

Матеріали IV Міжнародної науково-практичної конференції

МОЛОДІЖНА НАУКА ЗАРАДИ МИРУ ТА РОЗВИТКУ

присвячена Всесвітньому дню науки (28-29 листопада 2025 року)

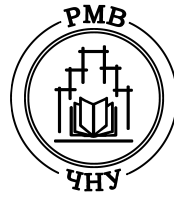


МІНІСТЕРСТВО
ОСВІТИ І НАУКИ
УКРАЇНИ





МІНІСТЕРСТВО
ОСВІТИ І НАУКИ
УКРАЇНИ



Матеріали IV Міжнародної науково-практичної конференції

«МОЛОДІЖНА НАУКА ЗАРАДИ МИРУ ТА РОЗВИТКУ»

*присвячена Всесвітньому дню науки
(28-29 листопада 2025 року)*

Чернівці
Чернівецький національний університет
імені Юрія Федьковича
2025

УДК 0/9(082)
М 754

*Рекомендовано до друку науково-технічною радою
Чернівецького національного університету імені Юрія Федьковича
(протокол №19 від 31 грудня 2025 року)*

М 754 Молодіжна наука заради миру та розвитку : зб. матеріалів Міжнародної науково-практичної конференції (28-29 листопада 2025 року, м. Чернівці). Чернівці : Чернівецьк. нац. ун-т ім. Ю. Федьковича, 2025. 490 с.

ISBN 978-617-8703-41-7

У Збірнику представлені результати теоретичних і практичних досліджень із широкого спектру напрямів: суспільні науки, гуманітарні науки та мистецтво, технічні науки, природничі та математичні науки, біологія та охорона здоров'я, економічні науки. Збірник містить матеріали Міжнародної науково-практичної конференції «Молодіжна наука заради миру та розвитку»*, яка присвячена Всесвітньому дню науки (28-29 листопада 2025 року). Конференція була організована та проведена Чернівецьким національним університетом імені Юрія Федьковича, Радою молодих вчених Чернівецького національного університету імені Юрія Федьковича, Радою молодих учених при Міністерстві освіти і науки України.

ISBN 978-617-8703-41-7

УДК 0/9(082)

**За достовірність результатів дослідження відповідальність несуть автори*

© Чернівецький національний університет
імені Юрія Федьковича, 2025

ЗМІСТ

Секція: Біологія та охорона здоров'я

Ігор Морар, Дар'я Ковалик

Діджиталізація, штучний інтелект дослідження та моніторингу стану здоров'я у фізичній терапії (ерготерапії) 14

Артем Корнієнко, Галина Чвалюк, Василь Грубінко

Перспективи фіторемедіації прісноводних водойм за допомогою рогозу широколистого (*Typha Latifolia*) в екосистемі Тернопільського водосховища 18

Nataliia Steniakina, Sofia Suslova, Tetiana Burda, Oleksandr Mushii and Taras Zadvornyi

expression of TME-associated miRNA-27a-3p in prostate cancer 22

Tetiana Burda, Oleksandr Mushii, Anastasiia Levenets, Mariia Kokoilo, Maria Yeshchenko and Taras Zadvornyi

MEP1A1 expression in prostate cancer tissue 25

Oleksandr Mushii, Anna Pavlova, Tetiana Burda, Tamara Kozak, Anastasiia Shevchuk, Taras Zadvornyi

Glucocorticoid-induced metabolic alterations in androgen-independent prostate cancer cells 27

Світлана Бурмей, Надія Бойко

Мікробіом кишечника при синдромі подразненого кишечника з діареєю: структурні особливості 30

Роман Бондаренко, Андрій Єфременко

Відеоаналіз техніки рухів у кондиційному тренуванні: можливості інтернету речей 33

Федір Гладких

Пародонтит і ревматоїдний артрит: імунопатогенетичний взаємозв'язок з акцентом на цитрулінування білків та імунну відповідь 36

Ігор Дробнер, Федір Гладких, Тетяна Лядова та Марія Матвєєнко

Лактат-піруватна рівновага міокарда як мішень кардіопротекторної дії кріоекстракту селезінки при целекоксиб-індукованій кардіоміопатії 41

Марія Матвєєнко, Федір Гладких, Микола Чиж, Тетяна Лядова, Тетяна Козлова

Мультимодальна анальгезія в моделі ушкодження сідничного нерва 46

Володимир Студент, Федір Гладких, Тетяна Лядова, Марія Матвєєнко

Модуляція системи оксиду азоту при токсичному ураженні нирок: експериментальне обґрунтування ефективності безклітинних кріоконсервованих біологічних засобів 50

Валерія Мільченко

Розвиток культури прямої торгівлі (Direct Trade) у кавовій індустрії України 55

Ратмір Турчанінов, Юрій Мосейчук

Порівняльний аналіз професійних стандартів спортивних тренерів Великобританії та України 58

Тетяна Гафич, Мирослава Кобилецька

Роль алелопатії та біохімічних чинників у формуванні інвазійного потенціалу *Heracleum sosnowskyi* 62

Оксана Кушнір, Ігор Забродський

Забруднення довкілля діоксинами та діоксиноподібними сполуками як актуальна медико-екологічна проблема 65

Секція: Природничо-математичні науки

Світлана Асташина

Вплив вулканічної активності на клімат Східної Європи 70

Олег Зима

Перспективи вирощування зимуючого гороху в зоні степу України 73

ЛАКТАТ-ПІРУВАТНА РІВНОВАГА МІОКАРДА ЯК МІШЕНЬ КАРДІОПРОТЕКТОРНОЇ ДІЇ КРІОЕКСТРАКТУ СЕЛЕЗІНКИ ПРИ ЦЕЛЕКОКСИБ-ІНДУКОВАНІЙ КАРДІОМІОПАТІЇ

Ігор Дробнер, Федір Гладких, Тетяна Лядова та Марія Матвєєнко

Кафедра загальної хірургії, анестезіології та паліативної медицини,
Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна Міністерства освіти і науки України, Харків, Україна

E-mail: fedir.hladkykh@gmail.com

АНОТАЦІЯ. У роботі досліджено зміни енергетичного метаболізму міокарда при токсичному ушкодженні, спричиненому тривалим застосуванням целекоксибу. Встановлено виражене підвищення лактату, зниження пірувату та зростання їх співвідношення, що свідчить про розвиток анаеробного гліколізу. Введення кріоекстракту селезінки достовірно зменшувало метаболічний дисбаланс, нормалізуючи редокс-стан серцевої тканини.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: целекоксиб, кардіоміопатія, кріоекстракт селезінки, лактат, піруват

I. Вступ

Селективні інгібітори циклооксигенази-2, зокрема целекоксиб, широко застосовуються як протизапальні засоби завдяки зменшенню ризику гастроінтестинальних ускладнень. Водночас сучасні експериментальні та клінічні дослідження засвідчують, що тривале або високодозове застосування целекоксибу супроводжується розвитком небажаних серцево-судинних ефектів, зокрема кардіоміопатії, аритмій та ішемічного ремодельовання міокарда [1]. Одним із ключових механізмів таких ушкоджень є пригнічення активності четвертого комплексу дихального ланцюга мітохондрій, що призводить до зменшення утворення аденозинтрифосфату, надмірного утворення активних форм кисню, порушення мембранного потенціалу та індукції апоптозу кардіоміоцитів [1].

Подальші дослідження показали, що целекоксиб спричинює відкриття мітохондріальної пори, втрату іонного гомеостазу, активацію каспаз і морфологічні ознаки некротичних та апоптичних процесів у кардіоміоцитах. Водночас застосування галової кислоти дозволяло запобігати цим змінам, знижуючи проникність мітохондріальних мембран і відновлюючи енергетичну функцію клітин серця [2].

На моделі доксорубіцин-індукованої серцевої недостатності доведено, що комбінація доксорубіцину з целекоксибом підсилює прояви кардіотоксичності, тоді як додавання вітаміну D забезпечує виражений захисний ефект, зумовлений активацією антиоксидантної системи, пригніченням мітохондріальної дисфункції та зниженням рівня оксидативного стресу в міокарді [3]. Подібний результат отримано за застосування препарату берапрост натрію, який зменшував підвищення активності лактатдегідрогенази, креатинфосфокінази-MB та тропоніну T, спричинене целекоксибом, і відновлював систолічний артеріальний тиск у щурів [4].

Паралельно українські дослідники приділяють значну увагу вивченню біотехнологічних засобів, зокрема кріоекстрактів плаценти, селезінки та серця, як потенційних кардіопротекторів. Було доведено, що кріоекстракт плаценти сприяє зменшенню антрациклін-індукованих ушкоджень міокарда, нормалізує морфофункціональний стан серцевого м'яза та активність маркерів ушкодження [5]. У подальших працях обґрунтовано кардіоселективність кріобіотехнологічних препаратів і їхній потенціал у терапії серцево-судинних захворювань [6].

Експериментальні дані свідчать, що кондиціоноване середовище мезенхімальних стовбурових клітин здатне зменшувати ультразвукові ознаки дисфункції міокарда при аутоімунному міокардиті, що підтверджує участь регенераторних механізмів у кардіопротекторній дії біологічних препаратів [7]. Додатково показано, що кріоекстракти плаценти та селезінки покращують функціональний стан міокарда, знижуючи прояви запалення.

лення й відновлюючи скоротливу здатність серця [8]. Кріоекстракт серця, за результатами біохімічних досліджень, проявляє антиоксидантну активність і зменшує вільнорадикальне окиснення в умовах адреналін-індукованої міокардіодистрофії [9].

Мета дослідження – експериментальне вивчення впливу кріоекстракту селезінки на метаболічні показники міокарда за умов целекоксиб-індукованої кардіоміопатії у щурів, з оцінкою змін рівня лактату, пірувату та співвідношення лактат/піруват як маркерів енергетичного обміну і редокс-стану серцевої тканини, а також визначення кардіопротекторного потенціалу цього біотехнологічного засобу.

II. Основна частина

Матеріали та методи дослідження

Хронічну кардіоміопатію, індувану целекоксибом, моделювали шляхом внутрішньо-шлункового введення целекоксибу у дозі 100 мг/кг щоденно протягом 14 днів [10]. Кріоекстракт селезінки вводили на 5, 7, 9, 11 та 13 дні. Дослідження проведено на 28 щурасамцях, розподілених на 4 групи по 7 особин: інтактні, контроль без лікування, група порівняння з карведилолом 30 мг/кг [11], а також щури, яким вводили кріоекстракт селезінки. Кріоекстракт селезінки готували за методикою Гальченка С.Є. та співавт [12, 13]. із селезінки новонароджених поросят (ПРАТ «Агрокомбінат Слобожанський», Україна). Тканину подрібнювали, відмивали у фізіологічному розчині (рН = 7,4) та насичували кріопротекторами – гліцерином і РЕО-1500 (10–20%, 1:1). Заморожування здійснювали зі швидкістю 1 °С/хв до –70 °С, далі – у рідкому азоті (–196 °С). Відтавання проводили при 37–40 °С, кріопротектори видаляли сахарозними або фізіологічними розчинами. Екстрагування виконували у фізіологічному розчині 22–24 °С протягом 30–90 хв, фільтрували, стандартизували за білком (0,1 мг/мл) і вводили щурам в/м у дозі 5,0 мл/кг [14, 15].

Карведилол застосовували у вигляді водно-полісорбатної суспензії. На 15 день тварин виводили з експерименту шляхом декапітації, відбирали змішану венозно-артеріальну кров і серце для подальших досліджень. Вміст лактату [16] і пірувату [17] у гомогенаті міокарда визначали спектрофотометрично за допомогою дегідрогеназних реакцій, результати виражали у мкмоль/г.

Результати проведеного дослідження та їх обговорення

Встановлено виразні зрушення показників вуглеводного метаболізму міокарда на тлі целекоксиб-індукованої кардіоміопатії. У контрольній групі щурів із целекоксиб-індукованою кардіоміопатією порівняно з інтактними тваринами концентрація лактату у тканині серця була підвищеною з 2,7 [2,7; 3,3] до 5,0 [4,9; 5,4] мкмоль/г з високою статистичною вірогідністю ($p < 0,001$; 85,2%). Одночасно рівень пірувату знижувався з 0,50 [0,40; 0,50] до 0,20 [0,15; 0,25] мкмоль/г ($p = 0,002$; 60,0%), що супроводжувалося різким ростом співвідношення лактат/піруват із 5,4 [5,2; 8,3] до 25,0 [17,9; 37,0] ($p < 0,001$; 363,0%). Сукупність цих змін відображає формування вираженого лактат-ацидотичного зсуву та зниження аеробної утилізації пірувату в кардіоміоцитах, що є характерною ознакою метаболічної декомпенсації міокарда за токсичного ураження.

Оцінка впливу карведилолу в умовах целекоксиб-індукованої кардіоміопатії засвідчила часткову корекцію порушень. На тлі лікування карведилолом вміст лактату зменшувався до 3,3 [3,0; 3,5] мкмоль/г порівняно з контрольною групою ($p < 0,01$; 34,0%), що узгоджується зі зниженням гліколітичного навантаження та поліпшенням балансу окисно-відновних еквівалентів у міокарді. Співвідношення лактат/піруват знижувалося з 25,0 [17,9; 37,0] до 12,0 [9,8; 15,5] з досягненням статистичної значущості ($p = 0,018$; 52,0%), що вказує на часткове відновлення рівноваги між анаеробними та аеробними ланками енергетичного метаболізму. Рівень пірувату на тлі карведилолу мав тенденцію до підвищення до 0,30 [0,20; 0,30] мкмоль/г відносно контролю, однак без досягнення

статистичної вірогідності; отже, нормалізація субстратного забезпечення циклу трикарбонових кислот залишалася неповною.

Застосування кріоекстракту селезінки продемонструвало вагомий коригувальний потенціал щодо ключових маркерів метаболічного дистресу. Концентрація лактату на тлі кріоекстракту селезінки знижувалася до 2,9 [2,1; 3,4] мкмоль/г відносно контрольної групи з целекоксиб-індукованою кардіоміопатією ($p < 0,001$; 42,0%), що свідчить про істотне послаблення анаеробного гліколізу та ймовірне покращення транспорту і утилізації кисню кардіальною тканиною. Вміст пірувату підвищувався до 0,30 [0,30; 0,35] мкмоль/г у порівнянні з контрольною групою ($p = 0,03$; 50,0%), що узгоджується з відновленням потоків вуглеводних субстратів у напрямку аеробного окиснення та зменшенням їх надмірного відновлення до лактату. Важливо, що співвідношення лактат/піруват за умов кріоекстракту селезінки знижувалося до 9,0 [6,3; 11,2] із досягненням статистичної значущості порівняно з контрольною групою ($p = 0,001$), підкреслюючи більш глибоку нормалізацію редокс-балансу, ніж за рахунок одного лише зниження лактату.

Порівняльний аналіз ефектів карведилолу і кріоекстракту селезінки свідчить, що обидві стратегії зменшують метаболічну декомпенсацію, однак інтенсивність корекції окремих ланок енергетичного обміну відрізняється. Для кріоекстракту селезінки, поряд із вірогідним зменшенням лактату, додатково підтверджено вірогідне підвищення пірувату, тобто більш чіткий зсув до аеробної утилізації вуглеводів. Така комбінація змін кількісно виражається більш низьким співвідношенням лактат/піруват, що є інформативним інтегральним показником редокс-стану міокарда і маркером зменшення ішемічно-гіпоксичного навантаження на клітини серця. З огляду на представлені дані із зазначенням рівнів значущості, саме кріоекстракт селезінки демонструє більш комплексний метаболічний ефект, поєднуючи пригнічення анаеробного лактатогенезу з відновленням пулу пірувату та покращенням співвідношення між цими метаболітами.

III. Висновки

1. У щурів із целекоксиб-індукованою кардіоміопатією встановлено суттєві порушення вуглеводного метаболізму міокарда, що проявлялися зростанням рівня лактату на 85,2% (з 2,7 до 5,0 мкмоль/г; $p < 0,001$), зниженням пірувату на 60,0% (з 0,50 до 0,20 мкмоль/г; $p = 0,002$) та підвищенням співвідношення лактат/піруват у 3,6 рази (з 5,4 до 25,0; $p < 0,001$). Ці зміни відображають розвиток вираженого анаеробного гліколізу та редокс-дисбалансу клітин серця.

2. Лікування карведилолом призводило до зниження концентрації лактату на 34,0% (до 3,3 мкмоль/г; $p < 0,01$) та зменшення співвідношення лактат/піруват на 52,0% (до 12,0; $p = 0,018$) порівняно з контрольною групою, що вказує на часткову нормалізацію оксидативно-гліколітичного балансу. Водночас рівень пірувату зростав до 0,30 мкмоль/г, однак без статистично значущих відмінностей ($p = 0,2$), що свідчить про неповне відновлення аеробного окиснення вуглеводів.

3. Застосування кріоекстракту селезінки забезпечувало більш виражену метаболічну корекцію: рівень лактату знижувався на 42,0% (до 2,9 мкмоль/г; $p < 0,001$), піруват підвищувався на 50,0% (до 0,30 мкмоль/г; $p = 0,03$), а співвідношення лактат/піруват зменшувалося на 64,0% (до 9,0; $p = 0,001$) порівняно з контрольною групою. Отримані результати свідчать про перевагу кріоекстракту селезінки у відновленні енергетичного гомеостазу міокарда та визначають його перспективу як ефективного метаболічного кардіопротектора.

IV. Список використаних джерел

- [1] Atashbar, S., Jamali, Z., Khezri, S., & Salimi, A. (2022). Celecoxib decreases mitochondrial complex IV activity and induces oxidative stress in isolated rat heart mitochondria: An analysis for its cardiotoxic

- adverse effect. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*, 36(1), e22934. <https://doi.org/10.1002/jbt.22934>
- [2] Salimi, A., Atashbar, S., & Shabani, M. (2021). Gallic acid inhibits celecoxib-induced mitochondrial permeability transition and reduces its toxicity in isolated cardiomyocytes and mitochondria. *Human & Experimental Toxicology*, 40(12 Suppl), S530–S539. <https://doi.org/10.1177/096032712111053299>
- [3] Azizian, S., Khezri, S., Shabani, M., Atashbar, S., & Salimi, A. (2024). Vitamin D ameliorates celecoxib cardiotoxicity in a doxorubicin heart failure rat model via enhancement of the antioxidant defense and minimizing mitochondrial dysfunction. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 397(8), 5861–5873. <https://doi.org/10.1007/s00210-024-02998-9>
- [4] Nabati, M., Janbabai, G., Baghyari, S., Esmaili, K., & Yazdani, J. (2017). Cardioprotective effects of carvedilol in inhibiting doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 69(5), 279–285. <https://doi.org/10.1097/FJC.0000000000000470>
- [5] Hladkykh, F. V., Chyzh, M. O., Koshurba, I. V., Belochkina, I. V., Komorovskyi, R. R., Marchenko, M. M., & Koshurba, Yu. V. (2023). Anthracycline-induced cardiac injury and the effect of placental cryoextract on myocardium in doxorubicin cardiomyopathy. *Ukrainian Radiological and Oncological Journal*, 31(2), 190–205. <https://doi.org/10.46879/ukroj.2.2023.190-205>
- [6] Hladkykh, F. V., Liadova, T. I., Chyzh, M. O., Komorovskyi, R. R., Babaieva, H. H., & Matvieienko, M. S. (2025). *Cardioselectivity of cryobiotechnological agents in cardiovascular therapy*. Vinnytsia: Tvory. <https://doi.org/10.46879/2025.4>
- [7] Hladkykh, F. V., Liadova, T. I., Komorovskyi, R. R., & Chyzh, M. O. (2024). Ultrasound characteristics of functional myocardial changes during use of mesenchymal stem cell conditioned medium in autoimmune myocarditis model. *Ukrainian Cardiology Journal*, 31(6), 35–46. <https://doi.org/10.31928/2664-4479-2024.6.3546>
- [8] Hladkykh, F. V., Liadova, T. I., Chyzh, M. O., Matvieienko, M. S., & Komorovskyi, R. R. (2024). Echocardiographic evaluation of the effects of placental and spleen cryoextracts on myocardial function in experimental autoimmune myocarditis. *Health of Society*, 14(2), 16–24. <https://doi.org/10.32782/2306-2436.14.2.2024.314>
- [9] Chyzh, M. O., Matvieienko, M. S., Hladkykh, F. V., Liadova, T. I., Komorovskyi, R. R., & Kozlova, T. V. (2025). Evaluation of cardioprotective activity of heart cryoextract in an adrenaline-induced myocardial dystrophy model by parameters of free radical oxidation. *The Journal of V. N. Karazin Kharkiv National University. Series Medicine*, 33(2 (53)), 178–193. <https://doi.org/10.26565/2313-6693-2025-53-02>
- [10] Ahmad, S., Panda, B. P., Fahim, M., Dhyani, N., & Dubey, K. (2018). Ameliorative effect of beraprost sodium on celecoxib-induced cardiotoxicity in rats. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 17(1), 155–163.
- [11] Alanazi, A. M., Fadda, L., Alhusaini, A., Ahmad, R., Hasan, I. H., & Mahmoud, A. M. (2020). Liposomal resveratrol and/or carvedilol attenuate doxorubicin-induced cardiotoxicity by modulating inflammation, oxidative stress and S100A1 in rats. *Antioxidants (Basel)*, 9(2), 159. <https://doi.org/10.3390/antiox9020159>
- [12] Halchenko, S. Ye. (2007). Cryopreservation of mammalian organ fragments and biological effects of their aqueous-saline extracts (Doctoral dissertation). Kharkiv, Ukraine: Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine. Retrieved from <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0507U000372/>
- [13] Chyzh, M. O., Halchenko, S. Ye., Hladkykh, F. V., Byzov, V. V., Rohoza, L. A., & Belochkina, I. V. (2024). Cell-free cryopreserved biological agents: Technology of production and composition analysis. Vinnytsia: Tvory. <https://doi.org/10.46879/2024.1>
- [14] Bepalova, I. H. (2016). Peptide composition and biological activity of extracts from cryopreserved pig spleen and skin fragments (PhD dissertation). Kharkiv, Ukraine. Retrieved from <https://nrat.ukrintei.ua/searchdoc/0416U004539/>
- [15] Chyzh, M. O., Halchenko, S. Ye., Hladkykh, F. V., Liadova, T. I., Byzov, V. V., & Rohoza, L. A. (2025). Metabolic, regenerative and immunological properties of aqueous-saline extracts of cryopreserved tissues. Vinnytsia: Tvory. <https://doi.org/10.46879/2025.5>
- [16] Pohanka, M. (2020). D-Lactic acid as a metabolite: Toxicology, diagnosis, and detection. *BioMed Research International*, 2020, 3419034. <https://doi.org/10.1155/2020/3419034>
- [17] Hinman, L. M., & Blass, J. P. (1981). An NADH-linked spectrophotometric assay for pyruvate dehydrogenase complex in crude tissue homogenates. *Journal of Biological Chemistry*, 256(13), 6583–6586. PMID: 7240230

MYOCARDIAL LACTATE-PYRUVATE BALANCE AS A TARGET OF THE CARDIOPROTECTIVE ACTION OF SPLEEN CRYOEXTRACT IN CELECOXIB-INDUCED CARDIOMYOPATHY

Ihor Drobner, Fedir Hladkykh, Tetiana Liadova and Mariia Matvieienko

ABSTRACT. The study examined changes in myocardial energy metabolism under toxic injury induced by prolonged celecoxib administration. A significant increase in lactate, a decrease in pyruvate, and an elevated lactate/pyruvate ratio were observed, indicating enhanced anaerobic glycolysis. Administration of spleen cryoextract markedly reduced the metabolic imbalance, restoring the redox state of cardiac tissue.

KEYWORDS: celecoxib, cardiomyopathy, spleen cryoextract, lactate, pyruvate

Наукове видання

Матеріали IV Міжнародної
науково-практичної конференції

«МОЛОДІЖНА НАУКА ЗАРАДИ МИРУ ТА РОЗВИТКУ»

*(28-29 листопада 2025 року)
присвячена Всесвітньому дню науки*

Відповідальний за випуск
Дизайн та верстка

Павло Крайній
Юліанна Віщак

Підписано до друку 29.12.2025. Формат 60x90/16.
Електронне видання. Умов. друк. арк. 26,9. Обл.-вид. арк. 28,9. Зам. 3-026.
Видавництво Чернівецького національного університету
58002, Чернівці, вул. Коцюбинського, 2.
ruta@chnu.edu.ua

Свідоцтво про державну реєстрацію ДК №891 від 08.04.2002 р.