ВЛИЯНИЕ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИМИДИН-4(1H)-ОНА НА ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНЫЙ ДИСБАЛАНС И НЕКОТОРЫЕ НАРУШЕНИЯ ЭНЕРГЕТИЧЕСКОГО ОБМЕНА У КРЫС НА ФОНЕ ИШЕМИИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Воронков А.В., Шабанова Н.Б., Поздняков Д.И., Луговой И.С., Кодониди И.П.

Пятигорский медико-фармацевтический институт-филиал ФГБОУ ВО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, Пятигорск, e-mail: prohor.77@mail.ru

Проведено исследование влияния новых производных пиримидин-4(1н)-она на поведенческую активность и некоторые нарушения энергетического обмена у крыс на фоне ишемического инсульта. Эксперимент реализован на крысах-самцах линии Wistar. Влияние исследуемых соединений на поведенческую активность и нарушения энергообмена изучали на модели ишемии головного мозга, вызванной билатеральной окклюзией общих сонных артерий, путем изучения изменений двигательной, ориентировочно-исследовательской активности, психоэмоционального статуса, уровня тревожности, а также регистрации содержания молочной кислоты и глюкозы в крови. В качестве препаратов сравнения использовали кавинтон и циннаризин.

В результате исследования установлено значительное снижение двигательной и ориентировочноисследовательской активности (горизонтальные на 77,4 %, вертикальные передвижения на 84,2 %, заглядывания на 85,2 % (p<0,05)), а также нарушения энергообеспечения (повышение уровня лактата в 5,8 раз и снижение потребления глюкозы на 61,7 %) группы животных негативного контроля относительно ложнооперированных крыс. Применение исследуемых соединений позволило скорректировать данные виды нарушений. При этом наиболее выраженный эффект замечен на фоне применения PIR-14.

Ключевые слова: ишемия головного мозга, церебральная ишемия, производные пиримидин-4(1н)-она, поведенческие нарушения, лактатацидоз, нарушения энергообмена.

INFLUENCE OF NEW DERIVATIVE PIRIMIDIN-4(1H)-SHE ON PSYCHOEMOTIONAL IMBALANCE AND SOME VIOLATIONS OF POWER EXCHANGE AT RATS AGAINST THE BACKGROUND OF BRAIN ISCHEMIA

Voronkov A.V., Shabanova N.B., Pozdnyakov D.I., Lugovoy I.S., Kodonidi I.P.

Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, a branch of the FGBEI of HE "Volgograd State Medical University" of the Ministry of Health of Russia Pyatigorsk, e-mail: prohor.77@mail.ru

The research of influence of new derived a pyrimidine-4(1H)-she on the behaved activity and some disturbances of energy balance at rats against the background of an ischemic stroke is conducted. The experiment is realized on rats males of the Wistar line. Influence of the studied connections on the behaved activity and interruptions of power exchange was studied on model of the ischemia of a brain caused by bilateral occlusion of the general carotids by studying of changes of physical, approximate and research activity, the psychoemotional status, uneasiness level, and also registration of content of lactic acid and glucose in blood. As medicines of comparison used cavinton and cinnarizine.

As a result of a research considerable decrease in physical and approximate and research activity (horizontal for 77,4 %, vertical movements for 84,2 %, peeping for 85,2 % (p < 0,05)), and also metabolism violations (increase in level of a lactate by 5,8 times and decrease in consumption of glucose by 61,7 %) groups of animals of negative control of rather intact rats is established. Application of the studied connections allowed to correct these types of violations. At the same time the most expressed effect is noticed against the background of use of PIR-14.

Keywords: brain ischemia, cerebral ischemia, derivatives a pyrimidine-4(1H)-she, behavioural violations, lactateacidosis, violations of energy metabolism.

Введение. В современных условиях частота возникновения случаев нарушения церебральной гемодинамики не только не уменьшается, а напротив, имеет тенденцию к росту [1]. Ишемия головного мозга характеризуется многофакторными механизмами повреждения, пусковым фактором которых является недостаточный приток крови,

приводящий к гипоксии и вызывающий некроз мозговой ткани [2]. Нарушение кровоснабжения головного мозга ведет к сбою метаболических процессов, от чего ухудшается центральная нейрорегуляция всех систем организма. При ишемическом инсульте погибает каждый третий, а выжившие нуждаются в длительном и дорогостоящем лечении с последующей реабилитацией [3]. С целью фармакотерапии ишемического инсульта, а также его последствий применяется достаточно обширная группа лекарственных препаратов, обладающих церебропротекторными свойствами. Однако арсенал церебропротекторов не в полной мере удовлетворяет практикующих специалистов, что в свою очередь ставит новые задачи перед экспериментальной медицинской химией и фармакологией в области целенаправленного поиска и изучения новых противоишемических средств [4]. Установлено, что производные пиримидин-4(1н)-она обладают выраженными противовоспалительными [5], антиагрегационными [6], эндотелиопротекторными [7] свойствами, в связи с этим для данной группы веществ можно предположить наличие других видов фармакологической активности, в том числе и церебропротекторной.

Цель исследования. Изучить влияние новых производных пиримидин-4(1н)-она на психоэмоциональный дисбаланс и некоторые нарушения энергетического обмена у крыс на фоне ишемии головного мозга.

Материалы и методы. Исследование проводилось в соответствии с «Руководством по проведению доклинических исследований лекарственных средств под ред. А.Н. Миронова (2012 г. Изд.) [8]. Эксперимент выполнен на крысах-самцах линии Wistar массой 220–240 гр. 102 животных были предварительно рандомизированы по весу и поведенческой активности в тестах «открытое поле» (ОП) и «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ), затем разделены на 6 групп по 17 особей в каждой. Крысы содержались на стандартном рационе вивария при естественной смене свето-темнового режима. Первая группа ложнооперированные животные (ЛО). Вторая группа – негативный контроль (НК), получала 0,9 % раствор натрия хлорида в эквивалентном объеме. Экспериментальные вещества (3-ая группа – PIR-23, 4-ая – PIR-14) вводили в дозе 50 мг/кг, что соответствовало 1/30 LD50. В качестве препаратов сравнения использовали кавинтон (Gedeon Richter 3,2 мг/кг) – пятая группа и циннаризин (Sopharma5,2 мг/кг) – шестая группа [9]. Испытуемые вещества, препараты сравнения, а также 0,9 % натрия хлорид вводились внутрибрющинно в течение трёх дней перед моделированием острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК). Второй и последующим группам воспроизводили ОНМК путем необратимой двухсторонней окклюзии общих сонных артерий под хлоралгидратным наркозом (350 мг/кг).

Для определения психоэмоциональных изменений через сутки после острого нарушения мозгового кровообращения проводили поведенческие тесты «открытое поле» и «приподнятый крестообразный лабиринт» [Open Science, Россия].

С целью оценки энергообмена производили забор крови для биохимических исследований. Содержание лактата определяли с помощью стандартного набора реагентов «Молочная кислота Абрис +». Оптическую плотность (Е) измеряли спектрофотометрически при длине волны 500 нм. Расчет содержания молочной кислоты проводили по формуле:

 $C = 3,34*\frac{E \text{ пробы}}{E \text{ калибратора}}$ (ммоль/л).Потребление глюкозы мозгом фиксировали прибором «Акку-Чек Актив» по разнице показателей артериальной и венозной крови.

Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики. Нормальность распределения оценивали критерием Шапиро – Уилка. В случае нормального распределения данных использовали параметрический t-критерий Стьюдента. В случае ненормального распределения данных статистическую обработку проводили с использованием U-критерия Мана – Уитни. Достоверными считали отличия с уровнем значимости более 95 % (р<0,05).

Результаты и обсуждение. При оценке двигательной и ориентировочноисследовательской активностей в тесте «открытое поле» у группы животных негативного контроля все исследуемые показатели в остром постинсультном периоде были статистически достоверно ниже как относительно исходных данных (число пройденных квадратов на 79 %, стойки на 79,6 %, заглядывания на 84,3 %), так и по сравнению с группой ложнооперированных крыс (горизонтальные на 77,4 %, вертикальные передвижения на 84,2 %, заглядывания на 85,2 %). В этой же группе животных повышалось психоэмоциональное напряжение, о котором можно судить по увеличению времени нахождения в центральном квадрате в 6,1 раз и средней продолжительности груминга в 2,3 раза по сравнению с данными до воспроизведения ИИ. Относительно ЛО группы крыс у животных негативного контроля время в центре было ниже в 6,2 раз, а «груминг» в 2,2 раза. Снижение двигательной активности относительно исходных данных замечено также и у экспериментальных групп животных. Так, у группы крыс, получавшей PIR-23, данный вид активности снизился на 66,7 %, а у опытной группы животных, получавшей PIR-14, он снизился на 52,6 %. В сравнении с крысами негативного контроля локомоторная активность была выше на 47,4 % и на 147,9 % у групп животных на фоне введения PIR-23 и PIR-14, соответственно. Кроме того, у группы крыс, которым вводили PIR-14, уровень ориентировочно-исследовательской активности статистически значимо превышал показатели группы животных негативного контроля (стойки на 195,1 %, заглядывания на 197,3 %), при этом относительно исходных данных количество заглядываний снизилось на 56,2 %, а вертикальная активность лишь на 8,4 %. На фоне применения препаратов сравнения показатели двигательной активности были выше на 103,7 % у крыс, получавших кавинтон, и на 138,3 % в группе получавшей циннаризин, относительно животных группы НК. Статистически достоверных отличий между экспериментальными веществами и препаратами сравнения по данному показателю не наблюдалось. Показатели ориентировочно-исследовательской активности у группы крыс, получавшей PIR-14, статистически значимо превышали данные группы животных, получавших кавинтон (стойки на 277,4 %, заглядывания на 77,8 %). При этом стоит отметить, что по показателям «время нахождения в центральном квадрате», «груминг» и «дефекация» в опытных группах животных статистически значимых отличий по отношению к исходным данным и ЛО крысам не наблюдалось, что свидетельствует о сохранении психоэмоционального статуса [10].

Таблица 1 Оценка степени изменения локомоторной и ориентировочно-исследовательской активности в тесте «открытое поле» на фоне ишемии головного мозга

Группа			Число пройденных	Кол-во пристеночных	Кол-во свободных	Заглядывание
			квадратов	стоек	стоек	
1 группа	M±m	Исход	39,59±1,47	10,41±0,54	6,76±0,34	4,71±0,36
Ттруппа		Итог	39,76±1,51	10,12±0,59	6,76±0,42	4,53±0,35
2 группа	M±m	Исход	42,8±2,27	7,6±0,76	5,6±0,7	4,27±0,5
2 i pyiiia		Итог	(9±1,65)*	(1,83±0,75)*	(0,83±0,54)*	(0,67±0,33)*
3 группа	M±m	Исход	39,88±2,68	8,65±0,84	5,71±0,87	4,35±0,66
		Итог	13,27±2,75	2,09±0,33	1,18±0,12	0,73±0,3
4 группа	M±m	Исход	47,06±1,58	6,13±0,34	2,44±0,3	4,38±0,34
		Итог	(22,31±1,84)**	(5,31±0,68)**/Δ	$(2,54\pm0,5)**/\Delta$	(1,92±0,13)** /Δ
5 группа	M±m	Исход	42,59±1,53	8,06±0,64	4,41±0,56	5,47±0,61
Этруппа		Итог	(18,33±1,47)**	2,08±0,42	0	1,08±0,26
6 группа	и М ± <i>m</i> Исход		48,76±3,18	7,29±0,7	3,82±0,73	3,52±0,48
		Итог	(21,45±4,68)**	1,73±0,51	0,55±0,21	0,91±0,37

Примечание: * — достоверно относительно группы ложнооперированных животных (P<0,05); ** — достоверно относительно контрольной группы животных (P<0,05); Δ — достоверно относительно группы крыс, получавших Кавинтон (3,2 мг/кг).

Таблица 2 Оценка изменения психо-эмоционального статуса в тесте «открытое поле» на фоне ишемии головного мозга

Группа		Время в центральном квадрате	Груминг	Дефекация	Мочеиспускание	
1 группа	M±m	Исход	2,65±0,21	3,71±0,27	1,88±0,28	1,35±0,15

		Итог	2,76±0,22	3,71±0,32	1,94±0,3	1,41±0,15
2 группа	M±m	Исход	2,8±0,45	3,6±0,93	3,4±0,67	1,13±0,17
		Итог	(17,17±2,81)*	(8,17±1,25)*	0	0,83±0,17
3 группа	M ±m	Исход	9,59±7,1	4,82±0,52	2,59±0,59	1,12±0,17
		Итог	20,91±15,94	(1±0,54) **	0,82±0,44	(0,27±0,2)**
4 группа	M±m	Исход	1,75±0,27	5,44±0,74	1,81±0,31	0,75±0,17
		Итог	(1,77±0,2)**	(2,62±0,87)**	0,31±0,17	0,54±0,14
5 группа	M±m	Исход	2,41±0,24	3,06±0,68	2,41±0,45	1,06±0,18
		Итог	(4,17±0,52)**	4±1,22	0,75±0,28	0,58±0,15
6 группа	M±m	Исход	2,59±0,36	6,35±1,28	1,47±0,39	1,12±0,17
0 1PJ III W		Итог	(3,36±1,18)**	3,45±1,88	0,73±0,27	0,45±0,16

Примечание: * – достоверно относительно группы ложнооперированных животных (P<0,05); ** – достоверно относительно контрольной группы животных (P<0,05).

Наряду с двигательной и ориентировочно-исследовательской активностью у крыс изменялись и показатели тревожности. У группы крыс НК время пребывания в открытых рукавах ПКЛ снизилось на 71,2 % в сравнении с исходными показателями. После применения экспериментальных соединений PIR-23 и PIR-14 время нахождения в открытых рукавах «приподнятого крестообразного лабиринта» относительно исходных данных повысилось на 54,1 % и 1,7 %, соответственно. При этом данный показатель экспериментальных групп был выше группы крыс НК в 4,3 раза у животных, получавших PIR-23, и в 3,3 раза у крыс, получавших PIR-14. Также у групп крыс, получавших исследуемые вещества, наблюдалось достоверное превышение времени нахождения в центральном квадрате (в 2,7 раз у обеих групп, относительно групп животных НК). В сравнении же с данными до моделирования ОНМК аналогичный показатель повысился у группы крыс на фоне применения PIR-14 на 376 %, а у животных, получавших PIR-23, всего на 34,2%. У крыс, получавших препараты сравнения, время пребывания в центральном квадрате статистически значимо не отличалось от интактной группы животных, в то время как у крыс группы НК время нахождения в центре ПКЛ было ниже ЛО животных на 29,1 %, относительно исходных данных группы крыс НК этот показатель повысился на 78,6 %. У группы животных негативного контроля время пребывания в закрытых рукавах лабиринта повысилось на 33,2 % относительно исходных данных, а по сравнению с группой ЛО крыс было выше на 13,6 %. У экспериментальных групп животных замечена тенденция к уменьшению времени нахождения в закрытых рукавах ПКЛ (рис. 1).

Полученные данные свидетельствуют о понижении уровня тревожности у групп крыс, которым вводили исследуемые вещества и препараты сравнения по отношению к данным до моделирования ИИ и к НК группе животных [11].

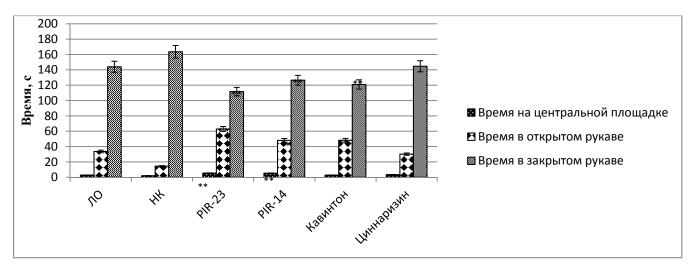


Рис. 1. Оценка степени тревожности в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» на фоне ишемии головного мозга

Примечание: * – достоверно относительно группы ложнооперированных животных (P<0,05); ** – достоверно относительно контрольной группы животных (P<0,05).

Также в тесте ПКЛ наблюдалось сохранение двигательной активности у экспериментальных групп животных относительно первоначальных значений. При этом количество заходов в открытые и закрытые рукава лабиринта было выше по сравнению с группой крыс негативного контроля. Количество заходов в открытые рукава лабиринта у группы крыс, получавших PIR-23, снизилось на 15,4 %, у группы крыс, получавших PIR-14—на 24,2 %, при том, что данный показатель у группы животных негативного контроля снизился на 61,9 %. Данные исследовательской активности группы крыс на фоне применения PIR-14 достоверно превосходили таковые контрольной группы животных (число стоек на 212 %, свешиваний на 223 %). Группа крыс, получавших PIR-23, не имела достоверных отличий по количеству стоек и свешиваний относительно НК группы животных, однако результаты были сопоставимы с данными препаратов сравнения (рис. 2). Показатели двигательной и исследовательской активности в тесте «приподнятый крестообразный лабиринт» сопоставимы с результатами теста «открытое поле».

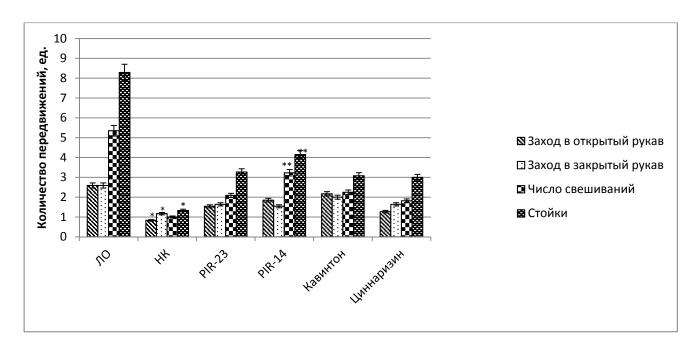


Рис. 2. Оценка двигательной и исследовательской активности в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» на фоне ишемии головного мозга

Примечание: * – достоверно относительно группы ложнооперированных животных (P<0,05); ** – достоверно относительно контрольной группы животных (P<0,05).

Известно, что помимо изменения поведенческой активности при ишемии головного мозга наблюдаются нарушения энергетического обмена, характеризующиеся уменьшением утилизации глюкозы и молочной кислоты тканью мозга [12]. Содержание молочной кислоты в группе негативного контроля было крайне завышено (в 5,8 раз относительно группы ложнооперированных животных), что свидетельствует о выраженном лактатацидозе и как, следовательно, о нарушениях со стороны энергетического обмена. Уровень лактата на фоне введения исследуемых веществ был меньше относительно НК группы животных у группы 3 на 40,1 %, у группы 4 на 54,3 %, что может свидетельствовать об улучшении процессов энергообмена в мозговой ткани ишемизированных крыс. У групп животных, получавших кавинтон (3,2 мг/кг) и циннаризин (5,2 мг/кг), содержание лактата в крови также было достоверно ниже по сравнению с группой животных негативного контроля (на 54,8 % и на 46,7 %, соответственно).

Приведенные в таблице 3 данные свидетельствуют о том, что, несмотря на существенное повышение глюкозы в крови у крыс с церебральной ишемией, происходит значительное уменьшение (на 61,7 %) потребления глюкозы мозговой тканью. Процент утилизации глюкозы мозговой тканью при терапии экспериментальными веществами PIR-23 и PIR-14 составил соответственно 19,6 % и 15,5 %, что незначительно отличается от данных препаратов сравнения (кавинтон — 16,6 %, циннаризин — 11,5 %). В то время как у негативного контроля этот показатель составляет 5,5 %.

Таким образом, можно предполагать, что изучаемые вещества и препараты сравнения предупреждают развитие глубоких нарушений энергообмена и защищают головной мозг от выраженного лактатацидоза.

Таблица 3 Концентрация лактата в крови и потребление глюкозы тканями мозга на фоне ишемии головного мозга

Группа		Лактат, ммоль/л	Потребление глюкозы,
			ммоль/л
1 группа	M ±m	1,92±0,06	1,49±0,11
2 группа	M ±m	(11,09±0,47)*	(0,57±0,18)*
3 группа	M ±m	(6,56±0,35)**	(1,44±0,06)**
4 группа	M ±m	(5,07±0,15)**	(1,08±0,07)**
5 группа	M ±m	(5,01±0,38)**	(1,28±0,13)**
6 группа	M ±m	(5,91±0,27)**	0,89±0,11

Примечание: * – достоверно относительно группы ложнооперированных животных (P<0,05); ** – достоверно относительно контрольной группы животных (P<0,05).

Выводы

- 1. Билатеральная окклюзия общих сонных артерий, приводящая к ишемии головного мозга, вызывает выраженные нарушения поведенческой активности (уменьшение (относительно группы крыс НК) горизонтальных передвижений на 77,4 %, вертикальных на 84,2 %, заглядываний на 85,2 % (p<0,05)), сопровождающиеся лактатацидозом (повышение уровня молочной кислоты в 5,8 раз) и энергодефицитом в тканях головного мозга (снижение потребления глюкозы на 61,7 %).
- 2. Применение исследуемых соединений, в большей степени PIR-14, снижает выраженность психоэмоционального дефицита (двигательная активность групп крыс, получавших PIR-14, была выше на 147,9 %, что статистически достоверно не отличалось от препаратов сравнения (кавинтон на 103,7 %, циннаризин на 138,3 %). Следует отметить, что показатели ориентировочно-исследовательской активности у группы крыс, получавших PIR-14, статистически значимо превышали данные группы животных, получавших кавинтон (стойки на 277,4 %, заглядывания на 77,8 %).
- 3. Профилактическое введение PIR-23 и PIR-14 увеличивает потребление глюкозы мозговой тканью (на 14,1 % и 10,0 % относительно группы животных негативного контроля) в постинсультном периоде и уменьшает лактатацидоз на 40,1 % и 54,3 %, соответственно.

4. Полученные данные позволяют предполагать наличие у изучаемых производных пиримидин-4(1н)-она церебропротекторной активности. При этом данные свойства наиболее выражены у экспериментального соединения PIR-14.

Список литературы

- 1. Информационный бюллетень Всемирной организации здравоохранения. Май 2014. № 310. С.1-2.
- 2. Sravanthi K.N., Rao N.R. Cerebroprotective activity of Pentapetesphoenicea on global cerebral ischemia in rats. Indian Journal of Pharmacology. 2016; 48(6): 694-700.
- **3.** Супрун Э.В., Громов Л.А., Беленичев И.Ф. Коррекция антагонистом рецепторов интерлейкина-1 неврологических и когнитивных нарушений при экспериментальном ишемическом инсульте //Украинский вестник психоневрологии. 2010. Т. 18, вып. 2(63). С. 39-43.
- 4. Султанов В.С., Зарубина И.В., Шабанов П.Д. Церебропротекторные и энергостабилизирующие эффекты полипренольного препарата ропрена при ишемии головного мозга у крыс // Обзоры по клин. фармакол. и лек. терапии. − 2010. − Т. 8. − № 3. − С. 31–47.
- 5. Сочнев В.С., Кодониди И.П., Бандура А.В., Смирнова Л.П., Ивченко А.В., Шатохин С.С., Филимонов Ю.Д., Кодониди М.И..Молекулярное конструирование и синтез новых 2-винилензамещенных производных 1н-пиримидин-4-она с прогнозируемой противовоспалительной активностью /В.С. Сочнев [и др.] // Современные проблемы науки и образования. − 2015. − № 2-2; URL: http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=22091 (дата обращения: 26.01.2017).
- 6. Воронков А.В., Кодониди И.П., Мамлеев А.В., Сочнев В.С., Глушко А.А. Поиск и изучение эндотелиопротекторной активности новых 2-стирилпроизводных пиримидин-4(1H)-она на фоне моделирования недостаточности половых гормонов /А.В. Воронков [и др.] // Современные проблемы науки и образования. 2015. №5 URL: http://www.scienceeducation.ru/ru/article/view?id=22482 (дата обращения: 24.01.2017).
- 7. Воронков А.В., Мамлеев А.В., Поздняков Д.И. Изучение влияния стирилпроизводных пиримидин—4(1н)-она на состояние антитромботического потенциала, на фоне экспериментально вызванной недостаточности половых гормонов / А.В. Воронков, А.В. Мамлеев, Д.И. Поздняков // Журнал научных статей «Здоровье и образование в XXI веке». 2016. Т. 18, № 2. С. 603-608.

- 8. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1 /А.Н. Миронов. М.: Гриф и К, 2012. 944 с.
- 9. Дьякова И.Н. Экспериментальное исследование церебропротекторных свойств феруловой кислоты в условиях ишемии мозга: автореф. дис. ... канд. фарм. наук. Пятигорск: Пят $\Gamma\Phi A$, 2007. 24 с.
- 10. Павлова Т.В., Зарубина И.В., Лукк М.В., Шабанов П.Д. Нейропротекторные эффекты кортексина у крыс с различной устойчивостью к гипоксии при хронической ишемии головного мозга / Т.В. Павлова [и др.] // Психофармакол. биол. наркол. -2008. Т. 8, № 1-2. Ч. 1. С. 2248-2254.
- 11. Дьякова И.Н. Способы введения фенотропила и фармакологические эффекты / И.Н. Дьякова, М.В. Гаврилин // Фармация. 2010. № 1. С. 49-52.
- 12. Митрохин Н.М., Турянский Е.Э., Макарова Л.М., Погорелый В.Е., Скачилова С.Я. Влияние винпоцетина при терапии с комбинацией антигипертензивных средств на метаболизм мозга животных с артериальной гипертензией и гипертензией, осложненной ишемией мозга /Н.М. Митрохин [и др.] // Научные ведомости. Серия Медицина. Фармация. − 2014. № 11 (182). Вып. 26/1. С 98-103.