

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНА БАЛЬНЕОФІЗІОЛОГІЯ

УДК 615.327.015.4:612.015.3

С.В. ІВАСІВКА, В.Р. БІЛАС, О.Р. ДАЦЬКО, А.І. ПОПОВИЧ, А.Б. БУБНЯК,
Б.Я. ГУЧКО, І.І. ЛУЦІВ, О.С. СОВ'ЯК

ПОЛІВАРІАНТНО-НЕСПЕЦИФІЧНИЙ ЕФЕКТ БАЛЬНЕОЧИННИКІВ РІЗНОЇ ПРИРОДИ НА ОБМІН НАТРІЮ І КАЛІЮ У ЩУРІВ

Виявлено шість варіантов-кластерів курсових ефектів лікувальних бальнеофакторів різної природи (мінеральних вод Нафтуса, Софія, Герца, їх штучного аналога, а також озокерита при самостійному і поєднаному використанні) на обмін натрія і калія у здорових крыс обох статей. Продемонстровано неспецифічний характер бальнео-ефектів.

ВСТУП

Попри тривалу історію експериментальних і клінічних досліджень впливу головних лікувальних чинників курорту Трускавець на водно-сольовий обмін, отримані результати, зокрема стосовно обміну натрію і калію, неоднозначні і суперечливі [3-5,10]. Серед можливих причин такого становища можуть бути: різна доза і тривалість вживання бальнеочинників та їх комбінацій, зазвичай застосовуваних для комплексної бальнеотерапії, особливості реактивності у тварин чи людей, зумовлені статтю, віком, хворобою тощо. Тому ми поставили перед собою мету в контрольованих умовах експерименту дослідити вплив курсового застосування бальнеочинників різної природи на обмін натрію і калію у щурів обох статей.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Експеримент проведено на 110 щурах лінії Wistar обох статей масою 220-280 г. З них 20 (по 10 самців і самок) залишалися інтактними, а інші піддавалися шестиденному курсовому впливу бальнеочинників різної природи: щоденним напоюванням через зонд (15 мл/кг маси одноразово) водою з-під крану, слабомінералізованою водою Нафтуса, хлоридно-бікарбонатними натрій-кальцій-магнієвими середньомінералізованими водами Софія і Герца та їх штучним сольовим аналогом, а також аплікаціям озокериту (на хвіст, температура 40-42°C, тривалість 30 хв, через день), як самостійним, так і в поєднанні із напоюванням водою Нафтуса.

Після завершення курсу експериментальної бальнеотерапії інтактних та дослідних щурів поміщали на добу у спеціальні індивідуальні камери для збору сечі, після чого тварин декапітували з метою отримання максимальної кількості крові.

Визначення калію і натрію в плазмі крові, еритроцитах та сечі проводили згідно уніфікованих методів визначення калію і натрію в біологічних рідинах методом полуменевої фотометрії [6]. Стандартні розчини готували за цими ж методами в кількості 0,5-1л в пластикових пляшках і зберігали в темному місці. Приготованих розчинів вистачало на всю серію досліджень. Визначення проводили на приладі ПФМ. Як газ використовували метан з мережі лабораторії. Кожен раз перед проведенням випробувань прилад калібрували, шляхом побудови відповідного калібрувального графіку. В цей же день після закінчення випробування перевіряли калібрувальний графік, в разі невеликої розбіжності приймали середнє значення параметрів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Прелімінарна статистична обробка цифрового матеріалу не виявила значущих розбіжностей як між окремими дослідними групами, так і між ними і інтактною групою внаслідок великої дисперсії показників. Тому на наступному етапі інформаційне поле було піддано кластерному аналізу з метою створення кластерів - однорідних груп, члени котрих відрізняються між собою мінімально, а від членів інших кластерів - максимально [7,11]. Спочатку методом joining tree clustering визначено оптимальну кількість кластерів - 6, а потім методом k-mean clustering ці кластери було сформовано.

У підсумку виділено 6 варіантів діуретично-салуретичного бальнеоефекту, за визначенням суттєво відмінних між собою (табл. 1,2, рис. 1).

Таблиця 1. Кластери діуретично-салуретичного бальнеоефекту у щурів

Показник	Клас-тер (n)	Інтактні (20)	I (11)	II (16)	III (23)	IV (20)	V (9)	VI (11)
Секс-індекс	X±m	1,50±0,11	1*	1,56±0,13	1,43±0,11	1,80±0,09*	1,44±0,18	2*
Діурез, мл/100 г*добу	X±m	1,66±0,20	2,61±0,25*	1,26±0,10*	1,26±0,11*	1,65±0,19	2,92±0,31*	2,55±0,23*
	I _D ±m	1,00±0,12	1,57±0,15	0,75±0,06	0,76±0,07	0,99±0,11	1,75±0,19	1,53±0,14
	d±m	0,00±0,22	+1,07±0,29	-0,46±0,12	-0,46±0,13	-0,01±0,21	+1,42±0,35	+1,00±0,26
Екскреція натрію, мМ/100 г*добу	X±m	276±69	482±19*	296±16	171±10*	55±8*	880±94*	86±22*
	I _D ±m	1,00±0,25	1,75±0,07	1,07±0,06	0,62±0,03	0,20±0,03	3,19±0,34	0,31±0,08
	d±m	0,00±0,22	+0,66±0,06	+0,06±0,05	-0,34±0,03	-0,71±0,03	+1,95±0,30	-0,61±0,07
Екскреція калію, мМ/100 г*добу	X±m	174±16	277±18*	168±11	133±11*	149±11*	218±33	310±22*
	I _D ±m	1,00±0,09	1,59±0,10	0,96±0,06	0,76±0,06	0,86±0,06	1,25±0,19	1,78±0,13
	d±m	0,00±0,22	+1,40±0,24	-0,09±0,15	-0,56±0,15	-0,34±0,15	+0,60±0,45	+1,84±0,30
Калій сечі, мМ/л	X±m	114±10	111±7	144±11*	113±9	100±8	80±13*	126±8
	I _D ±m	1,00±0,08	0,98±0,06	1,26±0,09	0,99±0,08	0,88±0,07	0,70±0,11	1,10±0,07
	d±m	0,00±0,22	-0,06±0,16	+0,68±0,25	-0,02±0,21	-0,32±0,19	-0,80±0,30	+0,27±0,19
Натрій сечі, мМ/л	X±m	141±19	200±19*	251±16*	147±9	33±4*	334±57*	33±8*
	I _D ±m	1,00±0,13	1,42±0,13	1,78±0,12	1,05±0,06	0,23±0,03	2,37±0,40	0,23±0,06
	d±m	0,00±0,22	+0,71±0,23	+1,32±0,20	+0,08±0,11	-1,30±0,05	+2,33±0,68	-1,30±0,09

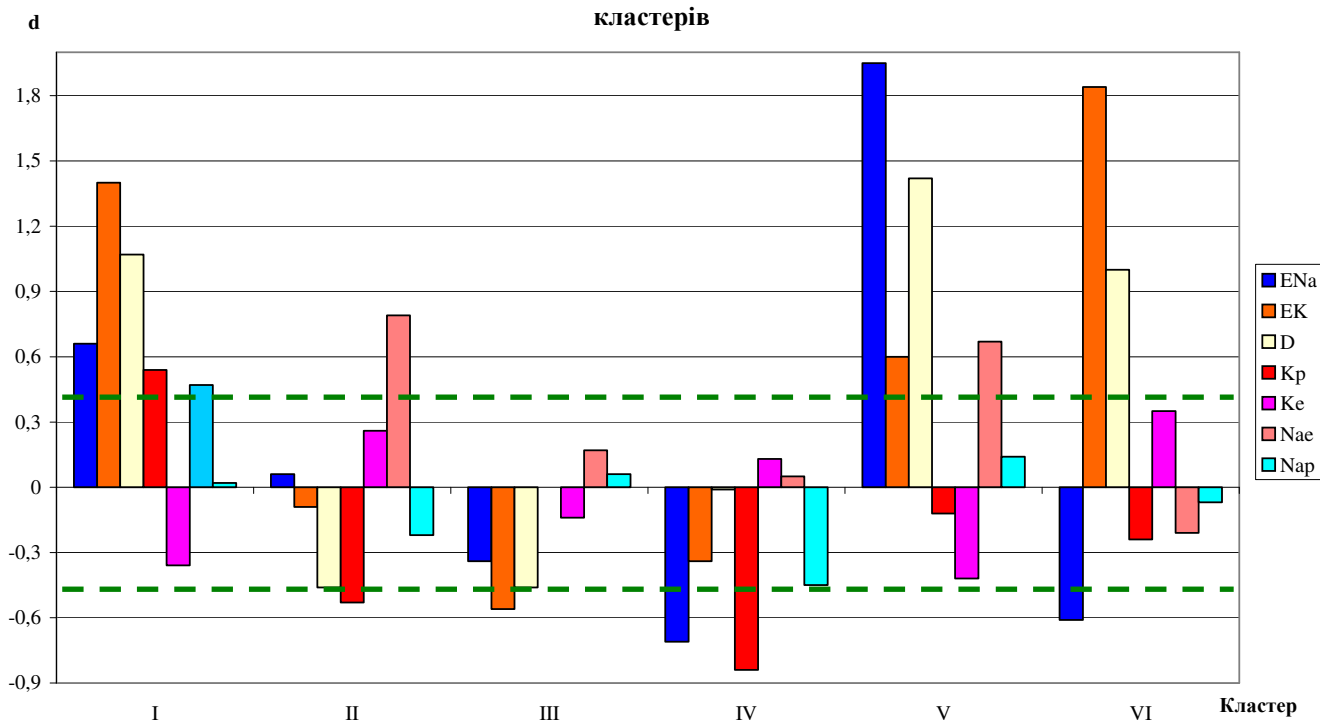
- Примітки: 1. X±m - середня абсолютна величина показника та його похибка.
 2. I_D±m - доля норми показника та її похибка.
 3. d±m - сигмальне відхилення показника від норми та його похибка.
 4. Вірогідні відхилення від норми позначені *.

Таблиця 2. Кластери бальнеоефекту на вміст електролітів в крові щурів

Показник	Клас-тер (n)	Інтактні (20)	I (11)	II (16)	III (23)	IV (20)	V (9)	VI (11)
Калій еритроцитів, мМ/л	X±m	83,1±2,1	79,8±4,2	85,5±0,4	81,8±1,9	84,3±1,9	79,2±2,4	86,3±2,0
	I _D ±m	1,00±0,02	0,96±0,05	1,03±0,03	0,98±0,02	1,01±0,02	0,95±0,03	1,04±0,02
	d±m	0,00±0,22	-0,36±0,45	+0,26±0,26	-0,14±0,21	+0,13±0,21	-0,42±0,26	+0,35±0,22
Натрій еритроцитів, мМ/л	X±m	21,5±0,9	23,4±1,6	24,6±1,3*	22,2±1,3	21,7±0,8	24,1±2,8	20,7±0,9
	I _D ±m	1,00±0,04	1,09±0,08	1,15±0,06	1,03±0,06	1,01±0,04	1,12±0,13	0,96±0,04
	d±m	0,00±0,22	+0,47±0,41	+0,79±0,32	+0,17±0,33	+0,05±0,20	+0,67±0,72	-0,21±0,24
Калій плазми, мМ/л	X±m	3,99±0,20	4,48±0,38	3,51±0,21*	3,99±0,19	3,22±0,16*	3,88±0,20	3,77±0,21
	I _D ±m	1,00±0,05	1,12±0,10	0,88±0,05	1,00±0,05	0,81±0,04	0,97±0,05	0,95±0,05
	d±m	0,00±0,22	+0,54±0,42	-0,53±0,24	0,00±0,21	-0,84±0,18	-0,12±0,22	-0,24±0,23
Натрій плазми, мМ/л	X±m	132±4	132±9	128±4	133±4	124±2	134±5	130±1
	I _D ±m	1,00±0,14	1,00±0,07	0,97±0,03	1,01±0,03	0,94±0,02	1,02±0,04	0,99±0,01
	d±m	0,00±0,22	+0,02±0,48	-0,22±0,24	+0,06±0,25	-0,45±0,11	+0,14±0,28	-0,07±0,08

Виявлено, що III кластер (26% дослідних тварин) за більшістю параметрів значуще не відрізняється від інтактної групи, характеризуючись лише тенденцією до зменшення діурезу та екскреції калію. Для II кластера (18%) характерне зменшення діурезу і вмісту калію в плазмі в поєднанні із підвищенням вмісту натрію в еритроцитах. Члени IV кластеру (22%) вирізняються зниженою екскрецією натрію та зниженням вмісту останнього і калію в плазмі. Для VI кластеру (12%) характерне поєднання гіпонатріємії із гіперкаліємією і збільшеним добовим діурезом. Нарешті I (12%) і V (10%) кластери характеризуються збільшенням різною мірою діурезу, екскреції з сечею натрію і калію, підвищеним вмістом в еритроцитах натрію і зниженим - калію. Звертає на себе увагу, що I кластер складається виключно із самців, а VI - із самок, останні значно переважають за чисельністю самців у IV кластері, тоді як у II, III і V кластерах статеве представництво практично рівне, про що засвідчують величини секс-індексів, близькі до 1,5.

Рис. 1. Профілі зареєстрованих параметрів водно-електролітного обміну у щурів різних кластерів



З метою виявлення найістотніших проявів бальнеоефектів на останньому етапі проведено дискримінантний аналіз (методом forward stepwise [12]). Результати дискримінантного аналізу відображені у табл. 3.

Програмою відібрано 7 параметрів, які визначають характерні риси того чи іншого типу бальнеоефекту: екскреція з сечею натрію, ENa ($\Lambda=0,33$; $F=34$) і калію, EK ($\Lambda=0,17$; $F=24$), концентрація у добовій сечі натрію, NAU ($\Lambda=0,11$; $F=19$) і калію, KU ($\Lambda=0,08$; $F=12$), стать ($\Lambda=0,09$; $F=15$), каліємія, KP ($\Lambda=0,07$; $F=10$) і добовий діурез, D ($\Lambda=0,06$; $F=9$).

За сукупністю перелічених дискримінуючих параметрів функціональні кластери чітко відрізняються як один від одного, так і від кластера інтактних тварин, про що засвідчують віддалі Mahalanobis як критерій розбіжності. Єдиним винятком є III кластер, відмінність котрого від контрольного незначуща ($D_M^2=1,2$; $F=1,64$; $p=0,13$).

Розділяюча інформація сконденсована у 6 радикалах, при цьому дольовий вклад I радикалу складає 53,7%, II - 25,2%, III - 11,7%, IV - 8,3%, V - 0,7% і VI - 0,5%. Коефіцієнт канонічної кореляції із кластерами для I радикалу - 0,84 (Wilks' $\Lambda=0,06$; $\chi^2=284$; $p<10^{-6}$), II - 0,73 (Wilks' $\Lambda=0,21$; $\chi^2=159$; $p<10^{-6}$), III - 0,59 (Wilks' $\Lambda=0,45$; $\chi^2=81$; $p<10^{-6}$), IV - 0,52 (Wilks' $\Lambda=0,69$; $\chi^2=38$; $p<10^{-6}$), V - 0,18 (Wilks' $\Lambda=0,95$; $\chi^2=5,6$; $p=0,47$) і VI - 0,15 (Wilks' $\Lambda=0,98$; $\chi^2=2,3$; $p=0,31$), тобто двома останніми можна знехтувати.

I радикал тісно інверсно корелює із екскрецією натрію ($r=-0,89$) і концентрайцією його в сечі ($r=-0,78$), тобто може бути інтерпретований як обернена міра натрійурезу або ретенція натрію. II радикал тісно інверсно пов'язаний із екскрецією калію ($r=-0,89$) і посередньо інверсно - із діурезом ($r=-0,55$), тобто характеризує обернено калієвий діурез. Натомість III радикал корелює із діурезом прямо ($r=0,49$), що в поєднанні із інверсною кореляцією із сечевою концентрацією натрію ($r=-0,52$) і калію ($r=-0,50$), характеризує його як міру осмолярності сечі. IV радикал характеризує каліємію ($r=0,55$) і фактори, зчеплені із статтю, про що свідчить тісна кореляція його із секс-індексом ($r=-0,74$).

Таблица 3. Discriminant Function Analysis Summary

Step 7, N of vars in model: 7; Grouping: CL (7 grps)

Wilks' Lambda: 0,062 approx. F (42,5)=8,85; p<0,0000

	Wilks' Lambda	Partial Lambda	F-remove (6,97)	p-level	Toler. Toler.	1-Toler. (R-Sqr.)
ENA	,091471	,675150	7,778632	,000001	,232103	,767897
EK	,085917	,718789	6,324862	,000012	,192718	,807282
NAU	,087857	,702917	6,832727	,000005	,263567	,736433
SEX	,079708	,774786	4,699310	,000307	,774597	,225403
KU	,069715	,885843	2,083373	,062052	,211785	,788215
KP	,069783	,884979	2,101189	,059930	,930803	,069197
D	,067137	,919864	1,408404	,219175	,145953	,854047

Squared Mahalanobis Distances

	K	I	II	III	IV	V	VI
K	0,0000						
I	5,68787	0,0000					
II	4,24958	8,41258	0,0000				
III	1,19678	8,60656	3,51449	0,00000			
IV	4,03326	15,27713	10,22324	3,86965	0,00000		
V	18,90335	16,62945	18,38480	25,17201	34,97704	0,00000	
VI	12,95822	12,55114	15,11359	14,50096	11,25290	41,46045	0,00000

F-values; df = 7,97

	K	I	II	III	IV	V	VI
K							
I	5,01351						
II	4,79234	6,79074					
III	1,64150	7,96047	4,21707				
IV	5,15486	13,46585	11,52898	5,30763			
V	14,31710	9,94333	12,90473	19,86762	26,49106		
VI	11,42187	8,44286	12,19987	13,41238	9,91874	24,79066	

p-levels

	K	I	II	III	IV	V	VI
K							
I	,000071						
II	,000116	,000001					
III	,132860	,000000	,000424				
IV	,000052	,000000	,000000	,000037			
V	,000000	,000000	,000000	,000000	,000000		
VI	,000000	,000000	,000000	,000000	,000000	,000000	

Рис. 2. Нестандартизовані канонікальні величини перших двох радикалів щурів контрольних та приналежних до різних кластерів бальнеоефекту

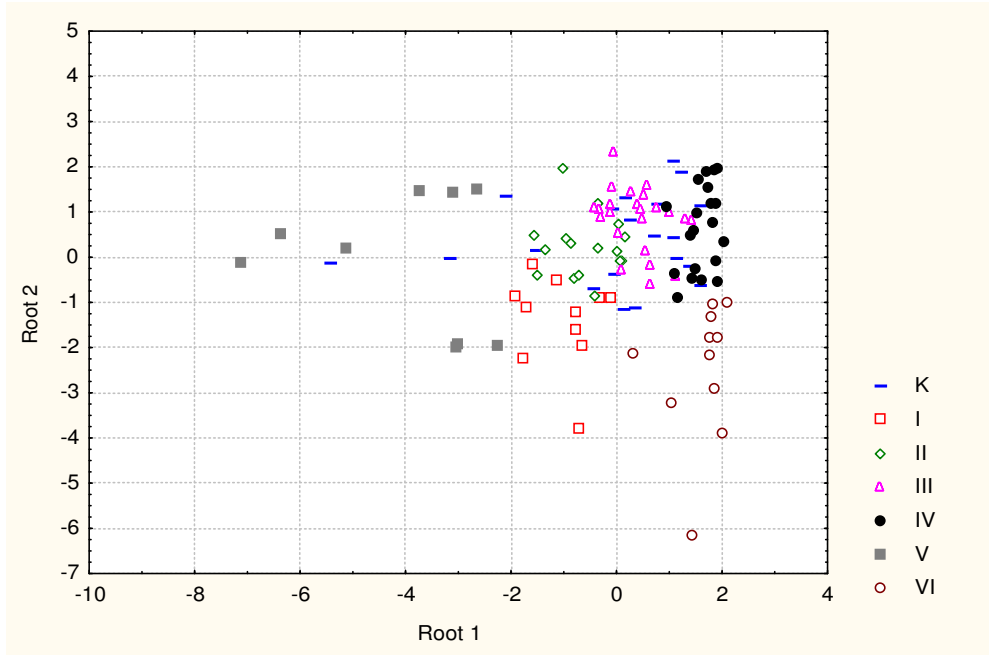
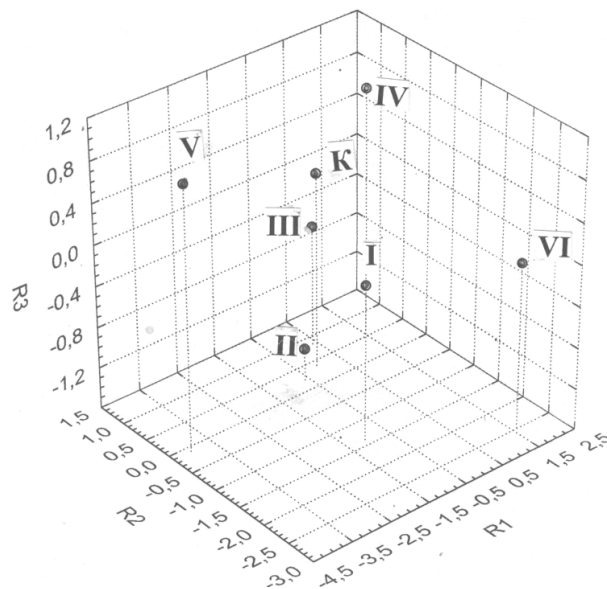


Рис. 3. Середні канонікальні величини перших трьох радикалів щурів контрольних та приналежних до різних кластерів бальнеоефекту

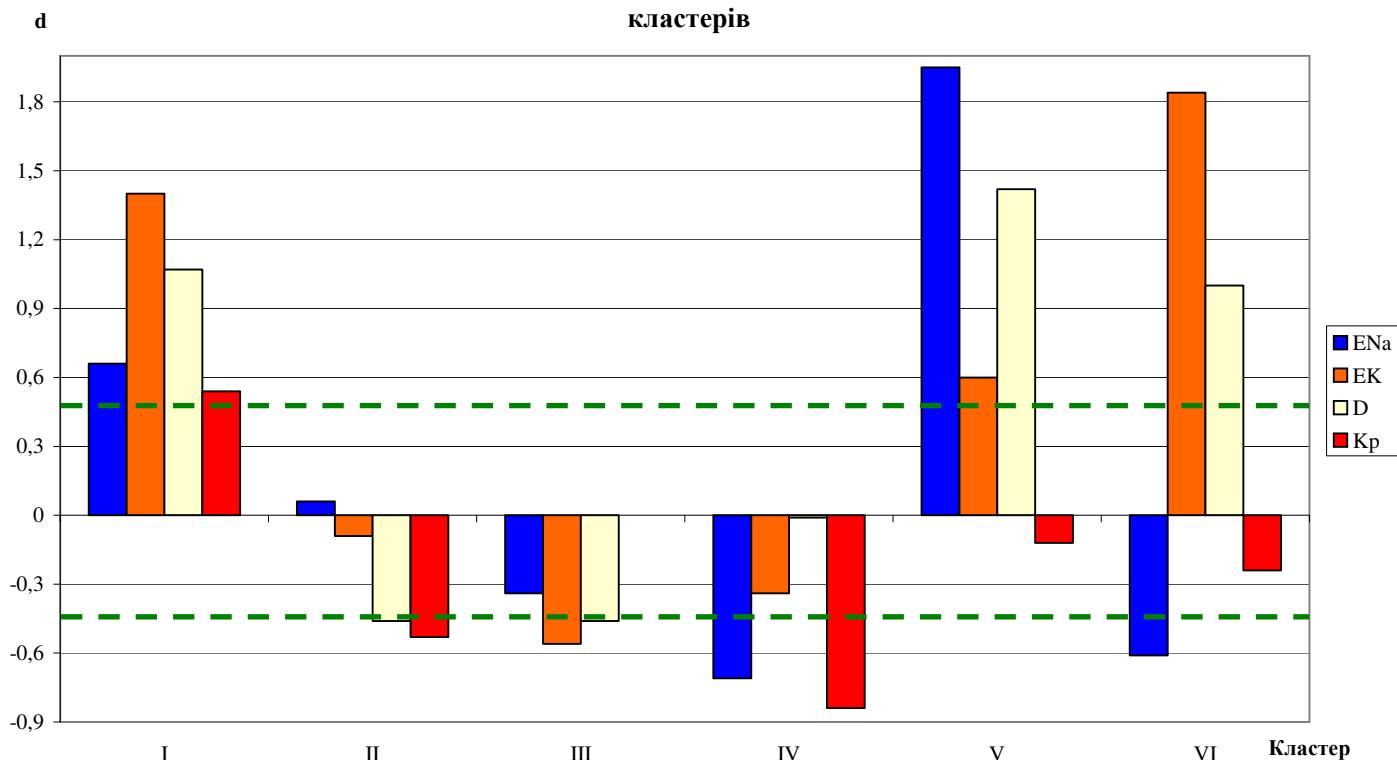


На площині перших двох радикалів, котрі містять 78,8% розділюючої здатності, візуалізовано взаєморозміщення всіх членів всіх кластерів (рис.2). Цим ілюструється класифікаційна матриця, згідно з якою правильність класифікації (ідентифікації) членів IV кластера складає 95% (1 помилка на 20 тварин), V- 89%, I і VI - 82%, II - 62,5%, III - 61%, разом з тим, тварини контрольної групи практично розпорошені серед дослідних (правильність класифікації - лише 35%).

На рис.3 унаочнено просторове розмежування кластерів за середніми величинами їх перших трьох радикалів, які містять 90,5% дискримінантних можливостей. Чітко видно як близькість контрольного (K) і III кластерів, так і взаємне розмежування решти кластерів.

Виявлено (табл.3), що кореляція хоч і статистично значуща, але дуже слабка. Отже, природа бальнеофактора не детермінує суттєво того чи іншого типу ефекту на обмін натрію і калію та діурез, тобто специфічність практично відсутня. Якщо об'єднати перші два бальнеофактори у "гіпотонічний фактор", три наступні - у "квазіізотонічний фактор", а два останні у "озокерит", то сила кореляції зростає до 0,368, чого все-таки недостатньо для твердження про специфічність дії на водно-сольовий обмін.

Рис. 4. Профілі дискримінуючих параметрів водно-електролітного обміну у щурів різних кластерів



Позаяк розбіжності між функціональними кластерами вичерпно пояснюються сімома параметрами, два з яких дублюються, для створення водно-електролітних образів достатньо використати лише чотири параметри (рис.4). Якщо прийняти, що відхилення в діапазоні $\pm 2m$ ($\pm 0,44 d$) незначущі, можна стверджувати, що характерними рисами образу найчисельнішого III функціонального кластера є ретенція калію і антидіурез, а II - антидіурез і гіпокаліємія, звідси можна припустити, що такі бальнеоефекти спричинені підвищенням рівня в крові АДГ. Образ VI кластера (виключно жіночого) характеризується значним калійурезом і діурезом в поєднанні із ретенцією натрію, що є класичним проявом ефекту кортикостерону [1]. Натомість IV кластер, теж практично цілком жіночий, характеризується затримкою лише натрію в поєднанні із відчутною гіпокаліємією, що навіює думку про зумовленість ефекту гіперпрогестеронемією. Реальність останньої щойно продемонстрована А.Я.Бульбою [2]. Різко виражені натрійурез і діурез у тварин V кластера зумовлені, очевидно, натрійуретичним фактором. Нарешті, I кластер, складений виключно із самців, характеризується поєднанням калієвого діурезу із гіперкаліємією, що є проявом ефекту калійуретичного фактора.

Для з'ясування специфічності бальнеоефектів було проаналізовано кореляційний зв'язок між бальнеофактором, взятим в якості факторної ознаки, та функціональним кластером, взятим в якості результативної ознаки. Застосовано класичні формули [9]:

$$\xi^2 = \sum n^2 - 1$$

$$\varphi^2 = \xi^2 - (x-1)(y-1)/N$$

$$r = \{ \varphi^2 / (1 + \varphi^2) [xy / (x-1)(y-1)]^{0.5} \}^{0.5}$$

$$\mu = (1 - r^2) / (n-1)^{0.5}$$

$$t = 0,5(n-1,5)^{0.5} \ln[(1+r)/(1-r)]$$

де n - кількість випадків окремої комбінації;

N - загальна кількість випадків;

x - кількість різновидів факторної ознаки (аргумента);

y - кількість різновидів результативної ознаки;

ξ^2, φ^2 - прелімінарні статистичні параметри;

r - коефіцієнт кореляційного відношення;

μ - його стандартна похибка;

t - критерій значущості r.

Таблиця 3. Матриця факторної і результативної ознак

Бальнео-фактор		Ф У Н К Ц І О Н А Л Ь Н И Й К Л А С Т Е Р						Всього Ny 100%	$(\sum n^2/N_x)/N_y$
		I 12%	II 18%	III 26%	IV 22%	V 10%	VI 12%		
Вода з-під крану	n n^2/N_x	2 0,364	2 0,25	6 1,565	5 1,25	1 0,111	4 1,455	20 4,994	0,2497
МВ Нафтуса	n n^2/N_x	3 0,818	1 0,063	7 2,13	4 0,80	2 0,444	3 0,818	20 5,074	0,2537
МВ Софія	n n^2/N_x	0 0	1 0,063	1 0,044	4 0,80	2 0,444	2 0,364	10 1,714	0,1714
МВ Герца	n n^2/N_x	0 0	3 0,563	3 0,391	2 0,20	1 0,111	1 0,091	10 1,355	0,1355
Сольовий аналог МВ	n n^2/N_x	0 0	4 1	1 0,044	3 0,45	1 0,111	1 0,091	10 1,696	0,1696
Озокерит	n n^2/N_x	3 0,818	1 0,063	3 0,391	1 0,05	2 0,444	0	10 1,766	0,1766
Нафтуса+ озокерит	n n^2/N_x	3 0,818	4 1	2 0,174	1 0,05	0	0	10 2,042	0,2042
	N_x	11	16	23	20	9	11	90	1,3607
								χ^2	0,3607
								ϕ^2	0,0829
								g	0,303
								μ	$\pm 0,096$
								t	2,94
								p	<0,01

Виявлено (табл.3), що кореляція хоч і статистично значуща, але дуже слабка. Отже, природа бальнеофактора не детермінує суттєво того чи іншого типу ефекту на обмін натрію і калію та діурез, тобто специфічність практично відсутня. Якщо об'єднати перші два бальнеофактори у "гіпотонічний фактор", три наступні - у "квазіізотонічний фактор", а два останні у "озокерит", то сила кореляції зростає до 0,368, чого все-таки недостатньо для твердження про специфічність дії на водно-сольовий обмін.

Залишається прийняти гіпотезу, що характер бальнеоефекту на обмін натрію і калію та діурез у щурів детермінується не природою бальнеофактора, а індивідуальною реактивністю організму.

ЛІТЕРАТУРА

1. Берхин Е.Б. Фармакология почек и ее физиологические основы.- М.: Медицина, 1979.- 336 с.
2. Бульба А.Я. Типи тиротропних ефектів бальнеотерапії на курорті Трускавець, їх нейро-ендокринні і клінічні супутники та предиктори у жінок з гіперплазією щитовидної залози // Медична гідрологія, реабілітація, бальнеофізіологія.- 2007.- 5, №2.- С. 30-45.
3. Есипенко Б.Е. Физиологическое действие минеральной воды "Нафтуса".- К.: Наукова думка, 1981.- 216 с.
4. Івасівка С.В. Біологічно активні речовини води Нафтуса, їх генез та механізми фізіологічної дії.- К.: Наук. думка, 1997.- 110 с.
5. Івасівка С.В., Попович І.Л., Аксентійчук Б.І., Білас В.Р. Природа бальнеочинників води Нафтуса і суть її лікувально-профілактичної дії.- Трускавець, 1999.- 125 с.
6. Клінічна лабораторна діагностика / За ред. М.А. Базарнової, З.П. Гетте.-К.: Вища школа, 1994.- С. 216-220.
7. Мандель І.Д. Кластерний аналіз.- М.: Финансы и статистика, 1988.- 176 с.
8. Попович І.Л., Флонт І.С., Алексеев О.І. та ін. Саногенетичні засади реабілітації на курорті Трускавець урологічних хворих чорнобильського контингенту.- К.: Комп'ютерпрес, 2003.- 192 с.
9. Сепетлиев Д. Статистические методы в научных медицинских исследованиях.- Авт. пер. с болг.- М.: Медицина, 1968.- 419 с.
10. Чебаненко О.І., Флонт І.С., Попович І.Л. та ін. Вода Нафтуса і водно-сольовий обмін.-К.:Наукова думка, 1997.- 141 с.
11. Aldenderfer M.S., Blashfield R.K. Cluster analysis (Second printing, 1985) // Факторный, дискриминантный и кластерный анализ: Пер. с англ./ Под ред. И.С. Енюкова.- М.: Финансы и статистика, 1989.- С. 139-214.
12. Klecka W.R. Discriminant Analysis (Seventh Printing, 1986) // Факторный, дискриминантный и кластерный анализ: Пер. с англ./ Под ред. И.С. Енюкова.- М.: Финансы и статистика, 1989.- С. 78-138.

S.V. IVASSIVKA, V.R. BILAS, O.R. DATSKO, A.I. POPOVYCH, A.B. BUBNYAK, B.Ya. HUCHKO, I.I. LUTSIV, O.S. SOVYAK
THE POLYVARIANCE AND NOT SPECIFIC EFFECTS BALNEOFACTORS OF VARIOUS NATURE ON EXCHANGE OF SODIUM AND POTASSIUM AT RATS

Six variants-clusters of course effects balneofactors of various nature (mineral waters Naftussya, Sofia, Gertsya, them artificial analogue, and also ozokerite are revealed at independent and combined use) on an exchange sodium and potassium at healthy rats of both floors. The not specific character of balneoeffects is shown.

Відділ експериментальної бальнеології Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України; гідрогеологічна режимно-експлуатаційна станція ЗАТ "Трускавецькурорт"

Дата поступлення: 20.08. 2007 р.