

ВЛИЯНИЕ РИТУКСИМАБА НА ПОКАЗАТЕЛИ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА И УПРУГО-ЭЛАСТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА АРТЕРИАЛЬНОГО РУСЛА У БОЛЬНЫХ РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ

Мещерина Н.С., Князева Л.А., Горайнов И.И.

ГБОУ ВПО «Курский государственный медицинский университет Минздрава России», Курск, Россия (305041, г. Курск, ул. К. Маркса, 3), e-mail: kafedra_n1@bk.ru

В данной статье представлены результаты исследования показателей цитокинового статуса в сыворотке крови и параметров состояния сосудистой стенки и их динамика на фоне терапии ритуксимабом у 35 пациентов с развернутой стадией АЦП-положительного ревматоидного артрита. Установлено достоверное повышение сывороточной концентрации провоспалительных цитокинов (ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-17) у пациентов с развернутой стадией РА по сравнению с группой контроля. Установлено достоверное снижение у всех обследованных больных РА в сравнении с контролем времени распространения пульсовой волны, увеличение индексов ригидности и аугментации, что свидетельствует о снижении эластичности сосудистой стенки. Определение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ) показало её увеличение на $14,2 \pm 1,2\%$ ($p < 0,05$), что свидетельствует об увеличении жесткости артериального русла у обследованных больных РА. Проведение многофакторного корреляционного анализа показало, что у больных развернутым РА имеет место достоверная обратная корреляционная связь между временем распространения пульсовой волны, сывороточной концентрацией ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ФНО- α , и прямая – между провоспалительной цитокинемией, скоростью нарастания пульсовой волны, и индексом аугментации. Терапия ритуксимабом у больных РА сопровождается достоверным уменьшением содержания в сыворотке крови ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-8, ИЛ-17, снижением жесткости и повышением эластичности сосудистой стенки (снижением скорости пульсовой волны, индекса аугментации и ригидности).

Ключевые слова: провоспалительные цитокины, ритуксимаб, ревматоидный артрит, эластичность сосудистой стенки.

IMPACT OF RITUXIMAB ON CYTOKINE STATUS PARAMETERS AND RIGID-ELASTIC PROPERTIES OF THE ARTERIAL VASCULATURE IN PATIENTS WITH RHEUMATOID ARTHRITIS

Mesharina N.S., Knyazeva L.A., Goryainov I.I.

GBOU VPO "Kursk State Medical University, Ministry of Health and Social Development of Russia", Kursk, Russia (305041, Kursk, K. Marx Street, 3), e-mail: kafedra_n1@bk.ru

This article contains the results of research of blood serum cytokine status parameters, parameters of the vessel wall rigidity and their changes against the background of treatment with rituximab in 35 patients with intermediate stage of ACCP-positive rheumatoid arthritis. Significant increase in serum levels of proinflammatory cytokines (TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8 and IL-17) in patients with intermediate stage of RA, compared to the control group. Significant decrease in pulse wave transmission time, increase of rigidity and augmentation indices was determined in all researched patients with RA compared to the control group, which proves the decrease of the vessel wall elasticity. The determination of pulse wave transmission time (PWTT) showed its increase by $14,2 \pm 1,2\%$ ($p < 0,05$), which proves the increase of arterial vasculature rigidity in researched patients with RA. The multiple correlation analyses showed, that patients with intermediate RA had significant reverse correlation relationships between the pulse wave transmission time, serum levels of IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17, TNF- α , and direct ones between proinflammatory cytokinemia, pulse wave velocity increase and augmentation index. Treatment with rituximab in patients with RA is accompanied by significant decrease in serum levels of IL-1 β , IL-6, TNF- α , IL-8, IL-17, decrease of vessel wall rigidity and increase of vessel wall elasticity (decrease of pulse wave velocity, augmentation and rigidity indices).

Key words: proinflammatory cytokines, rituximab, rheumatoid arthritis, vessel wall elasticity.

Ревматоидный артрит (РА) представляет собой хроническое аутоиммунное заболевание, характеризующееся воспалительно-деструктивным поражением суставов и

внесуставными проявлениями с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем и относится к числу наиболее распространенных и тяжелых хронических заболеваний суставов и у большинства пациентов приводит к быстрой потере временной и стойкой трудоспособности, сокращению продолжительности жизни. Кроме того, РА ассоциируется с развитием сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) и ранней кардиоваскулярной летальностью, которая, по данным крупных когортных исследований, составляет от 15 до 50% [10]. Развитие атеросклероза и увеличение риска преждевременной смерти при РА связывают с внесуставными проявлениями, прогрессирующим течением болезни, активностью воспалительного процесса и серопозитивностью по РФ. Однако в большинстве случаев сердечно-сосудистые осложнения развиваются у больных РА с низким или умеренным риском согласно традиционным факторам риска, поэтому актуален вопрос поиска новых предикторов их возникновения [3].

Известно, что в процессе формирования атеросклеротической бляшки, особенно на ранних этапах, большую роль играют миграция иммунокомпетентных клеток в субинтимальное пространство и выработка провоспалительных цитокинов. При типичном атеросклеротическом поражении коронарных артерий лейкоцитарный клеточный инфильтрат сосудистой стенки представлен преимущественно Т-лимфоцитами. Однако, по некоторым данным, у пациентов с РА инфильтрат может содержать преимущественно В-клетки. Поэтому подавление В-клеточных реакций в стенке артерий у пациентов с РА может стать одной из мишеней предотвращения развития эндотелиальной дисфункции и атеросклероза, а следовательно, снижения кардиоваскулярного риска [6]. Ритуксимаб (РТМ) представляет собой генно-инженерные химерные высокоаффинные моноклональные антитела к поверхностным рецепторам CD20-лимфоцитов (В-лимфоцитов). Полагают, что действие РТМ заключается в удалении В-лимфоцитов за счет комбинации нескольких механизмов – комплементзависимая клеточная цитотоксичность, антителозависимая клеточная цитотоксичность и индукция апоптоза В-клеток [9]. К настоящему времени в единичных работах изучено влияние ритуксимаба на систему транспорта холестерина крови и выраженность атеросклеротического поражения сосудов у больных РА [1]. Однако до настоящего времени нет четких представлений о действии генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП) на сердечно-сосудистую систему ввиду противоречивости данных и недостаточной изученности механизмов развития и прогрессирования сердечно-сосудистых заболеваний при РА [4; 8; 9].

Поэтому безусловный научно-практический интерес представляет дальнейшее изучение взаимосвязи показателей иммунного статуса и артериальной ригидности и их динамики на фоне терапии ритуксимабом, что может не только иметь большое практическое

значение для выделения групп высокого риска сердечно-сосудистой патологии у больных РА, но и позволит персонализировать терапию, снизить частоту возникновения сердечно-сосудистых осложнений и улучшить качество жизни и прогноз у данной категории больных.

Целью настоящего исследования явилось изучение связи между уровнем провоспалительных цитокинов и жесткостью сосудистой стенки у больных РА и их динамики на фоне терапии ритуксимабом.

Материалы и методы

Под наблюдением находилось 35 пациентов с развернутой стадией ревматоидного артрита умеренной и высокой активности заболевания; длительность РА не превышала 2 лет. Средний возраст больных составил $32,6 \pm 8,5$ года. Критериями включения пациентов в исследование явились: наличие РА 2–3 степени активности, АЦЦП-положительный вариант заболевания, наличие показаний и отсутствие противопоказаний к применению ритуксимаба, наличие информированного согласия пациента о включении в исследование. Критериями исключения пациентов из исследования явились: РА 1 степени активности, АЦЦП-отрицательный вариант заболевания, инфекционные процессы любой локализации. Диагноз ревматоидного артрита устанавливался в соответствии с критериями ACR/EULAR, 1987/2010. Общая активность РА и функциональный класс (ФК) определялись согласно классификации РА, принятой на пленуме Ассоциации ревматологов России в 2007 году. Количественная оценка активности РА проводилась с использованием индекса DAS 28 (DiseaseActivityScore), рекомендованного EULAR [5]. Для оценки эффективности терапии использовались критерии EULAR, основанные на динамике индекса DAS 28.

Содержание в сыворотке крови ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 определяли методом иммуноферментного анализа с использованием тест систем (НПО «Протеиновый контур», г. Санкт-Петербург), ИЛ-17 – методом сэндвич-варианта твердофазного иммуноферментного анализа с использованием реактивов фирмы R&D Diagnostics Inc (США), ТФР- β 1 определяли иммуноферментным методом (Amersham Pharmacia Biotech).

Исследование параметров состояния сосудистой стенки оценивали с помощью суточного монитора АД компании «Петр Телегин» (г. Нижний Новгород) и программного обеспечения BPLab®. Определялись следующие параметры: PTT – время распространения пульсовой волны (мс); ASI – индекс ригидности стенки артерий; AIx – индекс аугментации (%); SAI – систолический индекс площади (%); СРПВ (см/с) – скорость распространения

пульсовой волны (вычислялась по формуле
$$СРПВ = \frac{l_{Ao} + l_{cp} (ASc + AA + 1/3 AB)}{PTT}$$
; где l_{Ao} – расстояние между устьем аорты и подключичной артерии, измеренное сонографически; $l_{cp}(ASc+AA+1/3 AB)$ сумма длин подключичной подмышечной и 1/3 плечевой.

Для сравнительной оценки параметров цитокинового статуса и жесткости сосудистой стенки в исследование были включены 20 практически здоровых лиц в возрасте $42,5 \pm 6,4$ лет, составивших контрольную группу.

Оценка цитокинового статуса и параметры жесткости сосудистой стенки определялись до начала терапии и спустя 24 недели после лечения ритуксимабом.

До лечения ритуксимабом базисная противовоспалительная терапия больных включала метотрексат $11,8 \pm 8,2$ мг/неделю.

Ритуксимаб вводили в/венно капельно по 1000 мг/сутки в соответствии с рекомендуемой схемой: дважды с интервалом 2 недели.

Биохимические и функциональные методы исследования проводились по общепринятым методикам, что позволило оценить функцию различных органов, выявить сопутствующие заболевания.

Статистическая обработка цифровых данных произведена с применением стандартного пакета прикладных программ Microsoft Excel и STATISTICA 6.0 for Windows. Статистический анализ количественных переменных основывался на различии средних арифметических совокупностей. В случае двух несвязанных выборок использовался t-критерий Стьюдента с отдельной оценкой дисперсии для независимых групп. Для оценки зависимости между количественными параметрами рассчитывались коэффициенты линейной корреляции Пирсона, а в случае порядковых переменных вычислялся коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для оценки достоверности изменений показателей на фоне лечения применялись критерии Стьюдента и Уилкоксона.

Результаты и обсуждение

Большое значение в развитии РА придается системе цитокинов, образующей регуляторную сеть иммунного ответа. Провоспалительные цитокины, синтезируясь в избыточном количестве клетками синовиальной мембраны, оказывают разнообразное патологическое действие на компоненты сустава. Кроме того, цитокины участвуют в регуляции клеточного цикла, дифференцировке и апоптозе, в процессах хемотаксиса и ангиогенеза. Полагают, что эти вещества играют важную роль в реализации процессов регуляции тонуса сосудов, дисфункции эндотелия, модуляции функций сосудистой стенки [2; 3]. Многие из них (ИЛ-17, ИЛ-6, ФНО- α и т.д.), с одной стороны, являются предикторами кардиоваскулярных катастроф в популяции, а с другой – являются участниками хронического аутоиммунного процесса при РА [7]. Поэтому представляло интерес определение содержания ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17 в сыворотке крови больных РА.

Результаты исследования показали достоверное повышение концентрации ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8 и ИЛ-17 у пациентов с развернутой стадией РА по сравнению с группой контроля (табл. 1).

Таблица 1 – Динамика содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови больных развернутым РА на фоне терапии ритуксимабом

Показатели (пкг/мл)	Контроль (n=20)	До лечения (n=35)	После терапии ритуксимабом (n=35)
ФНО- α	32,4 \pm 3,6	158,4 \pm 9,1* ¹	49,8 \pm 5,7* ¹⁻²
ИЛ-1 β	35,4 \pm 4,1	134,7 \pm 12,3* ¹	46,4 \pm 6,9* ¹⁻²
ИЛ-6	15,8 \pm 3,9	149,5 \pm 9,1* ¹	19,6 \pm 4,4* ¹⁻²
ИЛ-8	8,8 \pm 2,4	62,4 \pm 24,2* ¹	19,4 \pm 3,5* ¹⁻²
ИЛ-17	7,8 \pm 1,2	31,4 \pm 1,8* ¹	16,8 \pm 2,8* ¹⁻²

Звездочкой (*) отмечены достоверные отличия средних арифметических ($p < 0,05$), цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы эти различия достоверны.

Содержание в сыворотке крови больных РА ФНО- α в 3,1 \pm 0,6 раза ($p < 0,05$); ИЛ-1 β – 4,3 \pm 0,7 раза ($p < 0,05$); ИЛ-6 в 9,6 \pm 0,9 раза ($p < 0,05$); ИЛ-8 в 8,1 \pm 0,6 раза ($p < 0,05$); ИЛ-17 в 4,6 \pm 1,1 раза ($p < 0,05$) превышало контрольный уровень.

Оценка упруго-эластических свойств сосудистой стенки показала достоверное снижение у всех обследованных больных РА в сравнении с контролем времени распространения пульсовой волны (РТТ) – на 28,1 \pm 1,6%; увеличение индекса ригидности (ASI) – на 24,3 \pm 2,8 % ($p < 0,05$), индекса аугментации (AIx) – на 64,8 \pm 5,8% ($p < 0,05$), SAI – на 21,4 \pm 1,1% ($p < 0,05$), что свидетельствует о снижении эластичности сосудистой стенки (табл. 2).

Таблица 2 – Динамика показателей жесткости сосудистой стенки у больных РА на фоне лечения ритуксимабом

Параметры	Контроль (n=20)	До лечения (n=35)	После терапии ритуксимабом (n=35)
СРПВ (см/с)	117,8 \pm 14,5	148,4 \pm 6,8* ¹	132,3 \pm 6,4* ^{1,2}
РТТ (мс)	164,5 \pm 2,4	122,4 \pm 11,4* ¹	136,1 \pm 9,1* ^{1,2}
ASI	37,3 \pm 5,1	49,6 \pm 3,1* ¹	42,5 \pm 4,8* ^{1,2}
AIx (%)	-30,9 \pm 4,2	-10,7 \pm 1,1* ¹	-18,0 \pm 1,6* ^{1,2}
SAI (%)	54,8 \pm 2,3	66,3 \pm 2,4* ¹	60,4 \pm 1,6* ^{1,2}

Звездочкой (*) отмечены достоверные отличия средних арифметических ($p < 0,05$), цифры рядом со звездочкой – по отношению к показателям какой группы эти различия достоверны.

Определение скорости распространения пульсовой волны (СРПВ), характеризующей жесткость сосудистого русла и рассматриваемой в качестве интегрального показателя

сердечно-сосудистого риска, показало её увеличение на $14,2 \pm 1,2\%$ ($p < 0,05$), что свидетельствует об увеличении жесткости артериального русла у обследованных больных РА.

Проведение многофакторного корреляционного анализа установило наличие достоверных прямых корреляционных связей между концентрацией ИЛ-1 β и АІх ($r=0,46$, $p < 0,05$); ИЛ-6 и АІх ($r=0,48$, $p < 0,05$); ФНО- α и АІх ($r=0,51$, $p < 0,05$), обратные корреляционные зависимости определены между уровнем в сыворотке крови ИЛ-8 и РТТ ($r=0,57$, $p < 0,05$), ИЛ-17 и СРПВ ($r=0,64$, $p < 0,05$), что позволяет рассматривать гиперэкспрессию провоспалительных цитокинов в качестве одного из механизмов прогрессирования жесткости и снижения эластичности артериального русла при РА. Следует отметить, что такие цитокины, как ИЛ-17, ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-8, являются маркерами хронического воспаления сосудистой стенки, их оценка позволяет выявить индивидуумов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений [3].

Известно, что ФНО- α играет значительную роль в координации воспалительного ответа и цитокинового каскада. Данный цитокин активирует систему свертывания крови, усиливает тромбогенную и вазоконстрикторную активность эндотелия, снижает синтез NO, активирует РААС и потенцирует образование ЭТ-1 клетками эндотелия. ФНО- α является сильнейшим стимулом для продукции ИЛ-1 β , являющегося главным медиатором развития как местной воспалительной реакции в сосудистой стенке, так и острофазового ответа на уровне организма [2].

ИЛ-1 β синтезируется макрофагами и моноцитами, а также клетками сосудистого эндотелия. ИЛ-1 β проявляет широкий спектр локальных и системных эффектов, к которым относятся: активация Т- и В-лимфоцитов, индукция синтеза молекул адгезии и ИЛ-8 [3]. Поэтому повышение ИЛ-1 β является неотъемлемым механизмом прогрессирования эндотелиальной дисфункции.

Среди множества эффектов ИЛ-6 следует отметить его роль в системном воспалении как основного медиатора острой фазы, стимулирующего выработку в гепатоцитах вторичных участников воспаления – белков острой фазы: С-реактивного белка (СРБ), амилоида А, апополипротеина- α , фибриногена, компонентов комплимента. Важное свойство ИЛ-6 – повышение прокоагулянтной активности крови. Уровень ИЛ-6 отражает активность воспалительного процесса в системном кровотоке и является прогностическим критерием сердечно-сосудистых осложнений [2].

В свою очередь ИЛ-17, продуцируемый Т-клетками (CD4+), проявляет выраженную провоспалительную активность, способен индуцировать синтез различных медиаторов воспаления, включая ФНО- α , ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8, тем самым способствуя развитию

аутоиммунных патологических реакций, в том числе индукции воспаления при ревматоидном артрите. Выявлена способность ИЛ-17 активировать экспрессию ИЛ-1 и ИЛ-6, обладающих деструктивным потенциалом в воспалительном процессе, а также экспрессию металлопротеиназ (ММП-9), приводящих к тканевому ремоделированию и выбросу продукции деградации коллагена II типа. Обнаружена и роль ИЛ-17 в регуляции функции хондроцитов и синовиоцитов, стимуляции гранулопоэза [2].

Указанные механизмы потенцируют активность иммунного воспаления стенок артерий, что способствует увеличению жесткости сосудистого русла у больных ревматоидным артритом.

Оценка результатов лечения показала, что у всех обследованных больных на фоне применения ритуксимаба была достигнута положительная клиническая динамика, характеризовавшаяся наличием «хорошего ответа» на лечение ($DAS28 < 3,2$) у 80% (28 человек); ремиссия ($DAS28 < 2,6$) была определена у 5 больных (14,28 %), умеренная активность заболевания ($3,2 > DAS28 < 5,1$) сохранялась всего у 2 (5,72 %) больных.

Исследование лабораторных показателей после проведенной терапии ритуксимабом установило достоверное снижение уровня провоспалительных цитокинов: концентрация ФНО- α уменьшилась в $3,3 \pm 1,1$ раза, ИЛ-1 β – в $2,6 \pm 0,6$ раза, ИЛ-6 – в $7,4 \pm 1,6$ раза, ИЛ-17 – в $2,2 \pm 0,6$ раза.

Изучение параметров жесткости сосудистой стенки после терапии ритуксимабом выявило достоверное увеличение времени распространения пульсовой волны на $15,4 \pm 3,1\%$ ($p < 0,05$). Также достигнуто значимое увеличение на $48,1 \pm 3,4\%$ ($p < 0,05$) индекса аугментации (AIx) и индекса ригидности (ASI) – на $9,7 \pm 1,4\%$ ($p < 0,05$), определяющих эластичность сосудистой стенки.

У больных РА после терапии ритуксимабом установлено достоверное снижение СРПВ на $11,8 \pm 1,1\%$ ($p < 0,05$). Следует отметить, что СРПВ является мощным предиктором сердечно-сосудистой смертности у пациентов не только с кардиальной патологией, но и при РА [10]. СРПВ напрямую зависит от артериальной растяжимости и жесткости: чем больше ригидность сосудистой стенки и меньше ее растяжимость, тем больше СРПВ, и соответственно меньше РТТ. В нашем исследовании у больных развернутой стадией АЦЦП-положительного варианта РА под влиянием терапии ритуксимабом наряду с высокой клинической эффективностью достигнуто уменьшение уровня цитокинов провоспалительного действия, что сопровождалось снижением жесткости и увеличением эластичности артериального русла и потенциально связано с уменьшением риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Выводы

1. У больных развернутым РА имеет место достоверная обратная корреляционная связь между временем распространения пульсовой волны, увеличением сывороточной концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-17, ФНО- α , и прямая – между провоспалительной цитокинемией, скоростью нарастания пульсовой волны и индексом аугментации.

2. Терапия ритуксимабом у больных РА сопровождается достоверным уменьшением содержания в сыворотке крови ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-8, ИЛ-17, снижением жесткости и повышением эластичности сосудистой стенки (снижением скорости пульсовой волны, индекса аугментации и ригидности), напрямую коррелирующим с провоспалительной активностью препарата.

Список литературы

1. Влияние ритуксимаба на систему транспорта холестерина крови у больных ревматоидным артритом / Т.В. Попкова, Д.С. Новикова, О.Г. Линева и др. // Науч.-практ. ревматология. – 2010. – № 4. – С. 26-31.
2. Кетлинский С.А. Цитокины. – СПб. : Фолиант, 2008. – 550 с.
3. Насонов Е.Л. Иммунологические маркеры атеросклероза // Антифосфолипидный синдром. – М. : Литера, 2004. – 298 с.
4. Насонов Е.Л. Применение ритуксимаба при ревматоидном артрите / Е.Л. Насонов, Е.Н. Александрова // Науч.-практ. ревматология. – 2009. – № 1. – С. 3-22.
5. Ревматология: национальное руководство / под ред. Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 852 с.
6. Aubry M.C., Riehle D.L., Edwards W.D. et al. B-Lymphocytes in plaque and adventitia of coronary arteries in two patients with rheumatoid arthritis and coronary atherosclerosis: preliminary observations // *Cardiovasc. Pathol.* – 2004. – 13(4):233-6.
7. Borutaite V. Reversible inhibition of cellular respiration by nitric oxide in vascular inflammation / V. Borutaite, A. Matthias, H. Harris // *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* – 2001. – Vol. 281. – № 6. – P. 2256-2260.
8. Furst D.E., Keystone E.C., Fleischmann R. et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2010 // *Ann Rheum Dis.* – 2010. – 69 (Suppl II): i2-i29.
9. Kerekes G., Soltesz P., Der H. Effects of rituximab treatment on endothelial dysfunction, carotid atherosclerosis, and lipid profile in rheumatoid arthritis // *Clin. Rheumatol.* – 2009. – 28: 705-10.

10. Maki-Petaja K.M., Hall F.C., Booth A.D. et al. Rheumatoid arthritis is associated with increased aortic pulse wave velocity, which is reduced by anti-tumor necrosis factor-alpha therapy // Circulation. – 2006. – 114:1185-92.

Рецензенты:

Снимщикова И.А., д.м.н., профессор, зав. кафедрой иммунологии и специализированных клинических дисциплин медицинского института ГОУ ВПО «Орловский государственный университет», г. Орел.

Якунченко Т.И., д.м.н., профессор, зав. кафедрой пропедевтики внутренних болезней Белгородского государственного университета, г. Белгород.