

## БАЛАНС ТА ВМІСТ МІКРОЕЛЕМЕНТІВ У СЕРЦІ НОВОНАРОДЖЕНИХ ЩУРІВ У РАЗІ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГІПОКСІЇ

*І. В. Тарасова, канд. мед. наук, доцент*

*Медичний інститут Сумського державного університету, м. Суми*

*Вивчені особливості вмісту есенційних мікроелементів (заліза, цинку, міді, марганцю, кобальту), умовно токсичного хрому та токсичного свинцю в тканинах серця новонароджених щурів у разі експериментальної гіпоксії різного ступеня тяжкості. Для новонароджених тварин властива висока насиченість серця есенційними мікроелементами. Наприкінці семиденного терміну життя вміст Fe, Cu, Cr, Zn, Mn зменшувався у 1,5 – 8 разів. Кількість свинцю навпаки зростала у 8 разів.*

*Помірна гіпоксія призводить до зменшення рівня мікроелементів найбільшою мірою у новонароджених щурів. Тяжкий ступінь гіпоксії характеризується зростанням мікроелементної недостатності, яка є більш значною у тварин семиденного віку. У разі гіпоксії легкого ступеня зростає накопичення свинцю в серці у 8 разів. У разі тяжкої гіпоксії його вміст значно перевищує показники контрольної групи та тварин уражених гіпоксією легкого ступеня.*

**Ключові слова:** *серце, гіпоксія, мікроелементи, новонароджені щури.*

*Изучено содержание железа, цинка, меди, марганца, кобальта, хрома и токсичного свинца в тканях сердца новорожденных крыс при экспериментальной гипоксии различной степени тяжести. Для новорожденных характерна высокая насыщенность сердца эссенциальными микроэлементами. К седьмому дню жизни содержание уменьшается в 1,5 – 8 раз. Количество свинца наоборот возрастает в 8 раз.*

*Легкая гипоксия приводит к уменьшению уровня микроэлементов в наибольшей степени у новорожденных животных. Тяжелая степень гипоксии характеризуется увеличением микроэлементной недостаточности, более значительной у животных семидневного возраста.*

**Ключевые слова:** *сердце, новорожденные крысы, гипоксия, микроэлементы.*

### ВСТУП

Проблема гіпоксичного ушкодження міокарда новонароджених є досить актуальною [1, 2]. Частота гіпоксичного ураження серцево-судинної системи у новонароджених становить 40-87,5% [2, 3]. Гіпоксія призводить до дестабілізації структурної та функціональної цілісності клітин серця внаслідок активації процесів ліпопероксидації, надмірного утворення оксиду азоту, підвищення синтезу ендотеліну [2, 3, 4]. Крім цього, дисбаланс мікронутрієнтів є одним із механізмів пошкодження мембран. [5]. Відомо, що мікроелементи (МЕ) забезпечують перебіг біологічних реакцій у серці та виступають каталізаторами багатьох із них. Роль МЕ у метаболічній адаптації міокарда новонароджених, особливо на фоні гіпоксії, залишається не вивченою. Не досліджений стан МЕ забезпечення тканин серця у разі впливу гіпоксії.

### МЕТА РОБОТИ

Дослідити особливості вмісту та балансу МЕ у тканинах серця новонароджених щурів у разі експериментальної гіпоксії різного ступеня тяжкості .

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Вивчалися забезпеченість МЕ (залізо, мідь, цинк, марганець, хром та кобальт), а також вміст свинцю в тканинах серця в умовах експериментальної гіпоксії. Дослідження проведене на 60 лабораторних щурах на першу та сьому доби життя. Ці терміни життя у щурів відповідають періодам новонародженості та ранньому молочному. Утримання щурів та експерименти виконані відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2000).

Використана гіпобарична модель гіпоксії [6]. Помірну гіпоксію створювали шляхом поміщення щурів у герметичну камеру на 2 години, де створювали атмосферний тиск у 525 мм рт. ст., що відповідає парціальному тиску кисню 110 мм рт. ст. Поглинання вуглекислого газу в камері здійснювалося за допомогою натронного вапна. Гіпоксію тяжкого ступеня створювали утриманням тварин впродовж 2 годин у камері, де атмосферний тиск становив 380 мм рт. ст., що відповідає парціальному тиску кисню 80 мм рт. ст.

Евтаназію тварин проводили шляхом декапітації через 12 годин та на 7-му добу після виведення з експерименту. Визначення вмісту МЕ проводили на спектрофотометрі С115-М1 з полуменевим атомізатором. [7, 8, 9]. Концентрацію наводили в мкг/г вологої тканини. Виміри та розрахунки проводили за допомогою програми AAS-SPECTR.

Аналіз та статистична обробка даних проводилися з використанням програм STATISTICA 7.0 та MS Excel XP. Використовувалися додатні для медико-біологічних досліджень методи параметричної та непараметричної статистики [10, 11]. Для визначення взаємозв'язків між показниками використовували методи кореляційно-регресійного аналізу. Для виявлення факту і ступеня впливу контрольованих факторів (ступінь гіпоксії і вік тварин) на результуючі ознаки провели двофакторний дисперсійний аналіз (ДДА) [12].

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У новонароджених щурів вміст заліза в серці становить  $(2960,75 \pm 18,75)$  мкг/г. Через 1 тиждень його рівень зменшується до  $(349 \pm 2,4)$  мкг/г.

Таблиця 1-- Вміст мікроелементів у серці тварин контрольної серії

Період життя	Вміст мікроелементів (мкг/г)						
	кобальт	мідь	залізо	хром	цинк	марганець	свинець
Новонароджені	0,76±0,06	23,62±0,43	2960±18,75	179,90±1,43	359,7±23446	15,74±2,19	0,65±0,02
7-й день	1,21±0,16**	5,19±0,17*	349±2,4*	36,41±0,57*	103,1±0,43*	12,76±0,54	0,60±0,11

\* - р 0,001 порівняно з новонародженими тваринами;  
\*\* - р 0,05 порівняно з новонародженими тваринами

Аналіз кореляції між вмістом заліза в органах тварин виявив сильний зворотний зв'язок у печінці та серці ( $r=-0,92$ ). Ці органи є основним депо МЕ, що конкурують за вміст заліза з іншими тканинами. Через тиждень кореляція зменшується, що можливо пов'язано з нормалізацією вмісту заліза в органах та відсутністю конкуренції відносно нього в тканинах. Нами виявлена середньої сили негативна кореляція вмісту елемента в серці та нирках ( $r=-0,44$ ) та слабкої сили – в серці та печінці ( $r=-0,31$ ).

За умов гіпоксії легкого ступеня в серці рівень заліза у новонароджених щурів зменшується до  $(443,33 \pm 7,82)$  мкг/г, що майже в 5 разів менше, ніж у тварин контрольної серії. Зростання тяжкості гіпоксії викликає зменшення рівня елемента на 30,89% ( $p < 0,05$ ). У тварин семиденного віку, що перенесли помірну гіпоксію, спостерігається зменшення вмісту заліза майже втричі – до  $(120,66 \pm 3,78)$  мкг/г, а тяжкий ступінь порушення оксигенації зменшує рівень елемента ще на 16,63% ( $p < 0,05$ ).

В умовах помірної гіпоксії у новонароджених спостерігається негативна кореляція вмісту заліза в нирках і серці ( $r = -0,91$ ) та позитивні зв'язки в серці та печінці ( $r = 0,64$ ) і в головному мозку та серці ( $r = 0,49$ ).

У разі гіпоксії тяжкого ступеня у новонароджених формуються сильні позитивні зв'язки між рівнем заліза в нирках і серці ( $r = 0,94$ ) та зберігаються середньої сили позитивні кореляції вмісту заліза в серці та головному мозку.

За результатами ДДА рівень заліза у разі гіпоксії як легкого, так і тяжкого ступеня змінюється у значних межах, проте сила фактора ступеня гіпоксії в серці переважає (53,76%). Концентрація металу має також вікову залежність, з силою дії фактора 33,81%. Взаємодія зазначених чинників майже не впливає на вміст заліза.

У серці новонароджених щурів спостерігаємо значне накопичення міді  $(23,62 \pm 0,43)$  мкг/г. Наприкінці першого тижня життя її рівень значно зменшується  $(5,19 \pm 0,17)$  мкг/г, що є свідченням використання тканин новонароджених щурів як депо цього МЕ.

Пошук кореляцій вмісту міді в органах новонароджених тварин виявив позитивний середньої сили зв'язок між її рівнем у тканинах печінки і серця ( $r = 0,39$ ) та серця і нирок ( $r = 0,54$ ), що може свідчити про рівномірний розподіл металу в органах новонароджених. Через 1 тиждень спостерігається збереження кореляційних відносин рівнів міді в печінці та серці ( $r = 0,49$ ).

Гіпоксія легкого ступеня викликає зростання вмісту міді на 11,13% ( $p < 0,05$ ). Проте гіпоксія тяжкого ступеня у новонароджених тварин призводить до достовірного зменшення вмісту міді. Різниця з контролем при цьому становить в серці 41,30% ( $p < 0,05$ ).

У тварин семиденного віку спостерігається зменшення рівня міді за умов гіпоксії легкого ступеня з  $(5,19 \pm 0,17)$  мкг/г до  $(0,867 \pm 0,006)$  мкг/г, що свідчить про високу чутливість тканинної форми міді в серцевому м'язі до дії гіпоксії. За умов гіпоксії тяжкого ступеня спостерігається подальше зменшення вмісту міді. Порівняно з гіпоксією легкого ступеня рівень його зменшується в серці на 24,57% ( $p < 0,05$ ).

У разі гіпоксії легкого ступеня у новонароджених тварин формується негативна кореляція між вмістом міді в нирках і серці ( $r = -0,65$ ) та позитивні середньої сили – між його рівнем в печінці та серці ( $r = 0,47$ ).

Тяжкий ступінь гіпоксії призводить до формування сильних та середньої сили позитивних кореляцій між вмістом міді в органах (крім головного мозку), що, можливо, пов'язане зі стрімким зменшенням рівня елемента в усіх тканинах.

ДДА впливу контрольованих чинників на вміст міді в серці свідчить про переважання фактора ступеня гіпоксії, вплив якого становить 89,1%. Дія чинника віку є недостовірною. Не має достовірного впливу на вміст міді також комбінація цих факторів.

Вміст хрому в серці у новонароджених щурів набагато перевищує його у тварин семиденного віку. Рівень хрому у новонароджених тварин становить  $(179,90 \pm 1,43)$  мкг/г. У тварин віком 7 днів його вміст зменшується в 5 разів та становить  $(36,41 \pm 0,57)$  мкг/г.

Основним депо хрому, за результатами наших досліджень, є нирки та серце, тому закономірним є формування негативної кореляції між його

вмістом у цих органах ( $r=-0,56$ ), що характеризує конкурентне накопичення елемента. Формуються позитивні зв'язки між його рівнем в серці і печінці ( $r=0,47$ ). На відміну від міді та заліза для хрому виявлена слабка кореляція у серці та мозку ( $r=-0,21$ ). Наприкінці раннього молочного періоду зберігається сильна негативна кореляція у серці та нирках ( $r=-0,73$ ).

Гіпоксія легкого ступеня призводить до зменшення хрому в серці на 53,44% ( $p 0,05$ ). За умов гіпоксичного ураження тяжкого ступеня спостерігається значне зменшення рівня хрому. Різниця з контролем становить 62,43% ( $p 0,05$ ). Значне зменшення тканинної форми хрому може свідчити про зрив адаптаційних механізмів за умов тяжкої гіпоксії.

У тварин віком 7 днів вміст хрому за умов гіпоксії легкого ступеня зменшується в 3 рази. Гіпоксія тяжкого ступеня призводить до зменшення його вмісту ще на 13,99% ( $p 0,05$ ). Формується негативна кореляція між рівнем елемента в печінці та серці ( $r=-0,62$ ) та нирках і серці ( $r=-0,93$ ).

ДДА показав, що рівень елемента має виражену вікову залежність. Так, сила впливу фактора віку на рівень хрому в серці – 38,6%. Проте чинник ступеня гіпоксії має також значний вплив (54,5%).

На відміну від заліза, міді та хрому вміст кобальту з віком зростає, що свідчить про відсутність його депо. Так, у новонароджених щурів його рівень у серці становить ( $0,76\pm 0,06$ ) мкг/г. У віці 1 тиждень рівень кобальту зростає до ( $1,21\pm 0,16$ ) мкг/г, що свідчить про накопичення тканинної форми елемента.

У новонароджених щурят існує слабка кореляція вмісту кобальту в печінці та серці ( $r=-0,23$ ). Через 1 тиждень відбуваються зростання його вмісту та формування середньої сили позитивної кореляції в печінці та серці ( $r=0,65$ ), що можливо свідчить про ключову роль печінки в обміні кобальту та включення його у ферментні системи.

Внаслідок дії гіпоксії легкого ступеня рівень кобальту у серці зростає майже вдвічі. Проте за умов тяжкого гіпоксичного ураження відбувається зменшення його вмісту на 32,90% ( $p 0,05$ ). У тварин віком 1 тиждень за умов гіпоксії легкого ступеня рівень елемента зменшується на 71,91% ( $p 0,05$ ), а за умов тяжкого ступеня - на 74,86% ( $p 0,05$ ).

На відміну від тварин контрольної серії в умовах гіпоксії формується сильна кореляція між вмістом кобальту в серці та печінці ( $r=-0,74$ ) та середньої сили позитивна – в серці та нирках ( $r=0,58$ ). В умовах тяжкої гіпоксії відзначаються позитивні середньої сили та слабкі зв'язки в печінці та серці ( $r=0,34$ ), нирках і серці ( $r=0,28$ ). Отже, зміни рівня кобальту в одному органі мають незначну залежність від зміни насиченості елементом інших.

ДДА свідчить про те, що гіпоксія має значний вплив на рівень кобальту в серці – 64,5%. Сила дії вікового фактора становить 34,4%.

Вміст марганцю у серці має тенденцію до зменшення з ( $15,74\pm 2,19$ ) мкг/г у новонароджених щурят до ( $12,76\pm 0,54$ ) мкг/г – у тварин віком 1 тиждень. Його вміст у серці новонароджених має позитивний зв'язок із рівнем у нирках ( $r=0,55$ ) та сильний негативний – із вмістом елемента в печінці ( $r=-0,82$ ). Через 1 тиждень після народження всі сформовані кореляції зберігаються.

Гіпоксія легкого ступеня призводить до зменшення його у новонароджених вдвічі, у тварин віком 1 тиждень - на 32,22% ( $p 0,05$ ). Тяжка гіпоксія призводить до зниження марганцю в серці новонароджених на 46,77% ( $p 0,05$ ), у семиденних щурів - на 32,14% ( $p 0,05$ ).

Вміст марганцю в тканинах серця у новонароджених за умов гіпоксії легкого ступеня має негативну кореляцію з його рівнем у печінці

( $r=-0,68$ ). Зростання гіпоксії не призводить до втрати сформованих зв'язків.

ДДА встановив, що вміст марганцю в серці має виражену залежність від ступеня гіпоксії, сила дії якої становить 68,3%. На частку вікового чинника припадає 21,8%.

Виявлено значне насичення серця цинком у новонароджених тварин ( $359,7\pm 2,44$ ) мкг/г. Наприкінці першого тижня життя рівень його зменшується до ( $103,1\pm 0,43$ ) мкг/г. Вміст цинку в серці має сильну негативну кореляцію з його рівнем у печінці ( $r=-0,93$ ), такої самої сили та спрямованості зберігається зв'язок між вмістом елемента в серці та нирках ( $r=-0,89$ ), що свідчить про конкурентне накопичення цинку в органах. Натомість через 1 тиждень зв'язки між рівнем цинку в органах зникають, ймовірно, є свідченням оптимізації вмісту елемента.

Гіпоксичне ураження легкого ступеня призводить до втрати цинку в серці на 72,27% ( $p 0,05$ ). У щурів віком 1 тиждень його вміст зменшується на 24,28% ( $p 0,05$ ).

Тяжкий ступінь гіпоксії поглиблює зміни елементного складу, особливо у новонароджених тварин. Порівняно з гіпоксією легкого ступеня, вміст цинку зменшується в перший день життя на 54,03% ( $p 0,05$ ), в той час як у тварин семиденного віку – на 8,27% ( $p 0,05$ ).

За умов помірної гіпоксії у новонароджених формується середньої сили зв'язок між вмістом цинку в серці та печінці ( $r=0,37$ ) та слабкий позитивний – в серці та нирках ( $r=0,22$ ), а також зворотний зв'язок - в головному мозку і серці ( $r=-0,41$ ). У разі тяжкої гіпоксії зберігаються позитивні зв'язки в серці, печінці та нирках. Формуються позитивні кореляції середньої сили між рівнем цинку в тканинах мозку та серця ( $r=0,54$ ).

Отже, гіпоксичне ураження у новонароджених призводить до формування нових кореляцій між вмістом елемента в органах, що обумовлено різною чутливістю тканин до дії патологічного чинника.

ДДА встановив, що зміни рівня цинку мають значну залежність від ступеня гіпоксії (51,2%), а віковий чинник - незначний вплив. Комбінація контрольованих факторів має вплив на рівні 32,1%, що пояснює зміни його вмісту у новонароджених та незначну реакцію у тварин семиденного віку.

Вміст свинцю в серці стабільний у новонароджених і тварин 7-денного віку і становить від ( $0,65\pm 0,02$ ) мкг/г до ( $0,60\pm 0,11$ ) мкг/г. У новонароджених тварин не виявлено зв'язків між вмістом свинцю в органах. У віці один тиждень виникає середньої сили негативна кореляція у серці та нирках ( $r=-0,57$ ), що свідчить про його ниркову екскрецію.

За умов гіпоксії відбувається накопичення свинцю. Максимальне зростання його рівня відбувається в серці новонароджених, де його вміст збільшується у вісім разів порівняно з контролем. На сьомий день життя внаслідок дії помірної гіпоксії рівень свинцю зростає на 18,33% ( $p 0,05$ ). У разі тяжкої гіпоксії відбувається зростання його вмісту на 36,66% ( $p 0,05$ ).

ДДА встановив, що вміст свинцю в серці має переважну залежність від віку тварин – 39,7%. Рівень елемента в серці має також значну залежність від ступеня гіпоксії – 22,9%. Проте на вміст свинцю в серці впливають також випадкові чинники, про що свідчить низький сумарний вплив контрольованих факторів.

## ВИСНОВКИ

1. Новонароджені щурі характеризуються високою насиченістю тканин серця залізом, хромом, марганцем, міддю, кобальтом та цинком. Наприкінці семиденного терміну життя вміст МЕ (Fe, Cu, Cr, Zn) у

тканинах серця зменшується у 1,5 – 8,5 разів. Щодо токсичного свинцю, то його вміст є стабільним до кінця раннього молочного періоду.

2. За умов гіпоксичного ураження відбувається порушення елементного складу серця. Легкий ступінь гіпоксії призводить до значного зменшення рівня заліза, марганцю, цинку, міді, хрому та кобальту. Тяжкий ступінь гіпоксії характеризується зростанням мікроелементної недостатності, яка є більш значною у тварин раннього молочного періоду.

3. Дія гіпоксії легкого ступеня призводить до зростання накопичення свинцю в серці новонароджених щурів у 8 разів. У разі тяжкого ступеня гіпоксії його вміст значно перевищує показники контрольної групи і тварин, уражених гіпоксією легкого ступеня. У тварин семиденного віку у разі легкої гіпоксії вміст свинцю підвищений на 18,33% ( $p < 0,05$ ), за умов тяжкої гіпоксії - на 36,66% ( $p < 0,05$ ) порівняно з контрольною групою.

4. Результати двофакторного дисперсійного аналізу впливу контрольованих факторів на вміст МЕ у серці свідчать про те, що сила фактора ступеня гіпоксичного ураження переважає для вмісту заліза, марганцю, цинку і кобальту.

### ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Планується подальше вивчення ролі мікроелементів у метаболічній адаптації новонароджених, які перенесли перинатальну гіпоксію, розроблення методів діагностики та прогнозу мікроелементного дисбалансу.

### SUMMARY

#### THE BALANCE AND CONTENT OF MICROELEMENTS IN THE HEART OF NEWBORN RATS WITH EXPERIMENTAL HYPOXIA

*I.V. Tarasova*

*Medical Institute of Sumy State University, Sumy*

*The composition of iron, zinc, copper, manganese, cobalt, chrome and toxic lead in tissues of heart of newborn rats were studied by experimental hypoxia of different severity degrees. A high saturation of heart with essential microelements is appropriate to newborn animals. By the seventh day of life the content decreases 1.5 – 8 times. The quantity of lead, on the contrary, increases 8 times.*

*Light degree of a hypoxia leads to reduction of level of microelements. The greatest changes are observed at newborn animals. Severe degree of hypoxia is characterized by increase of microelement insufficiency, more considerable at animals of seven-day age.*

**Key words:** *heart, newborn rats, hypoxia, microelements.*

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Прахов А.В. Болезни сердца плода и новорожденного ребенка/ Прахов А.В., Гапоненко В.А., Игнашина Е.Г. – Н. Новгород, 2001. – 186 с.
2. Третьякова О. С. Клініко-експериментальне обґрунтування оптимізованої кардіопротекторної терапії гіпоксичних уражень міокарду новонароджених: автореф. дис... на здобуття наукового ступеня д-ра мед. наук: спец. 14.01.10 «Педіатрія»/ О.С. Третьякова; [Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця]. – Київ, 2004. – 37 с.
3. Иванова М. В. Роль эндотелиальной дисфункции в развитии полиорганной недостаточности новорожденных при перинатальной гипоксии / М.В. Иванова, А.Г. Сидоров, В. А. Филимонова // Современная педиатрия. – 2006. – № 1(10). – С. 148-151.
4. Філімонова В. А. Стан ендотеліалейзалежних чинників та їх корекція під впливом метаболічної терапії у новонароджених з гіпоксичним пошкодженням міокарда: автореф. дис... канд. мед. наук: спец. 14.01.10 «Педіатрія»/ В.А. Філімонова; [Кримський державний медичний університет ім. С. І. Георгієвського]. – Сімферополь, 2005. – 17 с.

5. Ершова І. Б. Використання вітамінів у дітей з гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС в період природного вигодовування. / І. Б. Ершова, Л. П. Дараган, Т. В. Дрючіна // Современная педиатрия. – 2006. – № 1(10). – С. 142-144.
6. Середенко М. М. Механизмы развития и компенсации гемической гипоксии / М. М. Середенко. – К.: Наукова думка, 1987. – 200 с.
7. Electrothermal atomic absorption spectrophotometry of nickel in tissue homogenates / F. W. Sunderman, A. Marzouk, M. C. Crisostomo [et al.] // Annals of Clinical and Laboratory Science. – 2001. – Vol. 15, Issue 4. – P.299-307.
8. Butala S. J. Atomic absorption spectrophotometry methodology for the quantitative analysis of mercury in fish and hair / S. J. Butala, L. P. Scanlan, S. N. Chaudhuri // J. Food Prot. – 2006, Nov. – Vol. 69 (11). – P.2720-2728.
9. Zareba S. Determination of Fe (II) and Zn (II) by spectrophotometry, atomic absorption spectrophotometry and ions chromatography methods in Vitrum / S. Zareba, K. Szarwilo, A. Pomykalski // Farmaco May. – 2005. – Vol. 60 (5). – 459-464.
10. Мінцер О. П. Оброблення клінічних і експериментальних даних у медицині: навч. посібник / О. П. Мінцер, Ю. В. Вороненко, В. В. Власов. – К.: Вища школа, 2003. – 350 с.
11. Гойко О. В. Практичне використання пакета STATISTICA для аналізу медико-біологічних даних: навч. посібник / О. В. Гойко. – К.: Київська медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, 2004. – 76 с.
12. Лапач С. Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С. Н. Лапач, А. В. Губенко, П. Н. Бабич. – К.: МОРИОН, 2000. – 320 с.

*Надійшла до редакції 4 жовтня 2011 р.*