

## РАЗВИТИЕ РАННИХ ПРИЗНАКОВ ДИСФУНКЦИИ МИОКАРДА У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМ ЛИМФОБЛАСТНЫМ ЛЕЙКОЗОМ

Теплякова Е. Д.<sup>1</sup>, Сависько А. А.<sup>1</sup>, Шестопапов А. В.<sup>1</sup>, Тарасова Н. Е.<sup>1</sup>, Асланян К. С.<sup>1,2</sup>, Тарасова Е. А.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГОБУ ВПО «Ростовский Государственный медицинский университет Минздравсоцразвития России», Ростов-на-Дону, Россия (344022, Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29), e-mail:elenatepl@rambler.ru

<sup>2</sup>ГБУ Ростовской области «Областная детская больница», Ростов-на-Дону, Россия (344015, Ростов-на-Дону, 339-й Стрелковой дивизии, 14)

Одним из побочных действий полихимиотерапии является развитие прогрессирующей дисфункции миокарда. Сердечно-сосудистые осложнения возникают на разных этапах проведения терапии и в тяжелых случаях могут приводить к прогрессирующей дисфункции миокарда и сердечной недостаточности. В настоящее время биологические маркеры широко используются в кардиологии для диагностики повреждения структуры и функции миокарда, а также для оценки прогноза заболевания и развития осложнений. С помощью определения уровня предшественников натрийуретических пептидов у детей с острым лимфобластным лейкозом на разных этапах полихимиотерапии возможно выявить ранние изменения в миокарде. Повышение предсердного натрийуретического пептида является маркером повреждения миокарда в период манифестации заболевания, а мозгового натрийуретического пептида на всех этапах проводимой терапии. Тесные корреляционные связи между концентрацией натрийуретических пептидов и показателями диастолической функции миокарда свидетельствуют об изменении релаксационных свойств миокарда после проведения полихимиотерапии.

Ключевые слова: дети, острый лимфобластный лейкоз, диастолическая дисфункция, предсердный и мозговой натрийуретические пептиды.

## THE DEVELOPMENT OF EARLY SYMPTOMS OF MYOCARDIAL DYSFUNCTION IN CHILDREN WITH ACUTE LYMPHOBLASTIC LEUKEMIA

Tepljakova E. D.<sup>1</sup>, Savisko A. A.<sup>1</sup>, Shestopalov A.V.<sup>1</sup>, Tarasova N. E.<sup>1</sup>, Aslanyan K.S.<sup>1,2</sup>, Tarasova E. A.<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia (344022 Russia, Rostov-on-Don, Nahichevansky Street 29),elenatepl@rambler.ru

<sup>2</sup>Regional Children's Hospital, Rostov-on-Don, Russia.(344015, Russia, Rostov-on-Don, 339 Strelkovayadivisia, 14)

One of the side effects of polychemotherapy is the development of progressive myocardial dysfunction. The cardiovascular complications occur at different stages of therapy and in difficult cases can lead to the development of the progressive myocardial dysfunction and heart failure. Nowadays biological markers are widely used in cardiology for the diagnostics of myocardial injury and its function, and also for the evaluation of the prognosis of the disease and its complications. It is possible to reveal the early changes in the myocardium by determining the level of the precursors of the natriuretic peptides among children with acute lymphoblastic leucemia at various stages of polychemotherapy. The increased level of atrial natriuretic peptide is a marker of myocardial damage during the manifestation of the disease, and of brain natriuretic peptide at all stages of therapy. The close correlation between the concentration of natriuretic peptides and the indices of myocardial diastolic function indicate a change in the relaxation characteristics of the myocardium after polychemotherapy.

Keywords: children, acute lymphoblastic leucemia, diastolic dysfunction, atrial and brain natriuretic peptides.

### Введение

Доказано [5], что кардиальные натрийуретические пептидные гормоны (НУП) принимают участие во многих патологических процессах, в том числе связанных с развитием заболеваний сердечно-сосудистой системы. Предсердный натрийуретический пептид (ANP) – гормон белковой природы, который синтезируется миоцитами предсердия и секретируется в ответ на растяжение предсердий [2], а мозговой натрийуретический пептид

(BNP) – это нейрогормон, синтезируемый в миокарде желудочков и выделяемый в кровоток в ответ на дилатацию желудочков сердца и повышенную нагрузку давлением [6,7]. Повышение концентрации их предшественников proANP и NT-proBNP в плазме периферической крови является одним из наиболее постоянных и ранних признаков формирования сердечной недостаточности. Нарушение диастолической функции миокарда левого желудочка, связанное, в первую очередь, со снижением диастолического расслабления и растяжимости мышечных волокон является относительно ранним функциональным нарушением. По мнению исследователей [1,4], наиболее эффективным методом для выявления ранних повреждений миокарда является оценка диастолической функции ЛЖ.

**Целью** настоящей работы явилось выявление маркеров ранних кардиальных осложнений у детей с ОЛЛ на разных этапах полихимиотерапии.

**Материалы и методы.** Обследовано 75 больных, 44 мальчика и 31 девочка с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), находившихся на лечении в детском отделении клиники ГБОУ ВПО Ростовского государственного медицинского университета и в отделении онкологии и гематологии с химиотерапией ГБУ Ростовской области Областная детская больница. Средний возраст пациентов составил  $6,74 \pm 0,49$  лет. Медиана возраста больных составила 6,0 лет. Всем детям с ОЛЛ было проведено лечение по стандартной и промежуточной группам риска протокола ALL-MB-2008. Исследование показателей проводилось трехкратно, в связи с чем обследуемые были разделены на три группы. Группу 1a составили 75 пациентов с острым лимфобластным лейкозом до начала полихимиотерапии, в группу 1b вошло 67 больных после проведения индукции ремиссии, группа 1d была сформирована из 62 ребенка, интенсивный курс полихимиотерапии которым был завершен. В контрольную группу вошел 81 пациент 1 и 2 групп здоровья, сопоставимых с больными ОЛЛ по возрасту, полу. Всем детям была выполнена комплексная трансторакальная ДЭХОКТ с использованием сканера Aspen (Siemens-Acuson) с помощью кардиальных датчиков, имеющего программу для проведения тканевой доплерографии. Глобальную сократительную способность левого желудочка также оценивали с помощью ударного объема (УО), фракции выброса и фракции сокращения ЛЖ. Диастолическую функцию – с помощью времени изоволюмического расслабления ЛЖ (IVRT, мс), времени замедления пика раннего диастолического наполнения ЛЖ (Dt, мс), индекса жесткости миокарда (ИЖМ), отношения пиковой скорости раннего диастолического наполнения ЛЖ к пиковой скорости позднего диастолического наполнения ЛЖ – E/A и разработанного нами нового временного показателя  $V_{(E-Ea)}$  [3]. Определение содержания pro-ANP и NT-proBNP в сыворотке крови проводилось иммуноферментным методом с помощью тест-систем «BIOMEDICA» (США) и

«Вектор-Бест» (Россия). Математическая обработка данных проведена с использованием пакетов прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, USA). Все величины представлены как средние величины  $\pm$  ошибки средней арифметической ( $M \pm m$ ). Достоверность различия сравниваемых показателей определяли методами непараметрической статистики. Достоверными полученные данные считали в случае  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Средние значения показателей, отражающих систолическую и диастолическую функции миокарда, представлены в табл.1. Причем показатели, характеризующие систолическую функцию миокарда, у обследуемых детей достоверно не отличались. У детей с ОЛЛ на разных этапах ПХТ показатель E/A в 100 % случаев был выше 1, то есть соответствовал нормальным значениям. Однако у всех детей с ОЛЛ данный показатель был достоверно ниже ( $p < 0,05$ ), чем у детей контрольной группы.

**Таблица 1**

#### Средние значения ( $M \pm m$ ) фракции выброса и фракции укорочения у детей с острым лимфобластным лейкозом на этапах полихимиотерапии

| Показатель               | Контрольная группа, N=81 | Группа 1 а, N=75  | Группа 1б, N=67   | Группа 1 в, N=62   |
|--------------------------|--------------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| Ударный объем, мл        | 38,10 $\pm$ 1,34         | 37,13 $\pm$ 1,95  | 35,95 $\pm$ 2,10  | 38,62 $\pm$ 2,16   |
| Фракция выброса, мл      | 65,15 $\pm$ 0,74         | 67,80 $\pm$ 0,92  | 66,83 $\pm$ 0,97  | 66,94 $\pm$ 0,59   |
| Фракция укорочения, %    | 37,06 $\pm$ 0,55         | 37,24 $\pm$ 0,66  | 35,89 $\pm$ 0,75  | 36,12 $\pm$ 0,64   |
| E/A                      | 1,76 $\pm$ 0,05          | 1,36 $\pm$ 0,03*  | 1,36 $\pm$ 0,03*  | 1,39 $\pm$ 0,04*   |
| Dt,мс                    | 102,09 $\pm$ 2,18        | 103,58 $\pm$ 1,61 | 105,90 $\pm$ 2,26 | 107,86 $\pm$ 1,87* |
| IVRT,мс                  | 67,28 $\pm$ 1,35         | 70,00 $\pm$ 1,43  | 70,66 $\pm$ 1,91  | 69,92 $\pm$ 1,58   |
| Индекс жесткости         | 0,50 $\pm$ 0,01          | 0,55 $\pm$ 0,03   | 0,58 $\pm$ 0,01*  | 0,62 $\pm$ 0,02*   |
| V <sub>(E-Ea)</sub> , мс | 18,72 $\pm$ 1,21         | 18,70 $\pm$ 2,10  | 27,80 $\pm$ 3,30* | 34,80 $\pm$ 4,20*  |

\*- данные являются достоверными по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ).

Данные о концентрации НУП в сыворотке крови обследуемых пациентов представлены в табл. 2.

**Таблица 2**

**Содержание proANP и NT-proBNP в сыворотке крови у детей контрольной группы и больных ОЛЛ на разных этапах полихимиотерапии (M±m)**

| Натрийуретические пептиды | Контрольная группа  | Группа 1а               | Группа 1б              | Группа 1в               |
|---------------------------|---------------------|-------------------------|------------------------|-------------------------|
| proANP, нмоль/л           | 0,56±0,07<br>(N=18) | 0,99±0,18*<br>(N=15)    | 0,78±0,18<br>(N=12)    | 0,71±0,09<br>(N=20)     |
| NT-proBNP, пг/мл          | 18±3,26 (N=34)      | 173,31±30,75*<br>(N=28) | 46,89±15,75*<br>(N=37) | 98,24±21,79**<br>(N=48) |

\* - данные являются достоверными по сравнению с контрольной группой (p<0,05);

\*\* - данные являются достоверными по сравнению с контрольной группой (p<0,001).

При анализе концентрации НУП в сыворотке крови обследуемых установлено, что содержание proANP в крови детей контрольной группы составляло 0,56±0,07 нмоль/л, при этом во всех группах обследуемых пациентов с ОЛЛ отмечалось повышение средних значений концентрации этого пептида в сыворотке крови. Однако только у пациентов первой группы эти различия были статистически значимыми (p<0,05). По-видимому, повышение pro-ANP является компенсаторным механизмом для преодоления последствий воздействия гипоксии на миокард. Тем не менее происходит его быстрое истощение, и в дальнейшем в процессе проведения терапии его повышение не наблюдается. В процесс повреждения сердечной мышцы вовлекаются другие механизмы, среди которых могут быть токсическое действие ПХТ, сопроводительной терапии, инфекционные процессы. При анализе данных, представленных в табл. 2, установлено, что у всех пациентов с ОЛЛ в процессе ПХТ концентрации NT-proBNP увеличивалась. В группе 1а, в период манифестации ОЛЛ было установлено повышение концентрации NT-proBNP в сыворотке крови обследуемых до 173,31±30,75 пг/мл, а в группе 1б было выявлено его умеренное снижение до 46,89±15,75 пг/мл. Однако в группе 1в вновь регистрировалось достоверное увеличение относительно группы контроля уровня NT-proBNP до 98,24±21,79 пг/мл (p<0,05). Далее нами был проведен корреляционный анализ между содержанием НУП в сыворотке крови пациентов с ОЛЛ на разных этапах ПХТ и показателями систолической и диастолической функций миокарда (табл. 3).

**Таблица 3**

**Корреляционные связи между концентрацией в сыворотке крови натрийуретических пептидов и показателями диастолической функции миокарда у детей с острым лимфобластным лейкозом**

| Показатели,<br>в<br>соответствую-<br>щие сроки | Группа<br>1а        | Группа<br>1б        | Группа<br>1в        |                     |                     |                     |
|------------------------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
|                                                | proANP              | NT-proBNP           | proANP              | NT-<br>proBNP       | proANP              | NT-proBNP           |
| УО                                             | r =-0,36,<br>p>0,05 | r =0,78,<br>p<0,05  | r =0,21,<br>p>0,05  | r =-0,51,<br>p<0,05 | r =0,45,<br>p>0,05  | r =-0,35,<br>p>0,05 |
| Фракция<br>выброса                             | r =0,69,<br>p<0,05  | r =0,52,<br>p<0,05  | r =0,04,<br>p>0,05  | r =0,22,<br>p>0,05  | r =-0,10,<br>p>0,05 | r =0,68,<br>p>0,05  |
| Фракция<br>укорочения                          | r =-0,24,<br>p>0,05 | r =0,65,<br>p<0,05  | r =-0,43,<br>p>0,05 | r =-0,36,<br>p>0,05 | r =0,24,<br>p>0,05  | r =0,17,<br>p<0,05  |
| Е/А                                            | r =0,83,<br>p<0,05  | r =-0,33,<br>p>0,05 | r =-0,05,<br>p>0,05 | r =0,76,<br>p<0,05  | r =0,98,<br>p<0,05  | r =0,55,<br>p<0,05  |
| Dt                                             | r =-0,34,<br>p>0,05 | r =0,7,<br>p<0,05   | r =0,88,<br>p<0,05  | r =0,10,<br>p>0,05  | r =0,9,<br>p<0,05   | r =0,9,<br>p<0,05   |
| IVRT                                           | r =-0,06,<br>p>0,05 | r =-0,04,<br>p>0,05 | r =-0,41,<br>p>0,05 | r =-0,47,<br>p>0,05 | r =0,92,<br>p<0,05  | r =0,32,<br>p>0,05  |
| Индекс<br>жесткости                            | r =0,14,<br>p>0,05  | r =0,54,<br>p<0,05  | r =0,61,<br>p>0,05  | r =0,29,<br>p>0,05  | r =0,74,<br>p<0,05  | r =0,9,<br>p<0,05   |
| В (Е-Еа)                                       | r =0,51,<br>p<0,05  | r =0,55,<br>p<0,05  | r =0,21,<br>p>0,05  | r =0,63,<br>p<0,05  | r =0,8,<br>p<0,05   | r =0,51,<br>p<0,05  |

При проведении корреляционного анализа установлено, что у детей группы 1а имеются сильные положительные корреляционные связи между уровнем proANP и индексом Е/А, а также умеренные прямые связи между уровнем proANP и ФВ и показателем, характеризующим ДФ миокарда – индексом  $V_{(E-Ea)}$ . В то же время NT-proBNP умеренно коррелирует с показателями систолической функции миокарда и имеет достоверные положительные корреляционные связи с показателями ДФ миокарда –Dt, индексом жесткости и показателем  $V_{(E-Ea)}$ . Следовательно, усиление сердечного выброса на фоне преобладающего гиперкинетического типа гемодинамики, повышения жесткости миокарда, увеличение содержания proANP и NT-proBNP в сыворотке крови у пациентов данной группы свидетельствует о возникновении поражения сердечной мышцы. У пациентов группы 1б достоверных корреляционных связей между показателями систолической функции миокарда и содержанием в сыворотке крови proANP не выявлено. Однако получены достоверные

умеренные отрицательные связи между УО и концентрацией NT-proBNP. При оценке корреляционных связей между показателями ДФ и НУП установлено, что между содержанием в крови proANP и показателем Dt имеется прямая достоверная связь, в то время как содержание NT-proBNP коррелирует с индексом  $V_{(E-Ea)}$  и показателем E/A. Следовательно, у детей в период проведения ПХТ после окончания индукционного периода возникают нарушения процессов метаболизма и релаксации миокарда ЛЖ, по-видимому, обусловленные токсическим воздействием на миокард ПХТ, проводимой сопроводительной терапией и возникающими инфекционными осложнениями. При проведении корреляционного анализа между рассматриваемыми показателями у детей группы 1в выявлены сильные достоверные положительные связи между параметрами характеризующими ДФ миокарда и proANP, а также достоверные сильные связи между показателем Dt, индексом жесткости и умеренные связи между показателями  $V_{(E-Ea)}$ , E/A и содержанием NT-proBNP. Следовательно, в этот период у детей с ОЛЛ вероятнее всего формировалось вялотекущее персистирующее поражение кардиомиоцитов, характеризующееся повышением жесткости миокарда и нарушением его релаксационных свойств. При этом индекс жесткости миокарда и показатель  $V_{(E-Ea)}$  являются наиболее чувствительным диагностическим критерием, отражающим процессы изменения ДФ миокарда у детей с ОЛЛ.

Анализ сопряженности концентрации НУП и показателями ДФ миокарда представлен в табл. 4. При проведении сопряженного анализа установлено, что повышение индекса жесткости у пациентов группы 1а было достоверно сопряжено с повышением содержания как proANP, так и NT-proBNP, поскольку  $\chi^2=4,55$  и  $\chi^2=19,05$  соответственно при  $p<0,05$ . Также выявлены достоверные умеренные сопряженные связи с повышением индекса жесткости, показателя  $V_{(E-Ea)}$  и увеличением концентрации NT-proBNP у пациентов группы 1в ( $\chi^2=4,89$ ).

**Таблица 4**

**Сопряжённый анализ показателей диастолической функции с содержанием натрийуретических пептидов у детей с острым лимфобластным лейкозом на этапах полихимиотерапии**

| Показатели<br>в соответствующие сроки | Группа 1а               |                            | Группа 1б               |                            | Группа 1в               |                            |
|---------------------------------------|-------------------------|----------------------------|-------------------------|----------------------------|-------------------------|----------------------------|
|                                       | proANP,<br>$\chi^2$ , p | NT-proBNP,<br>$\chi^2$ , p | proANP,<br>$\chi^2$ , p | NT-proBNP,<br>$\chi^2$ , p | proANP,<br>$\chi^2$ , p | NT-proBNP,<br>$\chi^2$ , p |
|                                       |                         |                            |                         |                            |                         |                            |

|                     |                |                  |               |                |                |                |
|---------------------|----------------|------------------|---------------|----------------|----------------|----------------|
| Индекс жесткости    | 4,5<br>p=0,043 | 19,05<br>p=0,012 | 0,18<br>p=0,6 | 0,46<br>p=0,04 | 0,21<br>p=0,72 | 4,89<br>p=0,03 |
| V <sub>(E-Ea)</sub> | 0,46<br>p=0,71 | 0,3<br>p=0,62    | 0,5<br>p=0,4  | 1,9<br>p=0,43  | 0,03<br>p=0,55 | 3,89<br>p=0,04 |

Таким образом, у пациентов с ОЛЛ наиболее значимыми диагностическими маркерами для выявления ранних признаков повреждения миокарда после окончания интенсивного курса ПХТ являются изменения индекса жесткости, доплерографического показателя V<sub>(E-Ea)</sub> и повышение NT-proBNP. Установлено, что у пациентов с ОЛЛ до начала химиотерапии систолическая и диастолическая функции миокарда не изменялись. Повышение содержания proANP и NT-proBNP в сыворотке крови у пациентов данной группы свидетельствует о возможном возникновении поражения сердечной мышцы, вызванном опухолевым процессом, возникающие на фоне гипоксии анемического синдрома. В процессе проведения ПХТ у детей с ОЛЛ регистрировались отсутствие изменений систолической функции миокарда, а также диастолической функции при определении ее общепринятыми методами. При этом показатель V<sub>(E-Ea)</sub>, характеризующий начальные проявления диастолической дисфункции, был достоверно больше, чем у детей контрольной группы. Уровень концентрации proANP не увеличивался, а концентрация NT-proBNP в сыворотке крови обследуемых пациентов уменьшалась по сравнению с уровнем у детей в период разгара клинических проявлений, но была достоверно выше, чем у детей контрольной группы. Следовательно, у пациентов после проведения ПХТ индукции ремиссии возрастала жесткость миокарда и развивались ранние Эхо-КГ признаки ДД. После окончания интенсивного курса ПХТ у большинства пациентов отсутствовали изменения систолической функции сердечной мышцы, однако регистрировались изменения диастолической функции в виде достоверного изменения индекса жесткости и показателя V<sub>(E-Ea)</sub>. При этом концентрация proANP соответствовала нормальным значениям и не превышала таковую у здоровых детей, в то время как концентрация NT-proBNP достоверно увеличивалась как по сравнению со здоровыми обследуемыми, так и детьми группы 1б. Таким образом, у большинства пациентов после проведения основного интенсивного курса ПХТ развивалось токсическое поражение миокарда, характеризующееся развитием сочетания ранних признаков Эхо-КГ ДД.

**Выводы.** В ходе исследований установлено, что pro-ANP является маркером повреждения миокарда у детей с ОЛЛ в период разгара клинических проявлений, когда основным патологическим фактором, вызывающим развитие сердечно-сосудистого осложнения,

является гемическая гипоксия, вследствие развития анемического синдрома. И, по-видимому, повышение pro-ANP в данном случае является компенсаторным механизмом для преодоления развития сердечных осложнений. Тем не менее, происходит его быстрое истощение и в дальнейшем в процессе проведения терапии его повышение не наблюдается. По-видимому, в процесс повреждения сердечной мышцы вовлекаются другие механизмы – такие как токсическое действие ПХТ, сопроводительной терапии и перегрузка железом. Имеющиеся тесные корреляционные связи данного НУП и показателей ДФ миокарда свидетельствуют об изменении релаксационных свойств миокарда после проведения ПХТ. Во всех группах обследуемых детей отмечалось повышение концентрации NT-proBNP в сыворотке крови, являющегося маркером застойной сердечной недостаточности, свидетельствующим о повышении преднагрузки на сердце, и, соответственно, возможным развитием ремоделирования миокарда, о чем свидетельствует развитие ранних Эхо-КГ признаков ДД.

#### Список литературы

1. Беленков Ю. Н., Мареев В. Ю., Агеев Ф. Т. Эндотелиальная дисфункция при сердечной недостаточности: возможности терапии ингибиторами ангиотензинпревращающего фермента // Кардиология. 2001. Т. 41. № 5. С. 100-104.
2. Елисеев О. М. Натрийуретические пептиды. Эволюция знаний. // Тер архив. – 2003. – Т. 75, № 9. С. 40–45.
3. Сависько А. А. Разработка новой доплерографической методики выявления минимальных проявлений диастолической дисфункции левого желудочка у детей с острым лимфобластным лейкозом на разных этапах полихимиотерапии // Кубанский научный медицинский вестник. – 2011. – № 2 (125). – С. 140-145.
4. Danzmann L. C., Bodanese L. C., Kohler I., Torres M. R. Left atrioventricular remodeling in the assessment of the left ventricle diastolic function in patients with heart failure: a review of the currently studied echocardiographic variables. *Cardiovasc Ultrasound*. 2008;6:56–69
5. Mair J. Role of Cardiac Natriuretic Peptide Testing in Heart Failure // *Clinical Chemistry*.- 2002. – Vol.48. – P. 977-978.
6. Moe G.W. B:type natriuretic peptide in heart failure // *Curr. Opin*9. Moe G.W. B:type natriuretic peptide in heart failure // *Curr. Opin. Cardiol*. – 2006. – V. 21. – P. 208-214.
7. Weber M., Hamm C. Role of B:type natriuretic peptide (BNP) and NT:proBNP in clinical routine // *Heart*. – 2006. – V. 92. – P. 843–849.

**Рецензенты:**

Лысенко Ирина Борисовна, д.м.н., профессор, заведующая отделением гематологии ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздравсоцразвития РФ, Ростов-на-Дону.

Галкина Галина Александровна, д.м.н., врач высшей категории, заведующая детским эндокринологическим отделением ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт акушерства и педиатрии» Минздравсоцразвития РФ, Ростов-на-Дону.