

**Клинико-патогенетическое значение факторов ангиогенеза (VEGF-A, HGF, IGF-1) в развитии кардиометаболических нарушений у больных подагрой с различными фенотипами ожирения**

Медведева Т. А., Кушнарченко Н. Н., Мишко М. Ю., Караваева Т. М., Волгина Е. В.

**Цель.** Изучить содержание циркулирующих факторов ангиогенеза — васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF-A), фактора роста гепатоцитов (HGF), инсулиноподобного фактора роста (IGF-1), а также профиль цитокинов (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-23) и их растворимых рецепторов (SRp55 TNF- $\alpha$ , SR IL-6) в сыворотке крови больных подагрой с различными фенотипами ожирения.

**Материал и методы.** В работе представлены результаты обследования 112 мужчин с подагрой в межприступный период заболевания. Больные были разделены на 2 группы исследования: 1-ю составили 39 пациентов со здоровым фенотипом ожирения и индексом массы тела  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup>; ко 2-й группе метаболического нездоровья отнесены 73 человека с нарушениями углеводного статуса, артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением 1 степени. Контрольная группа состояла из 25 метаболически здоровых респондентов с нормальной массой тела. Изучали сывороточную концентрацию мочевой кислоты (МК), С-реактивного белка (СРБ), инсулина, лептина, индекс инсулинорезистентности (HOMA-IR), цитокиновый статус, плазменный уровень VEGF-A, HGF, IGF-1. Для оценки диастолической функции левого желудочка применяли режим тканевой доплерографии визуализации фиброзного кольца митрального клапана.

**Результаты.** В группе метаболического нездоровья выявлено увеличение большинства изучаемых провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-23, TNF- $\alpha$ , SRp55 TNF- $\alpha$ ), при этом содержание TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  превышало показатели контроля в 4,7 и 6,8 раз, соответственно ( $p < 0,05$ ), а в группе отсутствия метаболических нарушений в 1,4 и 1,6 раза, соответственно ( $p < 0,05$ ). Определены взаимосвязи VEGF-A с уровнем TNF- $\alpha$  ( $r = 0,59$ ,  $p < 0,0001$ ), IL-6 ( $r = 0,68$ ,  $p < 0,001$ ), вЧРБ ( $r = 0,59$ ,  $p < 0,0001$ ), МК сыворотки крови ( $r = 0,47$ ,  $p < 0,0001$ ), снижением холестерина высокой плотности ( $r = -0,28$ ,  $p < 0,05$ ) и уровнем диастолического артериального давления ( $r = 0,51$ ,  $p < 0,0001$ ). Установлены ассоциации IGF-1 и HGF с гиперурикемией, показателями углеводного обмена и параметрами диастолического ремоделирования.

**Заключение.** Взаимосвязь циркулирующих уровней VEGF-A, HGF и IGF-1 с показателями цитокинового статуса, углеводного обмена и доплерографическими критериями диастолической дисфункции левого желудочка позволяет рассматривать их в качестве дополнительных предикторов неблагоприятного кардиоваскулярного риска.

**Ключевые слова:** подагра, ожирение, факторы роста, цитокины, диастолическая дисфункция.

**Отношения и деятельность:** нет.

ФГБОУ ВО Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия.

Медведева Т. А. — к.м.н., ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, ORCID: 0000-0001-8410-5827, ResearcherID: AAT-1218-2020, Кушнарченко Н. Н. — д.м.н., доцент, зав. кафедрой внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, ORCID: 0000-0002-0350-0698, ResearcherID: D-6608-2018, Мишко М. Ю. — ассистент кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, ORCID: 0000-0003-3243-2951, ResearcherID: A-7972-2018, Караваева Т. М. — к.м.н., с.н.с. лаборатории клинической и экспериментальной биохимии и иммунологии НИИ молекулярной медицины, доцент кафедры химии и биохимии, ORCID: 0000-0002-0487-6275, ResearcherID: AAA-6947-2020, Волгина Е. В. — аспирант кафедры внутренних болезней педиатрического и стоматологического факультетов, ORCID: 0000-0001-5955-1526, ResearcherID: ABC-6157-2020.

\*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author): saidi-tma@mail.ru

АД — артериальное давление, АДГ — артериальная гипертензия, вЧРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ИМТ — индекс массы тела, ЛЖ — левый желудочек, МК — мочевая кислота, МЗФ — метаболически здоровый фенотип, МНЗФ — метаболически нездоровый фенотип, ОТ — окружность талии, ОБ — окружность бедер, СРБ — С-реактивный белок, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, IGF-1 — инсулиноподобный фактор роста, VEGF-A — васкулоэндотелиальный фактор роста, HGF — фактор роста гепатоцитов.

Рукопись получена 01.02.2021

Рецензия получена 28.02.2021

Принята к публикации 09.03.2021



**Для цитирования:** Медведева Т. А., Кушнарченко Н. Н., Мишко М. Ю., Караваева Т. М., Волгина Е. В. Клинико-патогенетическое значение факторов ангиогенеза (VEGF-A, HGF, IGF-1) в развитии кардиометаболических нарушений у больных подагрой с различными фенотипами ожирения. *Российский кардиологический журнал*. 2021;26(3):4328. doi:10.15829/1560-4071-2021-4328

**Clinical and pathogenetic significance of angiogenesis factors (VEGF-A, HGF, IGF-1) in the development of cardiometabolic disorders in gout patients having different obesity phenotypes**

Medvedeva T. A., Kushnarenko N. N., Mishko M. Yu., Karavaeva T. M., Volgina E. V.

**Aim.** To study such circulating angiogenesis factors as vascular endothelial growth factor (VEGF-A), hepatocyte growth factor (HGF), insulin-like growth factor (IGF-1), as well as the cytokine profile (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-23) and their soluble receptors (SRp55 TNF- $\alpha$ , SR IL-6) in the blood serum of gout patients having various obesity phenotypes.

**Material and methods.** The study included 112 male patients with intercritical gout. The patients were divided into 2 study groups: the 1<sup>st</sup> group consisted of 39 patients with a metabolically healthy obesity (MHO) phenotype and body mass index (BMI)  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup>; the 2<sup>nd</sup> group included 73 people having

metabolically unhealthy obesity (MUO) with impaired immune status, hypertension (HTN) and class 1 abdominal obesity. The control group consisted of 25 metabolically healthy subjects with normal body weight. Serum concentration of uric acid, CRP, insulin, leptin, insulin resistance index (HOMA-IR), cytokine status, plasma levels of VEGF-A, HGF, IGF-1 were studied. To assess the left ventricular (LV) diastolic function, tissue Doppler imaging of the mitral annulus was used.

**Results.** In the group of patients with MUO, an increase of pro-inflammatory cytokines (IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-23, TNF- $\alpha$ , SRp55 TNF- $\alpha$ ) was revealed, while the level

of TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  exceeds the control values in 4,7 and 6,8 times, respectively ( $p < 0,05$ ), and in the group of patients with MHO, 1,4 and 1,6 times, respectively ( $p < 0,05$ ). Correlations between VEGF-A and TNF- $\alpha$  ( $r = 0,59$ ,  $p < 0,0001$ ), IL-6 ( $r = 0,68$ ,  $p < 0,001$ ), CRP ( $r = 0,59$ ,  $p < 0,0001$ ), serum uric acid level ( $r = 0,47$ ,  $p < 0,0001$ ), decrease in high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) ( $r = -0,28$ ,  $p < 0,05$ ) and diastolic blood pressure ( $r = 0,51$ ,  $p < 0,0001$ ) were determined. The concentration of HGF and VEGF-A correlated with BMI ( $p < 0,001$ ). Associations of IGF-1 and HGF with hyperuricemia, carbohydrate metabolism and diastolic remodeling were established.

**Conclusion.** The relationship between circulating levels of VEGF-A, HGF and IGF-1 with indicators of cytokine status, carbohydrate metabolism and Doppler imaging criteria for LV diastolic dysfunction allows to consider them as additional predictors of unfavorable cardiovascular risk.

**Keywords:** gout, obesity, growth factors, cytokines, diastolic dysfunction.

**Relationships and Activities:** none.

Chita State Medical Academy, Chita, Russia.

Medvedeva T.A.\* ORCID: 0000-0001-8410-5827, ResearcherID: AAT-1218-2020, Kushnarenko N.N. ORCID: 0000-0002-0350-0698, ResearcherID: D-6608-2018, Mishko M.Yu. ORCID: 0000-0003-3243-2951, ResearcherID: A-7972-2018, Karavaeva T.M. ORCID: 0000-0002-0487-6275, ResearcherID: AAA-6947-2020, Volgina E.V. ORCID: 0000-0001-5955-1526, ResearcherID: ABC-6157-2020.

\*Corresponding author: saidi-tma@mail.ru

**Received:** 01.02.2021 **Revision Received:** 28.02.2021 **Accepted:** 09.03.2021

**For citation:** Medvedeva T.A., Kushnarenko N.N., Mishko M.Yu., Karavaeva T.M., Volgina E.V. Clinical and pathogenetic significance of angiogenesis factors (VEGF-A, HGF, IGF-1) in the development of cardiometabolic disorders in gout patients having different obesity phenotypes. *Russian Journal of Cardiology*. 2021;26(3):4328. (In Russ.) doi:10.15829/1560-4071-2021-4328

Многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями доказана роль висцерального ожирения в качестве независимого фактора сердечно-сосудистого риска, как правило, в сочетании с комплексом взаимосвязанных между собой метаболических нарушений, совокупность которых принято обозначать понятием кардиометаболический риск [1]. Важнейшим аспектом метаболических расстройств, развивающихся при ожирении, является изменение уровня мочевой кислоты (МК) сыворотки крови и связанное с гиперурикемией развитие подагры [2]. Накапливаются данные о том, что повышенный уровень МК является частой сопутствующей патологией ожирения и сопровождается постепенным увеличением индекса массы тела (ИМТ) [3].

Длительно текущее прогрессирующее ожирение приводит к изменениям гормональной активности, секреции большого количества биологически активных веществ, факторов ангиогенеза, тромбообразования, цитокинов и вазоконстрикторных соединений [4]. Клинические проявления системной и локальной патологической активации висцеральной жировой ткани — возникновение и прогрессирование эндотелиальной дисфункции, артериальной гипертензии (АГ), инсулинорезистентности, иммунного воспаления, миокардиального фиброза. В свою очередь, АГ, гиперинсулинемия и инсулинорезистентность замыкают порочный патофизиологический круг развития и прогрессирования гиперурикемии и подагры [5].

Методы диагностики избыточной массы тела включают верификацию висцерального и подкожного ожирения. Они трудоемкие и зачастую не могут использоваться в рутинной клинической практике, поэтому в настоящее время ведется поиск новых неинвазивных предикторов сердечно-сосудистых осложнений у данной категории больных [6]. Потому актуальным является изучение вопросов ангиогенеза и цитокинового статуса у пациентов с подагрой,

ассоциированного с ожирением. Особый интерес представляет комплексная оценка провоспалительных медиаторов клеточного роста с клиническими, лабораторными и структурно-функциональными параметрами диастолического ремоделирования у больных подагрой.

Цель: изучить содержание циркулирующих факторов ангиогенеза — васкулоэндотелиального фактора роста (VEGF-A), фактора роста гепатоцитов (HGF), инсулиноподобного фактора роста (IGF-1), а также профиль цитокинов (IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-23) и их растворимых рецепторов (SRp55 TNF- $\alpha$ , SR IL-6) в сыворотке крови больных подагрой с различными фенотипами ожирения.

## Материал и методы

В исследовании приняли участие 112 мужчин с подагрой в межприступный период заболевания (средний возраст  $51,1 \pm 6,0$  лет), находившихся на лечении в частном учреждении здравоохранения “Клиническая больница “РЖД-медицина” города Чита” в 2018г. Работа проводилась с учетом Хельсинской декларации; у всех больных получено информированное согласие на участие в исследовании. Диагноз подагры выставлен на основании обновленных классификационных критериев ACR/EULAR по лечению подагры 2017г [7]. На этапе скрининга исключались пациенты старше 60 лет с другими кристаллическими артропатиями, новообразованиями, наличием сахарного диабета 1 типа, острыми или хроническими заболеваниями в стадию обострения. Сывороточную концентрацию С-реактивного белка (СРБ) оценивали с помощью высокочувствительного твердофазного иммуноферментного анализа методом “ELISA”. Уровень МК в сыворотке крови определяли с помощью ферментативного колориметрического теста с использованием реакции с уриказой (“HUMAN”, Германия). Концентрацию изучаемых цитокинов — интерлейкина-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), фактора некроза опухолей- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), интерлейкина-6 (IL-6),

Таблица 1

## Биохимические и антропометрические параметры больных подагрой с разными фенотипами ожирения

| Показатели                                 | Контрольная группа (n=23) | Больные подагрой с ожирением, МЗФ (n=39) | Больные подагрой с ожирением, МНЗФ (n=73) |
|--------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------------|
| Возраст (годы)                             | 41,4 [28,0; 55,7]         | 42,0 [40,5; 52,5]                        | 45,5 [43,7; 52,3]                         |
| ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )                   | 27,2 [25,1; 28,3]         | 30,9* [28,8; 35,7]                       | 32,8* [30,4; 38,8]                        |
| ОТ (см)                                    | 73,2 [61,0; 82,0]         | 98,7* [76,0; 124,0]                      | 103,9* [87,0; 125,0]                      |
| ОБ (см)                                    | 94,8 [90,3; 121,0]        | 108,0* [92,0; 110,0]                     | 110,0* [88,0; 130,0]                      |
| ОТ/ОБ                                      | 0,76 [0,71; 0,85]         | 0,91 [0,7; 1,1]                          | 1,03* [0,9; 1,4]                          |
| ОХС (ммоль/л)                              | 4,1 [3,5; 5,04]           | 4,64 [3,53; 6,04]                        | 6,5* [4,32; 7,9]                          |
| ХС-ЛВП (ммоль/л)                           | 1,08 [1,04; 1,5]          | 1,13 [1,04; 1,35]                        | 0,8** [0,72; 1,23]                        |
| ХС-ЛНП (ммоль/л)                           | 2,1 [2,03; 3,82]          | 2,7 [1,82; 3,93]                         | 3,8* [2,8; 4,3]                           |
| ТГ (ммоль/л)                               | 1,7 [1,4; 1,8]            | 1,48* [1,31; 2,25]                       | 3,98* [1,75; 4,86]                        |
| АлТ (Ед/л)                                 | 21,4 [8,4; 30,7]          | 30,2 [22,3; 32,8]                        | 52,1*** [40,3; 60,2]                      |
| АсТ (Ед/л)                                 | 19,0 [7,4; 20,4]          | 21,4 [8,4; 30,7]                         | 61,3*** [53,2; 70,5]                      |
| Лептин (нг/мл)                             | 7,1 [4,8; 9,7]            | 10,3* [9,3; 12,1]                        | 17,2*** [14,2; 19,8]                      |
| Индекс НОМА-IR (ед.)                       | 1,26 [1,14; 2,01]         | 2,52* [1,95; 2,76]                       | 4,87*** [4,23; 5,76]                      |
| Глюкоза натощак (ммоль/л)                  | 4,1 [3,8; 4,4]            | 5,1 [4,53; 5,56]                         | 5,2 [4,46; 5,88]                          |
| Глюкоза через 2 часа (ммоль/л)             | 5,6 [4,3; 5,9]            | 5,9 [4,9; 7,0]                           | 6,6*** [4,9; 7,3]                         |
| Инсулин натощак (мЕд/л)                    | 7,9 [6,9; 10,7]           | 12,8* [10,5; 14,4]                       | 22,7*** [20,4; 25,4]                      |
| вчСРБ (мг/л)                               | 1,2 [0,4; 2,1]            | 4,6* [2,3; 5,7]                          | 9,7*** [6,4; 12,3]                        |
| Сахарный диабет, 2 тип (n)                 | 0/23                      | 0/39                                     | 38/73                                     |
| Мочевая кислота сыворотки крови (мкмоль/л) | 247,5 [200,0; 293,5]      | 407,6* [383,4; 564,7]                    | 558,0*** [420,0; 600,3]                   |
| САД на момент осмотра (мм рт.ст.)          | 124,0 [110,2; 126,8]      | 122,0 [112,6; 125,6]                     | 150,0* [139; 159]                         |
| ДАД на момент осмотра (мм рт.ст.)          | 73,0 [63,2; 75,2]         | 74,0 [65,2; 77,2]                        | 88,0* [76,5; 91,0]                        |

**Примечание:** \* — статистическая значимость различий по сравнению с контролем ( $p < 0,01$ ), \*\* — статистическая значимость различий по сравнению с группой метаболического здоровья ( $p < 0,01$ ); данные представлены в виде медианы [25-й; 75-й перцентили].

**Сокращения:** АлТ — аланинаминотрансфераза, АсТ — аспартатаминотрансфераза, вчСРБ — высокочувствительный С-реактивный белок, ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, ОТ — окружность талии, ОБ — окружность бедер, ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, ТГ — триглицериды, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности.

интерлейкина-8 (IL-8), интерлейкина-23 (IL-23), растворимых рецепторов SRp55 TNF- $\alpha$ , SR IL-6 определяли с методом твердофазного иммуноферментного анализа ("Bender Medsystems", Австрия). Состояние углеводного обмена оценивали по уровню глюкозы крови натощак с использованием глюкооксидазного метода, эндогенному уровню инсулина в крови иммуноферментным методом и проведению перорального глюкозотолерантного теста. Индекс инсулинорезистентности (НОМА-IR) рассчитывали по формуле: уровень инсулина натощак (в мЕд/мл)  $\times$  уровень глюкозы натощак (в ммоль/л) / 22,5 [8]. Гиперинсулинемию диагностировали при содержании инсулина натощак  $> 12,5$  мЕд/мл, инсулинорезистентность — при индексе НОМА-IR  $> 2,77$  ед. Сывороточный уровень лептина натощак (нг/мл) определяли иммуноферментным методом. Факторы роста (VEGF-A, IGF-1, HGF) определяли с помощью иммунофлуоресцентного анализа. Суточное мониторирование артериального давления (АД) проводилось с помощью аппарата BPLab ("Петр Телегин", Россия) [9]. Пациентам измеряли ИМТ (кг/м<sup>2</sup>), окружность талии (ОТ) (см), окружность бедер (ОБ) (см) и отношение ОТ/ОБ. В зависимости от фенотипа ожирения испытуемые

были разделены на 2 группы исследования: 1-ую составили больные с метаболически здоровым фенотипом (МЗФ) ожирения: 39 нормотензивных мужчин с ИМТ  $\geq 25$  кг/м<sup>2</sup> без сахарного диабета 2 типа, с отсутствием сердечно-сосудистой патологии, нормальными показателями СРБ и риском по шкале SCORE  $< 5\%$ ; ко 2-ой группе метаболического нездорового фенотипа (МНЗФ) отнесены 73 человека с наличием АГ, дислипидемией, абдоминальным ожирением 1 степени, нарушениями углеводного статуса и риском по шкале SCORE  $> 5\%$ .

Эхокардиографию проводили на аппарате Atrida pro, Toshiba [10]. Состояние диастолической функции миокарда левого желудочка (ЛЖ) оценивали методом тканевого доплера из апикального доступа на уровне четырехкамерной позиции, доплеровский спектр регистрировали от фиброзных колец митрального клапана в сепальной области, рассчитывали индексы: тканевой систолической скорости движения миокарда (Sm), позднюю тканевую скорость движения миокарда (Am), раннюю диастолическую скорость движения миокарда (Em), отношение Em/Am и E/Em [10]. Контрольная группа состояла из 25 метаболически здоровых респондентов.

Таблица 2

**Цитокиновый профиль и содержание ангиогенных факторов клеточного роста  
у больных подагрой с разными фенотипами ожирения**

| Показатели                   | Контрольная группа<br>(n=23) | Больные подагрой с ожирением, МЗФ<br>(n=39) | Больные подагрой с ожирением, МНЗФ<br>(n=73) |
|------------------------------|------------------------------|---------------------------------------------|----------------------------------------------|
| IL-1 $\beta$ (пкг/мл)        | 1,6 [1,3; 2,7]               | 6,7* [3,8; 10,7]                            | 10,9*,** [6,3; 15,2]                         |
| TNF- $\alpha$ (пкг/мл)       | 2,7 [1,3; 3,8]               | 9,2* [3,5; 12,7]                            | 12,7*,** [9,6; 14,2]                         |
| IL-6 (пкг/мл)                | 3,2 [0,8; 4,8]               | 3,7 [2,2; 6,9]                              | 8,8*,** [5,6; 17,2]                          |
| IL-8 (пкг/мл)                | 18,3 [13,3; 38,7]            | 34,3* [25,3; 54,2]                          | 53,8*,** [36,4; 76,4]                        |
| IL-23 (пкг/мл)               | 42,8 [31,2; 100,8]           | 101,4* [82,5; 130,2]                        | 138,8*,** [110,3; 208,7]                     |
| SRp55 TNF- $\alpha$ (пкг/мл) | 34,5 [27,7; 58,2]            | 40,5 [32,7; 55,4]                           | 70,2*,** [50,3; 81,2]                        |
| SR IL-6 (пкг/мл)             | 1610,4 [1380,2; 1874,4]      | 1172,5* [1081,5; 1474,3]                    | 1003,1*,** [876,4; 1100,4]                   |
| VEGF (пг/мл)                 | 147,2 [29,3; 413,6]          | 651,7* [356,2; 750,1]                       | 842,5*,** [504,4; 957,8]                     |
| HGF (пг/мл)                  | 101,5 [52,7; 283,9]          | 281,2* [142,2; 585,7]                       | 534,9*,** [205,3; 790,2]                     |
| IGF (пг/мл)                  | 29,5 [17,0; 47,2]            | 88,2* [60,4; 194,1]                         | 100,5*,** [49,1; 308,7]                      |

**Примечание:** \* — статистическая значимость различий по сравнению с контролем ( $p < 0,01$ ), \*\* — статистическая значимость различий по сравнению с группой метаболического здоровья ( $p < 0,01$ ); данные представлены в виде медианы [25й; 75й перцентили].

**Сокращения:** IGF-1 — инсулиноподобный фактор роста, IL — интерлейкины соответствующих градаций, TNF- $\alpha$  — фактор некроза опухоли альфа, SRp55 TNF- $\alpha$  — содержание водорастворимых рецепторов фактора некроза опухоли альфа, SR IL-6 — содержание водорастворимых рецепторов интерлейкина-6, HGF — фактор роста гепатоцитов, VEGF-A — васкулоэндотелиальный фактор роста.

тов, сопоставимых по возрасту и полу без признаков ожирения. Для статистической обработки данных применялся пакет статистических программ Statistica 10,0. Для оценки межгрупповых различий использовали критерий Манна-Уитни. Корреляционный анализ выполнен при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Статистически значимыми считали различия при значениях  $p < 0,05$ . Данные представлены в виде: Ме — медиана, ДИ — интерквартильный (процентильный) доверительный интервал (указан в скобках).

### Результаты

При анализе антропометрических и клинико-биологических параметров изучаемой популяции установлено, что основные метаболические переменные и уровень АД были схожими у пациентов с МЗФ и здоровых участников с нормальной массой тела (табл. 1). Пациенты с МНЗФ в сравнении с группой метаболического здоровья отличались повышенными ОТ, ОБ и соотношением ОТ/ОБ, при этом ИМТ соответствовал 1 степени абдоминального ожирения и между группами не различался ( $p = 0,49$ ). Обе группы сравнения имели значительно более высокие уровни МК сыворотки крови и СРБ при сопоставлении с контролем, между тем пациенты с МНЗФ демонстрировали значимое повышение содержания трансаминаз как в сравнении с больными метаболического здоровья, так и с пациентами с нормальной массой тела.

Показатели углеводного обмена при исходно неизменном уровне глюкозы крови натощак у всех больных подагрой характеризовались значительной гиперинсулинемией, которая регистрировалась оди-

наково часто в обеих группах исследования: в 45,3% и 55,7% случаев, соответственно ( $p = 0,27$ ), при этом выявлено увеличение индекса НОМА-IR в 2,0 и 3,0 раза у больных 1 и 2 групп по сравнению со здоровыми мужчинами ( $p < 0,05$  в обоих случаях).

У всех испытуемых определялась гиперлептинемия, наиболее выраженная у метаболически нездоровых пациентов: содержание лептина у больных 2 группы превышало контрольные значения в 2,4 раза и на 40,1% показатели 1 группы ( $p < 0,001$  в обоих случаях).

Таким образом, МНЗФ больных подагрой характеризовался более высокими уровнями лептина, инсулина и показателя индекса НОМА-IR по сравнению с пациентами с нормальной массой тела и группой сравнения. В группе метаболического здоровья регистрировалось увеличение содержания лептина, инсулина и содержания высокочувствительного СРБ (вЧСРБ) в сравнении со здоровыми лицами.

На следующем этапе мы провели комплексную оценку цитокинового статуса и факторов ангиогенеза в плазме крови больных подагрой в зависимости от фенотипа ожирения (табл. 2). В группе метаболического нездоровья выявлено увеличение большинства изучаемых провоспалительных цитокинов (IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF- $\alpha$ , SRp55 TNF- $\alpha$ ), при этом содержание TNF- $\alpha$  и IL-1 $\beta$  превышало показатели контроля в 4,7 и 6,8 раз, соответственно ( $p < 0,05$ ), а в группе отсутствия метаболических нарушений в 1,4 и 1,6 раза, соответственно ( $p < 0,05$ ). Уровень IL-6 основной группы исследования в 2,7 раза превысил контрольные значения и в 2,3 раза — пациентов 1 группы, между тем у больных подагрой без нарушений метаболизма уровень этого цитокина не отличался от показателей здоровых мужчин.

Таблица 3

**Корреляционный анализ ангиогенных факторов сосудистого роста с клинико-иммунологическими показателями и структурно-функциональными параметрами диастолического ремоделирования ЛЖ у больных подагрой**

| Показатели  | Коэффициент ранговой корреляции Пирсона (r) |             |             |
|-------------|---------------------------------------------|-------------|-------------|
|             | VEGF (пг/мл)                                | HGF (пг/мл) | IGF (пг/мл) |
| Возраст     | 0,11                                        | 0,37*       | 0,08        |
| ИМТ         | 0,24*                                       | 0,48*       | 0,16        |
| НОМА-IR     | 0,53***                                     | 0,33**      | 0,33**      |
| IL-23       | 0,76***                                     | 0,61**      | 0,52***     |
| IL-6        | 0,68**                                      | 0,55***     | 0,38*       |
| TNF-α       | 0,59***                                     | 0,67*       | 0,22*       |
| Лептин      | 0,39**                                      | 0,28*       | 0,33**      |
| СРБ         | 0,42***                                     | 0,61***     | 0,51***     |
| Инсулинемия | 0,11                                        | 0,24*       | 0,82***     |
| Гликемия    | 0,56***                                     | 0,31*       | 0,47**      |
| Sm          | -0,42***                                    | -0,48**     | -0,53**     |
| Em          | -0,12                                       | -0,50***    | -0,42       |
| Am          | 0,13                                        | 0,33*       | 0,41**      |
| Em/Am       | -0,17*                                      | -0,32       | -0,11       |
| E/Em        | 0,04                                        | 0,13        | 0,23*       |
| VEGF-A      | -                                           | 0,49***     | 0,51***     |
| HGF         | 0,51***                                     | -           | 0,39**      |
| IGF-1       | 0,41**                                      | 0,38*       | -           |
| МК          | 0,47**                                      | 0,68***     | 0,37*       |
| ТГ          | 0,06                                        | 0,48*       | 0,33**      |
| ХС-ЛВП      | -0,28*                                      | 0,08        | 0,14        |
| ХС-ЛНП      | 0,08                                        | 0,17        | 0,08        |
| ОХС         | 0,78***                                     | 0,15        | 0,06        |
| САД         | 0,19                                        | 0,24*       | 0,01        |
| ДАД         | 0,51***                                     | 0,37*       | 0,10        |

Примечание: \* —  $p < 0,05$ , \*\* —  $p < 0,01$ , \*\*\* —  $p < 0,001$ .

**Сокращения:** ДАД — диастолическое артериальное давление, ИМТ — индекс массы тела, МК — мочевая кислота, ОХС — общий холестерин, САД — систолическое артериальное давление, СРБ — С-реактивный белок, ТГ — триглицериды, ХС-ЛВП — холестерин липопротеинов высокой плотности, ХС-ЛНП — холестерин липопротеинов низкой плотности, Am — поздняя диастолическая скорость движения митрального клапана, E/Em — отношение ранней скорости трансмитрального кровотока к тканевой скорости движения миокарда, Em — ранняя диастолическая диастолическая скорость движения миокарда в режиме тканевой доплерометрии, Em/Am — отношение тканевых скоростей движения миокарда, IGF-1 — инсулиноподобный фактор роста, IL — интерлейкины соответствующих градаций, Sm — систолическая миокардиальная скорость движения митрального кольца, TNF-α — фактор некроза опухоли альфа, HGF — фактор роста гепатоцитов, НОМА-IR — индекс инсулинорезистентности, VEGF-A — васкулоэндотелиальный фактор роста.

Концентрация IL-8 у больных подагрой возрастала в среднем в 2,1 раза ( $p < 0,05$ ) независимо от фенотипа ожирения. Содержание IL-23 во 2 группе сравнения было в 1,4 раза выше, чем у больных с МЗФ ожирения, и в 3,2 раза больше, чем в группе здоровых мужчин ( $p < 0,05$ ). Кроме того, установлено увеличение концентрации водорастворимых рецепторов SRp55 TNF-α на фоне снижения содержания SR IL-6.

У всех пациентов с подагрой выявлено увеличение фиброгенных факторов ангиогенеза независимо от фенотипа ожирения как при межгрупповом сравнении, так и при сопоставлении с контролем. Наиболее выраженные иммунологические сдвиги выявлены в группе больных подагрой с МНЗФ ожирения — уровень VEGF-A практически в 5 раз превышал изучаемый показатель здоровых мужчин и на 30,1% группы метаболически благополучных пациентов ( $p < 0,05$  в обоих случаях). Среди больных подагрой с ИМТ  $> 30$  кг/м<sup>2</sup> при нормальных исходных величинах трансаминаз регистрировалось значимое увеличение HGF, в 2,7 раза превышающего его концентрацию лиц без ожирения и в 1,9 раза ниже, чем у больных с МНЗФ ожирения. Интересным является изучение IGF-1: независимо от фенотипа ожирения увеличение уровня цитокина сопровождалось гиперинсулинемией в обеих группах исследования, при этом максимальное значение IGF-1 выявлено в группе метаболического неблагополучия (табл. 2).

Для оценки корреляционных взаимосвязей факторов ангиогенеза с возрастом, показателями ожирения и структурно-функциональными параметрами диастолического ремоделирования ЛЖ нами проведен корреляционный анализ (табл. 3). Установлены положительные связи VEGF-A с основными маркерами субклинического воспаления — уровнем TNF-α ( $r = 0,59$ ,  $p < 0,0001$ ), IL-6 ( $r = 0,68$ ,  $p < 0,001$ ), содержанием СРБ ( $r = 0,59$ ,  $p < 0,0001$ ), параметрами метаболических нарушений — увеличением ИМТ, гипергликемией, гиперурикемией, снижением холестерина липопротеинов высокой плотности (ХС-ЛВП) и нарастанием индекса НОМА-IR ( $p < 0,01$  во всех случаях). Между тем влияние на факторы диастолического ремоделирования ЛЖ у основного фактора эндотелиальной дисфункции выражено в меньшей степени по сравнению с HGF и IGF-1, несмотря на очевидную взаимосвязь VEGF-A с уровнем офисного диастолического АД (табл. 3). Выявлены положительные корреляции HGF с ИМТ, гиперлептинемией, вчСРБ, провоспалительными цитокинами ( $p < 0,01$  во всех случаях), возрастом ( $r = 0,37$ ,  $p < 0,01$ ) и индексом инсулинорезистентности ( $r = 0,33$ ,  $p < 0,01$ ).

Инсулиноподобный фактор роста продемонстрировал ожидаемые сильные взаимосвязи с показателями углеводного обмена, вчСРБ ( $r = 0,37$ ,  $p < 0,01$ ), лептином ( $r = 0,33$ ,  $p < 0,01$ ), уровнем VEGF-A ( $r = 0,51$ ,  $p < 0,001$ ), HGF ( $r = 0,33$ ,  $p < 0,01$ ), гиперурикемией ( $r = 0,37$ ,  $p < 0,01$ ) и уровнем триглицеридов ( $r = 0,39$ ,  $p < 0,05$ ).

Установлены разнонаправленные ассоциации HGF и IGF-1 с доплеровскими параметрами диастолической функции ЛЖ: Am ( $r = 0,33$ ,  $p < 0,05$  и  $r = 0,41$ ,  $p < 0,01$ , соответственно), Sm ( $r = -0,48$ ,  $p < 0,001$  и  $r = -0,53$ ,  $p < 0,001$ , соответственно), между плазменным содержанием IGF-1 и основным параметром диасто-

лического ремоделирования — отношением ранних скоростей трансмитрального потока и митрального кольца E/Em ( $r=-0,23$ ,  $p<0,05$ ).

### Обсуждение

Существующие данные свидетельствуют о том, что неоваскуляризация и адипогенез — это процессы, связанные во времени и пространстве, обладающие способностью взаимодействовать через паракринные сигнальные системы на протяжении всей жизни [11]. Активированные адипоциты продуцируют множество ангиогенных факторов, включая свободные жирные кислоты, гормоны, факторы роста и цитокины, такие как лептин, адипонектин, резистин, VEGF, HGF, IGF-1, ангиогенин, IL-6, TNF- $\alpha$  и ангиопоэтины [6, 12, 13]. В целях верификации взаимосвязи сложных нарушений метаболизма, воспаления и сосудистого неоваскуляризма мы изучили профиль наиболее распространенных провоспалительных и ангиогенных цитокинов на когорте больных подагрой с разными фенотипами ожирения.

В нашем исследовании, несмотря на соответствие критериям благополучия ожирения, обе группы сравнения демонстрировали более высокие уровни МК сыворотки крови и вЧСРБ, что подтверждает концепцию длительно персистирующего воспалительного процесса в местах депонирования кристаллов моноурата натрия вне зависимости от наличия или отсутствия клинических симптомов, а зачастую и задолго до их появления [5].

Установлено, что дисфункциональная висцеральная жировая ткань в условиях гиперурикемии и подагры сопровождается гиперсекрецией провоспалительных, атерогенных и тромбогенных адипокинов, лептина и снижением продукции адипонектина [3, 14]. У наших больных независимо от фенотипа ожирения выявлена гиперлептинемия, наиболее выраженная у метаболически нездоровых пациентов: содержание лептина у больных 2 группы превышало контрольные значения в 2,4 раза и на 40,1% показатели 1 группы ( $p<0,001$  в обоих случаях). Кроме того, в группе больных подагрой, у которых согласно расчету индекса HOMA-IR не выявлялась инсулинорезистентность, концентрация инсулина превышала контрольные показатели и носила, вероятно, вторичный характер. Полученные нами данные согласуются с результатами исследований ряда зарубежных авторов [3, 15, 16]. Известно, что МК в условиях оксидативного стресса вызывает повышение активности  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, которые увеличивают секрецию инсулина и поддерживают гомеостатический метаболизм глюкозы в течение определенного периода времени [11]. Это сопровождается гиперинсулинемией и является первым шагом в инициации выраженных углеводных нарушений при ожирении [15] и у больных подагрой [16].

При изучении особенностей цитокинового воспаления у больных подагрой, страдающих ожирением, установлена выраженная иммунологическая активация с нарастанием концентрации в крови изучаемых провоспалительных цитокинов, особенно, у пациентов с метаболическим нездоровьем, что можно объяснить возможным превалированием висцерального компонента ожирения, повышением активности ксантиноксидазы, которой отводится главенствующее значение в инициации системного и локального воспалительного процесса, развитии эндотелиальной дисфункции и сосудистого ремоделирования [17]. Потому представляет интерес изучение фактора роста эндотелия как одного из известных предикторов ангиогенеза, ответственного за прогрессирование ожирения и связанных с ним сердечно-сосудистых осложнений [13]. У больных подагрой установлены значимые корреляции VEGF-A с ИМТ, воспалительными цитокинами, МК сыворотки крови, индексом HOMA-IR, содержанием СРБ ( $p<0,005$  во всех случаях), и, что особо важно, с уровнем общего холестерина ( $r=0,78$ ,  $p<0,0001$ ) и уменьшением концентрации ХС-ЛВП ( $r=-0,28$ ,  $p<0,05$ ). При этом VEGF-A влияние на параметры диастолического ремоделирования миокарда оказывал в меньшей степени по сравнению с HGF или IGF-1. В исследовании Шулькиной С. Г. и др. (2014) выявлена ассоциация эндотелиального фактора роста с разными компонентами метаболического синдрома, на основании чего авторы пришли к заключению, что VEGF-A можно рассматривать в качестве предиктора неблагоприятных кардиоваскулярных событий, связанных с ожирением [18].

Фактор роста гепатоцитов — еще один эндотелиальный фактор роста с мощным митогенным эффектом, который может синергически усиливать эффекты VEGF *in vivo* и *in vitro* [12]. Действительно, между содержанием VEGF-A и уровнем HGF выявлены позитивные корреляции ( $r=0,49$ ,  $p<0,0001$ ), но в отличие от VEGF-A, фактор роста гепатоцитов был связан не только с компонентами углеводного и уратного дисметаболизма, но и имел ассоциации с параметрами диастолического ремоделирования миокарда.

Несмотря на уже известные механизмы влияния IGF-1 на процессы клеточного роста и дифференциации, в литературе описаны достаточно противоречивые данные участия изучаемого цитокина в регуляции углеводного обмена и функционировании сердечно-сосудистой системы у больных с ожирением [11, 19, 20]. С учетом того, что содержание ангиогенных факторов сосудистого роста у больных подагрой ранее не изучалось, мы проанализировали данные других авторов. Так, в исследовании Закировой Н. Э. и др. (2017) у больных с АГ 1 степени и начальным ожирением выявлено увеличение уровня IGF-1 с постепенным его снижением по мере нарастания ИМТ и степени увели-

чения АД [20]. В другой работе, напротив, самый высокий уровень IGF-1 наблюдался среди больных с сочетанным течением АГ и сахарным диабетом 2 типа [20]. При этом выявлена прямая корреляционная связь между уровнем IGF-1 в крови и величиной индекса НОМА-IR ( $r=0,72$ ,  $p=0,0085$ ) [20]. В нашем исследовании концентрация IGF-1 оставалась повышенной у всех больных подагрой, достигая максимальных величин при сочетании подагры с МНЗФ ожирения (88,2 [60,4; 194,1] и 100,5 [49,1; 308,7] пг/мл, соответственно,  $p<0,05$ ). При этом уровень IGF-1 демонстрировал устойчивые корреляции с показателями цитокинового профиля, нарушениями углеводного обмена и показателями диастолической дисфункции.

Таким образом, выявленные нарушения свидетельствуют о сложности клинко-патогенетических механизмов формирования кардиометаболических нарушений процессов адипогенеза и эндотелиальной функции у всех пациентов с подагрой, страдающих ожирением.

## Заключение

У больных подагрой выявлено существенное увеличение циркулирующих ангиогенных факторов роста: VEGF-A, HGF, IGF-1, сывороточных цитокинов IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-8, IL-23, растворимых рецепторов SRp55 TNF- $\alpha$  на фоне снижения концентрации SR IL-6, наиболее выраженное у мужчин с метаболически нездоровым фенотипом ожирения. Взаимосвязь циркулирующих уровней VEGF-A, HGF и IGF-1 с показателями цитокинового статуса, углеводного обмена и доплеровскими критериями диастолической дисфункции ЛЖ позволяет рассматривать их в качестве дополнительных предикторов неблагоприятного сердечно-сосудистого риска у больных подагрой с наличием ожирения.

**Отношения и деятельность:** все авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов, требующего раскрытия в данной статье.

## Литература/References

- Chumakova GA, Kuznetsova TYu, Druzhilov MA, Veselovskaya NG. Visceral adiposity as a global factor of cardiovascular risk. *Russ J Cardiol*. 2018;23(5):7-14. (In Russ.) Чумакова Г.А., Кузнецова Т.Ю., Дружилов М.А., Веселовская Н.Г. Висцеральное ожирение как глобальный фактор сердечно-сосудистого риска. *Российский кардиологический журнал*. 2018;23(5):7-14. doi:10.15829/1560-4071-2018-5-7-14.
- Eliseev MS. Algorithm of diagnosis and treatment of gout. *Russian Medical Journal*. 2015;23(7):410-4. (In Russ.) Елисеев М.С. Алгоритм диагностики и лечения подагры. *Русский медицинский журнал*. 2015;23(7):410-4.
- Kuwabara M, Kuwabara R, Hisatome I, et al. "Metabolically Healthy" Obesity and Hyperuricemia Increase Risk for Hypertension and Diabetes: 5-year Japanese Cohort Study. *Obesity*. 2017;25:1997-2008. doi:10.1002/oby.22000.
- Druzhilov MA, Kuznetsova TYu. Heterogeneity of obesity phenotypes in relation to cardiovascular risk. *Cardiovascular Therapy and Prevention*. 2019;18(1):161-7. (In Russ.) Дружилов М.А., Кузнецова Т.Ю. Гетерогенность фенотипов ожирения в отношении сердечно-сосудистого риска. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2019;18(1):161-7. doi:10.15829/1728-8800-2019-1-161-167.
- Eliseev MS, Eliseeva ME. Modern aspects of pathogenesis and correction of hyperuricemia, as well as associated conditions. *Effective pharmacotherapy*. 2019;15(8):32-40. (In Russ.) Елисеев М.С., Елисеева М.Е. Современные аспекты патогенеза и коррекции гиперурикемии, а также ассоциированных с ней состояний. *Эффективная фармакотерапия*. 2019;15(8):32-40. doi:10.33978/2307-3586-2019-15-8-32-40.
- Gong M, Wen S, Nguyen T, et al. Converging Relationships of Obesity and Hyperuricemia with Special Reference to Metabolic Disorders and Plausible Therapeutic Implications. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2020;13:943-62. doi:10.2147/DMSO.S232377.
- FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology Guideline for the Management of Gout. *J Arthritis Care & Research*. 2020;72(6):1-17. doi:10.1002/acr.24180.
- Abbasi F, Okeke Q, Reaven GM. Evaluation of fasting plasma insulin concentration as an estimate of insulin action in nondiabetic individuals: comparison with the homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR). *Acta Diabetol J*. 2014;51(2):193-7. doi:10.1007/s00592-013-0461-2.
- Kobalava ZhD, Konradi AO, Nedogoda SV, et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. *Russian Journal of Cardiology*. 2020;25(3):3786. (In Russ.) Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. *Российский кардиологический журнал*. 2020;25(3):3786. doi:10.15829/1560-4071-2020-3-3786.
- Lang MR, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003.
- Vasil'ev IS, Vasil'ev SA, Abushkin IA, et al. Angiogenesis: literature review. *Human. Sport. Medicine*. 2017;17(1):36-45. (In Russ.) Васильев И.С., Васильев С.А., Абушкин И.А. и др. Ангиогенез: литературный обзор. *Человек. Спорт. Медицина*. 2017;17(1):36-45. doi:10.14529/hsm170104.
- Hoffmann K, Nagel AJ, Tanabe K, et al. Markers of liver regeneration — the role of growth factors and cytokines: a systematic review. *J BMC Surgery*. 2020;20:31. doi:10.1186/s12893-019-0664-8.
- Rigobon AV, Kanagasabai T, Taylor VH. Obesity moderates the complex relationships between inflammation, oxidative stress, sleep quality and depressive symptoms. *BMC Obesity*. 2018;5:32. doi:10.1186/s40608-018-0208-2.
- Kuznetsova TYu, Druzhilov MA, Chumakova GA, Veselovskaya NG. Strategies and methods for the correction of obesity and associated cardiovascular risk. *Russian Journal of Cardiology*. 2019;24(4):61-7. (In Russ.) Кузнецова Т.Ю., Дружилов М.А., Чумакова Г.А., Веселовская Н.Г. Стратегии и методы коррекции ожирения и ассоциированного сердечно-сосудистого риска. *Российский кардиологический журнал*. 2019;24(4):61-7. doi:10.15829/1560-4071-2019-4-61-67.
- Esser N, L'homme L, De Roover A, et al. Obesity phenotype is related to NLRP3 inflammasome activity. *Diabetologia*. 2013;56:2487-97. doi:10.1007/s00125-013-3023-9.
- Hu Y, Liu J, Li H, et al. The association between elevated serum uric acid levels and islet  $\beta$ -cell function indexes in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study. *Peer J*. 2018;6:e4515. doi:10.7717/peerj.4515.
- Kushnarenko NN, Medvedeva TA, Mishko MYu, et al. Clinical regularities of forming structural and functional changes of left ventricular and circadian blood pressure rhythms in men with gout. *The Transbaikal Medical Bulletin*. 2016;2:80-4. (In Russ.) Кушнаренко Н.Н., Медведева Т.А., Мишко М.Ю. и др. Клинические закономерности формирования структурно-функциональных нарушений левого желудочка и циркадных ритмов артериального давления у мужчин с подагрой. *Забайкальский медицинский вестник*. 2016;2:80-4.
- Shulkina SG, Loran EA, Smirnova EN, Turuntseva ON. Significance of vascular endothelial dysfunction among patients with metabolic syndrome. *Perm Medical Journal*. 2014;31(2):79-85. (In Russ.) Шулькина С.Г., Лоран Е.А., Смирнова Е.Н., Турунцева О.Н. Значение фактора роста эндотелия сосудов при эндотелиальной дисфункции у пациентов с метаболическим синдромом. *Первый пермский журнал*. 2014;31(2):79-85.
- Zakirova NE, Nikolaeva IE, Zakirova AN, et al. The role of the insulin-like factor of growth 1 in the development of the processes of myocardial remodeling in women with arterial hypertension and metabolic syndrome. *Cardiosomatics*. 2018;9(3):18-24. (In Russ.) Закирова Н.Э., Николаева И.Е., Закирова А.Н. и др. Роль инсулиноподобного фактора роста 1 в развитии процессов ремоделирования миокарда у женщин с артериальной гипертензией и метаболическим синдромом. *КардиоСоматика*. 2018;9(3):18-24. doi:10.26442/2221-7185\_2018.3.18-24.
- Pyvovarov AV. Relationship between insulin-like growth factor-1 and indicators of carbohydrate metabolism in patients with comorbidity of arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus. *J Medicine and Pharmacy*. 2017;3(1):8-14. (In Russ.) Пивоваров А.В. Взаимосвязь инсулиноподобного фактора роста — 1 и показателей углеводного обмена у больных с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. *Научный результат. Медицина и фармация*. 2017;3(1):8-14. doi:10.18413/2313-8955-2017-3-1-8-14.