

Емкужева Марита Мухамедовна

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ АДАПТИВНЫХ РЕАКЦИЙ СИСТЕМЫ  
КРОВИ И ИНТЕРЬЕРНЫХ ПРИЗНАКОВ ДИКОЖИВУЩИХ И  
СИНАНТРОПНЫХ ГРЫЗУНОВ СЕМЕЙСТВА *MURIDAE*  
К УСЛОВИЯМ ГОР ЦЕНТРАЛЬНОЙ ЧАСТИ СЕВЕРНОГО КАВКАЗА

03.02.08 – экология (биология)

Автореферат диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

Саратов - 2013

Работа выполнена в лаборатории экологической физиологии  
Федерального государственного бюджетного учреждения науки  
Института экологии горных территорий имени А.К. Темботова  
Кабардино-Балкарского научного центра Российской академии наук

Научный руководитель: Темботова Фатимат Асланбиевна,  
член-корреспондент РАН,  
доктор биологических наук, профессор,  
директор ИЭГТ КБНЦ РАН

Официальные оппоненты: Попов Николай Владимирович,  
доктор биологических наук, профессор,  
заведующий лабораторией  
эпизоотологического мониторинга  
ФГУЗ РосНИПЧИ «Микроб»

Семячкина-Глушковская Оксана Валерьевна,  
доктор биологических наук, доцент, ФГБОУ  
ВПО «Саратовский  
государственный университет имени  
Н.Г. Чернышевского», доцент кафедры фи-  
зиологии человека и животных

Ведущая организация: Федеральное государственное  
бюджетное учреждение науки  
Институт экологии растений и  
животных Уральского отделения РАН

Защита состоится “26” апреля 2013 г. в 10:00 часов на заседании диссер-  
тационного совета Д 212.243.13 ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный  
университет имени Н. Г. Чернышевского» по адресу: 410012, г. Саратов, ул.  
Астраханская, д. 83. E-mail: [biosovet@sgu.ru](mailto:biosovet@sgu.ru). Fax: 8(8452)27-85-29.

С диссертацией можно ознакомиться в Зональной научной библиотеке  
имени В.А. Артисевич ФГБОУ ВПО «Саратовский государственный универ-  
ситет имени Н.Г. Чернышевского»

Автореферат разослан “18” марта 2013 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета



С.А. Невский

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Выявление факторов, механизмов и закономерностей функционирования и динамики живых систем (популяций, видов, сообществ, экосистем), разработка теории формирования адаптивных стратегий на основе комплексных исследований экологии, поведения, физиологии и морфологии является одной из важнейших проблем биологии, что отражено в перспективном плане фундаментальных исследований РАН на 2013-2020 гг. В горах, в том числе и на Кавказе, где на сравнительно небольших территориях представлено большое разнообразие природных и антропогенных ландшафтов, данная проблема приобретает особую значимость (Соколов, Темботов, 1989; Темботов и др., 2001; Темботов, 2003). В адаптации организма к условиям, возникающим при воздействии экстремальных факторов, в частности к гипоксии, самым непосредственным образом участвует система крови, являясь одной из ключевых гомеостатических структур (Ковальчук, Ястребов, 2003; Гольдберг и др., 2006). Ей принадлежит решающая роль в неспецифических и специфических реакциях организма, определении его резистентности и реактивности (Ястребов и др., 1988; Ковальчук, Ястребов, 2003).

Значительная научная информация по высотной изменчивости позволила обосновать теорию о двух уровнях адаптации к гипоксии в условиях гор – органном и тканевом (Калабухов, Радионов, 1936; Шварц и др., 1968; Большаков, 1972; Большаков, Ковальчук, 1984; Темботова, 1975; Темботов, Темботова, 1980; Темботова и др., 1980, 1983; Пантелеев и др., 1990; Morrison, 1963, 1964; Kostelecka-Myrcha, 1967 и др.).

Важно подчеркнуть, что реакции одного и того же вида в разных горных системах на сопоставимый уровень парциального давления кислорода имеют существенные различия и приспособления млекопитающих к горным условиям актуально рассматривать не только с учетом абсолютных высот, но и высотной поясности (Большаков, 1972; Темботов, 2002). Наличие на Кавказе сложной высотно-поясной структуры горных ландшафтов и прилежащих равнин обуславливает широкий спектр изменчивости условий обитания видов, что важно для изучения стратегий их адаптаций. При значительном объеме исследований по изучению экологической физиологии, в том числе и системы крови млекопитающих Кавказа (Калабухов, 1936; Темботова, 1974, 1999; Темботов, 1975, 1977; Барбашова и др., 1976; Василенко, Темботова, 1983), ограничены работы по синантропным видам (Темботова и др., 1980) и отсутствуют исследования по сравнительному анализу адаптивных реакций системы крови и интерьерных признаков дикоживущих и синантропных грызунов.

Цель работы: изучить эколого-физиологические особенности системы крови дикоживущих и синантропных видов грызунов и механизмы их адаптации к условиям гор центральной части Северного Кавказа.

### Задачи исследования:

1. Изучить географическую изменчивость показателей системы крови и морфофизиологических параметров синантропных видов (домовой мыши, серой крысы) в связи с градиентом высоты в центральной части Северного Кавказа;
2. Изучить географическую изменчивость показателей системы крови и морфофизиологических параметров дикоживущих видов (малой лесной мыши и по-

левой мышью) из природных биотопов центральной части Северного Кавказа в связи с градиентом высоты;

3. Провести сравнительный анализ эколого-физиологических механизмов адаптации к условиям гор изученных видов грызунов в центральной части Северного Кавказа.

Научная новизна. Впервые в условиях центральной части Северного Кавказа проведены комплексные исследования системы крови и морфофизиологических индикаторов синантропных (домовая мышь (*Mus musculus* Linnaeus, 1758), серая крыса (*Rattus norvegicus* Berkinhout, 1769) и дикоживущих видов (малая лесная мышь (*Apodemus (Sylvaemus) uralensis* Pallas, 1811), полевая мышь (*Apodemus agrarius* Pallas), обитающих на разных высотных уровнях исследуемого региона. Выявлены механизмы адаптации на уровне системы крови синантропных видов с разными высотными пределами распространения к условиям гор центральной части Северного Кавказа. Показаны различия адаптивной реакции синантропных видов с эвритопными видами природных биотопов в градиенте высоты.

Теоретическая и практическая значимость. Результаты настоящего исследования носят фундаментальный характер, расширяют и углубляют имеющиеся представления об адаптации мелких млекопитающих на уровне системы крови к условиям гор и могут быть использованы при изучении микроэволюционных процессов в горах. Результаты диссертации могут быть использованы при составлении баз данных по мелким млекопитающим Кавказа.

Объекты исследования наносят существенный экономический ущерб и имеют важное эпидемиологическое значение, изучение их эколого-физиологических особенностей, позволяющих им успешно выживать, расширять ареал и существовать рядом с человеком, будет способствовать совершенствованию методов регуляции численности, а также при решении задач охраны окружающей среды.

Апробация работы. Основные результаты исследований доложены и обсуждены на международных конференциях: «Млекопитающие горных территорий» (Нальчик, 2005, 2007); «Горные экосистемы и их компоненты» (Нальчик, 2007, 2009; Сухум, 2012); 5-м форуме молодых ученых Юга России (Нальчик, 2011); заседаниях Ученого совета ИЭГТ КБНЦ РАН (2005-2012гг.).

Публикации. По теме исследования опубликовано 16 работ, в том числе 3 статьи в журнале, рекомендованном Перечнем ВАК РФ.

Декларация личного участия автора. При непосредственном участии автора был собран и обработан материал диссертации, проведена статистическая обработка данных и проанализированы полученные результаты, сделаны обобщения, подготовка публикаций. В совместных публикациях доля автора составила 40-70%.

Структура и объем диссертации. Диссертация изложена на 226 страницах и состоит из введения, 7 глав, выводов, списка литературы, включающего 286 источников на русском и иностранных языках. Работа содержит 73 таблицы и 11 рисунков.

Благодарности. Глубоко и искренне благодарна научному руководителю чл.-корр. РАН Ф. А. Темботовой за руководство и создание условий для выполнения данной работы. Благодарна моему наставнику канд. биол. наук, доц., снс лаб. экологической физиологии Э.Ж. Темботовой за привитый подход к работе, неоценимую помощь при освоении методов, критические замечания и рекомендации при обсуж-

дении полученного материала и поддержку на всех этапах работы. Выражаю признательность канд. биол. наук Е.П. Кононенко за помощь в освоении статистических методов, сотрудникам лаборатории экологической физиологии ИЭГТ КБНЦ РАН за помощь в сборе и обработке материала, коллегам, участникам многочисленных экспедиций.

#### Основные положения, выносимые на защиту:

1. Влияние комплекса факторов среды, связанных с высотой местности в центральной части Северного Кавказа, на систему крови и интерьерные показатели значительно не только для обитателей естественных биотопов (малая лесная мышь, полевая мышь), но и для синантропных видов (домовая мышь, серая крыса).

2. В условиях предгорий (до 1000 м над ур. м.) у обитателей естественных биотопов и синантропных видов эритропоз костного мозга и показатели периферической крови значительно отличаются при сравнении видов одной экологической группы.

3. В условиях среднегорий у двух видов грызунов (домовая мышь и малая лесная мышь) разных экологических групп установлена сходная адаптивная реакция – увеличение кислородной емкости крови за счет повышения эритропоэтической активности костного мозга, при большей напряженности у вида естественных биотопов. Существенные отличия имеются в способах обеспечения повышенного кислородного запроса организма в горах.

4. Межвидовые различия по системе крови у изученных видов более проявляются в экстремальных условиях на больших высотах, что может свидетельствовать о разных путях приспособления к условиям гор в пределах одного семейства.

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

### ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

*1.1. Гематологические исследования млекопитающих в горных системах.* Дается анализ данных литературы, посвященной изменчивости системы крови млекопитающих различных систематических групп в горах, в том числе и объектов исследования, с учетом приспособленности видов к условиям гор.

*1.2. Распространение, численность, ландшафтная и биотопическая приуроченность изученных видов грызунов на Кавказе.* Проведен анализ литературных данных по структуре ареала объектов исследования. Отмечено, что домовая мышь, малая лесная мышь, полевая мышь и серая крыса, имея разную историю освоения Кавказа, характеризуются видоспецифичными особенностями в широтном, долготном и высотном распространении.

### ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В качестве объектов исследования были выбраны 4 вида грызунов: домовая мышь, серая крыса, относящиеся к настоящим синантропам (Кучерук, 1988), а также дикоживущие малая лесная мышь и полевая мышь. Выбор объектов исследования обусловлен как экологическими особенностями (синантропные и дикоживущие виды), так и высотным распределением видов – серая крыса и полевая мышь в цен-

тральной части Северного Кавказа ограничены в распространении предгорьями, тогда как малая лесная мышь и домовая мышь заселяют биотопы до 2000 м над ур. м. и выше. Третья причина – все 4 вида являются представителями одного семейства, что делает сравнительный анализ корректным. В основу настоящей работы положены исследования, проведенные с 2003 по 2011 гг. Общий объем материала составил – 599 экз. животных, из них домовых мышей – 164 экз., серых крыс – 56 экз., малых лесных мышей – 252 экз., полевых мышей – 127 экз.

Сбор материала производился в четырех точках (рис. 1.): пос. Эльбрус (GPS координат: 43°15' с.ш.; 42°33' в.д., 1800 м над ур. м.), с. Бедык (43°51' с.ш., 43°15' в.д., 1000 м над ур. м.), с. Псынадаха (43°51' с.ш., 43°14' в.д., 700 м над ур. м.), г. Нальчик (43°30' с.ш., 43°20' в.д., 510 м над ур. м.). Все исследования проводили в благоприятный теплый период.

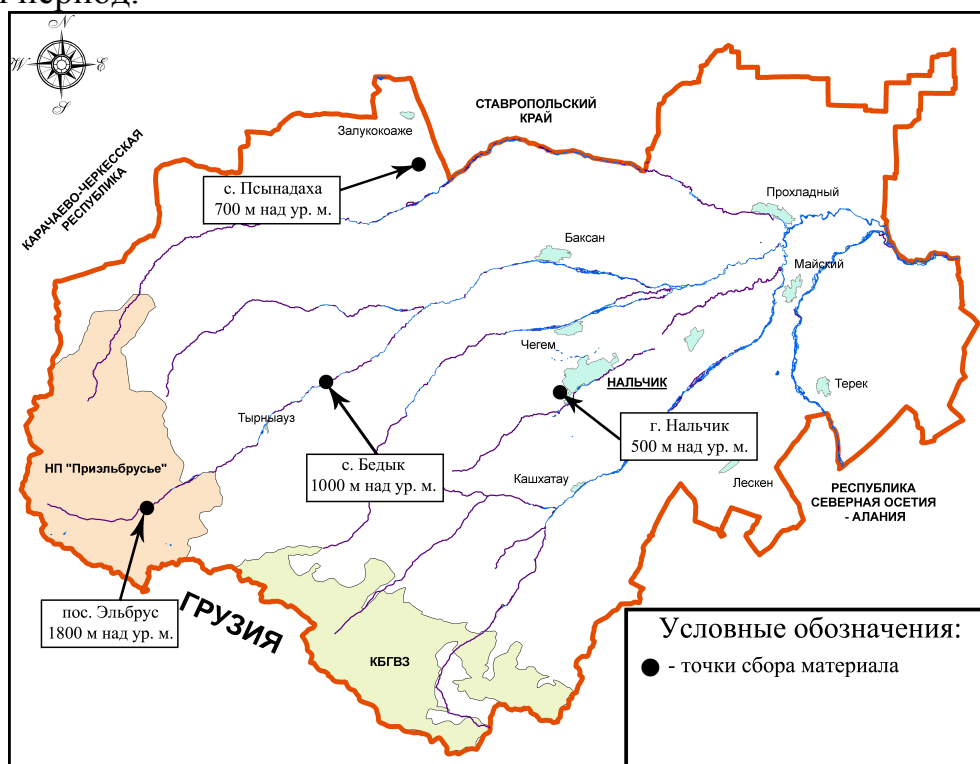


Рис. 1 – Места сбора материала

В данной работе изучались взрослые особи без признаков патологии. Относительный возраст животных определяли по весу тела и стертости зубов (Клевезаль, 2007). У каждой особи определены пол, масса тела, состояние генеративных органов, проводился учет экто – и эндопаразитов.

Кровь получали после слабого наркоза (эфир) при вскрытии кровеносных сосудов в бюкс с гепарином, костный мозг – сразу после забоя животного из бедренной кости (Тодоров, 1968). Препараты костного мозга красили комбинированным методом по Май-Грюнвальду и Романовскому-Гимза. Морфологический анализ клеток костного мозга, соотношение лейкобластного и эритробластного ряда, эритробластограмма изучались на препаратах костного мозга (Воробьев, 1985; Берчану, 1985).

Ретикулоциты крови и их состав изучали по Е. Н. Мосягиной (1962) на микропрепаратах, окрашенных 1% раствором бриллиант-крезилблау в физиологическом растворе (рН=7,8). Расчет проводили на 10 тыс. эритроцитов. По степени зрелости различали 5 групп ретикулоцитов по Л. Гейльмейеру (Тодоров, 1968).

Количество гемоглобина (HGB, г/л) определяли унифицированным гемоглобинцианидным методом на гемоглобинометре фотометрическом МиниГЕМ-540, гематокритное число (HCT, об.%) – микрометодом на гематокритной центрифуге СМ-70, подсчет количества эритроцитов (RBC в 1 мкл) и лейкоцитов (WBC в 1 мкл) проводился в камере Горяева. Диаметр эритроцитов ( $\mu$ ) измерялся прямым микрометрическим методом с помощью винтового окуляр-микрометра МАВ 1-16<sup>x</sup> на сухих окрашенных препаратах крови, с использованием микроскопа Микмед-5 с масляной иммерсией, окуляр 10, объектив 100. Определяли диаметр 100 различных эритроцитов, результаты распределяли по группам по величине диаметра эритроцитов. На основании этих данных строили кривую распределения эритроцитов по величине – кривую Прайс-Джонса (Тодоров, 1968).

Определяли среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH) в пикограммах (пг), среднюю концентрацию гемоглобина в эритроците (MCHC) в %, средний объем эритроцита (MCV) в кубических микрометрах ( $\text{мкм}^3$ ) (Берчану, 1985; Воробьев, 1985; Иванова, 1995; Риган и др., 2000). Лейкоцитарную формулу определяли на окрашенных препаратах крови на 100 клеток и выражали в виде процентного соотношения отдельных видов лейкоцитов и абсолютного их числа в  $1 \text{ мм}^3$  крови (Кост, 1968). Методом морфофизиологических индикаторов (Шварц и др., 1968) рассчитывали индексы селезенки, надпочечника, почки, печени, сердца и легких.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с применением пакета прикладных программ STATISTICA-7 следующими статистическими методами: 1) стандартные описательные статистики; 2) непараметрические методы: U-критерий Манна-Уитни, ранговый дисперсионный анализ Краскела-Уоллиса; 3) дискриминантный анализ; 4) кластерный анализ. Различия между выборками считали достоверными при  $p < 0.05$ . Во всех случаях сравнения проводилась проверка нормальности распределения, равенства дисперсий.

### ГЛАВА 3. ВНУТРИВИДОВАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ И МОРФОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ДОМОВОЙ МЫШИ В ЦЕНТРАЛЬНОЙ ЧАСТИ СЕВЕРНОГО КАВКАЗА

Изменчивость системы крови и показателей внутренних органов доменной мыши в градиенте высоты изучалась путем сравнения трех выборок данного вида с разных высотных уровней.

#### *3.1. Изменчивость параметров эритрона *M. musculus* в градиенте высоты*

*Костный мозг. Эритропоэз.* Исследование кроветворной функции показало, что костный мозг доменной мыши из трех выборок (предгорье – 500 м и 700 м над ур. м., среднегорье – 1800 м над ур. м.) представлен типичными клетками. Эритропоэтическая активность костного мозга выше у животных в среднегорье (рис. 2), чем у двух выборок из предгорий, также выше содержание эритробластов и базофильных нормобластов, т.е. наиболее молодых клеток эритрограммы ( $p < 0.00$ ). Содержание наиболее зрелых клеток эритроидного ряда – оксифильных нормобластов (рис. 3) достоверно ниже в среднегорьях, чем в предгорьях (рис. 3). О напряженности эритропоэза свидетельствует и увеличенное количество митозов в эритроидных клетках костного мозга. Критерием Краскела-Уоллиса установлено влияние комплекса факторов в условиях гор на все изученные показатели эритропоэза костного мозга.

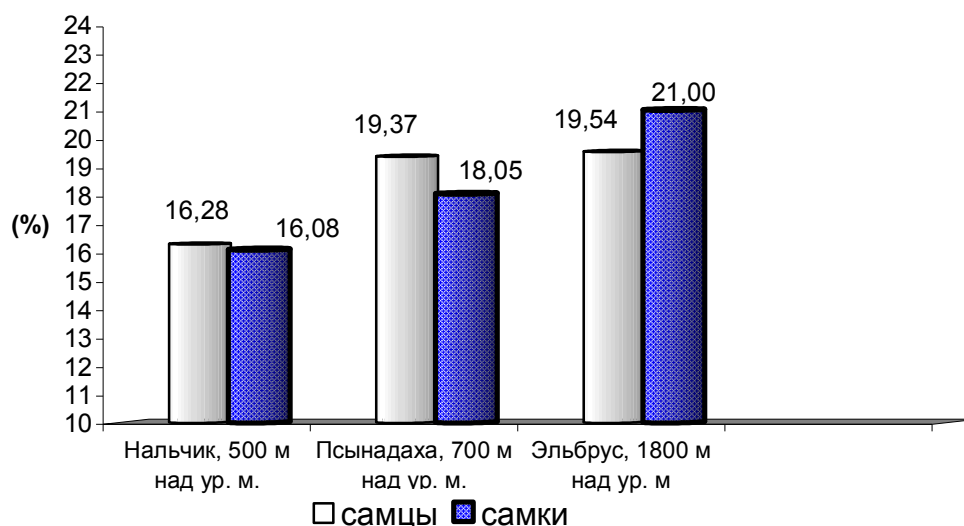


Рис. 2. Общее количество клеток эритробластного ряда в костном мозге домовй мыши в центральной части Северного Кавказа

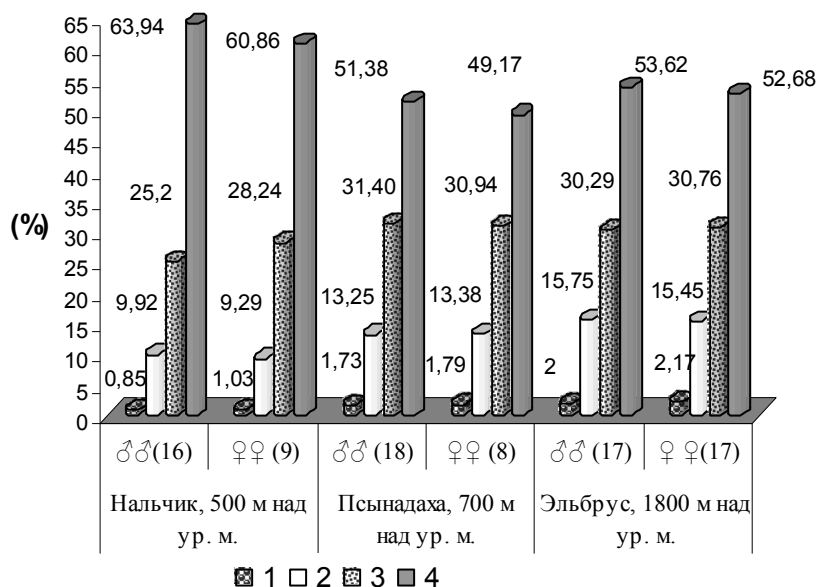


Рис. 3. Парциальная эритрограмма домовй мыши в центральной части Северного Кавказа

1-эритробласты; 2-базофильные, 3-полихроматофильные и 4-оксифильные нормобласты. В скобках количество животных

**Ретикулоциты.** Результаты исследования ретикулоцитов крови домовй мыши из предгорий (700 м над ур. м.) и среднегорий (1800 м над ур. м.) показали, что общее их количество высокое, отмечается наличие всех четырех стадий. Но в условиях среднегорий в периферическую кровь домовй мыши поступает больше ретикулоцитов (39.53‰ у самцов и 39.80‰ у самок), чем в предгорьях (29.95‰ и 33.35‰, соответственно). Отмечен левый сдвиг ретикулоцитарного ряда у животных из среднегорий, что подтверждает большую активность эритропоэза костного мозга.

**Периферическая кровь.** Сравнительный анализ показателей периферической крови трех выборок домовй мыши показал, что содержание гемоглобина выше в



среднегорьях у особей обоих полов и достигает 159.37 г/л у самцов 160.64 г/л у самок. Количество эритроцитов в условиях среднегорий (1800 м над ур. м.) близкое по своим значениям к показателям в предгорьях. В условиях среднегорий эритроциты более насыщены гемоглобином, о чем свидетельствует среднее его содержание в эритроците.

Дискриминантный анализ двух предгорных выборок (500 и 700 м над ур. м.) по показателям периферической крови достоверных различий не выявил. При сравнении домовых мышей из предгорий и среднегорий выявлены достоверно различающие признаки периферической крови: у самцов диаметр и объем эритроцитов, у самок – гемоглобин и эритроциты при высоком проценте корректной дискриминации (85%).

Морфологический анализ эритроцитов трех изученных выборок показал, что они нормохромные, полихромазия выражена. В условиях среднегорий число полихроматофильных эритроцитов выше, чем в предгорьях, что согласуется с данными по ретикулоцитам. В эритроцитах домовой мыши в предгорьях и среднегорьях обнаружено наличие телец Хауелла-Жолли. Их встречаемость в среднегорьях значительно выше (12.96% на высоте 1800 м над ур. м. и 3.12% - на 700 м над ур. м.), что, видимо, объясняется неспособностью макрофагов полностью удалить остатки ядерного материала в связи с их ускоренным выбросом костным мозгом в периферическую кровь (Гольдберг, Гольдберг, 1975; Риган и др., 2000).

Половой диморфизм по изученным параметрам системы крови домовой мыши в условиях предгорий и среднегорий слабо выражен.

*3.2. Изменчивость параметров лейкоцитарной системы M. musculus в градиенте высоты.* Содержание лейкоцитов в периферической крови у изученных домовых мышей в центральной части Северного Кавказа невысокое и имеет тенденцию к повышению в среднегорьях. В лейкограмме животных из предгорий (500 м над ур. м.) большую долю клеток составляют лимфоциты (61.20% у самцов и 60.27% у самок). В результате анализа данных по лейкоцитарной системе крови домовой мыши установлены количественно-качественные изменения в иммунологических показателях крови, которые выражены уже при небольшом перепаде высот в 200 м в предгорьях и более ярко проявляются в среднегорьях. При этом снижается специфическая реакция иммунной системы организма (содержание лимфоцитов), что компенсируется повышением неспецифической защитной системой крови (содержание нейтрофильных гранулоцитов) и фагоцитарной активностью моноцитов, отражающие адаптивный ответ и обеспечивающие устойчивое функционирование организма. Различия по полу слабо выражены.

*3.3. Изменчивость параметров морфофизиологических показателей M. musculus в градиенте высоты.* Из полученных данных следует, что масса тела особей обоих полов домовой мыши подвержена географической изменчивости: на больших высотах масса тела животных больше. Относительные размеры сердца у самцов и у самок не обнаруживают изменений, т.е. перепад высот в 200 и 1300 м не вызывает пропорционального изменения размеров сердца *M. musculus*. Индекс легких у самцов практически стабилен и не отличается во всех случаях сравнения; у самок же, наоборот, прослеживается прямая зависимость – увеличение индекса легких при увеличении высоты местности. Максимальные значения абсолютной массы почек у самцов и самок отмечены на уровне 1800 м над ур. м. Относительные раз-

меры почки у исследованных домашних мышей близки по своим значениям, что свидетельствует о сходном уровне метаболизма. Сравнение трех выборок показывает более высокие показатели абсолютных размеров печени в среднегорьях (достоверно у самцов, на уровне тенденции у самок), тогда как индекс органа значительно не изменяется.

## ГЛАВА 4. ВНУТРИВИДОВАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ И МОРФОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ МАЛОЙ ЛЕСНОЙ МЫШИ В ЦЕНТРАЛЬНОЙ ЧАСТИ СЕВЕРНОГО КАВКАЗА

### 4.1. Изменчивость параметров эритрона *A. uralensis* в градиенте высоты.

**Костный мозг. Эритропоэз.** Исследование эритропоэза костного мозга малой лесной мыши на разных высотных уровнях (предгорья, 500 и 700 м над ур. м. и среднегорья, 1800 м над ур. м.) показало, что эритропоэтическая активность костного мозга животных из среднегорий выше, чем у двух выборок из предгорий. Об этом свидетельствуют высокие показатели общего количества эритроидных клеток в костном мозге (рис. 4), повышение содержания наиболее молодых клеток эритроидного ряда – эритробластов и увеличение числа митозов у *A. uralensis* из среднегорий, по сравнению с особями из предгорий.

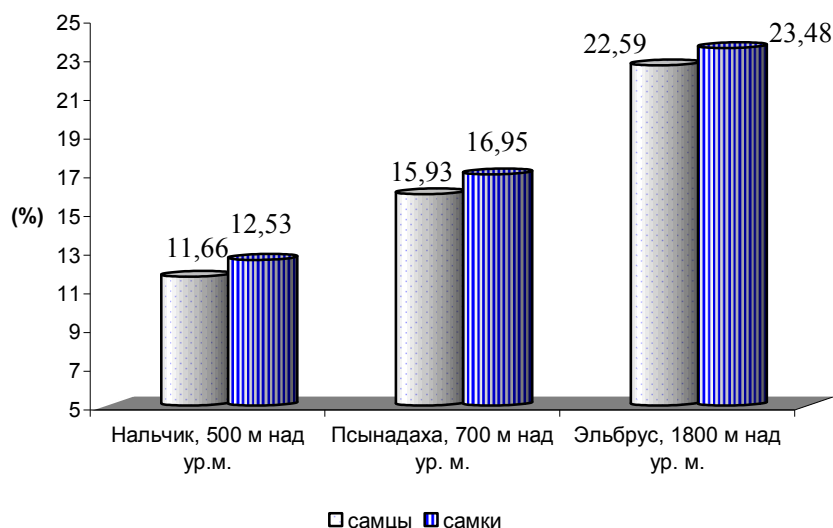


Рис. 4. Общее количество клеток эритробластного ряда в костном мозге *A. uralensis* в центральной части Северного Кавказа

Половые различия по эритропоэзу костного мозга выражены слабо.

**Ретикулоциты.** Общее количество ретикулоцитов, поступающих в периферическую кровь, в целом у особей всех трех выборок высокое. Их содержание в предгорьях на 500 м над ур. м. составляет 38.72‰ у самцов, 34.49‰ у самок, на 700 м над ур. м. – 35.29‰ и 31.50‰, в среднегорьях – 24.46‰ и 24.48‰, соответственно. Полученные данные свидетельствуют об изменчивости качественного состава ретикулоцитов. У двух выборок с больших высот (700 и 1800 м над ур. м.) в отличие от выборки с 500 м над ур. м. встречаются ретикулоциты всех четырех стадий, в том числе и самые молодые формы (I стадия), что указывает на активность кроветворения. По изученным параметрам отмечается незначительный половой диморфизм.

*Периферическая кровь.* Результаты сравнения показателей крови трех выборок с разных высот свидетельствуют, что у животных из среднегорий выше число эритроцитов (9.220 у самцов и 9.166 млн. у самок), содержание гемоглобина (158.40 г/л и 161.91 г/л, соответственно) и гематокритное число, что отмечено и другими авторами (Калабухов, Радионов, 1936; Темботова и др., 1980) по лесным мышам на Кавказе. Диаметр эритроцитов имеет обратные значения – их размеры меньше, чем у обеих выборок из предгорий. При этом они более насыщены гемоглобином, о чем свидетельствует увеличение концентрации гемоглобина и его содержания в эритроцитах.

Морфологический анализ показал, что в основном у всех трех выборок эритроциты нормохромные, полихромазия выражена. В эритроцитах *A. uralensis* всех выборок обнаружены тельца Хауэлла-Жолли, но их встречаемость у животных из среднегорий значительно выше.

*4.2. Изменчивость параметров лейкоцитарной системы A. uralensis в градиенте высоты.* Содержание лейкоцитов в периферической крови у изученных трех выборок невысокое, в среднегорьях наблюдается тенденция к снижению их количества. Большую долю клеток в лейкоформуле составляют лимфоциты (у самцов 57-71%, у самок 52-62%) у особей всех трех выборок. Во всех случаях сравнения изменчивость у самцов более выражена, чем у самок. В условиях среднегорий, по сравнению с предгорьями у малой лесной мыши значительно увеличивается содержание лимфоцитов, снижается число нейтрофилов и моноцитов.

Выявлено влияние комплекса факторов среды на разных высотах центральной части Северного Кавказа на показатели лейкоцитарной системы *A. uralensis*: у самцов – на содержание лейкоцитов, процентное и абсолютное число лимфоцитов и моноцитов, сегментоядерных нейтрофилов, а также на абсолютное число палочкоядерных нейтрофилов; а у самок – на процентное содержание лимфоцитов и палочкоядерных нейтрофилов.

*4.3. Изменчивость параметров морфофизиологических показателей A. uralensis в градиенте высоты.* Масса тела малой лесной мыши выше у самцов в предгорье (500 м над ур. м.), чем в среднегорье (1800 м над ур. м.), у самок – на одном уровне. Индекс сердца повышается уже в предгорье при перепаде высот в 200 м и сохраняется в среднегорье (1800 м над ур. м.). Наши данные показывают, что гипертрофия сердца отмечается в среднегорьях ( $p < 0.000$ ). Индексы печени, почки, надпочечника малой лесной мыши в условиях предгорья и среднегорья сходные.

## ГЛАВА 5. ВНУТРИВИДОВАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ И МОРФОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ СЕРОЙ КРЫСЫ В ЦЕНТРАЛЬНОЙ ЧАСТИ СЕВЕРНОГО КАВКАЗА

### *5.1. Изменчивость параметров эритрона R. norvegicus в градиенте высоты.*

*Костный мозг. Эритропоэз.* Сравнительное исследование эритропоэтической активности костного мозга серой крысы в предгорьях на высоте 500, 700 м над ур. м. и в среднегорьях на 1000 м над ур. м. показало, что предгорные выборки характеризуются близкими показателями, а в среднегорьях наблюдается тенденция к повышению кроветворной функции костного мозга (рис. 5). В парциальной эритрограмме двух предгорных выборок различия выражены: у животных с высоты 700 м над ур.

м. снижается содержание базофильных нормобластов, увеличивается содержание полихроматофильных нормобластов и снижается число оксифильных (зрелые) нормобластов.

*Ретикулоциты.* Содержание ретикулоцитов в периферической крови высокое у животных из трех точек, и наиболее высокими показателями (45.28 ‰ у самцов и 38.50 ‰ у самок) характеризуется выборка с 1000 м над ур. м.

*Периферическая кровь.* Содержание гемоглобина в периферической крови *R. norvegicus* двух предгорных выборок имеет близкие значения (у самцов 145.37 и 140.00 г/л; у самок 142.00 и 137.83 г/л), тогда как количество эритроцитов несколько ниже у животных с 700 м над ур. м., что обеспечивает большее насыщение эритроцитов гемоглобином животных с этой высоты.

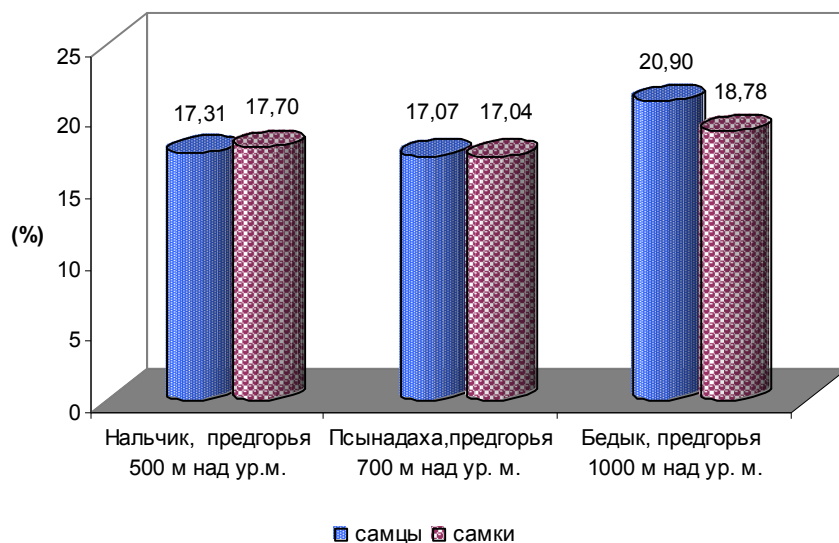


Рис. 5. Общее количество клеток эритробластного ряда в костном мозге *R. norvegicus* в центральной части Северного Кавказа

В среднегорьях (1000 м над ур. м.) наблюдается тенденция к повышению содержания гемоглобина в периферической крови. Количество эритроцитов остается на уровне показателей предгорий при крупных их размерах (диаметр, объем) во всех трех выборках.

*5.2. Изменчивость лейкоцитарной системы R. norvegicus в градиенте высоты.* В содержании лейкоцитов периферической крови *R. norvegicus* в предгорьях (500 и 700 м над ур. м.) и среднегорьях (1000 м над ур. м.) центральной части Северного Кавказа наблюдается высокая вариабельность, что отмечается у данного вида и на других территориях (Калабухов, 1969). Причем у животных из среднегорий меньшее количество лейкоцитов. Лейкограмма не имеет ярко выраженного лимфоцитарного профиля, что свидетельствует о возрастании специфической реактивности организма в условиях среднегорий.

### *5.3. Изменчивость параметров морфофизиологических показателей*

*R. norvegicus в градиенте высоты.* По результатам исследований трех выборок серой крысы увеличение относительного веса с увеличением высоты над ур. м. отмечено у самок по надпочечникам, что указывает на напряжение организма у животных с большей высоты. У самцов трех выборок индекс надпочечника практически стабилен. Размеры сердца не обнаруживают гипертрофии с увеличением высоты, что указывает на отсутствие нагрузки на сердечную мышцу.

## ГЛАВА 6. ВНУТРИВИДОВАЯ ИЗМЕНЧИВОСТЬ ГЕМАТОЛОГИЧЕСКИХ И МОРФОФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПОЛЕВОЙ МЫШИ В ЦЕНТРАЛЬНОЙ ЧАСТИ СЕВЕРНОГО КАВКАЗА

6.1. *Изменчивость параметров эритрона *A. agrarius* в градиенте высоты. Костный мозг. Эритропоэз.* Общее количество эритроидных клеток в костном мозге полевой мыши в предгорьях на высоте 500 м над ур. м. составляет 16.74% у самцов и 16.70% у самок. С увеличением высоты местности до 700 м над ур. м. данный показатель значительных изменений не претерпевает (рис. 6); в лейкограмме отмечается возрастание (рис. 7) доли молодых клеток (эритробласты, базофильные нормобласты).

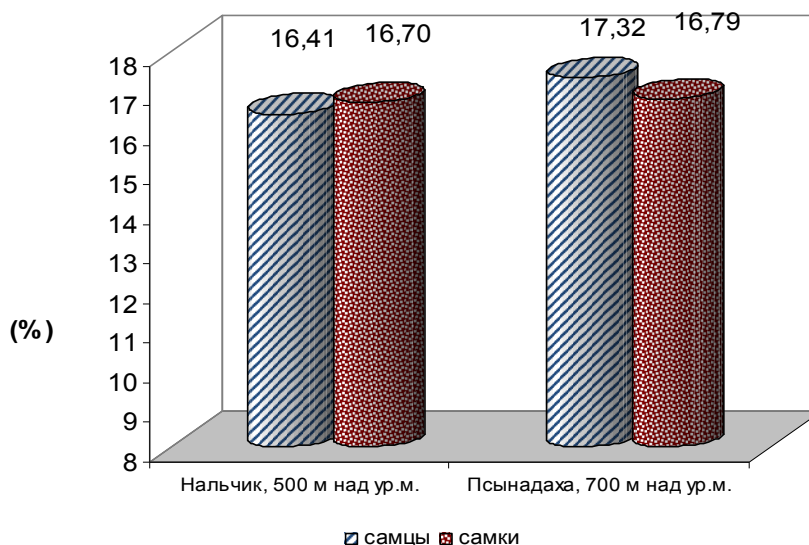


Рис. 6. Общее количество клеток эритробластного ряда в костном мозге *A. agrarius* в предгорьях центральной части Северного Кавказа

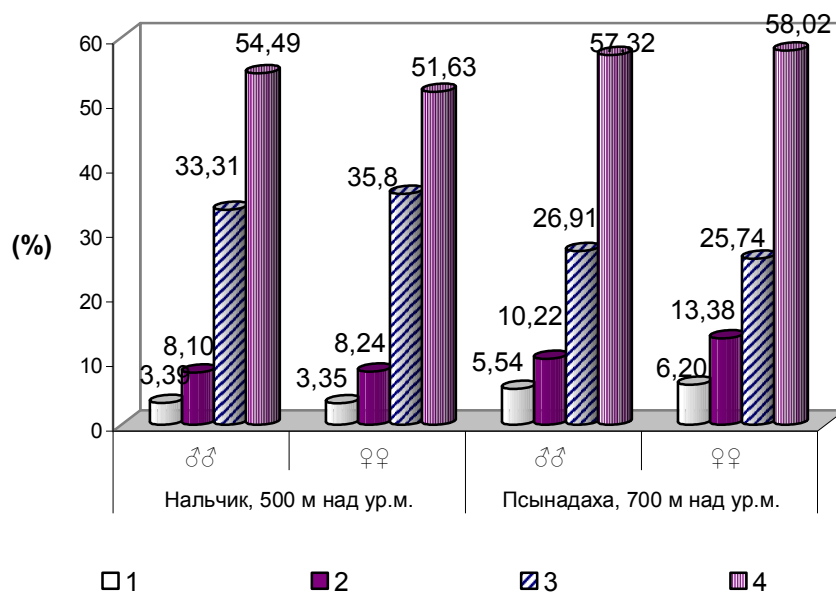


Рис. 7. Парциальная эритрограмма *A. agrarius* в предгорьях центральной части Северного Кавказа

1-эритробласты; 2-базофильные, 3-полихроматофильные и 4-оксифильные нормобласты

Об этом свидетельствуют и результаты дискриминантного анализа: у самцов две выборки статистически значимо различают эритробласты, у самок – эритробласты и оксифильные нормобласты. Качество модели и процент корректной дискриминации высокие в обеих моделях.

*Ретикулоциты.* Общее количество ретикулоцитов в периферической крови в целом у особей двух выборок высокое, но при этом отмечается снижение их числа с увеличением высоты местности.

*Периферическая кровь.* У полевой мыши в предгорьях на высоте 500 м над ур. м. содержание гемоглобина в крови составляет у самцов 141.98 и 138.78 г/л у самок, число эритроцитов – 7.950 и 7.752 млн., соответственно. На высоте 700 м над ур. м. значительно повышается содержание гемоглобина ( $p^{\text{♂}} < 0.000$ ,  $p^{\text{♀}} < 0.000$ ) и число эритроцитов ( $p^{\text{♂}} < 0.000$ ,  $p^{\text{♀}} < 0.000$ ), что обуславливает сходную степень насыщения эритроцитов гемоглобином у особей двух выборок. Увеличивается гематокритный показатель, особенно у самцов, что обеспечивается за счет повышения количества и объема эритроцитов. По размеру эритроциты крупные. При этом диаметр эритроцитов сохраняется у животных из двух выборок на одном уровне, т.е. изменчивость диаметра и среднего объема эритроцитов разнонаправлена. Результаты дискриминантного анализа, как и дисперсионного, показали большее различие самцов двух выборок, нежели самок. Половой диморфизм более выражен на высоте 700 м над ур. м.

*6.2. Изменчивость лейкоцитарной системы A. agrarius в градиенте высоты.* С увеличением высоты местности (окр. с. Псынадаха) у самцов полевой мыши отмечается снижение содержания в периферической крови лейкоцитов, статистически значимое у самок. В лейкограмме сохраняется лимфоцитарный профиль и соотношение лимфоцитов и сегментоядерных нейтрофилов полевых мышей из выборки 700 м над ур. м. остается на уровне таковых животных с 500 м над ур. м. Это свидетельствует о преобладании специфической составляющей в иммунных реакциях полевых мышей. Следует отметить незначительное снижение содержания палочкоядерных нейтрофилов, моноцитов и повышение количества эозинофилов у особей с 700 м над ур. м. Половые различия по лейкоцитарной системе более выражены у животных с меньшей высоты.

*6.3. Изменчивость морфофизиологических показателей A. agrarius в градиенте высоты.* Полученные результаты свидетельствуют об изменчивости массы тела полевой мыши в центральной части Северного Кавказа; с увеличением высоты местности с 500 до 700 м над ур. м. наблюдается снижение массы тела зверьков, что не согласуется с известным правилом Бергмана. Значимое увеличение относительного и абсолютного веса с повышением высоты над ур. м. отмечено по надпочечникам, что указывает на напряжение организма у животных с большей высоты. Известно, что при приспособлении к неблагоприятным условиям среды наблюдается повышение индексов надпочечников и понижение индексов печени (Мухачева, 1997; Игнатова, Христофорова, 2003). По нашим данным, относительные размеры печени практически стабильны у самцов и несколько снижаются у самок с большей высоты.

Обобщая данные, полученные в ходе анализа интерьерных характеристик полевой мыши с 500 и 700 м над ур. м., можно заключить: при адаптации полевой мыши к высоте 700 м над ур. м. интенсификации обменных процессов и двигатель-

ной активности с увеличением высоты не наблюдается, что находит выражение в стабильных значениях индексов почки и сердца.

## ГЛАВА 7. СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СИСТЕМЫ КРОВИ ИССЛЕДОВАННЫХ СИНАНТРОПНЫХ И ДИКОЖИВУЩИХ ВИДОВ ГРЫЗУНОВ

Сравнение эколого-физиологических механизмов адаптации четырех видов грызунов (вселенцев гор) методами многомерного анализа показало, что пути адаптации на уровне системы крови к условиям гор центральной части Северного Кавказа имеют существенные различия, которые больше проявляются с набором высоты местности. Так, у двух синантропных видов *R. norvegicus* и *M. musculus* на одной высоте установлены межвидовые различия по системе крови: у серой крысы на высоте 500 м над ур. м. несколько выше эритропоэтическая активность костного мозга и число эритроцитов периферической крови. Эритроциты крупнее (диаметр, средний объем эритроцитов) и более насыщены гемоглобином (среднее содержание гемоглобина в эритроците). При общих адаптивных реакциях двух синантропных видов на увеличение высоты, межвидовые различия в периферической крови в условиях предгорий центральной части Северного Кавказа на высоте 700 м над ур. м. также выражены: у домового мыши отмечено повышение активности эритропоэза костного мозга, тогда как у серой крысы подобной активизации кроветворения не наблюдается. Дискриминантный анализ по признакам костного мозга показал высокую степень различения серой крысы и домового мыши как на 500, так и на 700 м над ур. м., что подтверждает результаты критерия Манна-Уитни. Следует отметить, что качество модели выше на большей высоте и справедливо в случае сравнения самцов и самок.

*M. musculus* и *A. uralensis* в среднегорьях характеризуются более высокой активностью эритропоэза костного мозга, чем в среднегорьях. Высокий эритропоэз *A. uralensis* в среднегорьях обеспечивает большее количество эритроцитов в периферической крови, по сравнению с *M. musculus*. Однако число ретикулоцитов, поступивших в периферическую кровь, выше у домового мыши, что, возможно, свидетельствует об ускоренной регенерации крови вида. Это согласуется с гипотезой Я. Г. Ужанского (1968) об эффекте эритродиереза, который в свою очередь должен приводить к увеличению числа ретикулоцитов. Установлено (Скоркина, 2003), что эффект эритродиереза на фоне ретикулоцитоза обусловлен сохранением способности костного мозга к развитию компенсаторных приспособлений как стереотипной реакции системы красной крови на стрессирование. Стимуляция эритропоэза продуктами разрушения старых эритроцитов и гипоксией способствует переходу эритропоэза на качественно новый уровень, заключающийся в переводе системы на экономный режим функционирования (меньшее количество эритроцитов, но более насыщенных гемоглобином), что имеет защитное значение (Скоркина, 2003). При этом механизмы повышения кислородной емкости крови для обеспечения повышенного кислородного запроса организма в горах разные: у *A. uralensis* – за счет большого числа мелких эритроцитов (соответственно повышения содержания гемоглобина в крови), а у *M. musculus* – насыщенных гемоглобином эритроцитов без изменения их количества. Следует отметить, что домовая мышь характеризуется сравнительно крупным индексом сердца, как в предгорьях, так и в среднегорьях, и их показатели

сопоставимы с таковыми малой лесной мыши в среднегорьях, что также свидетельствует о видоспецифичной реакции синантропного вида к условиям гор Кавказа.

При сравнении всех четырех видов выявлено следующее. У видов *A. agrarius* и *R. norvegicus*, не поднимающихся высоко в горы, при перепаде высоты в 200 м над ур. м. в предгорьях значительной активизации кроветворения и повышения кислородной емкости крови не наблюдается. При этом следует отметить, что оба вида характеризуются крупными размерами эритроцитов, циркуляция которых в кровеносном русле более сложна. Количество эритроцитов в 1 мкл. крови у видов значительно различается.

В наиболее благоприятных условиях предгорий по степени уменьшения активности эритропоэза (кроветворения) все четыре вида выстраиваются в ряд: серая крыса → полевая мышь → домовая мышь → малая лесная мышь. В среднегорьях, при повышении активности эритропоэза у всех трех видов, этот ряд выглядит иначе: малая лесная мышь → домовая мышь → серая крыса (на нижней границе среднегорий). Причем *A. uralensis* активность эритропоэза повышается почти в два раза, т.е. можно констатировать, что костный мозг работает с напряжением, тогда как у домовой – в более экономном режиме, что отмечено выше.

В предгорьях самые крупные эритроциты с максимальными значениями насыщения их гемоглобином продуцируются костным мозгом серой крысы; несколько меньших размеров занимающие промежуточное положение по степени содержания в них гемоглобина – эритроциты полевой мыши; два других вида близки по показателям диаметра, насыщенности эритроцитов гемоглобином и характеризуются минимальными значениями этих показателей. В среднегорьях диаметр эритроцитов домовой и малой лесной мыши уменьшается, в отличие от серой крысы.

Суммируя полученные данные, следует заключить, что адаптация к среднегорьям: у серой крысы идет на тканевом уровне — по пути макроцитоза при отсутствии увеличения индекса сердца, что характеризует вид как нового вселенца гор (1); у домовой мыши на тканевом уровне – за счет эритродиереза, при практически отсутствующих изменения индекса сердца (2); у малой лесной мыши на органно-тканевом – по пути микроцитоза при увеличении индекса сердца (3).

Кластерный анализ на основании дистанции Махаланобиса по 20 показателям системы крови четырех видов грызунов семейства *Muridae* в градиенте высоты (предгорья, среднегорья) показал выделение двух кластеров (рисунок 8), один из которых составляют домовые мыши с трех высот, что свидетельствует об особенностях адаптивной реакции системы крови домовой мыши на высотный градиент. Во втором кластере имеется группа, которую образуют малая лесная мышь, серая крыса, полевая мышь из предгорий на высоте 500 м над ур. м.; два вида (серая крыса и малая лесная мышь) с высоты 700 м над ур. м. также образуют одну группу. На уровне 1800 м над ур. м. виды не объединяются. Выше сказанное свидетельствует о том, что межвидовые различия и высота местности прямо пропорциональны. Кроме того, в выборках самцы и самки объединяются в первую очередь, т.е. половая изменчивость менее выражена, чем географическая и межвидовая.



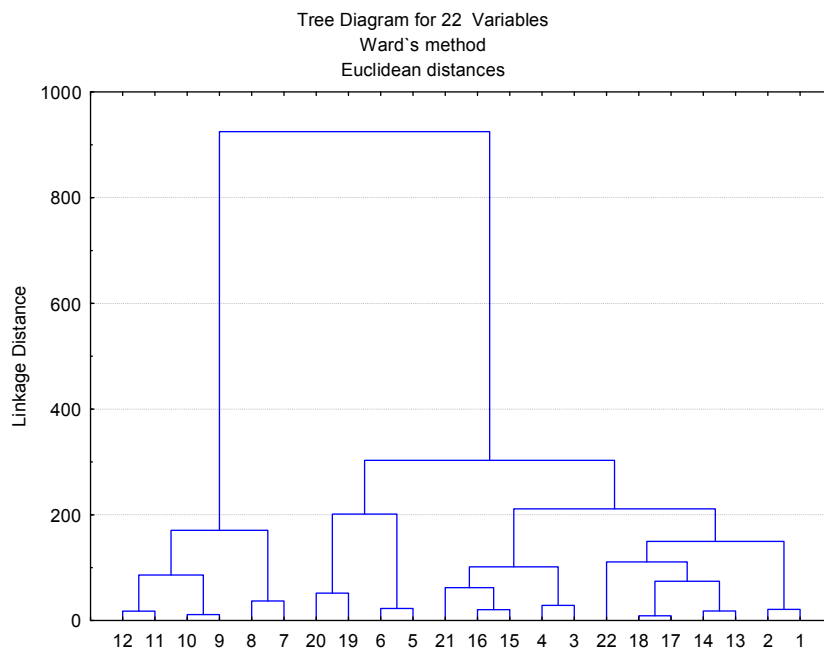


Рис. 8. Кластерный анализ 22 групп животных на основе комплекса гематологических факторов по дистанции Махаланобиса (размерность 2)

1,3,5 – самцы и 2,4,6 – самки *A. uralensis* из окр. Нальчика, Псынадаха, Эльбруса;  
 7,9,11 – самцы и 8,10,12 – самки *M. musculus* из окр. Нальчика, Псынадаха, Эльбруса;  
 13,15,21 – самцы и 14,16,22 – самки *R. norvegicus* из окр. Нальчика, Псынадаха, Бедыка;  
 17, 19 – самцы и 18,20 – самки *A. agrarius* из окр. Нальчика, Псынадаха

## ВЫВОДЫ

1. Домовая мышь в условиях среднегорий в сравнении с предгорьями центральной части Северного Кавказа характеризуется высокой эритропоэтической активностью костного мозга, большим числом ретикулоцитов, поступающих в периферическую кровь, что сопровождается более высоким содержанием гемоглобина в крови, за счет более крупных по объему эритроцитов, без увеличения их количества. При этом изменения индекса сердца не выявлено, который высокий в предгорьях и среднегорьях.

2. У малой лесной мыши выявлена значительно более высокая эритропоэтическая активность костного мозга в среднегорьях в сравнении с предгорьями, выше и показатели периферической крови (число эритроцитов, содержание гемоглобина в крови, насыщение эритроцитов гемоглобином, гематокритный показатель), что определяет большую кислородную емкость циркулирующей крови. Повышение кислородной емкости крови сопровождается увеличением индекса сердца.

3. У серой крысы в предгорьях центральной части Северного Кавказа с небольшим перепадом высоты местности активизации кроветворения не обнаружено, что отражается в близких показателях поступления ретикулоцитов из костного мозга в периферическую кровь. При этом количество эритроцитов у животных на высоте 700 м над ур. м. несколько меньше и они более насыщены гемоглобином, чем на высоте 500 м над ур. м.

4. Перепад высоты местности в 200 м над ур. м. у полевой мыши со стороны эритрона не вызывает значительной активации эритропоэза костного мозга; в периферической крови увеличивается концентрация гемоглобина и число эритроцитов, при этом степень насыщения эритроцитов гемоглобином не изменяется.

5. В условиях среднегорий центральной части Северного Кавказа синантропная домовая мышь, в отличие от дикоживущей малой лесной мыши, при включении механизмов, увеличивающих доставку кислорода к тканям («борьба за кислород»), характеризуется изменениями на тканевом уровне, тогда как малая лесная мышь – на органно-тканевом. Обоим видам, имеющим широкое распространение, в том числе и в высотном градиенте, на Кавказе в среднегорьях свойственно увеличение эритропоэтической активности костного мозга и общего содержания гемоглобина крови. При этом повышенный кислородный запрос организма синантропного вида обеспечивается экономным режимом функционирования системы (эффект эритродиереза), а у дикоживущего вида – продукцией большого числа мелких эритроцитов (эритроцитоз).

6. При незначительном перепаде высот (200 м над ур. м.) в пределах предгорий центральной части Северного Кавказа не выявлены значительные изменения в системе крови *A. agrarius* и *R. norvegicus* – увеличения эритропоэтической активности костного мозга и повышения кислородной емкости крови.

7. Домовая мышь по показателям системы крови имеет видоспецифичную адаптивную реакцию к условиям гор, что ее существенно обособляет от остальных трех видов более близких между собой.

#### СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

\* – публикации в изданиях, рекомендованных Перечнем ВАК РФ

1. Темботова Э.Ж., Берсекова З.А., Колган Н.С., Емкужева М.М. Гематологическая оценка эффективности гомеостаза природных популяций мелких млекопитающих в условиях техногенных экосистем // Об основах системного взаимодействия человека и окружающей среды: сб. науч. тр. Майкоп. 2003. С. 259-262.
2. Темботова Э.Ж., Берсекова З.А., Емкужева М.М. Малая лесная мышь в техногенных и природных условиях на Центральном Кавказе // Проблемы экологии горных территорий: сб. науч. тр. Нальчик. 2004. С. 133–141.
3. Емкужева М.М. Адаптации незимоспящих млекопитающих к горным условиям // Устойчивое развитие горных территорий: проблемы и перспективы интеграции науки и образования: материалы V междунар. конф., Владикавказ. Изд-во «Терек», 2004. С. 466–467.
4. Темботов А.К., Темботова Э.Ж., Берсекова З.А., Емкужева М.М. Влияние градиента высоты местности на гематологические показатели одного из широко распространенных видов грызунов – малой лесной мыши (*MURIDAE*, *RODENTIA*) на Центральном Кавказе // Млекопитающие горных территорий: материалы междунар. конф., М.: КМК, 2005. С. 169–174.
5. Темботова Э.Ж., Берсекова З.А., Темботов А.А., Емкужева М.М. Изменчивость морфофизиологических показателей малой лесной мыши (*APODEMUS URALENSIS* PALL.) на Центральном Кавказе в связи с градиентом высоты // Млекопитающие горных территорий: материалы междунар. конф., М.: КМК, 2005. С. 182–186.
6. Темботова Э.Ж., Берсекова З.А., Емкужева М.М. Морфофизиологические показатели домовой мыши (*MUS MUSCULUS* L.) на разных высотных уровнях

- Центрального Кавказа // Проблемы экологии горных территорий: сб. науч. тр. М.: КМК, 2006. С. 111–116.
7. Емкужева М.М., Темботова Э.Ж. Современное распространение серой крысы *Rattus norvegicus* Berk, 1769 (MURIDAE, RODENTIA) на Кавказском перешейке // Проблемы экологии горных территорий: сб. науч. тр. КМК, 2006. С. 34–39.
  8. Мазлоев, Г.А., Емкужева М.М. Распространение серой крысы *Rattus norvegicus* Berk, 1769 (MURIDAE, RODENTIA) и ее значение в природных зоонозах экосистем Центрального Кавказа // Проблемы экологии горных территорий: сб. науч. тр. М.: КМК, 2006. С. 56–58.
  9. Темботова Э.Ж., Емкужева М.М., Темботова Ф.А. Эколого-физиологический анализ эритронов домовой мыши (*MUS MUSCULUS* L.) в условиях высотной поясности Центрального Кавказа // Млекопитающие горных территорий: материалы междунар. конф., М.: КМК, 2007. С. 315–323.
  10. Темботова Э.Ж., Емкужева М.М., Темботова Ф.А. Внутрипопуляционная изменчивость (сезонная, половая) морфофизиологических параметров домовой мыши (MURIDAE, RODENTIA) в предгорьях Центрального Кавказа // Горные экосистемы и их компоненты: материалы междунар. конф., М.: КМК, 2007. Т.3. С. 213–226.
  11. \*Темботов А.К., Темботова Э.Ж., Емкужева М.М., Темботова Ф.А. Изменчивость гематологических параметров домовой мыши (*MUS MUSCULUS* L.) в предгорьях Центрального Кавказа // Успехи современной биологии. 2009. Т. 129, № 4., С. 370–378.
  12. Темботова Э.Ж., Емкужева М.М., Берсекова З.А., Темботова Ф.А. Иммунологические показатели крови домовой мыши (*MUS MUSCULUS* L.) в условиях Центрального Кавказа // Животный мир горных территорий: материалы междунар. конф., М.: КМК, 2009. С. 472–478.
  13. Темботова Э.Ж., Емкужева М.М., Темботова Ф.А. Сезонная динамика характеристик кроветворной ткани и периферической крови домовой мыши (*MUS MUSCULUS* L.) в предгорьях и среднегорьях Центрального Кавказа // Териофауна России и сопредельных территорий: материалы междунар. совещ. (IX Съезд Териологического общества при РАН). М.: КМК, 2011. С. 476.
  14. \*Емкужева М.М., Темботова Э.Ж., Берсекова З.А., Темботова Ф.А. Сезонная и половая изменчивость показателей лейкоцитарного состава крови домовой мыши (MURIDAE, RODENTIA) в среднегорьях Центрального Кавказа // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2011. Т. 13 (39). №1 (5). С. 1083–1088.
  15. Емкужева М.М., Темботова Ф.А. Адаптивные механизмы системы крови грызунов разных экологических групп к условиям гор Центрального Кавказа // Горные экосистемы и их компоненты: материалы IV междунар. конф., Нальчик: Изд-во ООО «Полиграфсервис и Т», 2012. С. 60–62.
  16. \*Темботова Э.Ж., М.М. Емкужева, З.А. Берсекова, Чапаев А.Х., Боттаева З.Х. Сезонная изменчивость морфофизиологических параметров домовой мыши (MURIDAE, RODENTIA) на Центральном Кавказе // Известия Кабардино-Балкарского научного центра Российской академии наук. 2013. №1. (51). С. 206–211.

ЛР №040940 от 04.02.1999

Подписано к печати 06.03.2013г.  
Гарнитура Таймс. Формат 84x1081/32. Бумага офсетная  
Усл. печ. л. 1.0. Тираж 100 экз. Заказ № 3

360000, г. Нальчик, ул. И. Арманд, 37 «а»  
Издательство КБНЦ РАН  
Тел.: (8662) 42-65-42