

ФУНКЦИЯ ЭНДОТЕЛИЯ ПРИ МЕТАБОЛИЧЕСКОМ СИНДРОМЕ И ЕГО ОСЛОЖНЕНИЯХ: ВЗАИМОСВЯЗЬ ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ И СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И МЕХАНИЗМОВ РЕГУЛЯЦИИ СОСУДИСТОГО ТОНУСА *

Е.Н. Смирнова, *Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера*
Е.А. Лоран, *Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера*
И.А. Мизева, *Институт механики сплошных сред УрО РАН*
С.Ю. Подтаев, *НПП Системы контроля*

Для цитирования:

Смирнова Е.Н., Лоран Е.А., Мизева И.А., Подтаев С.Ю. Функция эндотелия при метаболическом синдроме и его осложнениях: взаимосвязь функциональных и структурных изменений сердечно-сосудистой системы и механизмов регуляции сосудистого тонуса // Вестник Пермского федерального исследовательского центра. – 2021. – № 3. – С. 6–12. <https://doi.org/10.7242/2658-705X/2021.3.1>.

Эндотелиальная дисфункция – системное патологическое нарушение, которое характеризуется ослаблением эндотелий-зависимой вазодилатации и ремоделирования сосудов, что является ранним проявлением патологических процессов в сердечно-сосудистой системе. Нарушение состояния эндотелия сосудов в клинических условиях можно диагностировать по биохимическим и функциональным маркерам. Однако единая оптимальная методика диагностики эндотелиальной дисфункции отсутствует. Цель проекта – оценка дисфункции эндотелия у пациентов с метаболическим синдромом и усовершенствование диагностики и мониторинга эффективности лечения. Эндотелиальная дисфункция изучалась при помощи метода вейвлет-анализа колебаний кожной температуры, в качестве пробы для оценки динамического состояния эндотелия использовалась тепловая проба. Полученные данные сопоставлялись с традиционными биохимическими маркерами дисфункции эндотелия исходно и в динамике на фоне проводимой терапии. Исследование показало, что методика вейвлет-анализа колебаний кожной температуры может быть использована для диагностики дисфункции эндотелия, она проста, удобна, воспроизводима и была подтверждена лабораторным определением маркеров эндотелиальной дисфункции.

Ключевые слова: метаболический синдром, вейвлет-анализ, эндотелиальная дисфункция, ожирение, колебания кожной температуры.

* Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ 17-44-590755.

Введение

Высокая распространенность ожирения представляет серьезную медико-социальную проблему. Многочисленные исследования последних лет идентифицировали ожирение как ключевую причину развития сахарного диабета (СД) 2-го типа, метаболического синдрома (МС) и сердечно-сосудистых заболеваний, которые относятся к наиболее значимым проблемам здравоохранения большинства стран мира [1, 2]. Сердечно-сосудистая заболеваемость и смертность у людей с ожирением существенно выше по сравнению с лицами без него [3, 4]. В его основе лежит инсулинорезистентность и сопутствующая ей гиперинсулинемия, патогенетически объединяющие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний: абдоминальное ожирение, гипергликемию, дислипидемию, артериальную гипертензию [5]. При ожирении в адипоцитах образуется большое количество провоспалительных цитокинов, свободных жирных кислот, фактор некроза опухолей альфа, интерлейкин-6 (ИЛ-6), ингибитор активатора плазминогена-1, С-реактивный белок. Все перечисленные факторы способствуют постоянному поддержанию очагов хронического воспаления и приводят к системному воспалению, нарушению регуляции и выработки адипокинов, возникновению и поддержанию эндотелиальной дисфункции (ЭД) [6]. ЭД неразрывно связана с резистентностью к инсулину через стимулирующие эффекты инсулина по утилизации глюкозы в тканях и продукцию NO в эндотелии [7].

ЭД является системным патологическим нарушением, которое характеризуется ослаблением эндотелий-зависимой вазодилатации и ремоделировании сосудов, что является ранним проявлением патологических процессов в сердечно-сосудистой системе. Нарушение состояния эндотелия сосудов в клинических условиях можно диагностировать по биохимическим и функциональным маркерам. К гуморальным, биохимическим маркерам поврежденного эндотелия

относится изменение концентрации в крови большого количества биологически активных веществ, синтезируемых эндотелием и экспрессируемых на его поверхности, такие как фактор фон Виллебранда (ФВ), эндотелин-1 (ЭТ-1), молекулы адгезии (Е-селектин, Р-селектин), тканевый активатор плазминогена, тромбомодулин, фибронектин, васкуло-эндотелиальный фактор роста (ВЭФ) [8].

Однако у всех методов диагностики ЭД существуют свои недостатки и сложности использования. Оптимально было бы, чтобы новая методика удовлетворяла всем основным критериям: была воспроизводимой, неинвазивной, недорогой, простой в использовании, отражала тяжесть заболевания и стратификацию риска осложнений и летальности [9]. На сегодняшний день накоплено недостаточное количество данных о состоянии эндотелия при различных формах ожирения, а также влиянии на него снижения веса.

Целью проекта была оценка ЭД у пациентов с МС для прогнозирования течения атеросклероза, установления зависимости функционально-структурных изменений пораженных сосудов от состояния системы вазорегуляции; усовершенствования диагностики и мониторинга эффективности лечения.

Для регистрации кожного кровотока наиболее широко используются оптические методы, такие как фотоплетизмография и лазерная доплеровская флоуметрия (ЛДФ). Спектральный анализ переменной составляющей ЛДФ-сигнала позволяет оценивать состояние сосудистого тонуса и действие механизмов регуляции кровотока в микроциркуляторном русле. В спектре колебаний кожного кровотока выделяют пять частотных диапазонов, соответствующих различным факторам регуляции сосудистого тонуса – это пульсовая волна (0,5–2 Гц), волна дыхания (0,14–0,5 Гц), миогенные колебания (0,05–0,14 Гц), нейрогенная активность (0,02–0,05 Гц) и функционирование эндотелия (0,0095–0,02–Гц) [10]. Метод ЛДФ имеет ряд ограничений, сужающих об-

ласть его применения. Прежде всего, это высокий уровень артефактов, связанных с чувствительностью к механическим смещениям зонда, что является принципиальным ограничением возможностей метода при длительных измерениях, проведении функциональных проб и последующем спектральном анализе. Кроме того, по причине пространственной анатомической неоднородности распределения микрососудов в дерме результаты ЛДФ – измерений могут иметь низкую воспроизводимость. Измерения кожной температуры (низкоамплитудные колебания температуры на поверхности кожи вызваны изменениями тонуса поверхностных сосудов) относительно нечувствительны к механическим факторам.

В наших работах показано, что колебания кожной температуры в частотном диапазоне, соответствующем миогенному, нейрогенному и эндотелиальному механизмам регуляции сосудистого тонуса содержат ту же информацию, что и колебания перфузии, регистрируемые с помощью ЛДФ [11–13]. На основе этих результатов был разработан новый метод вейвлет-анализа колебаний кожной температуры (ВАКТ) для изучения адаптационных резервов эндотелия микрососудов. Благодаря тому что функция, определяющая связь между кровотоком и кожной температурой, имеет свойства низкочастотного фильтра, результаты по регистрации колебаний температуры минимально чувствительны к шумам и имеют хорошую воспроизводимость.

Тепловая проба представляет собой достаточно простой и эффективный тест для оценки механизмов нарушения регуляции сосудистого тонуса, в частности ЭД. Широкое применение на практике этого теста ограничено рядом причин, но в сочетании с легко реализуемым методом ВАКТ, он может быть использован в рутинных клинических исследованиях, в частности для скрининга и раннего выявления ЭД [14, 15]. Задачи проекта включали в себя развитие инструментальных методов диагностики

микроциркуляции крови, построение алгоритмов анализа данных. На основе разрабатываемого метода были изучены причинно-следственные взаимосвязи развития ЭД при метаболических нарушениях в рамках инсулинорезистентности и патогенетически ассоциированных с метаболическим синдромом заболеваний, проведения корреляционного анализа между показателями регуляции сосудистого тонуса с биохимическими маркерами ЭД, определен вклад различных компонентов МС в развитие дисфункции эндотелия и сосудистых осложнений.

Материалы и методы

В исследование были включены 66 пациентов с МС в среднем возрасте 47 ± 10 лет. Группу сравнения составили 16 (51 ± 8 лет) практически здоровых лиц. Для оценки состояния функции эндотелия использовался метод ВАКТ с расчетом индексов вазодилатации (ИВД). В качестве стандартных маркеров ЭД определялись уровни микроальбуминурии (МАУ), ВЭФ и ЭТ-1.

Для определения вклада метаболических, гормональных, гемодинамических изменений в прогрессирование ЭД у всех пациентов измерялись антропометрические показатели (окружность талии (ОТ), окружность бедер (ОБ), индекс массы тела (ИМТ)). Определялся уровень глюкозы, гликированного гемоглобина (А1сНв), мочевой кислоты (МК), липидного спектра, лептина, растворимых рецепторов к лептину (sLR), рассчитывали индекс НОМА-IR. Индекс свободного лептина (FLI) определяли как отношение лептина (нг/мл) к лептин-рецептору (нг/мл), умноженное на 100.

Результаты

Уровень ВЭФ и ЭТ-1 были достоверно выше при МС. У 19% наблюдаемых основной группы уровень МАУ соответствовал оптимальному (< 10 мкг/мл), у 50% – высоконормальному (10–30 мкг/мл), а у 31% был высоким (> 30 мкг/мл). Получены взаимосвязи ме-

жду маркерами ЭД: уровень ЭТ-1 коррелировал с уровнем ВЭФ ($r=0,46$; $p=0,002$) (рис. 1), и МАУ ($r=0,39$; $p=0,04$). ИВД, отражающие активность вазодилаторных механизмов, при проведении ВАКТ в группе с МС были на 30% ниже, чем в группе контроля, что связано с недостаточной вазодилатацией. Получены корреляции между биохимическими маркерами ЭД и показателями ИВД. ВЭФ и ЭТ-1 обратно коррелировали с ИВД ($r = -0,72$; $p=0,01$ и $r = -0,82$; $p=0,01$), т.е. чем выше маркеры ЭД, тем хуже вазодилатация.

В группе пациентов с МС инсулин и индекс НОМА-IR были ожидаемо выше, чем в группе сравнения, что подтверждает у них наличие инсулинорезистентности. Повышение ИМТ характеризовалось увеличением систолического артериального давления (САД) ($r=0,43$; $p=0,0003$) и диастолического (ДАД) ($r=0,48$; $p=0,00004$), триглицеридов (ТГ) ($r=0,45$; $p=0,0002$). Уровни САД и ДАД коррелировали с уровнем инсулина ($r=0,32$; $p=0,01$ и $r=0,28$; $p=0,03$) и индексом НОМА-IR ($r=0,31$; $p=0,01$ и $r=0,27$; $p=0,04$), уровнем МК ($r=0,35$; $p=0,02$ и $r=0,54$; $p=0,00001$). Также инсулинорезистентность (НОМА-IR) сопровождалась повышением уровня ТГ ($r=0,28$; $p=0,03$) и МК ($r=0,34$; $p=0,02$). Лептинорезистентность при МС характеризовалась значимым повышением уровня лептина и снижением sLR. Индекс свободного лептина более чем в 10 раз превышал значения FLI полученные в группе контроля. Уровень лептина, а также FLI у женщин с МС был почти в 2 раза выше, чем у мужчин.

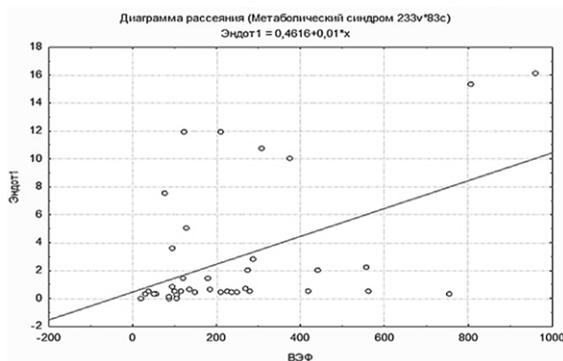


Рис. 1. Взаимосвязь биохимических маркеров ЭД эндотеллина-1 фмоль/мл (Эндотел1) и ВЭФ пг/мл

Нами установлена отрицательная корреляция лептина и его растворимых рецепторов ($r = -0,48$; $p < 0,05$). Была получена прямая корреляционная взаимосвязь между уровнем лептина и глюкозой в крови ($r=0,9$; $p=0,03$), с увеличением ИМТ и ОБ возрастали уровень лептина ($r=0,48$; $p=0,04$ и $r=0,53$; $p=0,03$) и индекс свободного лептина ($r=0,58$; $p=0,02$ и $r=0,56$; $p=0,03$).

ИВД обратно коррелировал с уровнем САД ($r = -0,55$; $p = 0,04$), ОТ ($r = -0,57$; $p=0,04$) и постпрандиальной гликемией ($r = -0,87$; $p = 0,05$), уровнем МК ($r = -0,78$; $p = 0,03$), инсулина и НОМА-IR ($r = -0,84$; $p = 0,004$ и $r=-0,86$; $p=0,002$ соответственно), с уровнем лептина ($r = -0,9$; $p = 0,03$) (рис. 2).

Для установления последовательности нарушений механизма вазодилатации при различных вариантах МС из основной группы пациентов с МС было сформировано 3 группы в зависимости от осложнений: наличия АГ, дислипидемии и гипергликемии. Группу 1 (гипергликемическую) составили 16 пациентов (средний возраст 52 ± 8 года) с гипергликемией и дислипидемией, но с нормальным уровнем АД. Группу 2 (гипертоническая) состояла из 23 человек (средний возраст 45 ± 11 года) с гипертонией, дислипидемией и нормогликемией. Группу 3 (МС) составили 27 пациентов (средний возраст 46 ± 9 года) с гипертонией, гипергликемией и дислипидемией.

Результаты: у пациентов с ожирением уровни МАУ, VEGF и ЭТ-1 были значимо выше, чем в группе сравнения (25 ± 15 и $9,4 \pm 2,7$, 180 ± 20 и 75 ± 12 , $0,6 \pm 0,1$

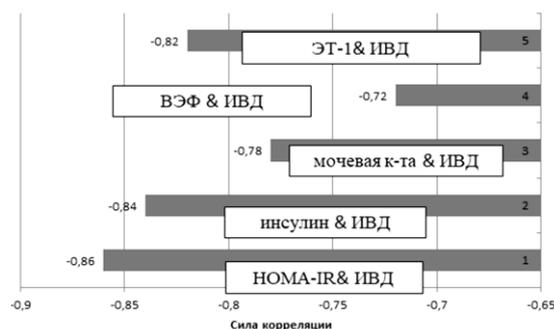


Рис. 2. Взаимосвязи биохимических и инструментальных маркеров ЭД и показателей инсулинорезистентности

и $0,32 \pm 0,05$ соответственно) и не различались между группами. Получены следующие взаимосвязи: уровень ЭТ-1 коррелировал с инсулином ($r=0,49$; $p=0,02$), индексом IR-НОМА ($r=0,55$; $p=0,01$), VEGF ($r=0,80$; $p=0,0001$), уровень VEGF, в свою очередь, коррелировал с МАУ ($r=0,80$; $p=0,004$), а уровень МАУ – с тощаковой гликемией ($r=0,70$; $p=0,02$).

Таким образом, уровень биохимических маркеров ЭД в группах не отличался. Во всех группах были выявлены взаимосвязи между маркерами, что подтверждает корректность определения и наличие дисфункции эндотелия в группах с ожирением. Полученные корреляционные связи свидетельствуют о повышении маркеров ЭД с увеличением гликемии и степени инсулинорезистентности.

При проведении ВАКТ получена схожая динамика. По индексам вазодилатации в эндотелиальном частотном диапазоне видно (ИВД в группе 1 – 0,45, ИВД в группе 2 – 0,59, ИВД в группе 3 – 0,66), что восстановление отсутствовало в равной мере во всех группах (рис. 3). Уровень рассчитанных индексов вазодилатации коррелировал с соответствующими изменениями ЭТ-1, МАУ, VEGF и степенью инсулинорезистентности (VEGF и IR-НОМА $r=0,42$ $p=0,01$; ЭТ-1 и IR-НОМА $r=0,55$; $p=0,01$; ЭТ-1 и IPV $r=-0,58$; $p=0,04$).

Для изучения возможности обратного ремоделирования сосудистой системы и восстановления эндотелиальной функции

группу наблюдения составили 27 пациентов (средний возраст 46 ± 10 года) с гипертонией, гипергликемией и дислипидемией. Всем пациентам была рекомендована гипокалорийная диета, пациентам с нарушением толерантности к глюкозе (НТГ) и СД 2-го типа диета с ограничением легкоусваиваемых углеводов.

Через 6 месяцев после лечения на фоне комплексной терапии функция эндотелия на основе ВАКТ была оценена отдельно в группах, где пациенты достигли значимого снижения массы тела (более 5%) и тех пациентов, чье снижение массы тела было незначительным (менее 5%). В группе с выраженным снижением массы тела амплитуды колебаний кожной температуры имели тенденцию к восстановлению (в эндотелиальном диапазоне) или восстанавливались до исходного уровня (в нейрогенном и миогенном диапазонах). У пациентов с незначительным снижением веса динамика изменений амплитуд колебаний была схожа с данными до проведенного лечения, лишь в нейрогенном диапазоне появилась тенденция к восстановлению. ИВД у пациентов с выраженным снижением веса были значительно выше исходных и ИВД тех лиц, кто не достиг нужного снижения массы тела (ИВД исходно – 0,66 [0,53–0,79], ИВД – снижение массы тела 5% 1,04 [0,59–1,24], ИВД у лиц со снижением массы тела менее 5% 0,51 [0,16–0,70]) (рис. 4).

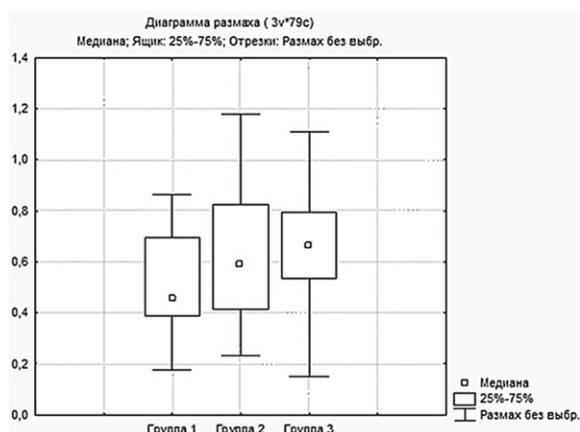


Рис. 3. Индексы вазодилатации в группах с различными компонентами метаболического синдрома

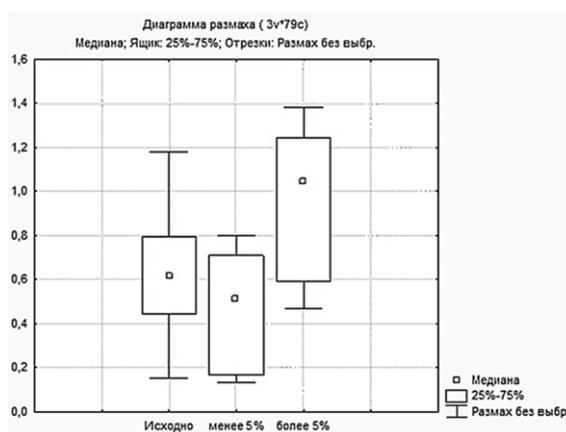


Рис. 4. Индексы вазодилатации исходно и в динамике через 6 мес. после лечения

Выводы

1. Все формы осложненного ожирения характеризуются наличием воспаления, инсулино- и лептинорезистентности, проявляющихся повышением ИЛ-6, индекса НОМА-IR, лептина, индекса свободного лептина, индекса лептин/адипонектин, снижением растворимых рецепторов к лептину, а степень изменения этих показателей определяется уровнем АД, массой тела, гликемией и гиперлипидемией.

2. ЭД при осложненном ожирении проявляется повышением его биохимических маркеров: ВЭФ, МАУ, ЭТ-1. При проведении исследования методом ВАКТ выявилась недостаточность вазодилаторных механизмов регуляции сосудистого тонуса, коррелирующая с лабораторными

показателями ЭД. Усугубление дисфункции эндотелия связано с прогрессированием факторов: артериальной гипертензии, гипергликемии, дислипидемии, повышения значений лептина, инсулина и ИЛ-6. Улучшение функции эндотелия в виде восстановления вазодилаторного ответа на локальный нагрев, выявленное методом ВАКТ, было установлено только у пациентов, достигших 5%-ного снижения массы тела от исходного уровня, нормализации АД и гликемии после 6-месячного комплексного лечения.

4. Методика ВАКТ может быть использована для диагностики ЭД, она проста, удобна, хорошо воспроизводима и подтверждается лабораторным определением маркеров ЭД.

Библиографический список

1. Демидова Т.Ю., Круглова Е.Л. Ожирение, как ключевая и модифицируемая причина развития сахарного диабета 2 типа // Российский медицинский журнал – 2009. – Т. 17. – № 7. – С. 34-39.
2. Рекомендации экспертов всероссийского научного общества кардиологов по диагностики и лечению метаболического синдрома (второй пересмотр) // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. – 2009. – № 8 (6).
3. Максимов М.Л. Сибутрамин и сибутраминсодержащие препараты в лечении пациентов с ожирением. Вопросы эффективности и безопасности // Атмосфера. Новости кардиологии. – 2013. – № 3. – С. 32–38.
4. Mancia G., Bombelli M., Corrao G. [et. al.] Metabolic syndrome in the Pressioni Arteriose Monitorate E Loro Associazioni (PAMELA) study: daily life bloodpressure, cardiac damage, and prognosis // Hypertension. – 2007. – Vol. 49. – № 1. – P. 40–47.
5. Alberti K. [et. al.] Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity // Circulation. – 2009. – Vol. 120. – № 16. – С. 1640–1645.
6. Cubbon R.M., Kahn M.B., Wheatcroft S.B. Effects of insulin resistance on endothelial progenitor cells and vascular repair // Clinical Science. – 2009. – Vol. 117. – № 5. – P. 173–190.
7. Holowatz L.A., Thompson-Torgerson C.S., Kenney W.L. The human cutaneous circulation as a model of generalized microvascular function // Journal of applied physiology. – 2008. – Vol. 105. – № 1. – P. 370–372.
8. Flammer A.J. [et. al.] The assessment of endothelial function: from research into clinical practice // Circulation. – 2012. – Vol. 126. – P. 753–767.
9. Kvandal P. [et. al.] Regulation of human cutaneous circulation evaluated by laser Doppler flowmetry, iontophoresis, and spectral analysis: importance of nitric oxide and prostaglandines // Microvascular research. – 2003. – Vol. 65. – № 3. – P. 160–171.
10. Frick P., Mizeva I., Podtaev S. Skin temperature variations as a tracer of microvessel tone // Biomedical Signal Processing and Control. – 2015. – Vol. 21. – P. 1–7.
11. Podtaev S. [et. al.] Wavelet-based correlations of skin temperature and blood flow oscillations // Cardiovascular Engineering. – 2008. – Vol. 8 (3). – P. 185–189.
12. Smirnova E, Podtaev S, Mizeva I, Loran E. Assessment of endothelial dysfunction in patients with impaired glucose tolerance during a cold pressor test // Diabetes and Vascular Disease Research. – 2013. – Vol. 10. – № 6. – P. 489–497.
13. Podtaev S. [et. al.] Wavelet-analysis of skin temperature oscillations during local heating for revealing endothelial dysfunction // Microvascular research. – 2015. – Vol. 97. – P. 109–114.

14. Parshakov A. [et. al.] Detection of endothelial dysfunction using skin temperature oscillations analysis during local heating in patients with peripheral arterial disease // *Microcirculation*. – 2016. – Vol. 23. – № 6. – P. 406–415.

**ENDOTHELIAL FUNCTION IN METABOLIC SYNDROME AND ITS COMPLICATIONS:
THE RELATIONSHIP OF FUNCTIONAL AND STRUCTURAL CHANGES
IN THE CARDIOVASCULAR SYSTEM AND MECHANISMS
OF VASCULAR TONE REGULATION**

E.N. Smirnova¹, E.A. Loran¹, I.A. Mizeva², S.Yu. Podtaev³

¹*Academician Ye.A. Vagner Perm State Medical University*

²*Institute of Continuous Media Mechanics UB RAS*

³*Research and Production Enterprise «Control Systems»*

For citation:

Smirnova E.N., Loran E.A., Mizeva I.A., Podtaev S.Yu. Endothelial function in metabolic syndrome and its complications: the relationship of functional and structural changes in the cardiovascular system and mechanisms of vascular tone regulation // *Perm Federal Research Center Journal*. – 2021. – № 3. – P. 6–12. <https://doi.org/10.7242/2658-705X/2021.3.1>

Endothelial dysfunction is a systemic pathological disorder characterized by weakening of endothelium-dependent vasodilation and vascular remodeling, which is an early manifestation of pathological processes in the cardiovascular system. Vascular endothelial abnormalities in a clinical setting can be diagnosed by biochemical and functional markers. However, there is still no unified optimal method for diagnosing endothelial dysfunction.

The aim of the project was to evaluate endothelial dysfunction in patients with metabolic syndrome and to improve the diagnosis and monitoring of treatment effectiveness. Endothelial dysfunction was studied using the method of wavelet analysis of skin temperature fluctuations, and a thermal test was used to assess the properties dynamic state of the endothelium. The obtained data were compared with endothelial dysfunction biochemical markers at baseline and in dynamics after the therapy. The study showed that the wavelet analysis of skin temperature fluctuations technique can be used for diagnosing the endothelial dysfunction. This technique is simple, convenient, reproducible, it has been confirmed by laboratory determination of endothelial dysfunction markers.

Keywords: metabolic syndrome, wavelet analyses, endothelial dysfunction, skin temperature oscillations, tuberculosis.

Сведения об авторах

Смирнова Елена Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедры эндокринологии и клинической фармакологии, Пермский государственный медицинский университет им. академика Е.А. Вагнера (ПГМУ), 614990, г. Пермь, ул. Петропавловская, 26; e-mail: elenasm2001@mail.ru

Лоран Евгения Александровна, кандидат медицинских наук, доцент кафедры эндокринологии и клинической фармакологии, ПГМУ; e-mail: jenushok@mail.ru

Мизева Ирина Андреевна, кандидат физико-математических наук, научный сотрудник лаборатории физической гидродинамики, Институт механики сплошных сред УрО РАН («ИМСС УрО РАН»), 614013, г. Пермь, ул. Академика Королева, 1; e-mail: mizeva@icmm.ru

Подтаев Сергей Юрьевич, кандидат физико-математических наук, директор по НИОКР, Научно-производственное предприятие «Системы контроля», 614031, г. Пермь, ул. Докучаева, 31Б; e-mail: spt802@gmail.com

Материал поступил в редакцию 31.03.2021 г.