

УДК: 616.379-008.64-092.4:577.175.4

РОЛЬ АДИПОНЕКТИНА В ПАТОГЕНЕЗЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И ЕГО ПОТЕНЦИАЛ КАК ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ЦЕЛИ

Эшмурадова Ш.М.¹, Зиядуллаев Ш.Х.², Арипова Т.У.², Рузыбакиева М.Р.²,
Хамраева Х.Х.¹, Ибрагимов Х.И.¹

¹Самаркандский Государственный медицинский университет,

²Институт иммунологии и геномики человека АН РУз

ХУЛОСА

Ушбу тадқиқотнинг мақсади адипонектиннинг 2-тип қандли диабет (ҚД2) патогенезидаги ўрни ва унинг терапевтик мақсад сифатидаги потенциални ўрганишдан иборат. Адипонектиннинг биологик роли, унинг углевод ва липидлар алмашинувига таъсири, инсулинга резистентлик, шунингдек, адипонектин генидаги генетик полиморфизмлар ва уларнинг ҚД2 ривожланиши хавфи билан боғлиқлиги ҳақидаги илмий маълумотлар кўриб чиқилди. ҚД2 ва семизлик билан оғриган беморларда адипонектин даражасларини баҳолаш бўйича клиник тадқиқотлар таҳлил қилинди. Адипонектиннинг пасайган даражаслари инсулинга резистентлик ва ҚД2 ривожланиши билан яқин алоқада эканлиги аниқланди. Адипонектин генидаги генетик полиморфизмлар касаллик ривожланиши хавфига, шунингдек, бу оқсилнинг плазма даражасларининг ўзгарувчанлигига сезиларли таъсир кўрсатади. Адипонектин ҚД2 профилактикаси ва даволашга қаратилган янги терапевтик стратегияларни, шу жумладан, фармакологик ва нофармакологик ёндашувларни ишлаб чиқиш учун истиқболли мақсад сифатида намоён бўлади.

Калит сўзлар: адипонектин, 2-тип қандли диабет, инсулинга резистентлик, генетик полиморфизмлар, терапевтик мақсад.

Сахарный диабет (СД), или просто диабет, - это серьезное длительное (или «хроническое») заболевание, которое возникает при повышении уровня глюкозы в крови из-за неспособности организма вырабатывать достаточное количество инсулина или эффективно использовать вырабатываемый инсулин [26].

Сахарный диабет 2-го типа (СД2) является наиболее распространенной формой, составляя более 90 % всех случаев диабета в мире. При Т2Д гипергликемия первоначально возникает из-за неспособности клеток организма полноценно реагировать на инсулин - состояние, известное как инсулинорезистентность. С развитием инсулинорезистентности гормон становится менее эффективным, что со временем приводит к увеличению выработки инсулина. В конечном итоге может развиваться неадекватная выработка инсулина из-за неспособности бета-клеток поджелудочной железы удовлетворить потребности организма [19].

При Т2Д могут наблюдаться симптомы, схожие с диабетом 1 типа, но, как правило, они выражены

SUMMARY

The aim of this study is to investigate the role of adiponectin in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus (T2DM) and its potential as a therapeutic target. Scientific data on the biological role of adiponectin, its effect on carbohydrate and lipid metabolism, insulin resistance, as well as analysis of genetic polymorphisms of the adiponectin gene and their association with the risk of developing DM2 were reviewed. Clinical studies evaluating adiponectin levels in patients with DM2 and obesity are reviewed. It was found that reduced adiponectin levels are closely associated with the development of insulin resistance and DM2. Genetic polymorphisms of the adiponectin gene have a significant impact on the risk of disease development, as well as on the variability of plasma levels of this protein. Adiponectin represents a promising target for the development of new therapeutic strategies aimed at the prevention and treatment of DM2, including pharmacological and non-pharmacological approaches.

Keywords: adiponectin, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, genetic polymorphisms, therapeutic targets.

гораздо слабее, и заболевание может протекать совершенно бессимптомно. Более того, точное начало Т2Д часто не поддается определению, что приводит к длительному до диагностическому периоду, когда от трети до половины людей с Т2Д в популяции могут оставаться недиагностированными. Если постановка диагноза откладывается на длительный срок, то такие осложнения, как ухудшение зрения, плохо заживающие язвы нижних конечностей, болезни сердца или инсульт, могут стать причиной постановки диагноза [4, 12].

Диабет поражает людей всех возрастов, полов и географических регионов, что делает его одной из самых распространенных глобальных причин смертности и заболеваемости. По оценкам Международной диабетической федерации (IDF), 240 миллионов человек в мире живут с недиагностированным диабетом, причем почти половина всех взрослых, страдающих диабетом, не знают о своем состоянии. Диабет оказывает значительное финан-

совое бремя на системы здравоохранения во всем мире. По оценкам, 537 миллионов (10,5%) человек в возрасте 20-79 лет в настоящее время страдают этим заболеванием [16].

Существует тесная взаимосвязь между Т2Д и избыточным весом или ожирением, а также возрастом, этнической принадлежностью и семейным анамнезом, хотя точные причины остаются неизвестными. Существует гипотеза, что полигенные и экологические факторы способствуют возникновению Т2Д [2]. Т2Д можно предотвратить или отсрочить с помощью нескольких нефармакологических стратегий, включая поддержание нормального веса, регулярную физическую активность, модификацию образа жизни, направленную на снижение сидячего образа жизни, и отказ от курения. Важно отметить, что задержки в выявлении и диагностике Т2Д являются основными факторами, способствующими неоптимальному лечению заболевания и повышенной восприимчивости к осложнениям [13].

По оценкам специалистов, в 2010 году на диабет приходилось 12 % расходов на здравоохранение, что составило не менее 376 миллиардов долларов США, и ожидается, что к 2030 году эта цифра достигнет 490 миллиардов долларов [31]. Растущая распространенность заболевания и связанные с ним осложнения грозят свести на нет экономические достижения развивающихся стран. Из-за ограниченной инфраструктуры лечения диабета многие страны не в состоянии бороться с этой эпидемией.

Таким образом, можно отметить, что эпидемия диабета представляет собой значительную угрозу для здоровья населения планеты. Продолжение исследований в этой области крайне важно для оптимизации клинической практики и достижения лучших результатов в своевременной диагностике и лечении диабета.

В последнее время стало известно, что жировая ткань является не просто органом хранения энергии, но и активным эндокринным органом, секретирующим множество цитокинов, таких как лептин, адипонектин, TNF- α , IL-6 и RBP-4, которые в совокупности называются адипоцитокинами. Хотя была признана роль этих адипоцитокинов в инсулинорезистентности, сахарном диабете и сердечно-сосудистых заболеваниях [22, 24], нет исследований о том, какой из этих адипоцитокинов первым запускает развитие инсулинорезистентности и СД. Адипокины подразделяются на «провоспалительные адипокины» и «противовоспалительные адипокины»; первые способствуют воспалению и инсулинорезистентности, тогда как последние играют защитную и полезную роль [21]. Дисбаланс между провоспалительными и противовоспалительными адипокинами приводит к патогенным изменениям. В качестве типичного примера, у пациентов с ожирением и СД 2 типа наблюдаются измененные профили адипокинов, что приводит к значительному метаболическому риску и

изменениям чувствительности к инсулину [14].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование представляет собой литературный обзор, направленный на анализ существующих научных данных о роли адипонектина в патогенезе сахарного диабета 2 типа (СД2).

Поиск литературы был проведен в базах данных PubMed, Scopus и Web of Science. Поиск охватывал статьи, опубликованные на русском и английском языках за период с 2000 по 2023 годы. Для поиска использовались ключевые слова: «adiponectin», «type 2 diabetes», «insulin resistance», «genetic polymorphisms» и «therapeutic targets».

Критерии включения: В обзор включены исследования, удовлетворяющие следующим критериям:

1. Описание биологической роли адипонектина и его влияния на углеводный и липидный обмен.
2. Исследования, касающиеся связи уровней адипонектина с инсулинорезистентностью и риском развития СД2.
3. Анализы генетических полиморфизмов гена адипонектина и их корреляции с клиническими исходами у пациентов с СД2.
4. Полнотекстовые статьи, доступные для анализа.

Критерии исключения: Исключались работы, которые:

1. Были посвящены другим типам диабета (например, СД1) или другим заболеваниям, не связанным с диабетом.
2. Не предоставляли данных о корреляции уровней адипонектина с СД2.
3. Представляли собой обзорные статьи без оригинальных данных.
4. Были опубликованы на языках, отличных от русского и английского, или не имели доступного полного текста.

В результате поиска было обнаружено 182 статьи, из которых 64 соответствовали критериям включения и были включены в обзор. Из них 42 статьи предоставляли данные о влиянии адипонектина на углеводный и липидный обмен, 15 статей содержали информацию о генетических полиморфизмах гена адипонектина, и 7 статей фокусировались на клинических исследованиях, оценивающих уровни адипонектина у пациентов с СД2 и ожирением.

Все отобранные статьи были систематически проанализированы, уделяя внимание достоверности данных и методологической строгости исследований. Полученные данные были сгруппированы и обобщены для оценки роли адипонектина в патогенезе СД2 и его потенциала как терапевтической мишени.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Адипонектин, открытый в 1995 году (также известный как APM1, Acrp30 или adipoQ), является одним из наиболее изученных адипокинов, который обладает мощными антидиабетическими, противовоспалительными и антиатерогенными свойствами [14,

20]. Этот белок, состоящий из 247 аминокислотных остатков, имеет структуру, напоминающую коллагены VIII и X, а также комплементарный белок C1q, что подчеркивает его уникальную роль в метаболических процессах. В норме уровни циркулирующего адипонектина у здоровых людей варьируются от 5 до 30 мкг/мл, что делает его важным маркером метаболического здоровья [11].

Адипонектин выполняет несколько критически важных функций в организме. Он усиливает окисление жирных кислот в скелетных и сердечных мышцах, а также в печени, что приводит к снижению содержания триглицеридов в этих тканях и, таким образом, снижает риск развития липотоксичности [8]. Помимо этого, адипонектин активно стимулирует поглощение глюкозы в скелетных и сердечных мышцах, а также подавляет глюконеогенез в печени, что способствует снижению уровня глюкозы в крови и улучшению общего гликемического контроля.

Влияние адипонектина на углеводный и липидный обмен в тканях, таких как скелетные мышцы, сердечная мышца и печень, делает его ключевым игроком в патофизиологии метаболических нарушений, включая резистентность к инсулину, сахарный диабет и дислипидемию. Исследования показали, что пониженные уровни адипонектина в плазме крови или низкий исходный уровень этого белка тесно связаны с развитием сахарного диабета 2 типа (СД2) и инсулинорезистентности, что подчеркивает его важность в раннем выявлении и профилактике этих состояний [15].

Растущие физиологические и генетические данные убедительно указывают на то, что адипонектин играет ключевую роль в патогенезе сахарного диабета 2 типа (СД2). Многочисленные исследования подтверждают, что сниженные уровни адипонектина часто фиксируются у пациентов с ожирением, резистентностью к инсулину и СД2, что подчеркивает его важность как маркера этих метаболических нарушений [7]. Интересно, что применение препаратов, повышающих чувствительность клеток к инсулину, таких как противодиабетические средства, назначаемые лицам с инсулинорезистентностью, ведет к значительному повышению уровня адипонектина в крови, что может способствовать улучшению метаболического состояния пациентов [17].

Кроме того, высокие уровни адипонектина связаны с пониженным риском развития СД2, что свидетельствует о его защитной роли в предотвращении этого заболевания [25]. Механизм действия адипонектина реализуется через его взаимодействие с двумя основными рецепторами: AdipoR1 и AdipoR2, которые являются интегральными мембранными белками и принадлежат к семейству прогестина и рецепторов AdipoQ (PAQR). Эти рецепторы, существующие в виде двух изоформ, играют критическую роль в передаче сигналов адипонектина в клетки-мишени, регулируя различные метаболические

процессы. Изначально предполагалось, что рецепторы AdipoR представляют собой семь трансмембранных рецепторов, сопряженных с G-белком (GPCR), однако дальнейшие исследования показали более сложную природу их действия и участия в регуляции метаболизма [9].

Показано, что при многих сердечных патологиях сигнализация адипонектина оказывает защитное действие, инициируя противовоспалительные, антифиброзные и антиапоптотические механизмы, что способствует предотвращению ремоделирования сердца и уменьшению липотоксичности. Эти защитные эффекты делают адипонектин важным фактором в поддержании сердечно-сосудистого здоровья, особенно в условиях метаболических нарушений. Однако, несмотря на доказанную эффективность адипонектина в этих процессах, его кардиопротекторное действие при кардиомиопатии, вызванной сахарным диабетом 2 типа, остается до конца не изученным и требует дальнейших исследований [18]. Таким образом, кардиопротекция, обеспечиваемая сигнализацией адипонектина, отличается значительным разнообразием механизмов, что делает его привлекательной мишенью для разработки новых терапевтических подходов к лечению и профилактике диабета и связанных с ним сердечно-сосудистых заболеваний.

В исследованиях было установлено, что снижение уровня циркулирующего адипонектина не только предсказывает повышенный риск развития сахарного диабета 2 типа, но также связано с возникновением абдоминального ожирения и инсулинорезистентности, что подчеркивает его значимость как биомаркера метаболических нарушений [5]. Кроме того, наблюдалась тесная связь между низким уровнем адипонектина и развитием атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, что указывает на его возможную роль в патогенезе этих заболеваний [29].

Предполагается, что уровни циркулирующего адипонектина могут коррелировать с жесткостью аортальных артерий у пациентов с диабетом 2 типа, что поднимает вопрос о его влиянии на сосудистую функцию [23]. В результате проведенных исследований авторы показали, что низкий уровень циркулирующего адипонектина может рассматриваться как независимый показатель для прогнозирования риска аортальной артериальной ригидности у пациентов с СД 2 типа, делая его важным диагностическим инструментом для оценки состояния сердечно-сосудистой системы в данной популяции.

Ген адипонектина локализован на хромосоме 3q27 у человека, который является важным регионом, определенным как локус восприимчивости к метаболическому синдрому и диабету 2 типа, особенно среди представителей европеоидной расы [27, 30]. Этот ген состоит из трех экзонов и двух интронов, и кодирует белок, состоящий из 247 аминокислот. Высокий уровень экспрессии гена адипонектина наблюдается

в жировой ткани, что подчеркивает его значимость в регуляции метаболических процессов [10].

Исследования, проведенные среди различных популяций, выявили наличие 10 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в гене адипонектина. В частности, скрининг гена среди японцев [1] и кавказских популяций выявил полиморфизмы SNP (+45 и +276), которые были значимо связаны с риском развития сахарного диабета 2 типа в японской популяции, но не имели такой же значимости среди французской популяции [28]. Интересно, что SNP +45 оказался значительно связанным с ожирением и инсулинорезистентностью среди субъектов без семейного анамнеза диабета в немецкой популяции, что свидетельствует о возможных расовых и региональных различиях в генетической предрасположенности к этим метаболическим нарушениям [6].

Эти результаты подчеркивают важность учета этнических и региональных факторов при изучении генетической предрасположенности к метаболическим заболеваниям, что может иметь существенное значение для разработки персонализированных подходов к диагностике и лечению диабета 2 типа.

В исследованиях последних лет [3] были изучены уровни адипонектина в различных генотипах однонуклеотидных полиморфизмов SNP+45 и SNP+276 гена ADIPOQ. Было выявлено, что уровни адипонектина у носителей генотипов GT и TT значительно ниже по сравнению с носителями генотипа GG как в случае SNP+45, так и в случае SNP+276. Особенно заметно это различие было у нормальных людей в случае SNP+276, где уровни адипонектина у носителей аллелей GT и TT были значительно снижены по сравнению с GG-генотипом.

Кроме того, наблюдалось, что у носителей генотипа TT в случае SNP+45 уровни адипонектина были несколько выше, чем у носителей генотипов TG и GG, однако это различие не достигло статистически значимой величины в разных изученных группах. Важно отметить, что в разных популяциях и среди обоих полиморфизмов, низкие уровни адипонектина в сыворотке чаще всего ассоциировались с наличием аллеля T, что указывает на возможное влияние полиморфизма SNP+276 на развитие резистентности к инсулину.

Эти данные подчеркивают значимость изучения генетических полиморфизмов как факторов, влияющих на уровни адипонектина, и их потенциальное влияние на метаболическое здоровье, в частности на риск развития инсулинорезистентности и связанных с ней заболеваний, таких как сахарный диабет 2 типа.

Таким образом, многие исследования подтверждают, что адипонектин участвует в патогенезе СД2 типа, и необходимы дальнейшие клинические исследования для изучения возможности воздействия на адипонектин с помощью фармакологических, диетических и физических вмешательств для снижения

риска СД2 типа в популяции высокого риска.

ВЫВОДЫ

В ходе проведенного обзора было установлено, что адипонектин играет ключевую роль в патогенезе сахарного диабета 2 типа (СД2) и связан с различными метаболическими нарушениями, включая инсулинорезистентность, абдоминальное ожирение и атеросклеротические сердечно-сосудистые заболевания. Снижение уровня адипонектина в сыворотке крови является независимым маркером риска развития СД2 и других метаболических нарушений, что подчеркивает его значимость как диагностического инструмента.

Генетические исследования показали, что полиморфизмы гена адипонектина (ADIPOQ), такие как SNP+45 и SNP+276, могут оказывать влияние на уровни адипонектина и, следовательно, на предрасположенность к метаболическим заболеваниям, включая СД2. Это указывает на важность учета генетических факторов при оценке риска и разработке персонализированных стратегий профилактики и лечения диабета.

Кардиопротекторные эффекты адипонектина, его противовоспалительные, антифибрзные и антиапоптотические свойства открывают перспективы для разработки новых терапевтических подходов, направленных на улучшение метаболического и сердечно-сосудистого здоровья пациентов с СД2. Однако дальнейшие исследования необходимы для полного понимания механизмов действия адипонектина и его взаимодействия с генетическими и экологическими факторами.

Таким образом, адипонектин представляет собой важную мишень для диагностики, профилактики и лечения сахарного диабета 2 типа и связанных с ним заболеваний, что требует дальнейшего изучения и разработки новых подходов в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Arita Y. [и др.]. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity // *Biochemical and biophysical research communications*. 1999. № 1 (257). С. 79–83.
2. Cho N. H. [и др.]. IDF Diabetes Atlas: Global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045 // *Diabetes research and clinical practice*. 2018. (138). С. 271–281.
3. Farooq R. [и др.]. Association of adiponectin gene polymorphism with type 2 diabetes and metabolic syndrome // *Translational Metabolic Syndrome Research*. 2018. (1). С. 39–47.
4. Gregg E. W. [и др.]. Changes in Diabetes-Related Complications in the United States, 1990–2010 // *New England Journal of Medicine*. 2014. № 16 (370). С. 1514–1523.
5. Han S. J. [и др.]. Low plasma adiponectin concentrations predict increases in visceral adiposity and insulin resistance // *The Journal of Clinical*

- Endocrinology & Metabolism. 2017. № 12 (102). С. 4626–4633.
6. Hara K. [и др.]. Genetic variation in the gene encoding adiponectin is associated with an increased risk of type 2 diabetes in the Japanese population // *Diabetes*. 2002. № 2 (51). С. 536–540.
 7. Hotta K. [и др.]. Plasma concentrations of a novel, adipose-specific protein, adiponectin, in type 2 diabetic patients // *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2000. № 6 (20). С. 1595–1599.
 8. Kadowaki T. [и др.]. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic syndrome // *The Journal of clinical investigation*. 2006. № 7 (116). С. 1784–1792.
 9. Kadowaki T., Yamauchi T. Adiponectin and adiponectin receptors // *Endocrine reviews*. 2005. № 3 (26). С. 439–451.
 10. Kershaw E. E., Flier J. S. Adipose tissue as an endocrine organ // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004. № 6 (89). С. 2548–2556.
 11. Kim Y., Park C. W. Mechanisms of adiponectin action: implication of adiponectin receptor agonism in diabetic kidney disease // *International journal of molecular sciences*. 2019. № 7 (20).
 12. King P., Peacock I., Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes // *British journal of clinical pharmacology*. 1999. № 5 (48). С. 643.
 13. Kopitar L. [и др.]. Early detection of type 2 diabetes mellitus using machine learning-based prediction models // *Scientific reports*. 2020. № 1 (10). С. 11981.
 14. Lee M.-W., Lee M., Oh K.-J. Adipose tissue-derived signatures for obesity and type 2 diabetes: adipokines, batokines and microRNAs // *Journal of clinical medicine*. 2019. № 6 (8). С. 854.
 15. Li Y. [и др.]. Adipokines and hepatic insulin resistance // *Journal of diabetes Research*. 2013. № 1 (2013). С. 170532.
 16. Lovic D. [и др.]. The growing epidemic of diabetes mellitus // *Current vascular pharmacology*. 2020. № 2 (18). С. 104–109.
 17. Maeda N. [и др.]. PPAR γ ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein // *Diabetes*. 2001. № 9 (50). С. 2094–2099.
 18. Marwick T. H. [и др.]. Implications of underlying mechanisms for the recognition and management of diabetic cardiomyopathy // *Journal of the American College of Cardiology*. 2018. № 3 (71). С. 339–351.
 19. Ogurtsova K. [и др.]. IDF diabetes Atlas: Global estimates of undiagnosed diabetes in adults for 2021 // *Diabetes research and clinical practice*. 2022. (183). С. 109118.
 20. Oh K.-J. [и др.]. Metabolic adaptation in obesity and type II diabetes: myokines, adipokines and hepatokines // *International journal of molecular sciences*. 2016. № 1 (18). С. 8.
 21. Ouchi N. [и др.]. Adipokines in inflammation and metabolic disease // *Nature reviews immunology*. 2011. № 2 (11). С. 85–97.
 22. Pittas A. G., Joseph N. A., Greenberg A. S. Adipocytokines and insulin resistance // *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2004.
 23. Shih C.-H. [и др.]. Association of low serum adiponectin levels with aortic arterial stiffness in patients with type 2 diabetes // *Journal of Clinical Medicine*. 2019. № 6 (8). С. 887.
 24. Silha J. V. [и др.]. Plasma resistin, adiponectin and leptin levels in lean and obese subjects: correlations with insulin resistance // *European journal of endocrinology*. 2003. № 4 (149). С. 331–335.
 25. Spranger J. High adiponectin levels associated with reduced risk for type 2 diabetes // *Lancet*. 2003. (361). С. 1060.
 26. Sun H. [и др.]. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 // *Diabetes research and clinical practice*. 2022. (183). С. 109119.
 27. Takahashi M. [и др.]. Genomic structure and mutations in adipose-specific gene, adiponectin // *International journal of obesity*. 2000. № 7 (24). С. 861–868.
 28. Vasseur F. [и др.]. Single-nucleotide polymorphism haplotypes in the both proximal promoter and exon 3 of the APM1 gene modulate adipocyte-secreted adiponectin hormone levels and contribute to the genetic risk for type 2 diabetes in French Caucasians // *Human molecular genetics*. 2002. № 21 (11). С. 2607–2614.
 29. Vlachopoulos C. [и др.]. The role of vascular biomarkers for primary and secondary prevention. A position paper from the European Society of Cardiology Working Group on peripheral circulation: Endorsed by the Association for Research into Arterial Structure and Physiology (ARTERY) Society // *Atherosclerosis*. 2015. № 2 (241). С. 507–532.
 30. Xita N., Tsatsoulis A. Adiponectin in diabetes mellitus // *Current medicinal chemistry*. 2012. № 32 (19). С. 5451–5458.
 31. Zhang P. [и др.]. Global healthcare expenditure on diabetes for 2010 and 2030 // *Diabetes research and clinical practice*. 2010. № 3 (87). С. 293–301.
-