение и метаболизм. — 2017. — Т.14. — №. 3 — С.38-42. doi: 10.14341/ОМЕТ2017338-42

To cite this article:

Shvangiradze TA, Bondarenko IZ, Troshina EA, Nikankina LV, Kukharensko SS, Shestakova MV. TGF-β and FRF-21: association with IHD in patients with type 2 diabetes and obesity. *Obesity and metabolism*. 2017;14(3):38-42. doi: 10.14341/ОМЕТ2017338-42