

## КОНЦЕНТРАЦІЯ АЛЬДОСТЕРОНУ І КОРТИЗОЛУ В ПЛАЗМІ КРОВІ ЩУРІВ ЗА РІЗНОГО ВМІСТУ ТА ЖИРНОКИСЛОТНОГО СКЛАДУ ЕТЕРИФІКОВАНОГО ХОЛЕСТЕРОЛУ В ЇХ ОРГАНІЗМІ

Ю. З. Дябога, Й. Ф. Рівіс

Інститут біології тварин НААН

*Дослідження проведено на статевозрілих самцях щурів. Різний вміст і жирнокислотний склад етерифікованого холестеролу в організмі було створено шляхом згодовування холестеролу та рибачого жиру. Встановлено, що на концентрацію кортизолу та альдостерону в плазмі крові щурів суттєвий вплив має вміст і, особливо, жирнокислотний склад етерифікованого холестеролу. Відзначено, що за високого рівня поліненасичених жирних кислот у жирнокислотному складі етерифікованого холестеролу в організмі щурів, концентрація кортизолу та альдостерону в плазмі крові зростає інтенсивніше.*

**Ключові слова:** АЛЬДОСТЕРОН, КОРТИЗОЛ, ЕТЕРИФІКОВАНИЙ ХОЛЕСТЕРОЛ, ЖИРНОКИСЛОТНИЙ СКЛАД, РИБ'ЯЧИЙ ЖИР, ЩУРИ

Впродовж останніх років серцево-судинні захворювання у людей, зокрема ішемічна хвороба серця, є однією з основних причин смертності, а також тимчасової та стійкої втрати працездатності населення в розвинених країнах світу і у зв'язку з цим займає провідне місце серед найважливіших медичних проблем ХХІ століття [1, 2]. Розвиткові хвороби сприяє високий рівень холестеролу в крові. Центральне положення у патогенезі цього захворювання займає атеросклероз, який тісно пов'язаний з гіперхолестеринемією. Це важливий фактор, що визначає стенозуюче пошкодження судин, в основному аорти, вінцевих, сонних і ниркових артерій [3, 4].

Важливу роль при гіперхолестеринемії та метаболічних перетвореннях холестеролу в організмі людини і тварин відіграють поліненасичені жирні кислоти родин n-6 і, особливо, n-3, які містяться у рибачому жирі та проявляють антихолестериногенну і антиліпогенну дію, що призводить до зменшення концентрації холестеролу в плазмі крові [5, 6].

Для встановлення впливу гіперхолестеринемії на розвиток атеросклерозу і шляхів його попередження використовуються лабораторні тварини, в яких це явище в організмі викликають холестероловим навантаженням [7]. У таких дослідженнях основну увагу приділяють вивченню змін вмісту холестеролу в окремих класах ліпопротеїнів крові лабораторних тварин [8], а зміни його жирнокислотного складу, а також утворення похідних, зокрема альдостерону і кортизолу, вивчено недостатньо.

З огляду на це, метою нашої роботи є дослідження концентрації альдостерону і кортизолу у плазмі крові щурів за різного вмісту та жирнокислотного складу етерифікованого холестеролу в організмі.

### Матеріали і методи

Дослідження провели в умовах віварію на статевозрілих самцях білих щурів живою масою 180–200 г. Різний вміст і жирнокислотний склад етерифікованого холестеролу в організмі досягнуто шляхом згодовування холестеролу та рибачого жиру. Для цього було сформовано три групи щурів, аналогів за віком і живою масою. Щури контрольної групи отримували стандартний розсіпний комбікорм, а I і II дослідної — аналогічний комбікорм, але з добавкою відповідно хімічно чистого холестеролу ("Merck", Німеччина) та суміші цього ж холестеролу з фармакопейним рибачим жиром. Кількість холестеролу, який

додавали до комбікорму, становила 300 мг/кг живої маси на добу, а риб'ячого жиру — 1,0 мл/кг живої маси. Перед використанням кристали холестеролу розтирали до борошновидного стану у фарфоровій ступці. Після цього холестерол і риб'ячий жир додавали до комбікорму, ретельно перемішуючи. Дослід тривав 90 днів. У кінці досліду провели забій щурів шляхом декапітації під ефірним наркозом. Отримані від тварин зразки крові, печінки та скелетних м'язів використали для лабораторних досліджень.

Усі втручання та забій тварин проводили з дотриманням вимог “Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей” (Страсбург, 1985) та ухвали Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2001).

У досліджуваних зразках описаними нами методами, визначали жирнокислотний склад етерифікованого холестеролу [9].

Концентрацію альдостерону і кортизолу в плазмі крові піддослідних щурів визначали загальноприйнятим імуноферментним методом. Отриманий цифровий матеріал оброблено методом варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента [10]. Розраховували середні арифметичні величини та похибки середніх арифметичних. Зміни вважалися вірогідними при  $p < 0,05$ . Для розрахунків використано спеціальну комп'ютерну програму Origin 6.0, Excel (Microsoft, USA).

## Результати й обговорення

Нашими дослідженнями було встановлено, що в плазмі крові, печінці та скелетних м'язах щурів із експериментальною гіперхолестеринемією порівняно з інтактними щурами, суттєво зростає концентрація етерифікованого холестеролу (табл. 1). У плазмі крові, печінці та скелетних м'язах щурів із експериментальною гіперхолестеринемією, коригованою згодовуваним риб'ячим жиром, нормалізується рівень етерифікованого холестеролу.

Таблиця 1

**Концентрація етерифікованого холестеролу в плазмі крові (г/л), печінці (г/кг) та скелетних м'язах (г/кг) щурів ( $M \pm m$ ,  $n=3$ )**

Досліджуваний матеріал	Групи тварин		
	контрольна	I дослідна	II дослідна
Плазма крові	1,82 ± 0,052	2,19 ± 0,115*	2,12 ± 0,342
Печінка	12,43 ± 0,491	15,47 ± 0,698*	12,07 ± 0,511
Скелетні м'язи	6,65 ± 0,312	8,17 ± 0,410*	6,53 ± 0,302

Примітка: тут і далі \* —  $p < 0,02-0,05$

У жирнокислотному складі етерифікованого холестеролу плазми крові, печінки та скелетних м'язів щурів із експериментальною гіперхолестеринемією порівняно з інтактними щурами підвищується рівень насичених і мононенасичених жирних кислот, але знижується — поліненасичених (табл. 2–4). Як видно з вказаних таблиць, у жирнокислотному складі етерифікованого холестеролу плазми крові, печінки та скелетних м'язів щурів із експериментальною гіперхолестеринемією, коригованою згодовуваним риб'ячим жиром, навпаки, зменшується відносний вміст насичених і мононенасичених жирних кислот, але зростає — поліненасичених.

Одночасно, згідно з даними таблиці 2, у жирнокислотному складі етерифікованого холестеролу плазми крові щурів із експериментальною гіперхолестеринемією порівняно з інтактними щурами вірогідно підвищується рівень насичених (каприлової, капринової, міристинової, пальмітинової та арахінової) і мононенасичених (ейкозаєнової) жирних кислот, але знижується — поліненасичених (ліноленової, ейкозадиєнової, ейкозапентаєнової, докозатетраєнової та докозагексаєнової). У жирнокислотному складі етерифікованого холестеролу плазми крові щурів із експериментальною гіперхолестеринемією за згодовування

риб'ячого жиру, порівняно з контролем, вірогідно зменшується відсоток насиченої жирної кислоти — пальмітинової, але зростає — поліненасичених (ейкозатриєнової, ейкозатетраєнової-арахідонової, ейкозапентаєнової, докозациєнової, докозатриєнової, докозатетраєнової та докозагексаєнової).

Таблиця 2

**Жиринокислотний склад естерифікованого холестеролу плазми крові щурів, % (M±m, n=3)**

Жирині кислоти та їх код	Групи тварин		
	контрольна	I дослідна	II дослідна
Каприлова, 8:0	0,14±0,014	0,21±0,020*	0,10±0,006
Капринова, 10:0	0,20±0,020	0,29±0,023*	0,14±0,011
Лауринова, 12:0	0,30±0,026	0,40±0,026	0,23±0,011
Міристинова, 14:0	0,51±0,023	0,62±0,026*	0,43±0,017
Пентадеканова, 15:0	0,30±0,023	0,38±0,020	0,23±0,014
Пальмітинова, 16:0	6,95±0,078	7,22±0,046*	6,56±0,110*
Пальмітоолеїнова, 16:1	0,96±0,032	0,85±0,026	1,10±0,043
Стеаринова, 18:0	10,19±0,136	11,04±0,351	9,71±0,136
Олеїнова, 18:1	37,72±1,984	40,60±2,026	34,25±2,145
Лінолева, 18:2	12,26±0,559	10,51±0,298	13,78±0,228
Ліноленова, 18:3	5,42±0,113	5,00±0,092*	6,20±0,130
Арахінова, 20:0	0,36±0,020	0,44±0,014*	0,29±0,014
Ейкозаєнова, 20:1	0,21±0,145	0,15±0,011*	0,27±0,020
Ейкозациєнова, 20:2	0,31±0,011	0,25±0,017*	0,38±0,023
Ейкозатриєнова, 20:3	1,73±0,062	0,56±0,029	1,99±0,055*
Ейкозатетраєнова(арахідонова), 20:4	5,42±0,115	5,03±0,084	5,81±0,055*
Ейкозапентаєнова, 20:5	1,51±0,040	1,36±0,035*	1,87±0,055**
Докозациєнова, 22:2	0,98±0,061	0,82±0,032	1,18±0,040*
Докозатриєнова, 22:3	1,19±0,093	0,94±0,040	1,50±0,055*
Докозатетраєнова, 22:4	2,81±0,063	2,59±0,041*	3,04±0,040*
Докозапентаєнова, 22:5	4,70±0,198	4,17±0,069	5,32±0,108
Докозагексаєнова, 22:6	5,83±0,081	5,57±0,046*	6,62±0,110**
Загальний вміст жирних кислот	100,00	100,00	100,00
У т. ч. насичені	18,95	20,60	17,69
мононенасичені	38,89	41,60	34,62
поліненасичені	42,16	37,80	47,69

Примітка: \* — p < 0,05; \*\* — p < 0,01

Результати таблиці 3, свідчать про те, що в жиринокислотному складі печінки щурів із експериментальною гіперхолестеринемією порівняно з інтактними щурами, вірогідно зростає відносний вміст насичених (каприлової, пальмітинової та арахінової) і, особливо, мононенасичених (пальмітоолеїнової та ейкозаєнової) жирних кислот, але зменшується — поліненасичених, таких як: лінолева, ліноленова, ейкозациєнова, ейкозатриєнова, ейкозатетраєнова-арахідонова, ейкозапентаєнова, докозатриєнова, докозатетраєнова та докозагексаєнова). У жиринокислотному складі печінки щурів із експериментальною гіперхолестеринемією за умов згодовування рибу'ячого жиру, порівняно з контролем, вірогідно зменшується концентрація насичених жирних кислот (каприлової, пентадеканової та пальмітинової), але зростає — поліненасичених (ліноленової, ейкозатетраєнової-арахідонової, ейкозапентаєнової, докозациєнової, докозатриєнової, докозатетраєнової, докозапентаєнової та докозагексаєнової).

Таблиця 3

**Жиринокислотний склад естерифікованого холестеролу печінки щурів, % (M±m, n=3)**

	Групи тварин
--	--------------

Жирні кислоти та їх код	контрольна	I дослідна	II дослідна
Каприлова, 8:0	0,16±0,014	0,26±0,015*	0,11±0,011*
Капринова, 10:0	0,20±0,020	0,28±0,017	0,13±0,017
Лауринова, 12:0	0,30±0,026	0,40±0,026	0,22±0,017
Міристинова, 14:0	0,52±0,038	0,66±0,027	0,39±0,020
Пентадеканова, 15:0	0,31±0,020	0,38±0,020	0,23±0,020*
Пальмітинова, 16:0	7,43±0,081	7,72±0,055*	7,12±0,046*
Пальмітоолеїнова, 16:1	0,95±0,029	0,83±0,029*	1,11±0,040*
Стеаринова, 18:0	8,81±0,244	9,42±0,084	8,66±0,081
Олеїнова, 18:1	31,19±1,670	35,89±1,923	28,03±1,890
Лінолева, 18:2	14,48±0,631	11,14±0,525*	15,82±0,311
Ліноленова, 18:3	6,43±0,123	6,00±0,081*	6,90±0,107
Арахінова, 20:0	0,34±0,020	0,44±0,029*	0,25±0,023
Ейкозаснова, 20:1	0,19±0,014	0,13±0,011*	0,22±0,020
Ейкозадиснова, 20:2	0,30±0,014	0,24±0,017*	0,35±0,020
Ейкозатриєнова, 20:3	1,94±0,055	1,71±0,058*	2,01±0,140
Ейкозатетраснова(арахідонова),20:4	7,06±0,107	6,64±0,088*	7,43±0,061*
Ейкозапентаснова, 20:5	1,86±0,035	1,56±0,081*	2,17±0,084*
Докозадиснова, 22:2	0,95±0,049	0,81±0,023	1,14±0,040*
Докозатриєнова, 22:3	1,32±0,043	1,14±0,035*	1,52±0,049*
Докозатетраснова, 22:4	3,17±0,075	2,87±0,061*	3,45±0,055*
Докозапентаснова, 22:5	6,10±0,136	5,69±0,063	6,57±0,072
Докозагексаєнова,22:6	6,94±0,091	6,60±0,061*	7,31±0,061*
Загальний вміст жирних кислот	100,00	100,00	100,00
у т. ч. насичені	18,07	19,56	17,11
мононенасичені	32,33	36,85	29,36
поліненасичені	49,60	43,59	53,53

Примітка: \* —  $p < 0,05$ ;

Дані таблиці 4 свідчать, що в жирнокислотному складі етерифікованого холестеролу скелетних м'язів щурів із експериментальною гіперхолестеринемією порівняно з інтактними щурами вірогідно підвищується рівень мононенасичених (ейкозаснової) і, особливо насичених (каприлової, капринової, лауринової, міристинової, пентадеканової, пальмітинової та стеаринової) жирних кислот, але знижується – поліненасичених (ліноленової, ейкозатриєнової, докозадиснової, докозатетраснової та докозагексаєнової). В жирнокислотному складі етерифікованого холестеролу скелетних м'язів щурів і експериментальною гіперхолестеринемією, коригованою згодовуванням риба'ячим жиром, порівняно з контролем, вірогідно зменшується відносний вміст насичених (каприлової, капринової, лауринової та міристинової) і мононенасичених (ейкозаснової) жирних кислот, але зростає — поліненасичених (лінолевої, ейкозатетраснової-арахідонової, ейкозапентаснової, докозатриєнової, докозатетраснової, докозапентаснової та докозагексаєнової).

Таблиця 4

**Жирнокислотний склад етерифікованого холестеролу скелетних м'язів щурів, % (M±m, n=3)**

Жирні кислоти та їх код	Групи тварин		
	контрольна	I дослідна	II дослідна
Каприлова, 8:0	0,12±0,011	0,17±0,011*	0,08±0,006*
Капринова, 10:0	0,19±0,011	0,25±0,011*	0,14±0,011*
Лауринова, 12:0	0,29±0,017	0,35±0,011*	0,23±0,011*
Міристинова, 14:0	0,51±0,029	0,61±0,020*	0,42±0,011*
Пентадеканова, 15:0	0,31±0,020	0,40±0,023*	0,25±0,011
Пальмітинова, 16:0	10,57±0,419	12,20±0,141*	9,97±0,077
Пальмітоолеїнова, 16:1	1,04±0,089	0,85±0,026	1,29±0,037
Стеаринова, 18:0	12,60±0,219	13,30±0,084*	12,00±0,093

Олеїнова, 18:1	37,48±1,240	38,91±1,612	35,18±1,012
Лінолева, 18:2	9,05±0,188	8,54±0,075	9,82±0,095*
Ліноленова, 18:3	4,83±0,075	4,52±0,072*	5,24±0,136
Арахінова, 20:0	0,29±0,023	0,32±0,017	0,21±0,014
Ейкозаєнова, 20:1	0,20±0,014	0,15±0,011*	0,27±0,017*
Ейкозациєнова, 20:2	0,36±0,026	0,28±0,017	0,46±0,026
Ейкозатриєнова, 20:3	1,73±0,093	1,41±0,061*	2,01±0,063
Ейкозатетраєнова (арахідонова), 20:4	4,80±0,095	4,50±0,055	5,14±0,073*
Ейкозапентаєнова, 20:5	1,21±0,058	1,02±0,046	1,42±0,040*
Докозациєнова, 22:2	1,07±0,037	0,93±0,029*	1,15±0,035
Докозатриєнова, 22:3	1,13±0,054	0,08±0,046	1,35±0,040*
Докозатетраєнова, 22:4	2,64±0,092	2,27±0,081*	2,95±0,046
<i>Продовження табл. 4</i>			
Докозапентаєнова, 22:5	4,33±0,101	3,99±0,072	4,80±0,089*
Докозагексаєнова, 22:6	5,25±0,087	4,95±0,060*	5,62±0,063*
Загальний вміст жирних кислот	100,00	100,00	100,00
у т. ч. насичені	24,88	27,60	23,30
Мононенасичені	38,72	39,91	36,74
Поліненасичені	36,40	32,49	39,96

Примітка: \* —  $p < 0,05$

Нашими дослідженнями встановлено, що в плазмі крові щурів з високим вмістом етерифікованого холестеролу вірогідно збільшується концентрація альдостерону та кортизолу (табл. 5). Інтенсивніше її зростання відзначено за високого відносного вмісту поліненасичених жирних кислот у жирнокислотному складі етерифікованого холестеролу.

Таблиця 5

#### Концентрація альдостерону та кортизолу в плазмі крові щурів ( $M \pm m$ , $n=3$ )

Кортикостероїди	Групи тварин		
	контрольна	I дослідна	II дослідна
Альдостерон, пг/мл	997,1±12,49	1104,0±17,83**	1175,0±58,01*
Кортизол, нМоль/л	54,6±3,396	78,7±4,302*	81,8±3,389**

Примітка: \* —  $p < 0,05$ ; \*\* —  $p < 0,01$

Переважаюча етерифікація холестеролу плазми крові, печінки та скелетних м'язів щурів насиченими та мононенасиченими жирними кислотами за умов гіперхолестеринемії може вказувати на суттєве підвищення його кристалічності та погіршення міжтканинного транспорту. Холестерол з підвищеною, за рахунок наведених вище жирних кислот, кристалічністю легко відкладається на стінках кровоносних судин [11]. Навпаки, переважаюча етерифікація холестеролу плазми крові, печінки та скелетних м'язів щурів поліненасиченими жирними кислотами за гіперхолестеринемії, коригованої згодуюваним риб'ячим жиром, свідчить про зменшення його кристалічності та покращення міжтканинного транспорту [12]. Холестерол зі зниженою, за рахунок наведених вище жирних кислот, кристалічністю легко транспортується кров'ю до тканин. У печінці, шкірі, наднирниках і статевих залозах він частково розпадається відповідно до жовчних кислот, вітаміну D, кортикостероїдів і статевих гормонів.

#### Висновки

1. Значний вплив на концентрацію кортизолу та альдостерону в плазмі крові щурів має вміст і, особливо, жирнокислотний склад етерифікованого холестеролу.
2. Згодуюваний риб'ячий жир коригує вміст і жирнокислотний склад ефірів холестеролу в організмі та концентрацію вказаних кортикостероїдів у плазмі крові піддослідних тварин із експериментальною гіперхолестеринемією.

**Перспективи подальших досліджень.** Визначення концентрації тестостерону, жовчних кислот і вітаміну D в крові щурів за умов гіперхолестеринемії та її корекції риб'ячим жиром.

*Y. Z. Dlyaboga, J. F. Rivis*

### **THE CONCENTRATION OF ALDOSTERONE AND CORTIZOL IN PLASMA OF RATS WITH DIFFERENT CONTENT AND FATTY ACID COMPOSITION OF ETHERIFIED CHOLESTEROL IN BODY**

#### **S u m m a r y**

The research was conducted on sexually mature male rats. Different content and fatty acid composition of etherified cholesterol in their body was created by feeding cholesterol and fish oil. It was found that on the concentration of cortisol and aldosterone in plasma of rats has a significant influence content, especially fatty acid composition of etherified cholesterol. For high relative level of polyunsaturated fatty acid in fatty acid composition of etherified cholesterol in the body of rats the concentration of aldosterone and cortisol in their plasma increases intensively.

*Ю. З. Дябога, И. Ф. Ривис*

### **КОНЦЕНТРАЦИЯ АЛЬДОСТЕРОНА И КОРТИЗОЛА В ПЛАЗМЕ КРОВИ КРЫС ПРИ РАЗНОМ СОДЕРЖАНИИ И ЖИРНОКИСЛОТНОМ СОСТАВЕ ЭТЕРИФИЦИРОВАННОГО ХОЛЕСТЕРОЛА В ОРГАНИЗМЕ**

#### **А н н о т а ц и я**

Исследования проведены на половозрелых самцах крыс. Разное содержание и жирнокислотный состав этерифицированного холестерина в организме было создано путем скармливания холестерина и рыбьего жира. Установлено, что на концентрацию кортизола и альдостерона в плазме крови крыс существенное влияние имеет содержание и, особенно, жирнокислотный состав этерифицированного холестерина. При высоком уровне полиненасыщенных жирных кислот в жирнокислотном составе этерифицированного холестерина в организме крыс концентрация альдостерона и кортизола в плазме крови увеличивается интенсивнее.

1. Лучко І. М. Спектр нейтральних ліпідів та синтез деяких ейкозаноїдів у серці щурів в умовах аліментарної гіпохолестеринемії / І. М. Лучко, Ю. В. Бортник // Буковинський медичний вісник. — 2011. — Т. 15, № 4 (60). — С. 94–97.

2. Перова Н. В. Коррекция нарушений липопротеидного спектра крови как фактора развития атеросклероза и сердечно-сосудистых заболеваний / Н. В. Перова, В. А. Метельская // Здоровоохранение. — 2011. — № 1. — С. 31–46.

3 Бубнова М. Г. Профилактика атеросклероза: цели гиполипидемической терапии и реальные возможности розувастатина / М. Г. Бубнова // Consilium medicum. — 2009. — № 10. — С. 78–83.

4. Weltzmann D. The significance of various blood pressure indices for long-term stroke, coronary heart disease, and all-cause mortality in men. The Israel Ischemic Heart Disease Study / D. Weltzmann, U. Goldbourt // Stroke. — 2006. — Vol. 37. — P. 358–362.

5. Покотило О. С. Вплив поліненасичених жирних кислот родини  $\omega$ -3 і  $\omega$ -6 на літогенез і холестериногенез в організмі морських свинок і білих щурів за нормальних умов і при холестеринівому навантаженні: дис. ... доктора. біол. наук: 03.00.04 / Покотило Олег Степанович. — Львів, 2008. — 263 с.

6. Eristland J. Safety considerations of polyunsaturated fatty acids / J. Eristland // Am. Clin. Nutr. — 2000. — Vol. 71. — P. 1978–2018.
7. Fernandez M.L. Mechanisms by which dietary fatty acids modulate plasma lipids / M. L. Fernandez, K. L. West // J. Nutr. — 2005. — Vol. 135. — P. 2075–2078.
8. Adipose tissue is required for the antidiabetic, but not for the hypolipidemic, effect of thiazolidinediones / Chao L., Marcus-Samuels B., Mason M.M. [et al] // J. Clin. Invest. — 2000. — Vol. 106. — P. 1221–1228.
9. Рівіс Й. Ф. Кількісні хроматографічні методи визначення окремих класів ліпідів і жирних кислот у біологічному матеріалі / Й. Ф. Рівіс, Р. С. Федорук. — Львів : Сполом, 2010. — 109 с.
10. Лопач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях Excel / С. Н. Лопач, А. В. Губенко, П. Н. Бабич. — К. : Мартон, 2001. — 410 с.
11. Климов А. Н. Липиды, липопротеиды и атеросклероз / А. Н. Климов, Н. Г. Никульчева. — СПб : Питер Пресс, 1995. — 298 с.
12. Покотило О. С. Вплив риб'ячого жиру при додаванні його до раціону білих щурів на використання [1-<sup>14</sup>C] пальмітинової кислоти в синтезі ліпідів в їх тканинах *in vitro* / О. С. Покотило // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. — 2005. — № 1. — С. 135–138.

**Рецензент:** провідний науковий співробітник лабораторії інтелектуальної власності та маркетингу інновацій, кандидат біологічних наук, с. н. с. Грабовська О. С.