Изучение факторов воспаления у больных с метаболическим синдромом

И.И. Чукаева[1], Н.В. Орлова[1], Н.Н. Хавка[2], М.В. Клепикова[1]

[1] Кафедра поликлинической терапии Московского факультета Российского государственного медицинского университета им. Н.И. Пирогова
[2] Медицинский центр при Спецстрое России, г. Москва

В исследовании изучались взаимосвязи воспаления с нарушениями углеводного и липидного обмена у больных с метаболическим синдромом. Выявлены связи воспаления с нарушениями углеводного обмена – корреляции уровня в плазме стимулированной глюкозы с фактором некроза опухоли α (ФНО-α) и интерлейкином (ИЛ) 4, концентраций инсулина натощак и С-реактивного белка (СРБ), индекса Caro – с уровнями фибриногена, СРБ, ФНО-α и ИЛ-6. Взаимосвязь липидного обмена и воспаления была подтверждена корреляционными связями индекса атерогенности с уровнями СРБ и ИЛ-8, а концентрации липопротеидов низкой плотности – с ИЛ-4 и ИЛ-8. Связь ожирения с воспалением подтверждена корреляциями индекса массы тела с уровнем ИЛ-4 и доли висцеральной жировой ткани с уровнем фибриногена. Ожирение у больных артериальной гипертензией приводит к повышению уровня ФНО-α и снижению уровней ИЛ-8, ИЛ-4 и ИЛ-10. Полученные результаты свидетельствуют о тесной взаимосвязи компонентов метаболического синдрома между собой, обусловленной воспалением и инсулинорезистентностью.
Ключевые слова: метаболический синдром, инсулинорезистентность, липиды, воспаление, цитокины, ФНО-α, интерлейкины 4, 6, 8, 10.

В настоящее время под пристальным вниманием врачей и исследователей находится **метаболический синдром** (МС), включающий в себя большинство факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний. В основе его развития лежат **инсулинорезистентность** (ИР), гиперинсулинемия и абдоминальное ожирение. **Артериальная гипертензия** (АГ), являющаяся одним из компонентов МС, наиболее сильно усугубляет негативное воздействие на сердечно-сосудистую систему других факторов риска. Смертность больных **ишемической болезнью сердца** (ИБС) от острых коронарных событий при наличии МС возрастает в 2–4 раза.

Контактная информация: Чукаева Ирина Ивановна, chukaeva@mail.ru

В настоящее время выделяют основной признак МС – абдоминальный тип ожирения (окружность талии >80 см у женщин и >94 см у мужчин) и дополнительные **критерии МС**:

- АГ – артериальное давление (АД) ⩾130/85 мм рт. ст.;
- повышение уровня триглицеридов в плазме ⩾1,7 ммоль/л;
- снижение уровня холестерина (ХС) липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в плазме <1,0 ммоль/л у мужчин и <1,2 ммоль/л у женщин;
- повышение уровня ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) в плазме >3,0 ммоль/л;
- гипергликемия натощак (⩾6,1 ммоль/л);

- нарушение толерантности к глюкозе (уровень глюкозы в плазме через 2 ч после нагрузки глюкозой 7,8–11,1 ммоль/л).

Наличие у пациента абдоминального ожирения и двух дополнительных критериев является основанием для диагностирования МС.

Одним из пусковых факторов, обусловливающих каскад метаболических расстройств, служит инсулинорезистентность. В проведенных исследованиях доказана роль ИР в развитии АГ, атеросклеротического поражения сосудов сердца и инфаркта миокарда. Инсулинорезистентность прямо связана с абдоминальным ожирением и является причиной гиперинсулинемии и **сахарного диабета** (СД) II типа. При МС обнаружены общие патогенетические механизмы негативного воздействия СД II типа и ожирения, приводящие к развитию сердечно-сосудистых заболеваний. Связь между ИР и заболеваниями сердечно-сосудистой системы может осуществляться через разные механизмы, включая воспаление.

Материал и методы

Для изучения взаимосвязи воспалительных показателей с АГ и изучения влияния на эти показатели ожирения и **нарушений углеводного обмена** (НУО) нами была отобрана группа мужчин (n = 86) в возрасте 27–58 лет с эссенциальной АГ I–II степени и алиментарно-конституциональной формой ожирения. Длительность АГ до 15 лет устанавливалась по данным амбулаторных карт (с учетом ежегодной диспансеризации). Критерием исключения служила ИБС по данным функционального обследования.

Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа – пациенты с СД II типа и нарушением толерантности к углеводам, 2-я группа – пациенты без НУО. Обе группы были сопоставимы по проводимой гипотензивной и гиполипидемической терапии.

Для определения степени ожирения проводилось антропометрическое обследование, включавшее определение роста, массы тела, окружности талии и бедер, индекса массы тела (ИМТ). Массу тела, процентное содержание общего жира и висцеральной жировой ткани в организме определяли на анализаторе жировой массы.

Всем больным проводились измерения АД, суточное мониторирование АД, ЭКГ и эхокардиография. Помимо общеклинических анализов использовали пероральный тест толерантности к глюкозе с одновременным определением уровней иммунореактивного инсулина и глюкозы в плазме крови натощак, через 30, 60, 90 и 120 мин. Для оценки действия инсулина рассчитывали индекс Caro, равный отношению концентраций в плазме натощак глюкозы (ммоль/л) и инсулина (мкМЕ/мл). Индекс ИР по гомеостатической модели оценки (HOMA) рассчитывали по формуле: инсулин натощак (мЕД/мл)/22,5. При индексе HOMA 2,77 пациентов считали инсулинорезистентными.

Определение цитокинов – интерлейкинов (ИЛ) 4, 6, 8, 10, трансформирующего фактора роста β (ТФР-β), фактора некроза опухоли α (ФНО-α) – проводилось методом твердофазного иммуноферментного анализа.

Результаты и обсуждение

Для определения зависимости между воспалительной реакцией и нарушениями углеводного обмена нами были проанализированы факторы воспаления у пациентов с НУО на фоне АГ. В 1-й группе были обнаружены более высокие уровни С-реактивного белка (СРБ – 4,2 ± 2,5 мг/л) и фибриногена (3,5 ± 0,9 ммоль/л), чем во 2-й группе (2,6 ± 1,87 мг/л и 3,1 ± 0,5 ммоль/л соответственно), однако эти различия не были статистически достоверными.

Наличие НУО сопровождалось повышением сывороточных уровней фибриногена,

Таблица 1. Уровни провоспалительных цитокинов в плазме у больных АГ

Цитокины	1-я группа (n = 31)	2-я группа (n = 55)
ИЛ-6, пг/мл	1,6 ± 0,25	1,3 ± 0,26
ИЛ-8, пг/мл	25,9 ± 4,2	49,3 ± 9,2*
ФНО-α, пг/мл	3,9 ± 0,8	2,06 ± 0,3*
ИЛ-4, пг/мл	6,0 ± 1,8	9,4 ± 2,5
ИЛ-10, пг/мл	37,4 ± 10,3	108,0 ± 27,5*
ТФР-β, пг/мл	13,2 ± 1,1	15,0 ± 0,5

* Различия между группами достоверны, $p < 0,05$.

СРБ, а также провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО-α (табл. 1). В то же время уровень ИЛ-8 у пациентов с НУО был значительно ниже. Связь инсулинорезистентности с уровнями ИЛ-6 и ФНО-α ранее обнаруживалась и при других состояниях – сепсисе, травме, чрезмерных физических нагрузках. Уровни в плазме противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10, ТФР-β у пациентов с НУО были достоверно ниже, что может способствовать хронизации воспалительных процессов.

Изучаемые нами факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний – абдоминальное ожирение и НУО – являются составляющими МС, в развитии которого значительная роль отводится инсулинорезистентности. Имеющиеся данные свидетельствуют о влиянии ИР на активность воспаления, поэтому можно предположить, что обнаруженные нами изменения цитокинового профиля связаны с ИР. Нами был проведен анализ связей между показателями воспаления и углеводного обмена, который выявил корреляцию уровня стимулированной глюкозы с ФНО-α ($r = 0,69$, $p < 0,01$) и с ИЛ-4 ($r = 0,64$, $p < 0,05$).

В поисках единого связующего фактора, влияющего на воспаление у больных с НУО и ожирением, мы подошли к изучению ИР и гиперинсулинемии у данных пациентов. Инсулинорезистентность была выявлена как у больных с НУО, так и у больных без нарушений углеводного обмена, но с ожирением. Инсулинорезистентность по HOMA определялась у 76% пациентов, по индексу Caro – у 32%. Пациенты 1-й и 2-й групп достоверно различались по среднему индексу ИР HOMA (5,1 и 3,2). По среднему индексу Caro различий между группами выявлено не было (0,5 ± 0,23 и <0,33 соответственно). Гиперинсулинемия натощак была обнаружена у 52% всех пациентов с АГ, причем у 20% из них не было других признаков НУО.

При анализе связи гиперинсулинемии и ИР с показателями воспаления были получены корреляции между уровнем в плазме инсулина натощак и СРБ ($r = 0,44$, $p < 0,05$), а также между индексом Caro и уровнями фибриногена ($r = –0,6$, $p < 0,01$), СРБ, ИЛ-6 и ФНО-α ($r = –0,3$, $p > 0,05$). Корреляционный анализ подтвердил роль ИР в развитии воспалительных процессов у больных АГ с сопутствующим ожирением и НУО.

При изучении связей между показателями жирового обмена и факторами воспаления были обнаружены корреляции содержания висцеральной жировой ткани с уровнями фибриногена ($r = 0,4$, $p < 0,05$) и ИЛ-10 ($r = –0,3$, $p > 0,05$). У больных АГ без НУО эти корреляционные связи были менее выраженными, чем в общей группе пациентов, и в основном касались массы тела:

ИМТ и ФНО-α ($r = 0,4$, $p < 0,06$);

ИМТ и ИЛ-4 ($r = 0,4$, $p < 0,05$);

общая жировая ткань и ФНО-α ($r = 0,46$, $p < 0,06$).

Значительная роль в развитии нарушений липидного и углеводного обмена отводится жировым клеткам. Адипоциты продуцируют эстрогены, лептин, ангиотензиноген, ингибитор активатора плазминогена-1, липопротеинлипазу, адипсин, адинопектин, ряд цитокинов (ИЛ-6, ФНО-α, ТФР-β) и др. ФНО-α воздействует на инсулиновый рецептор и транспортеры глюкозы, способствуя развитию ИР, при-

чем при ожирении в адипоцитах продуцируется большее количество ФНО-α. Предполагают, что локус гена ФНО-α влияет на распределение жира в организме в зависимости от пола. При патологическом ожирении уровни лептина коррелируют с повышенными уровнями факторов воспаления. В экспериментах ФНО-α и лептин оказываются в тесной взаимосвязи: в культивируемых адипоцитах ФНО-α вызывает секрецию лептина, а введение лептина крысам вызывает снижение продукции ФНО-α. В свою очередь, лептин способен самостоятельно оказывать влияние на иммунную систему, повышая продукцию цитокинов и усиливая фагоцитоз макрофагами.

Жировой тканью секретируется также ИЛ-6, причем в адипоцитах сальника его продуцируется в 3 раза больше, чем в подкожной жировой клетчатке. Исследования показали, что после приема пищи подъем уровня ИЛ-6 коррелирует с уровнями глюкозы в сыворотке. Более высокие уровни ИЛ-6 отмечались у лиц с ожирением, особенно абдоминальным.

На развитие ИР оказывают влияние и другие факторы – холестерин, свободные жирные кислоты и триглицериды. Несмотря на молодой возраст обследованных нами пациентов, в обеих группах были выявлены нарушения липидного обмена – гипертриглицеридемия, снижение уровня ХС ЛПВП и повышение концентрации ХС ЛПНП в сыворотке (табл. 2).

Корреляционный анализ выявил взаимосвязь диастолического АД с показателями липидного обмена: индексом атерогенности ($r = -0,53$, $p = 0,06$), уровнями триглицеридов ($r = -0,43$, $p < 0,05$) и ЛПВП ($r = 0,4$, $p = 0,06$).

Для оценки роли ИР и воспаления в развитии атеросклероза мы проанализировали взаимосвязи показателей липидного обмена с ИР и воспалением. Были выявлены зависимости между ИР и нарушениями липидного обмена (табл. 3). Эти данные подтверждают закономерное развитие нарушений липидного обмена у больных СД II типа и с другими НУО. Данные о влиянии гиперинсулинемии на ускоренный распад ЛПВП, полученные другими авторами, объясняют выявленную отрицательную связь ЛПВП с содержанием инсулина в плазме.

Таблица 2. Показатели липидного обмена у больных АГ

Показатели	1-я группа	2-я группа
Общий холестерин, ммоль/л	5,9 ± 0,9	6,0 ± 1,1
Триглицериды, ммоль/л	2,5 ± 1,0	2,5 ± 1,2
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,04 ± 0,3	1,06 ± 0,2
ХС ЛПНП, ммоль/л	3,6 ± 0,8	3,8 ± 0,9
Индекс атерогенности	5,0 ± 1,8	4,5 ± 1,2
Доля пациентов с уровнем общего холестерина >5,0 ммоль/л	84%	76%
Доля пациентов с уровнем триглицеридов >1,7 ммоль/л	73%	64%
Доля пациентов с уровнем ХС ЛПВП <1 ммоль/л	67%	53%

Таблица 3. Корреляции показателей ИР и липидного обмена

Показатели	Уровень инсулина в плазме натощак	Индекс ИР HOMA
Индекс атерогенности	0,50 ($p = 0,02$)	0,50 ($p = 0,02$)
Уровень общего холестерина в плазме	0,38 ($p = 0,06$)	0,50 ($p = 0,02$)
Содержание ЛПВП в плазме	–0,44 ($p = 0,02$)	–0,45 ($p = 0,03$)

Определенный параллелизм действия могут иметь ИР и изменения в липидном обмене. В период острофазового воспаления цитокины вызывают реакции в плазме и тканях, которые приводят к изменениям в содержании липопротеидов в плазме. Индуцированная гиперлипидемия может представлять собой неспецифическую реакцию, которая направлена на инактивацию вредных биологических и химических

агентов и служит для перераспределения питательных веществ в клетки. Гипертриглицеридемия описана при СПИДе, муковисцидозе и ряде других заболеваний.

В нашем исследовании были обнаружены корреляционные зависимости показателей воспаления и липидного обмена: индекс атерогенности оказался связан с СРБ ($r = 0,4$, $p < 0,01$) и ИЛ-8 ($r = 0,36$, $p < 0,05$). В группе больных АГ с НУО взаимосвязи воспаления с показателями липидного обмена прослеживались наиболее четко. Уровень ЛПНП коррелировал с ИЛ-4 ($r = 0,47$, $p < 0,05$), ИЛ-8 ($r = 0,45$, $p < 0,05$) и ФНО-α ($r = 0,39$, $p < 0,08$), а индекс атерогенности – с ИЛ-8 ($r = 0,48$, $p < 0,05$) и СРБ ($r = 0,56$, $p < 0,01$).

Одной из причин атерогенеза при СД II типа служит ИР и сопутствующая ей гиперинсулинемия. Инсулинорезистентность мышечной ткани тормозит поступление глюкозы из крови в миоциты и ее утилизацию в мышечных клетках. Инсулинорезистентность жировой ткани приводит к резистентности к антилиполитическому действию инсулина с последующим накоплением свободных жирных кислот, которые поступают в печень, где становятся основным источником формирования атерогенных липопротеидов очень низкой плотности. Повышение уровня триглицеридов усиливает ИР, так как они являются негормональными антагонистами инсулина.

Связь между воспалением, ИР и заболеваниями сердечно-сосудистой системы может регулироваться различными путями, включая метаболизм жирных кислот. Имеются исследования, указывающие на способность жирных кислот в пище модулировать высвобождение разных цитокинов. Продукция ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-α, макрофагального колониестимулирующего фактора снижается после добавления к пище полиненасыщенных жирных кислот.

В качестве самостоятельного фактора риска ИБС рассматривается гиперинсулинемия, причем независимо от наличия СД II типа. В исследованиях ряда авторов обнаружено прямое атерогенное действие инсулина на стенки сосудов, которое приводит к пролиферации и миграции гладкомышечных клеток, синтезу липидов в гладкомышечных клетках и пролиферации фибробластов.

Нами был проведен анализ связей между длительностью существования АГ и выраженностью системного воспаления. Каждая из групп (с НУО и без НУО) была разделена по длительности АГ – до 5 лет и более 5 лет. У пациентов без НУО при длительности АГ менее 5 лет отмечались меньшие значения СРБ ($2,4 \pm 1,8$ мг/мл), чем у больных с большей длительностью ($3,9 \pm 1,9$ мг/мл). У больных с НУО длительное течение АГ приводило к более высоким уровням фибриногена в плазме ($3,9 \pm 0,9$ против $2,9 \pm 0,4$ ммоль/л), хотя эти различия не были статистически достоверными.

Длительность существования АГ была связана с уровнями СРБ и фибриногена в плазме. Роль воспаления в развитии АГ подтверждается влиянием ИЛ-6 на центральную нервную систему и симпатическую нервную систему: его введение приводит к учащению ритма сердца и повышению уровня норадреналина. Выявлено также участие ИЛ-6 в экспрессии ангиотензиногена и влияние на окислительно-восстановительное процессы в сосудистой стенке. Провоспалительный цитокин ФНО-α в эксперименте стимулировал синтез эндотелина-1 и ангиотензиногена. Оба данных цитокина – ИЛ-6 и ФНО-α являются основными индукторами синтеза СРБ, поэтому повышение его содержания в плазме у пациентов с длительно существующей АГ косвенно подтверждает участие цитокинового каскада в развитии АГ.

Для анализа корреляционных связей с изучаемыми биохимическими и воспалительными показателями мы также использовали результаты суточного мониториро-

вания АД как наиболее четко отражающие поражения органов-мишеней. Нами были выявлены следующие корреляции среднего АД:

с долей висцеральной жировой ткани ($r = 0,46$, $p < 0,07$);

с гликемией натощак ($r = 0,48$, $p < 0,05$);

с уровнем С-пептида ($r = 0,4$, $p < 0,06$);

с уровнем ФНО-α во 2-й группе ($r = 0,76$, $p < 0,02$);

с содержанием СРБ ($r = 0,31$, $p < 0,02$).

Кроме того, величина утреннего подъема АД была тесно связана с уровнем ФНО-α ($r = 0,63$, $p < 0,05$). Полученные нами результаты подтверждают данные предыдущих исследований и свидетельствуют о непосредственном участии ряда цитокинов в регуляции АД.

По данным эхокардиографии гипертрофия миокарда **левого желудочка** (ЛЖ) была выявлена у 52% пациентов: у 37% – концентрическая, у 11% – эксцентрическая, у 4% – асимметричная. Нарушений систолической функции ЛЖ выявлено не было, а нарушения диастолической функции ЛЖ определялись у 39% пациентов. Дилатация **левого предсердия** (ЛП) имелась у 43% пациентов.

При корреляционном анализе данных эхокардиографии обнаружено, что масса миокарда ЛЖ коррелировала с:

ИМТ ($r = 0,37$, $p < 0,05$);

массой тела ($r = 0,54$, $p < 0,01$);

гликемией натощак ($r = 0,4$, $p < 0,05$);

уровнем гликированного гемоглобина ($r = 0,7$, $p < 0,1$);

уровнем ИЛ-10 ($r = 0,42$, $p < 0,05$).

Размер полости ЛП коррелировал с:

массой тела ($r = 0,45$, $p < 0,01$);

уровнем инсулина натощак ($r = 0,56$, $p < 0,05$);

уровнем С-пептида ($r = 0,35$, $p < 0,05$);

индексом Caro ($r = -0,68$, $p < 0,01$).

Одним из важных показателей прогрессирования АГ являются признаки ремоделирования миокарда по данным эхокардиографии. В проведенном исследовании у больных АГ выявлены гипертрофия миокарда ЛЖ, нарушения диастолической функции ЛЖ и дилатация ЛП. Установленные связи между признаками ремоделирования миокарда и нарушениями углеводного обмена свидетельствуют об участии ИР и гиперинсулинемии в раннем ремоделировании миокарда у больных АГ с МС.

Заключение

Сочетание АГ с нарушениями углеводного обмена сопровождается повышением уровней маркеров воспаления. На взаимосвязь воспаления с НУО указывают сильные корреляции стимулированной глюкозы с уровнями ФНО-α и ИЛ-4 в плазме, содержания инсулина натощак – с СРБ, индекса Caro – с фибриногеном, СРБ, ФНО-α и ИЛ-6. Среднее АД коррелирует с гликемией натощак и уровнем ФНО-α. Взаимосвязь параметров липидного обмена, углеводного обмена и системного воспаления подтверждается корреляционными связями индекса атерогенности с СРБ и ИЛ-8, а также содержания ЛПНП с ИЛ-4 и ИЛ-8. Ассоциацию ожирения с воспалением подтверждают зависимости между ИМТ и ИЛ-4, а также между висцеральной жировой тканью и фибриногеном. Ожирение у больных АГ приводит к повышению уровня ФНО-α и снижению уровней интерлейкинов 4, 8 и 10. Полученные нами результаты свидетельствуют о тесной взаимосвязи компонентов метаболического синдрома между собой, которая опосредована воспалением и инсулинорезистентностью.

Рекомендуемая литература

Мамедов М.Н., Горбунов В.М., Киселева Н.В. Особенности структурно-функциональных изменений миокарда и гемодинамических нарушений у больных с метаболическим синдромом: вклад артериальной гипертонии в формирование суммарного коронарного риска // Кардиология. 2005. Т. 45. № 11. С. 11–16.

Оганов Р.Г., Александров А.А. Гиперинсулинемия и артериальная гипертония: возвращаясь к выводам United Kingdom Prospective Diabetes Study // Рус. мед. журн. 2002. Т. 10. № 11. С. 486–491.

Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. М.: Медиа Медика, 2004. 168 с.

Шляхто Е.В., Беркович О.А., Моисеева О.М. Клеточные и молекулярно-генетические аспекты эндотелиальной дисфункции // Вестн. РАМН. 2004. № 10. С. 50–52.

Шостак Н.А., Аничков Д.А. К вопросу о диагностических критериях метаболического синдрома // Рус. мед. журн. 2002. Т. 10. № 27. С. 1255–1257.

Chan J.C., Cheung J.C., Stehouwer C.D. et al. The central roles of obesity-associated dyslipidiamia, endothelial activation and cytokines in the metabolic syndrome – an analysis by structural equation modelling // Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord. 2002. V. 26. P. 994–1008.

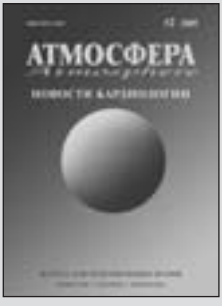
Leinonen E., Hurt-Camejo E., Wiklund O. et al. Insulin resistance and adiposity correlate with acute-phase reaction and soluble cell adhesion molecules in type 2 diabetes // Atherosclerosis. 2003. V. 166. P. 387–394.

Inflammation Factors in Patients with Metabolic Syndrome

I.I. Chukaeva, N.V. Orlova, N.N. Khavka, and M.V. Klepikova

We studied interrelation between inflammation, carbohydrate and lipid metabolism in patients with metabolic syndrome. Significant correlations were found between stimulated glucose level and cytokines (TNF-α, IL-4), between fasting insulin and C-reactive protein, between Caro index and fibrinogen, C-reactive protein, TNF-α, IL-6. Obtained results confirm existence of interrelation between inflammation and parameters of carbohydrate metabolism. The interrelation between lipid metabolism, carbohydrate metabolism and inflammation was confirmed by correlation between the atherogenic ratio, C-reactive protein and IL-8. Correlation between LDL, IL-4, and IL-8 also confirm it. Interrelation between obesity and inflammation was confirmed by correlation between body mass index and IL-4, and between percent of inner fat tissue and plasma fibrinogen level. Obesity in hypertensive patients leads to increase of TNF-α level and to decrease of levels of IL-8, IL-4, and IL-10. Our results suggest existence of close interrelation of metabolic syndrome components, caused by inflammation and insulin resistance.

Key words: metabolic syndrome, insulin resistance, cytokines, inflammation, TNF-α, interleukin 4, interleukin 6, interleukin 8, interleukin 10.



Продолжается подписка на научно-практический журнал “Атмосфера. Новости кардиологии”

Подписку можно оформить в любом отделении связи России и СНГ.
Журнал выходит 4 раза в год. Стоимость подписки на полгода по каталогу агентства “Роспечать” – 80 руб., на один номер – 40 руб.
Подписной индекс 37211.