

Р.Р. Кильдиярова*¹, Д.Ф. Углова²

¹Государственное бюджетное образование высшего профессионального образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ

²Бюджетное учреждение здравоохранения «Республиканский клинико-диагностический центр» Министерства здравоохранения Удмуртской Республики, г. Ижевск

ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ КАК КОНСТИТУЦИОНАЛЬНАЯ ОСНОВА ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ СЕРДЦА У ЖЕНЩИН И ИХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Резюме

Связь между кардиологической патологией, ассоциированной с дисплазией соединительной ткани, у детей и таковой у их родителей требует новых подходов к их диагностике и профилактике.

Цель исследования — усовершенствование доклинической диагностики осложнений течения беременности у женщин с врожденными пороками сердца на фоне дисплазии соединительной ткани на основе комплексной оценки клинико-метаболических показателей и разработки мероприятий для профилактики дезадаптации новорожденных детей.

Материалы и методы исследования. У 50 беременных женщин, страдающих врожденными пороками сердца с наличием фенотипических признаков дисплазии соединительной ткани и без них, в течение всего гестационного периода проводился контроль изменений основных маркеров коллагена межклеточного матрикса соединительной ткани: свободного, пептидносвязанного и белоксвязанного гидроксипролина в сыворотке крови.

Результаты исследования. В сроке гестации до 16 недель концентрация фракций гидроксипролина у беременных с врожденными пороками сердца не отличается от концентрации здоровых беременных, при колебаниях от 1,62 до 5,6 мг/л. В 28–30 недель гестации у больных женщин при наличии дисплазии соединительной ткани возрастает уровень пептидносвязанного гидроксипролина в 1,2 раза, что характеризуется начальными признаками нарушений в системе мать-плацента-плод, а в 35–40 недель увеличивается концентрация свободного гидроксипролина, снижается коэффициент свободный/пептидносвязанный гидроксипролин, что может быть неблагоприятным прогностическим признаком для плода и новорожденного. Аналогичная тенденция изменений маркеров коллагена наблюдается у новорожденных детей с диагностированным врожденным дефектом межпредсердной перегородки, что также свидетельствует о замедлении метаболизма коллагена и снижении скорости биологического оборота этого белка.

Выводы. Биохимические маркеры могут быть использованы в качестве дополнительных критериев для доклинической диагностики кардиальной патологии плода и новорожденного, оценки прогнозирования их течения и проведения профилактических мероприятий, а дисплазию соединительной ткани можно рассматривать как конституциональную основу врожденных пороков сердца у женщин и их новорожденных детей.

Ключевые слова: новорожденные дети, беременные женщины, дисплазия соединительной ткани, врожденные пороки сердца, обмен коллагена, гидроксипролин.

Abstract

The relationship between the cardiac pathology associated with connective tissue dysplasia in children and that of their parents require new approaches to their diagnosis and prevention. The purpose of research is the improving preclinical diagnosis of complications of pregnancy in women with the congenital heart disease and connective tissue dysplasia based on a comprehensive evaluation of the clinical and metabolic parameters and development of measures for the prevention of desadaptation of newborn children. **Materials and methods.** According to the changes in the major markers of collagen of the extracellular matrix of connective tissue: a free, peptidnosvyazanny and beloksvyazanny hydroxyproline in the serum of 50 pregnant women, patients with congenital heart disease with the presence of phenotypic signs of connective tissue dysplasia, and without them, during the gestational period can monitor the metabolism of this protein. **Results of the study.** The gestational age of 16 weeks the concentration fractions of hydroxyproline in pregnant women with congenital heart disease is different from the concentration of healthy pregnant women, with fluctuations from 1,62 to 5,6 mg/l. At 28–30 weeks of gestation in female patients in the presence of connective tissue dysplasia a level of peptidnosvyazanny hydroxyproline increases by 1,2 times, which is characterized by initial signs of disturbances in the mother-placenta-fetus, but in 35–40 weeks the concentration of free hydroxyproline increases, ratio free / peptidnosvyazanny hydroxyproline reduces, which may be a poor prognostic sign for the fetus and newborn. A similar trend is observed changes in collagen markers in newborns diagnosed with the congenital atrial

*Контакты. E-mail: Kildiyarova@mail.ru. Телефон: (3412) 36-23-77

septal defect, which also indicates slowing metabolism of collagen and reduction in the speed of biological recycling of this protein. **Conclusions.** The biochemical markers may be used as additional criteria for preclinical diagnosis of cardiac pathology of the fetus and newborn, assessment and prediction of their current prevention measures, and dysplasia of the connective tissue can be seen as the constitutional basis for congenital heart disease in women and their newborn children.

Key words: *dysplasia of connecting tissue, cardiac pathology, collagen exchange, pregnant women, newborn children*

БСГО — белоксвязанный гидроксипролин, ВПС — врожденные пороки сердца, ДСТ — дисплазия соединительной ткани, ПН — плацентарная недостаточность, ПСГО — пептидосвязанный гидроксипролин, СГО — свободный гидроксипролин

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) [dis — нарушения, plasia — развитие, образование] — нарушение развития соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах, приводящее к расстройству гомеостаза в виде различных морфофункциональных нарушений висцеральных и локомоторных органов с прогрессивным течением, определяющее особенности ассоциированной патологии [4, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 13, 14]. «Вездесущность» соединительной ткани, составляющей строму всех органов и тканей, приводит к системности поражения, например, способствуя заболеваниям сердца и сосудов [3, 5, 6, 12]. Уникальность структуры и функции соединительной ткани создают условия для возникновения огромного числа ее аномалий (рис. 1), в т.ч. врожденных пороков сердца (ВПС). Все более четко определяется связь между кардиологической патологией у детей и таковой у их родителей, что требует новых подходов к их диагностике и профилактике. Возможности практической медицины по диагностике ДСТ, к сожалению, крайне ограничены [4, 9]. Как правило, чаще определяется содержание показателей метаболизма коллагена — гидроксипролина и гликозаминогликанов в суточной моче. Нами не найдены работы, посвященные комплексному обследованию и выявлению сочетаний нарушений органов и систем у новорожденных детей, рожденных от матерей ВПС, ассоциированных с ДСТ. Литературные данные свидетельствуют, что изменения показателей биополимеров соединительной ткани в течение гестационного периода у женщин с ВПС или у детей с разнообразной патологией вызывает глубокий интерес [2, 7, 11].

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 50 беременных женщин с ВПС с наличием фенотипических признаков ДСТ и без них в течение всего гестационного периода, а именно: до 16 недель ($n=20$ — на фоне ДСТ — подгруппа 1 и $n=12$ — без ДСТ — подгруппа 2), в 28–30 недель ($n=20$ и $n=12$, соответственно) и в 35–40 недель беременности ($n=30$ и $n=20$). Эти женщины с ВПС составили две подгруппы группы наблюдения. Всего у 50 женщин с ВПС дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородки выявлены у 29 женщин (19 и 10 соответственно), открытый артериальный проток у 10, сочетанные пороки были у 9 беременных. У двух женщин был диагностирован ВПС впервые во время беременности. Среди ВПС рассматривались только пороки без признаков недостаточности кровообращения. 18 практически здоровых женщин в возрасте от 18 до 32 лет вне беременности и 20 практически здоровых беременных женщин, наблюдаемые в течение гестационного периода, отнесли к двум подгруппам группы сравнения.

Из детей, родившихся у матерей с ВПС в сочетании с фенотипическими признаками ДСТ, в условиях специализированного на кардиологической патологии родильного дома № 6 г. Ижевска 8 доношенных новорожденных составили группу наблюдения. Пять здоровых доношенных новорожденных такого же возраста, которые родились в условиях родильного дома № 6 г. Ижевска, отнесли к группе сравнения.

У женщин и новорожденных детей в сыворотке крови определяли содержание свободного, пептидосвязанного и белоксвязанного гидроксипролина (СГО, ПСГО, БСГО соответственно). Эти исследования проводили по методам, разработанным П.Н. Шараевым и соавт. [9].

Гидроксипролин (производное пролина) — одна из основных аминокислот коллагена, что позволяет считать его маркером, отражающем катаболизм этого белка [4, 9, 10, 14]. При этом СГО крови, который освобождается при распаде коллагена, не включается в состав этого белка. С позиции сказанного, в условиях соблюдения низкоколлагеновой диеты уровень СГО в крови отражает интенсивность распада коллагена, а ПСГО — скорость биологического оборота

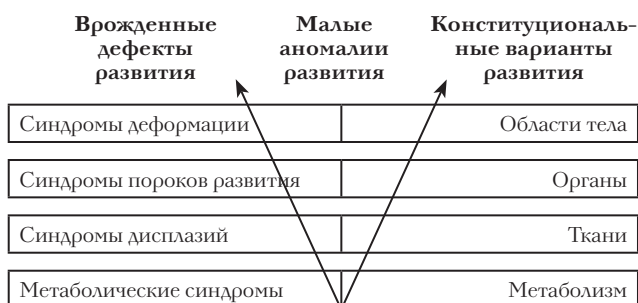


Рисунок 1. Биологические типы синдромов ДСТ и их взаимоотношения [12]

этого белка и интенсивность фибриллогенеза в соединительной ткани. БСГО на 80–90% представлен компонентом *C1q*, который является частью классического пути активации комплемента [6, 9, 13].

Результаты и обсуждение

В крови здоровых беременных отмечается повышение содержания ПСГО, уровень которого составляет $1,47\pm0,09$ мг/л, что в 1,5 раза выше этого показателя у практически здоровых небеременных женщин ($p<0,001$). Содержание СГО и БСГО в крови обследуемых пациенток оставались без изменений (табл. 1). Величина отношения ПСГО к СГО у здоровых женщин составила 0,54; а у здоровых беременных этот индекс был равен 0,78; что указывает о преобладании процессов синтеза коллагена. Полученные нами результаты об особенностях обмена гидроксипролина вне и во время беременности не противоречат литературным данным [2, 7], в которых указывается, что во время беременности активизируется анаболические процессы в соединительной ткани.

По мере развития беременности тяжесть состояния женщин с ВПС ухудшается вследствие повышенной нагрузки на сердечно-сосудистую систему. Все это ведет к нарастанию гипоксического синдрома, представляющего опасность для матери и плода. При гипоксии, лежащей в основе развития хронической плацентарной недостаточности (ПН), резко ухудшается проницаемость плацентарных мембран, нарушается функция внутриклеточных ферментативных систем, участвующих в тканевых окислительно-восстановительных процессах, что вызывает сдвиги метаболизма. Изменения обмена веществ в плаценте наблюдается во всех клетках и тканях, в том числе и в соединительной, тем более что она составляет их основную массу.

Одной из наиболее важных задач акушерства является ранняя диагностика нарушений состояния плода [2, 11]. В настоящее время для диагностики состояния фетоплацентарной системы используется опре-

деленный алгоритм с применением различных методов обследования, однако проблема далека от своего разрешения. Сложность состоит в том, что основные клинические проявления ПН (задержка развития плода и хроническая гипоксия плода) можно достоверно выявить лишь после 30 недель гестации, когда проводимое лечение уже не может существенно влиять на развитие плода. Поэтому большое значение имеет поиск доклинических маркеров нарушения гестационного гомеостаза, на основании которых можно было бы выделять группы риска развития ПН и проводить в этих группах профилактические курсы лечения. В связи с этим нами изучены показатели обмена биополимеров коллагена у беременных с ВПС не только с целью подтверждения ДСТ, но и в условиях развития ПН в течение всего гестационного периода.

Из таблицы 1 видно, что в сроке гестации до 16 недель в среднем концентрация СГО у беременных с ВПС обеих подгрупп наблюдения (на фоне ДСТ и без ДСТ) не отличалась от концентрации здоровых беременных, при колебаниях от 1,73 до 2,05 мг/л. В то же время, судя по увеличению содержания ПСГО в сыворотке крови у беременных с ВПС в течение гестации в среднем в 1,1 раза и в 1,1 раза соответственно в подгруппах наблюдения 1 и 2 ($p<0,004$), при колебаниях от 1,38 до 1,69 мг/л в этом же сроке беременности, можно говорить, что у больных ВПС в течение гестации преобладают процессы синтеза коллагена. Достоверных изменений концентрации БСГО в сроке беременности до 16 недель у больных с ВПС обеих подгрупп мы не выявили ($p>0,05$).

У обследуемых подгруппы 2 (без ДСТ) в сроке гестации 28–30 недель уровень ПСГО в сыворотке крови составила $1,60\pm0,11$ мг/л и статистически достоверно не отличалась от уровня практически здоровых беременных ($p>0,05$). Изменение концентрации СГО и БСГО в сыворотке крови беременных этой подгруппы в сроке гестации 28–30 недель, мы не выявили. В то же время в сыворотке крови беременных подгруппы наблюдения 1 (на фоне ДСТ) в сроке гестации 28–30 недель увеличивается содержание

Таблица 1. Содержание гидроксипролина (мг/л) в сыворотке крови беременных с ВПС на разных сроках гестации

Контингент обследуемых женщин	n	Гидроксипролин		
		СГО	ПСГО	БСГО
Беременные женщины с ВПС до 16 недель беременности: подгруппа 1 с ДСТ	20	$1,93\pm0,12$	$1,62\pm0,07^*$	$5,59\pm0,22$
	12	$1,91\pm0,10$	$1,60\pm0,08^*$	$5,60\pm0,25$
Беременные женщины с ВПС в 28–30 недель: подгруппа 1 с ДСТ	20	$2,01\pm0,16$	$1,68\pm0,12^*$	$5,49\pm0,22$
	12	$2,0\pm0,16$	$1,61\pm0,11$	$5,42\pm0,20$
Беременные женщины с ВПС в 35–40 недель: подгруппа 1 с ДСТ	30	$2,24\pm0,16^*$	$2,68\pm0,16^*$	$6,43\pm0,12$
	20	$2,01\pm0,15$	$2,60\pm0,11^*$	$6,30\pm0,12$

Примечание: достоверность различий показателей между подгруппами беременных: * — $p<0,001$

ПСГО, уровень которого в 1,14 раза выше уровня практически здоровых беременных ($p < 0,001$). Так как ПСГО в сыворотке крови отражает синтез коллагена в соединительной ткани, можно считать, что у беременных с ВПС при наличии фенотипа ДСТ в 28–30 недель беременности в большей степени преобладают процессы фибриллогенеза по сравнению с женщинами без признаков ДСТ. Это можно рассматривать как проявление компенсаторной реакции у этих пациенток (фаза устойчивой гиперфункции).

В сыворотке крови беременных подгруппы наблюдения 2 в сроке гестации 35–40 недель, отмечается увеличение концентрации ПСГО, почти в 1,8 раза выше уровня практически здоровых беременных ($p < 0,001$). Уровень СГО в 1,2 раза превышает аналогичный показатель беременных из группы сравнения ($p > 0,05$, табл. 1).

Поскольку уровень СГО в крови отражает распад коллагена, а количество ПСГО — интенсификацию фибриллогенеза в соединительной ткани [6, 9, 14], можно считать, что у беременных с ВПС без фенотипических признаков ДСТ преобладают процессы фибриллогенеза. Увеличение ПСГО в большей степени по сравнению с аналогичными показателями беременных женщин с ВПС и диспластическими признаками, а также практически здоровых свидетельствует об усилении процессов распада коллагена у беременных с ВПС на фоне ДСТ и ПН. Эти изменения объясняются отсутствием или истощением адаптационных и компенсаторных реакций плодово-плацентарного комплекса (фаза срыва адаптационно-гомеостатических реакций).

Период ранней постнатальной дезадаптации у всех новорожденных детей, рожденных у матерей с ВПС, характеризовался появлением физиологической желтухи (94%), функциональными изменениями сердечно-сосудистой системы (28%), отнесение их к группе риска по постгипоксическому поражению центральной нервной системы (100%). У трех детей, рожденных у женщин с ВПС на фоне ДСТ, был предположен ВПС — дефект межпредсердной перегородки. При подозрении наличия ВПС у этих новорожденных детей, подтвержденное в последующем эхокардиографическим методом исследования к 1 месяцу жизни, выявлялись в более ранние сроки (на 3–5 день жизни) отклонения в содержании метаболитов коллагена: снижение сывороточной СГО (2,33 мг/л у больных ВПС и 2,44 мг/л у здоровых) и ПСГО (1,8 и 2,17 мг/л, соответственно) и с одновременным уменьшением коэффициента СГО/ПСГО. Уменьшение СГО и ПСГО при ВПС свидетельствует о замедлении метаболизма коллагена, а снижение коэффициента СГО/ПСГО — об относительном преобладании процессов биосинтеза и сниженной скорости биологического оборота

этого белка, что свидетельствует об активации фибриллогенеза в соединительной ткани у новорожденных детей с ВПС.

Таким образом, у больных, страдающих ВПС на фоне диспластических изменений, до 16 недель беременности наблюдается достоверное увеличение ПСГО в сравнении со здоровыми беременными. В то же время достоверных изменений указанного показателя у женщин 2-й подгруппы (ВПС без ДСТ) по отношению к практически здоровым беременным не происходит. Наблюдаются более выраженные изменения у пациенток с ВПС обеих подгрупп в сроках 28–30 и 35–40 недель беременности, что подтверждается достоверными изменениями концентрации СГО и ПСГО, причем эти изменения у обследуемых беременных зависят от степени ПН.

Установлено, что у беременных с ВПС с компенсированным кровообращением (НК 0) вне зависимости от фенотипических признаков ДСТ изменение уровня гидроксипролина в сравнении со здоровыми беременными имеет место в сроке беременности 35–40 недель и характеризуется увеличением ПСГО. До 16 недель и в 28–30 недель гестации обмен гидроксипролина у пациенток 2-й подгруппы (без ДСТ) статистически значимо не отличается от практически здоровых беременных.

У больных ВПС на фоне ДСТ изменения обмена гидроксипролина в течение периода гестации изменяются в зависимости от срока беременности. До 16 недель и в 28–30 недель гестации возрастает уровень ПСГО, что характеризуется начальными признаками нарушений в системе мать-плацента-плод, а в 35–40 недель уровень ПСГО несколько снижается по сравнению с предыдущими значениями и увеличивается концентрация СГО, что является неблагоприятным прогностическим признаком для плода и новорожденного. Аналогичные изменения наблюдаются в группе новорожденных детей при ВПС.

Таким образом, по-видимому, дисплазия соединительной ткани является конституциональной основой кардиальной патологии у женщин и их новорожденных, что подтверждают изменения уровня СГО, ПСГО, БСГО — биохимических маркеров и ПН, и наличия ДСТ у беременных ВПС. Повышение концентрации СГО и снижение коэффициента СГО/ПСГО служит неблагоприятным прогностическим признаком для плода и новорожденного. Включение в комплексное обследование определения этих показателей может быть использовано в качестве дополнительного критерия для доклинической диагностики пороков сердца у новорожденных, оценки прогнозирования их течения и проведения профилактических мероприятий.

Список литературы:

1. Арсентьев В.Г. Дисплазии соединительной ткани как конституциональная основа полиорганных нарушений у детей: автореф. дисс. докт. мед. наук. СПб, 2013; 40.
2. Беляева Е.Д. Клинико-метаболический синдром плацентарной недостаточности у больных с септальными пороками: автореф. дисс. канд. мед. наук. Пермь, 2008; 23.
3. Гнусаев С.Ф. Педиатрические проблемы дисплазии соединительной ткани: достижения и перспективы: Росс.сборник науч. тр. с международ. участием. М., Тверь — СПб, 2010; 108–116.
4. Кадурина Т.И. Наследственные коллагенопатии: клиника, диагностика, лечение и диспансеризация. СПб.: Невский Диалект, 2000; 271.
5. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. СПб: ЭЛБИ-СПб, 2009; 704.
6. Кадурина Т.И., Гнусаев С.Ф., Земцовский Э.В., Басаргина Е.Н. и др. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики, тактика ведения. Синдром соединительнотканной дисплазии у детей: российские рекомендации. Педиатрия. Приложение. 2014; 93(5): 40.
7. Сахабутдинова Е.П., Тетелютина Ф.К., Шараев П.Н. Состояние показателей обмена гликопротеинов и коллагена в условиях развития плацентарной недостаточности при позднем гестозе. Здоровье, демографии, экология финно-угорских народов. Ижевск, 2012; 3: 79–81.
8. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань. М.: Медицина, 1981; 312.
9. Стрелков Н.С., Кильдиярова Р.Р., Шараев П.Н., Ишмаметьев И.Л.; под ред. Кильдияровой Р.Р. Соединительная ткань у детей при патологии: монография. Ижевск, 2011; 210.
10. Слуцкий, Л.И. Биохимия нормальной и патологически измененной соединительной ткани. Л.: Медицина, 1969; 376.
11. Углова Д.Ф. Перинатальные исходы у беременных с врожденными пороками сердца на фоне соединительнотканной дисплазии: автореф. дисс. канд. мед. наук. Волгоград, 2013; 24.
12. Яковлев В.М., Мартынов А.И., Ягода А.В. Соединительнотканые дисплазии сердца и сосудов: монография. Ставрополь, 2010; 320.
13. Byers P.H., Pyeritz R.E. Research perspectives in heritable disorders of connective tissue. J. Matrix. 1992; 12(4): 333 — 342.
14. Fleischmajer R. et al. Structure, molecular biology and pathology of collagen. Ann. NY Acad. Sci. 1990; 580 (1): 5.

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.

БЕРЕМЕННОСТЬ У ЖЕНЩИН С МЕХАНИЧЕСКИМИ ПРОТЕЗАМИ КЛАПАНОВ СЕРДЦА: ДАННЫЕ ЕВРОПЕЙСКОГО ОБЩЕСТВА КАРДИОЛОГОВ ПО РЕГИСТРУ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ СЕРДЦА (ROPAC).**PREGNANCY IN WOMEN WITH A MECHANICAL HEART VALVE: DATA OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY REGISTRY OF PREGNANCY AND CARDIAC DISEASE (ROPAC).**

van Hagen I.M., Roos-Hesselink J.W., Ruys T.P., Merz W.M., Golland S., Gabriel H., Lelonek M., Trojnariska O., Al Mahmeed W.A., Balint H.O., Ashour Z., Baumgartner H., Boersma E., Johnson M.R., Hall R.; ROPAC Investigators and the EURObservational Research Programme (EORP) Team

Circulation. 2015 Jul 14;132(2):132–42. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015242. Epub 2015 Jun 22.

Введение

Беременные женщины с механическим протезами клапанов сердца находятся в группе риска тромботических событий; с другой стороны необходимость постоянного приема антикоагулянтов приводит к повышенному риску кровотечений; кроме того некоторые антикоагулянты ассоциированы с высоким риском фетотоксичности.

Методы и результаты

В проспективное наблюдательное исследование были включены 212 беременных с механическими клапанами сердца из Регистра беременности при заболеваниях сердца (ROPAC). В группу сравнения были включены 134 пациентки с биологическими протезами клапанов сердца и 2 620 пациенток без клапанных протезов. Материнская смертность составила 1,4% в группе пациенток с механическими протезами клапанов сердца, 1,5% в группе пациенток с биологическими клапанами сердца ($p=1,000$) и 0,2% в группе пациенток без клапанных протезов ($p=0,025$). Беременность осложнилась тромбозом механического клапана в 10 случаях (4,7%). В 5 случаях тромбоз развился в первом триместре и все 5 пациенток были переведены на прием гепарина. Геморрагические осложнения развились в 23,1% у пациенток с механическими клапанами сердца, в 5,1% случаев у пациенток с биологическими клапанами сердца ($p<0,001$), и в 4,9% случаев у пациенток без клапанных протезов ($p<0,001$). В 58% случаев беременность у пациенток с механическими клапанами сердца протекала без серьезных осложнений, в группе пациенток с биологическими клапанами сердца этот процент составил 79 ($p<0,001$) и в 78% у пациенток без клапанных протезов. При использовании антагонистов витамина К в первом триместре частота выкидышей составила 28,6% по сравнению с группой пациенток, получавших гепарин — 9,2% случаев выкидышей ($p<0,001$). Гибель плода на поздних сроках беременности были зарегистрированы в 7,1% случаев у пациенток, получавших антагонисты витамина К и в 0,7% случаев у пациенток, получавших гепарин, $p=0,016$.

Выводы

У пациенток с механическими клапанами сердца беременность протекает без осложнений только в 58% случаев. Высокая смертность и большое количество осложнений, как со стороны матери, так и со стороны плода, требует максимального внимания к данной группе пациенток.