
ОБЗОРЫ

УДК: 616.831-006.484:547.466.34

ТОРМОЗНЫЕ НЕЙРОМЕДИАТОРЫ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ОПУХОЛЕВЫЙ ПРОЦЕСС ПРИ ГЛИОМАХ ГОЛОВНОГО МОЗГА

А.В. Карташев¹, В.Б. Войтенков²

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»

Минздрава России, г. Санкт-Петербург¹

ФГБУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций»

ФМБА России, г. Санкт-Петербург²

197758, Санкт-Петербург, п/о Песочный, ул. Ленинградская, 70,

e-mail: arxiator@mail.ru

В обзоре рассматривается вопрос активности центрального тормозного медиатора – гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) при глиомах. Показано, что ГАМК в большинстве моделей обладает противоопухолевым действием, содержание ГАМК в опухолевой ткани и биологических жидкостях (кровь, ликвор) у пациентов с опухолями повышено. Выдвигается предположение, что одним из основных механизмов противоопухолевого действия ГАМК является ее взаимодействие с системой воспалительных цитокинов. Данный вопрос нуждается в дальнейшем подробном изучении.

Ключевые слова: гамма-аминомасляная кислота, глиомы, цитокины.

INHIBITORY NEUROTRANSMITTERS AND THEIR INFLUENCE ON TUMOR IN PATIENTS WITH GLIOMAS

A.V. Kartashev¹, V.B. Voitenkov²

Russian Scientific Center of Radiology and Surgical Technologies, St-Petersburg¹

Research Institute of children's infections, St-Petersburg²

68, Leningradskaya Street, 197758-St.-Petersburg, Russia,

e-mail: arxiator@mail.ru

The review deals with the problem of activity of gamma-aminobutyric acid (GABA), the major inhibitory neurotransmitter, in gliomas. It has been shown that GABA has an antitumor activity in most models and cancer patients have an increased level of GABA in tumor tissue and biological fluids (blood, liquor). There is a hypothesis that the relationship between GABA and the inflammatory cytokine system is one of the mechanisms of antitumor activity of GABA.

Key words: gamma-aminobutyric acid, gliomas, cytokines.

Глиомы – самый частый тип первичной опухоли мозга, с общей заболеваемостью 4–5 случаев на 100000 человек в год [2, 35]. Средняя продолжительность жизни пациента с глиомой составляет около 12 мес, применяемые схемы терапии отличаются агрессивностью и относительно невысокой эффективностью [5, 8]. Вопрос о совершенствовании терапии глиомы является актуальным для современной медицины. Течение ряда патологических процессов, в частности опухолевого, сильно зависит от психоэмоционального состояния до начала и во время заболевания [21]. Состояние стресса, как острого, так и хронического, достоверно влияет на все звенья опухолевого процесса, способствуя

инициированию, прогрессированию и метастазированию рака, в том числе и злокачественных опухолей ЦНС [31]. В модулировании центральных реакций на болезнь определяющую роль играют нейропептиды, нейрогормоны и нейроэндокринная система в целом. Нейротрансмиттеры (тормозные и возбуждающие) находятся в состоянии постоянного взаимодействия и динамического изменения в зависимости от условий среды, генетических и эпигенетических факторов [4]. Возбуждающие нейромедиаторы, например норэпинефрин, оказывают активирующее действие на опухолевый процесс. Тормозные нейромедиаторы, в первую очередь гамма-аминомасляная кислота (ГАМК),

известны своим противоопухолевым действием в большинстве моделей злокачественных новообразований [43].

Взгляд на ГАМК как на нейротрансмиттер, вырабатывающийся только в ЦНС и только нейронами, давно потерял свою актуальность. Известно, что ГАМК обнаруживается в клетках поджелудочной железы, печени, легких. В глиальных клетках имеются не только рецепторы к ГАМК, но и места ее синтеза [13]. ГАМК в глиальных клетках присутствует в различных отделах развивающегося и взрослого мозга. Показано, что медиатор выявляется в глии уже с третьей недели постнатального периода [34]. В культурах клеток ГАМК экспрессируют астроциты 2-го типа и дифференцировавшиеся олигодендроциты [15]. ГАМК-иммунореактивность обнаружена в глиальных клетках мозжечка и ствола мозга крыс и человека [16, 17, 29].

Глиальные клетки могут синтезировать ГАМК из глутамата через цикл трикарбоновых кислот [50], хотя их способность к этому синтезу существенно ниже, чем у нейронов. Глиоматозные клетки также могут синтезировать тормозный нейротрансмиттер [42]. Вторым путем синтеза ГАМК в глии является преобразование путресцина с помощью моноаминоксидазы [26]. Ранее считалось, что выработанная глиальными клетками ГАМК не секретируется, а далее преобразуется в глутамин. Однако имеются убедительные свидетельства того, что медиатор секретируется астроцитами, и эта секреция модулируется другими нейротрансмиттерами и прочими веществами, например никотиновой кислотой [20, 48]. ГАМК, выработанная нейронами, одной из ближайших мишеней имеет глиальные клетки; показано наличие у астроцитов ГАМК_A- и ГАМК_B-рецепторов [19, 22]. В постнатальной субвентрикулярной зоне бокового желудочка мозга, где у взрослых происходит нейрогенез, в пролиферативный контроль нейробластов вовлечена система ГАМК (система синтеза, выделения, рецепторы) [47]. Существует мнение, что исчезновение ГАМК_A-рецепторов связано с повышением злокачественности и неограниченным ростом глиом [27]. Также имеются сведения о том, что наличие определенных субъединиц ГАМК_A-рецепторов в клетках глиом (субъединица $\alpha 2$ в астроцитах) является прогностическим фактором и достоверно связано со средней продолжительностью жизни

пациентов [45]. Сообщается, что выявляемые точки связывания ГАМК находят только на клетках глиом с ограниченной злокачественностью (глиомы II степени по классификации ВОЗ), в то время как у глиобластом рецепторы ГАМК выявить не удается [25]. Еще в 1960-е годы отечественные исследователи показали, что содержание ГАМК и активность глутаматдекарбоксилазы в доброкачественных менингиомах весьма высоки, в то время как в злокачественных астроцитомах и тот, и другой показатель крайне низки [10].

Важно отметить, что распределение ГАМК-рецепторов сильно отличается у различных линий клеток, например, клетки нейробластомы линии IMR-32 содержат функционирующий ГАМК_A-рецептор, не чувствительный к бензодиазепинам [12]. У клеток линии С6 при наличии функционирующего ГАМК_A-рецептора описывается активное взаимодействие с бензодиазепиновыми рецепторами [28]. При оценке представленности субъединиц ГАМК_A-рецепторов на линиях B35, B65, B103, B104, RINm5F, Rat1, PC12, C6, C17, C27, betaTC3, NB41A3 и AtT-20 показано, что в каждой из них выявлялась как минимум одна субъединица. В каждой линии имелась своя комбинация единиц, т.е. свойства линий клеток с точки зрения их отношения к системе ГАМК были различными [46]. В этой связи большое значение приобретают работы, выполняемые *in vivo* и в клинических условиях.

Известно, что в клинических условиях при онкологических заболеваниях повышается содержание ГАМК в опухолевой ткани [24], например при раке желудка [30]; выделение тормозного медиатора с мочой при раке яичников также достоверно возрастает [33]. Описано увеличение содержания ГАМК в ликворе при глиомах [41]. Большое внимание этому вопросу уделялось отечественными исследователями: еще в 1960-е годы было показано значительное повышение содержания ГАМК в ликворе у пациентов с астроцитомами [7]. Интересен тот факт, что лучевая терапия глиом повышает в опухолевой ткани содержание ГАМК [10]. Можно предполагать, что повышение уровня ГАМК в опухолевой ткани связано с ее активным участием в противоопухолевом ответе организма. Применение ГАМК-ергических препаратов при экспериментальных глиомах показало наличие у них противоопухолевого эффекта. В частности, бензодиазепины подавляли способность клеток

глиомы человека к пролиферации [37]. Диазепам стимулировал апоптоз в клетках глиом линий U-87 MG, U373 MG и первичных глиобластом человека [40]. Фенобарбитал значительно снижал частоту индуцированных глиом у крыс линии WF, хотя этот эффект наблюдался только у самок, у самцов снижение частоты развития опухолей не достигло степени достоверности [32]. На глиомах линии NG108-15 применение фенобарбитала, фенитоина, карбамазепина и вальпроевой кислоты дало различные результаты: карбамазепин и фенобарбитал противоопухолевого эффекта не оказали, в то время как вальпроевая кислота и фенитоин достоверно снижали опухолевый рост [44].

С другой стороны, применение бензодиазепинов у крыс *in vivo* в продолжительном исследовании противоопухолевого эффекта не оказывало: количество и размеры глиом между группами не различались [18]. Имеются сведения, что при применении в малых концентрациях бензодиазепины являются стимуляторами роста, использование же высоких концентраций оказывает противоопухолевый эффект [23]. Следует учитывать, что антиконвульсанты разных групп, хотя и взаимодействуют с системой ГАМК, но каждый обладает дополнительными эффектами; ни один из вышеперечисленных препаратов не является исключительно ГАМК-ергическим средством.

Вопрос о механизмах противоопухолевого действия ГАМК при глиомах является чрезвычайно сложным. Возможно, определенную роль здесь играют иммунологические факторы; в этой связи интерес представляет вопрос о взаимодействии системы ГАМК и цитокинов.

Цитокины влияют на взаимодействие макроорганизма и растущей опухоли; они принимают участие в активации так называемого противоопухолевого иммунитета, с другой стороны, синтезируются опухолевыми клетками и могут оказывать активирующее влияние на опухолевый рост и метастазирование [6]. IL-6, IL-1 и TNF относятся к главным провоспалительным цитокинам; они играют важную роль в инициации роста опухолей. Важное значение имеет их влияние на инвазивность опухолей; известно, что интерлейкин-6 обладает повышающим инвазивность глиомы действием [51]. TNF является ангиогенным цитокином, способен в том числе стимулировать кровоснабжение опухоли и пролиферацию ее клеток [14]. Известно,

что на клетках астроцитомы линии С6 ГАМК подавляла образование цитокина интерлейкина-6; интересным и пока малоизученным вопросом остается, какая конкретно группа рецепторов ответственна за это действие [39]. Таким образом, можно предполагать, что как минимум часть своей противоопухолевой активности ГАМК реализует за счет влияния на провоспалительные цитокины. Этот вопрос нуждается в дальнейшем изучении.

Применение ГАМК-ергических препаратов в терапии глиом, несмотря на малое количество таких работ, показало перспективность этого направления. Так, применение препарата вальпроевой кислоты, которая повышает содержание ГАМК в ЦНС и изменяет чувствительность к ней, у пациентов с глиобластомами удлиняло сроки выживаемости [49]. Однако имеются сведения о том, что антиконвульсанты (индукторы микросомальных систем печени) ухудшают выживаемость при остром миелобластном лейкозе, это объясняется улучшением выведения химиопрепаратов [38]. С другой стороны, их длительное применение у людей снижает риск развития рака мочевого пузыря [36]. Антиконвульсанты, как уже рассматривалось выше, обладают рядом других эффектов, кроме ГАМК-ергического, применение же в клинической практике препаратов ГАМК (гаммалон, аминалон и т. д.) ограничено из-за формы приема (пероральной) вследствие больших потерь по пути активного вещества в ЦНС. Известно, что применение ГАМК-ергического препарата пептида дельта-сна, отличающегося интраназальным путем введения, у детей, получающих высокодозную химиотерапию при злокачественных соматических опухолях, ускоряло регенерацию костного мозга и оказывало нейропротекторное действие, выразившееся, в частности, в нормализации электроэнцефалографических показателей [1]. Несмотря на сведения о противоопухолевой активности аналогов лей-энкефалина и пептида дельта-сна в эксперименте [3, 9, 11] и большой интерес, который могут представлять подобные данные, клинических сообщений об эффективности ГАМК-ергических препаратов пептидной природы при опухолях ЦНС не найдено. На наш взгляд, более широкое клиническое применение специализированных ГАМК-ергических препаратов пептидного ряда с оптимальным путем доставки (например, интраназальным) является весьма перспективным при глиомах.

Заключение

Основной тормозный медиатор ЦНС (гамма-аминомасляная кислота) широко представлен в глиальной ткани. Здесь обнаружены рецепторы к ГАМК, а также собственная система ее синтеза и секреции. В опухолевых глиальных клетках также выявляются рецепторы, системы синтеза и секреции ГАМК. Композиция субъединиц ГАМК-рецепторов и общее содержание ГАМК зависят от степени злокачественности процесса. Применение ГАМК и ГАМК-ергических препаратов в экспериментальных и клинических условиях показало наличие противоопухолевой активности, в частности удлинение сроков выживаемости у пациентов с глиобластомами. Клиническое применение ГАМК при глиомах изучено мало и остается полем для дальнейших исследований.

Работа выполнена при финансовой поддержке Минобрнауки России в рамках реализации ФЦП «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технического комплекса России на 2007–2013 годы» в рамках государственного контракта № 14.512.11.0044.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белогурова М.Б. Влияние препарата дельтаран на показатели цитопении и состоянии центральной нервной системы у детей, получавших высокодозную химиотерапию // Российский биомедицинский журнал. 2001. Т. 2. С. 51–52.
2. Блиссеева А.В. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность). М., 2010. С. 17.
3. Войтенков В.Б., Попович И.Г., Забежинский М.А. и др. Влияние препарата пептида дельта-сна «дельтаран» на продолжительность жизни, физиологические показатели и канцерогенез у мышей // Успехи геронтологии. 2009. Т. 22, № 4. С. 646–654.
4. Девойно Л.В., Идова Г.В., Альперина Е.Л. и др. Системные мозговые механизмы нейроиммунотензии: психоэмоциональный вклад // Бюллетень Сибирского отделения РАМН. 2004. № 2. С. 90–97.
5. Карташев А.В., Виноградов В.М., Олюшин В.Е. и др. Ускоренная послеоперационная химиолучевая терапия больных злокачественными глиомами головного мозга // Вопросы онкологии. 2008. Т. 54. С. 102–105.
6. Кетлинский С.А., Симбирцев А.С. Цитокины. СПб.: Фолиант, 2008. 550 с.
7. Кривошук М.Е. Аммиак, глутаминовая кислота, глутамин и γ -аминомасляная кислота в люмбальной и желудочковой жидкости больных с опухолями центральной нервной системы // Вопросы медицинской химии. 1965. Т. XI, вып. 5. С. 59–62.
8. Осинев И.К., Мусабеева Л.И., Нечитайло М.Н., Чойнзонов Е.Л. Химиолучевое лечение злокачественных глиом головного мозга с применением препарата Темодал // Сибирский онкологический журнал. 2009. № 6 (36). С. 5–11.
9. Слепко Н.Г., Козлова М.В. Исследование влияния синтетического аналога лей-энкефалина даларгина на пролиферативную активность клеток глиомы С6 и интенсивность синтеза в них ДНК // Цитология. 1992. Т. 34, № 1. С. 66–73.
10. Сытинский И.А., Чайка Т.В., Бернштам В.А. γ -аминомасляная кислота и глутаматдекарбоксилаза в опухолях головного мозга человека // Вопросы медицинской химии. 1968. Т. XIV, вып. 4. С. 434–436.
11. Шмалько Ю.П., Михалева И.И. Антиметастатический эффект пептида дельта-сна при стрессе у мышей с карциномой легкого Льюиса // Экспериментальная онкология. 1988. Т. 10, № 2. С. 57–60.
12. Anderson S.M., De Souza R.J., Cross A.J. The human neuroblastoma cell line, IMR-32 possesses a GABA receptor lacking the benzodiazepine modulatory site // Neuropharmacology. 1993. Vol. 32 (5). P. 455–460.
13. Angulo M.C., Le Meur K., Kozlov A.S. et al. GABA, a forgotten gliotransmitter // Progress Neurobiol. 2008. Vol. 86. P. 297–303.
14. Balkwill F. Tumor necrosis factor or tumor promoting factor? // Cytokine Growth Factor Rev. 2002. Vol. 13. P. 135–141.
15. Barres B.A., Koroshetz W.J., Swartz K.J. et al. Ion channel expression by white matter glia: the O-2A glial progenitor cell // Neuron. 1990. Vol. 4. P. 507–524.
16. Benagiano V., Virgintino D., Rizzi A. et al. Glutamic acid decarboxylase positive neuronal cell bodies and terminals in the human cerebellar cortex // J. Histochem. 2000. Vol. 32. P. 557–564.
17. Blomqvist A., Broman J. Light and electron microscopic immunohistochemical demonstration of GABA-immunoreactive astrocytes in the brain stem of the rat // J. Neurocytol. 1988. Vol. 17. P. 629–637.
18. Borelli G., Bertoli D., Chieco P. Carcinogenicity study of doxepazepam administered in the diet to Sprague-Dawley rats // Fundam Appl. Toxicol. 1990. Vol. 15 (1). P. 82–92.
19. Bureau M., Laschet J., Bureau-Heeren M. et al. Astroglial Cells Express Large Amounts of GABA Receptor Proteins in Mature Brain // J. Neurochem. 1995. Vol. 65 (5). P. 2006–2015.
20. Gallo V., Patrizio M., Levi G. GABA release triggered by the activation of neuron-like non-NMDA receptors in cultured type 2 astrocytes is carrier mediated // Glia. 1991. Vol. 4. P. 245–255.
21. Heffner K.L., Loving T.J., Robles T.F. et al. Examining psychosocial factors related to cancer incidence and progression: In search of the silver lining // Brain Behav. Immun. 2003. Vol. 17. P. 109–111.
22. Hösli E., Hösli L. Evidence for GABA receptors on cultured astrocytes of rat CNS: autoradiographic binding studies // Exp. Brain Res. 1990. Vol. 80. P. 621–625.
23. Ikezaki K., Black K.L. Stimulation of cell growth and DNA synthesis by peripheral benzodiazepine // Cancer Lett. 1990. Vol. 49 (2). P. 115–120.
24. Israël M. A possible primary cause of cancer: deficient cellular interactions in endocrine pancreas // Mol. Cancer. 2012. Vol. 11. P. 63–70.
25. Jussofie A., Reinhardt V., Kalf R. GABA binding sites: their density, their affinity to muscimol and their behaviour against neuroactive steroids in human gliomas of different degrees of malignancy // J. Neural. Transm. Gen. Sect. 1994. Vol. 96 (3). P. 233–241.
26. Kremzner L.T., Hiller J.M., Simon E.J. Metabolism of polyamines in mouse neuroblastoma cells in culture: formation of GABA and putrescine // J. Neurochem. 1975. Vol. 25 (6). P. 889–894.
27. Labrakakis C., Patt S., Hartmann J., Kettenmann H. Functional GABA(A) receptors on human glioma cells // Eur. J. Neurosci. 1998. Vol. 10. P. 231–238.
28. Majewska M.D., Chuang D.M. Benzodiazepines enhance the muscimol-dependent activation of phospholipase A2 in glioma C6 cells // Pharmacol. Exp. Ther. 1985. Vol. 232 (3). P. 650–655.
29. Martinez-Rodriguez R., Tonda A., Gragera R.R. et al. Synaptic and non-synaptic immunolocalization of GABA and glutamate acid decarboxylase (GAD) in cerebellar cortex of rat // Cell Mol. Biol. 1993. Vol. 39. P. 115–123.
30. Matuszek M., Jesipowicz M., Kleinrok Z. GABA content and GAD activity in gastric cancer // Med. Sci. Monit. 2001. Vol. 7 (3). P. 377–381.
31. Moreno-Smith M., Lutgendorf S.K., Sood A.K. Impact of stress on cancer metastasis // Future Oncol. 2010. Vol. 6 (12). P. 1863–1881.
32. Naito M., Aoyama H., Ito A. Inhibitory effect of phenobarbital on the development of gliomas in WF rats treated neonatally with N-ethyl-N-nitrosourea // J. Natl. Cancer Inst. 1985. Vol. 74 (3). P. 725–728.

33. *Nicholson-Guthrie C.S., Guthrie G.D., Sutton G.P., Baenziger J.C.* Urine GABA levels in ovarian cancer patients: elevated GABA in malignancy // *Cancer Lett.* 2001. Vol. 162 (1). P. 27–30.
34. *Ochi S., Lim J.Y., Rand M.N. et al.* Transient presence of GABA in astrocytes of the developing optic nerve // *Glia.* 1993. Vol. 9. P. 188–198.
35. *Ohgaki H., Kleihues P.* Epidemiology and etiology of gliomas // *Acta Neuropathol.* 2005. Vol. 109. P. 93–108.
36. *Olsen J.H., Boice J.D., Jensen J.P., Fraumeni J.F.* Cancer among epileptic patients exposed to anticonvulsant drugs // *J. Natl. Cancer Inst.* 1989. Vol. 81 (10). P. 803–808.
37. *Pawlikowski M., Kunert-Radek J., Radek A., Stepien H.* Inhibition of cell proliferation of human gliomas by benzodiazepines in vitro // *Acta Neurol. Scand.* 1988. Vol. 77 (3). P. 231–233.
38. *Relling M.V., Pui C.H., Sandlund J.T. et al.* Adverse effect of anticonvulsants on efficacy of chemotherapy for acute lymphoblastic leukaemia // *Lancet.* 2000. Vol. 356. P. 285–290.
39. *Roach J.D., Aguinaldo G.T., Jonnalagadda K.* G-Aminobutyric Acid Inhibits Synergistic Interleukin-6 Releases but not Transcriptional Activation in Astrocytoma Cells // *Neuroimmunomodulation.* 2008. Vol. 15 (2). P. 117–124.
40. *Sarisky M., Lavicka J., Kocanova S. et al.* Diazepam enhances hypericin-induced photocytotoxicity and apoptosis in human glioblastoma cells // *Neoplasma.* 2005. Vol. 52 (4). P. 352–359.
41. *Schmidt D., Loscher W.* Plasma and cerebrospinal fluid v-aminobutyric acid in neurological disorders // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat.* 1982. Vol. 45. P. 931–935.
42. *Schrier B.K., Thompson E.J.* On the role of glial cells in the mammalian nervous system. Uptake, excretion, and metabolism of putative neurotransmitters by cultured glial tumor cells // *J. Biol. Chem.* 1974. Vol. 249. P. 1769–1780.
43. *Schuller H.M., Al-Wadei H.A., Ullah M.F., Plummer H.K.* Regulation of pancreatic cancer by neuropsychological stress responses: a novel target for intervention // *Carcinogenesis.* 2012. Vol. 33 (1). P. 191–196.
44. *Slesinger P.A., Singer H.S.* Effects of anticonvulsants on cell growth and enzymatic and receptor binding activity in a neuroblastoma x glioma hybrid cell culture // *Epilepsia.* 1987. Vol. 28 (3). P. 214–221.
45. *Smits A., Jin Z., Elsir T.* GABA-A Channel Subunit Expression in Human Glioma Correlates with Tumor Histology and Clinical Outcome // *PLoS ONE.* 2012. Vol. 7 (5). P. 1–10.
46. *Tyndale R.F., Hales T.G., Olsen R.W., Tobin A.J.* Distinctive patterns of GABAA receptor subunit mRNAs in 13 cell lines // *J. Neurosci.* 1994. Vol. 14 (9). P. 5417–5428.
47. *Young S.Z., Bordey A.* GABA's control of stem and cancer cell proliferation in adult neuronal and peripheral niches // *Physiology (Bethesda).* 2009. Vol. 24. P. 171–185.
48. *Wang C.M., Chang Y.Y., Kuo J.S., Sun S.H.* Activation of P2X(7) receptors induced [(3)H]GABA release from the RBA-2 type-2 astrocyte cell line through a Cl(-)/HCO(3)(-)-dependent mechanism // *Glia.* 2002. Vol. 37 (1). P. 8–18.
49. *Weller M., Gorlia T., Cairncross J.G.* Prolonged survival with valproic acid use in the EORTC/NCIC temozolomide trial for glioblastoma // *Neurology.* 2011. Vol. 77 (12). P. 1156–1164.
50. *Wilson S.H., Schrier B.K., Farber J.L. et al.* Markers for gene expression in cultured cells from the nervous system // *J. Biol. Chem.* 1972. Vol. 247. P. 3159–3169.
51. *Zhang J., Sarkar S., Cua R., Zhou Y., Hader W., Yong V.W.* A dialog between glioma and microglia that promotes tumor invasiveness through the CCL2/CCR2/interleukin-6 axis // *Carcinogenesis.* 2012. Vol. 33 (2). P. 312–319.

Поступила 25.03.13