

кового введення мелатоніну на фоні заблокованих R(+)-SCH 23390 гідрохлоридом дофамінових D1-рецепторів є проміжним порівняно з вищезазначеним параметром у птахів, що отримували мелатонін і у птахів, що отримували R(+)-SCH 23390 гідрохлорид (табл. 1). Це може бути пояснено простою сумациєю ефектів від введення цих двох біологічно активних речовин. Зниження діаметра ядер нейроцитів аркуатного ядра у птахів, що отримували мелатонін після блокади дофамінових D1-рецепторів R(+)-SCH 23390 гідрохлоридом порівняно з птахами, що отримували лише мелатонін (табл. 1) може бути пояснене гальмівним впливом блокади дофамінових D1-рецепторів, оскільки введення R(+)-SCH 23390 гідрохлориду в цей час доби знижує діаметр нейроцитів аркуатного ядра. Аналогічно гальмівним ефектом введення блокатора дофамінових D1-рецепторів R(+)-SCH 23390 гідрохлориду може бути пояснене достовірне зниження висоти тироцитів щитоподібної залози у перепелів, що отримували мелатонін після введення R(+)-SCH 23390 гідрохлориду порівняно з перепелами, що одержували тільки мелатонін. Також кумулятивним гальмівним ефектом можна пояснити і зниження внутрішнього діаметра фолікулів у щитоподібній залозі після ранкового введення мелатоніну разом з блокатором дофамінових D1-рецепторів R(+)-SCH 23390 гідрохлоридом, оскільки як введення мелатоніну, так і введення R(+)-SCH 23390 гідрохлориду в цей час доби веде до зниження цього морфометричного параметра (табл. 1). Отже, вранці ефекти мелатоніну на циркадну та гіпоталамо-тиреоїдну системи мабуть не реалізуються через дофамінергічну систему головного мозку із залученням D1-рецепторів.

Вдень блокада дофамінових D1-рецепторів R(+)-SCH 23390 гідрохлоридом не змінює стимулюючого впливу мелатоніну на пінеалоцити епіфіза та нейроцити супрахізматичного й аркуатного ядер гіпоталамуса (табл. 1). Проте неоднозначними є дані стосовно впливу денного введення мелатоніну та R(+)-SCH 23390 гідрохлориду на діаметр нейронів паравентрикулярного ядра та на висоту тироцитів щитоподібної залози. Так, стимулюючий ефект мелатоніну на діаметр нейронів паравентрикулярного ядра змінюється на гальмівний при введенні мелатоніну на фоні блокуваних R(+)-SCH 23390 гідрохлоридом дофамінових D1-рецепторів, хоча саме по собі введення R(+)-SCH 23390

гідрохлориду не має достовірного ефекту (табл. 1). Висота тироцитів не змінюється після денного введення мелатоніну, знижується після денного введення R(+)-SCH 23390 гідрохлориду, проте зростає після введення мелатоніну і R(+)-SCH 23390 гідрохлориду разом (табл. 1). Отже, дофамінові D1-рецептори частково задіяні в реалізації впливу мелатоніну на деякі морфометричні параметри гіпоталамо-тиреоїдного комплексу в денний час доби.

Висновки: Таким чином, дофамінергічна система головного мозку може бути задіяна з залученням D1-рецепторів до реалізації ефектів мелатоніну на центральні структури гіпоталамо-тиреоїдного комплексу ввечері, а на саму щитоподібну залозу – вночі. Крім того, частина ефектів мелатоніну на гіпоталамо-тиреоїдну систему в денні години доби також може бути опосередкована дофамінергічною системою головного мозку із залученням D1-рецепторів. Вранці ж дофамінові D1-рецептори очевидно не залучені до впливу мелатоніну на гіпоталамо-тиреоїдну та циркадну системи птахів.

1. Арушанян Э.Б. К фармакологии мелатонина // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 1992. – Т. 55, № 5.т – С. 72-77.
2. Микроскопическая техника / под ред. Д.С. Саркисова, Ю.Л. Перова. – М., 1996. 3. Bartell P.A., Miranda-Anaya M., McIvor W., Menaker M. Interactions between dopamine and melatonin organize circadian rhythmicity in the retina of the green iguana // J. Biol. Rhythms. – 2007. – Vol. 22, № 6. – P. 515-523. 4. Gesing A., Jagiela J., Lewinski A. Effects of melatonin on the process of apoptosis in rat thyroid follicular cells // Neuroendocrinol. Lett. – 2006. – Vol. 27, № 1-2. – P. 81-84.
5. Hanon E.A., Routledge K., Dardente H., Masson-Pevet M., Morgan P.J., Hazlerigg D.G. Effect of photoperiod on the thyroid-stimulating hormone neuroendocrine system in the European hamster (Cricetus cricetus) // J. Neuroendocrinol. – 2010. – Vol. 22, № 1. – P. 51-55. 6. Milne J.A., Loudon A.S., Sibbald A.M., Curlewis J.D., McNeilly A.S. Effects of melatonin and a dopamine agonist and antagonist on seasonal changes in voluntary intake, reproductive activity and plasma concentrations of prolactin and triiodothyronine in red deer hinds // J. Endocrinol. – 1990. – Vol. 125, № 2. – P. 241-249. 7. Kundurovic Z., Sofic E. The effects of exogenous melatonin on the morphology of thyrocytes in pinealectomized and irradiated rats // J. Neural. Transm. – 2006. – Vol. 113, № 1. – P. 49-58. 8. Mazzocchi G., Carughi S., Sperandeo M., Paziienza V., Giuliani F., Tarquini R. Neuroendocrine correlations of hypothalamic-pituitary-thyroid axis in healthy humans // J. Biol. Regul. Homeost. Agents. – 2011. – Vol. 25, № 2. – P. 249-257. 9. Revel F.G., Saboureau M., Pevet P., Mikkelsen J.D., Simonneaux V. Melatonin regulates type 2 deiodinase gene expression in the Syrian hamster // Endocrinology. – 2006. – Vol. 147, № 10. – P. 4680-4687. 10. Zisapel N. Melatonin-dopamine interactions: from basic neurochemistry to a clinical setting // Cell. Mol. Neurobiol. – 2001. – Vol. 21, № 6. – P. 605-616.

Надійшла до редколегії 10.11.11

УДК 591.47:612.6

М. Матвієнко, асп., А. Пустовалов, канд. біол. наук, М. Дзержинський, д-р біол. наук

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ В ТЕСТИКУЛАХ ЩУРІВ ПІД ВПЛИВОМ КІССПЕПТИНА НА ФОНІ БЛОКАДИ ТА АКТИВАЦІЇ АЛЬФА-АДРЕНорецепторів І ПРИ ВВЕДЕННІ МЕЛАТОНІНА

Встановлено, що площа поперечного перерізу ядер клітин Лейдига та діаметр тестикулярних канальців достовірно збільшилися в експериментальних групах щурів після введення кіссептина як на фоні фізіологічного розчину, так і в комбінації з празозином і мелатоніном. Натомість, в результаті введення блокатора кіссептинових рецепторів зменшилися вищезазначені морфометричні параметри. Введення блокатора рецепторів кіссептина відміняє активацію гонад мезатоном.

The significant increase of the Leydig cells cross-sectional nuclei area and the testicular tubule diameter is fixed in the groups of rats after kisspeptin introduction both comparing to physiological solution and in combination with prazosin and melatonin during the experiment. By contrast, the above morphometric parameters have decreased as a result of kisspeptin receptor blocker injection. The blocker of kisspeptin receptors introduction abolishes mezon activation of the gonads.

Вступ. Гормон кіссептин був відкритий 1999 року. Цей білок кодується геном Kiss-1, відомим як ген супресії метастазування меланоми [3, 8]. мРНК кіссептина експресується в гіпоталамусі, плаценті, гіпофізі, підшлунковій залозі, спинному мозку. Кіссептин був ідентифікований як ліганд для G-білок-спареного рецептора

(GPR54) [5,7]. Мутації гена GPR54, пов'язані з втратою функції, знайдені у пацієнтів з гіпогонадо트로пним гіпогонадизмом, і також вивчені мутації GPR54, пов'язані з передчасним статевим дозріванням. Взаємодія кіссептина і його клітинного рецептора GPR54 в мозку є визначальним фактором активації нейронів, які вивільняють

ють гонадоліберин, який, у свою чергу, керує секрецією лютеїнізуючого гормону (ЛГ) і фолікулостимулюючого гормону (ФСГ) [2]. Саме від цих гормонів залежить овуляція, а відповідно, здатність до запліднення. Тому розлади у взаємодії кісспептина з його рецепторами призводять до неможливості овуляції [10]. Введення кісспептина жінкам з аменореєю (відсутністю овуляцій) призвело до 48-кратного зростання рівня ЛГ і 16-кратного зростання рівня ФСГ. В подібних ситуаціях використовують пряму гормональну стимуляцію яєчників, що може викликати різні побічні ефекти та призвести до багатоплідної вагітності [4]. Кісспептин може стати новим засобом для лікування безпліддя у жінок, які втратили здатність до запліднення через низький рівень статевих гормонів, при цьому він дозволяє м'яко активувати репродуктивну систему, даючи можливість нормально працювати регулюючим і захисним механізмам організму [6, 11]. З іншого боку, винайдення речовин, блокуючих цей механізм, допоможе розробити нові ліки, які ініціюватимуть запізнення пубертату або, навпаки, гальмуватимуть занадто раннє статеве дозрівання [9, 12]. Також супресія осі гіпофіз-гонади часто необхідна при лікуванні певних видів раку, ендометріоза, розробці протизаплідних засобів [1].

Дія кісспептина в основному досліджена на жіночому організмі. Водночас у чоловічому організмі цей гормон впливає на ті ж самі нейроендокринні центри, що і в жіночому. Кісспептин стимулює гіпоталамо-гіпофізарно-гонадну вісь, змінюючи активність статевих залоз, через активацію вивільнення відповідних гормонів, зокрема, гіпоталамічного гонадоліберину. Гонадоліберин, у свою чергу, активує вивільнення ФСГ і ЛГ. ФСГ активує сперматогенез, впливаючи на клітинами Сертолі. ЛГ здійснює вплив на клітини Лейдіга, які виробляють тестостерон. Отже, головним чином від цих двох гормонів залежить нормальне протікання сперматогенезу.

Метою роботи було дослідження змін діаметру тестикулярних каналців та площі поперечного перерізу ядер клітин Лейдіга, які є показниками функціональної активності репродуктивної системи, в самців щурів трьохмісячного віку під впливом кісспептина за умов активації та блокади альфа-адренорецепторів і при введенні мелатоніна.

Матеріали та методи. Експеримент проведений на 50 самцях щурів білих нелінійних *Rattus norvegicus* трьохмісячного віку масою 200-250г. Досліджувався вплив інтрацеребрального введення кісспептина (метастін -(45-54)-амід, Sigma, США) на гонади, а також його комбінації з гормоном епіфізу мелатоніном (вітамелатонін, БАТ "Київський вітамінний завод", Україна) і альфа-адренорецептором празозином (празозин-ратіофарм, Меркле Гмбх, Німеччина). Також досліджувався вплив інтрацеребрального введення блокатора кісспептинових рецепторів (кісспептин-234-трифлюороацетат, Sigma, США), а також його комбінованого введення в комплексі з мелатоніном та альфа-адреноміметиком мезатоном (ТОВ "Дослідний завод "ГНЦЛС", Україна").

Кісспептин вводився протягом трьох діб до взяття матеріалу інтрацеребрально у лівий шлуночок мозку на стереотаксичному приладі за допомогою спеціально переобладнаного шприця у дозі 3мкг/100г ваги тіла один раз на добу. Блокатор кісспептинових рецепторів вводився протягом трьох діб до взяття матеріалу інтрацеребрально у лівий шлуночок мозку на стереотаксичному приладі за допомогою спеціально переобладнаного шприця у дозі 3мкг/100г ваги тіла один раз на добу. Мелатонін вводився перорально протягом 10 діб до взяття матеріалу у дозі 100мкг/100г ваги тіла один раз

на добу. Празозин вводився перорально протягом 10 діб до взяття матеріалу у дозі 100мкг/100г ваги тіла один раз на добу. Мезатон вводився парентерально протягом 10 діб до взяття матеріалу у дозі 100мкг/100г ваги тіла один раз на добу.

Експериментальний матеріал оброблявся за стандартною гістологічною методикою. На мікротомі виготовлялися препарати гонад товщиною 5 мкм, які фарбували гематоксиліном та еозином. На гістологічних препаратах за допомогою мікроскопа Olympus BX51 і системи аналізу зображень Olympus DP-Soft 3.2 вимірювали площу поперечного перерізу ядер клітин Лейдіга при збільшенні X400 та діаметр тестикулярних каналців при збільшенні X100. Отримані виміри аналізувалися за допомогою методів варіаційної статистики. Вірогідність різниці між морфометричними показниками контрольних та піддослідних груп щурів оцінювали за t-критерієм Стюдента. Достовірною вважали різницю між контрольними та піддослідними серіями при $p \leq 0,05$. Статистична обробка даних здійснювалася за допомогою програмного забезпечення SEWSS STATISTICA 7.0. for Windows.

Результати та їх обговорення. Площа перерізу ядер клітин Лейдіга достовірно зменшилася в групі щурів, яким вводили блокатор рецепторів кісспептина (ФР+Бл) ($10,77 \pm 0,19$ мкм²), порівняно з контрольною групою тварин, яким вводили лише фізіологічний розчин (ФР) ($13,56 \pm 0,23$ мкм²). Діаметр тестикулярних каналців також достовірно зменшився в групі ФР+Бл ($175,88 \pm 1,34$ мкм), порівняно з групою ФР ($199,89 \pm 2,05$ мкм). Отже, зміни морфометричних параметрів демонструють гальмування функції сім'яників піддослідних щурів при введенні блокатора кісспептинових рецепторів кісспептин-234-трифлюороацетата.

Група щурів, яким вводили кісспептин (ФР+Кіс), продемонструвала достовірне зростання площі перерізу ядер клітин Лейдіга ($15,18 \pm 0,23$ мкм²), на відміну від контрольної групи ($13,56 \pm 0,23$ мкм²). Діаметр тестикулярних каналців має тенденцію до зростання в групі ФР+Кіс ($204,65 \pm 1,34$ мкм), порівняно з групою ФР ($175,88 \pm 1,34$ мкм), але статистично достовірних змін за цим параметром не зафіксовано. Таким чином, сім'яників щурів, яким вводився кісспептин демонстрували морфологічні ознаки активації репродуктивної функції, що добре узгоджується з даними інших дослідників [2, 4].

В групі щурів після введення мелатоніна (Мел) достовірно зріс показник площі перерізу ядер клітин Лейдіга ($15,21 \pm 0,3$ мкм²), порівняно з групою ФР ($13,56 \pm 0,23$ мкм²). Діаметр тестикулярних каналців у щурів групи Мел достовірних змін не проявив ($203,67 \pm 0,87$ мкм), порівняно з контрольною групою ($199,89 \pm 2,05$ мкм), але помітна тенденція до зростання за цим параметром. Загалом можна казати про активацію гонад під дією мелатоніну у дослідженій концентрації у щурів трьохмісячного віку.

Тварини, яким вводили мелатонін разом з блокатором рецепторів кісспептина (Мел+Бл), проявили достовірне зменшення площі перерізу ядер клітин Лейдіга ($11,65 \pm 0,16$ мкм²), на відміну від групи Мел ($15,21 \pm 0,3$ мкм²). Аналогічних змін проявилися в діаметрі тестикулярних каналців. Цей показник достовірно зменшився в групі Мел+Бл ($190,57 \pm 0,87$ мкм), порівняно з групою Мел ($203,67 \pm 0,87$ мкм). Отже, блокада кісспептинових рецепторів відміняла спричинену мелатоніном активацію гонад, що може свідчити про принаймні часткову опосередкованість гонадостимулюючого ефекту мелатоніну у досліджуваній моделі.

Група щурів, яким вводили кісспептин на фоні мелатоніна (Мел+Кіс), показали достовірне зростання площі перерізу ядер клітин Лейдіга ($17,38 \pm 0,32$ мкм²), порів-

няно з групою Мел ($15,21 \pm 0,3$ мкм²). Діаметр тестикулярних канальців також достовірно збільшився в групі Мел+Кіс ($208,23 \pm 1,48$), на відміну від групи Мел ($203,67 \pm 0,87$ мкм). Отримані дані свідчать про гонадостимулюючий вплив одочасного введення мелатоніну і кісспептину, що не суперечить попередньому висновку про кісспептинопосередкований характер гонадостимулюючого ефекту мелатоніну у тримісячних щурів.

Щури після введення мезатона (Мез) зазнали достовірного збільшення за показником площі перерізу ядер клітин Лейдіга ($15,93 \pm 0,24$ мкм²), на відміну від тварин групи ФР ($13,56 \pm 0,23$ мкм²). Такі ж зміни проявилися в діаметрі тестикулярних канальців у тварин групи Мез ($208,64 \pm 1,35$ мкм), порівняно з контрольною групою ФР ($199,89 \pm 2,05$ мкм). Отже, активація альфа-адренорецепторів у наших дослідженнях активувала гонади.

У щурів, яким вводився блокатор рецепторів кісспептина на фоні мезатона (Мез+Бл), зафіксовано достовірне зниження перерізу ядер клітин Лейдіга ($12,1 \pm 0,21$ мкм²), порівняно з тваринами групи Мез ($15,93 \pm 0,24$ мкм²). Діаметр тестикулярних канальців аналогічно зменшився в групі Мез+Бл ($198,96 \pm 1,36$ мкм), на відміну від групи тварин, яким вводили тільки мезатон ($208,64 \pm 1,35$ мкм). Отже, блокада кісспептинових рецепторів гальмувала прояв гонадостимулюючого ефекту мезатону, що також може свідчити на користь кісспептинопосередкованої дії альфа-адренергічної системи на гіпоталамо-гонадну вісь.

Площа перерізу ядер клітин Лейдіга достовірно зменшилася в групі щурів після введення празозина (Пр) ($11 \pm 0,2$ мкм²), порівняно з групою ФР ($13,56 \pm 0,23$ мкм²). Група Пр також продемонструвала зменшення показника діаметру тестикулярних канальців ($187,1 \pm 1,28$ мкм), на відміну від тварин групи ФР ($199,89 \pm 2,05$ мкм). Таким чином блокада альфа-адренергічної системи призводить до гальмування репродуктивної функції гонад піддослідних щурів.

Тварини, яким вводився кісспептин разом з празозином (Пр+Кіс), зазнали достовірних змін за двома параметрами. Площа перерізу ядер клітин Лейдіга у щурів цієї групи достовірно зросла ($14,1 \pm 0,25$ мкм²), порівняно з групою Пр ($11 \pm 0,2$ мкм²). Аналогічним чином достовірно збільшився діаметр тестикулярних канальців у тварин групи Пр+Кіс ($197,32 \pm 1,46$ мкм), порівняно з щурами, яким вводили лише празозин ($187,1 \pm 1,28$ мкм) (Табл.1). Водночас блокада альфа-адренергічної системи практично знімає гонадоактивуючий ефект кісспептина, що може свідчити на користь залучення певних альфа-адренергічних нейронів у потенціювання гонадостимулюючого ефекту кісспептину. З отриманих даних випливає, що активація гонад здійснюється за участі як альфа-адренергічної, так і кісспептинергічної системи одночасно. Блокада будь-якої з цих систем призводить до гальмування активації гонад.

Таблиця 1. Площа поперечного перерізу ядер клітин Лейдіга та діаметр тестикулярних канальців

Група	Параметр	Площа перерізу ядер клітин Лейдіга, мкм ² , M±m	Діаметр тестикулярних канальців, мкм, M±m
Фізіологічний розчин		13,56±0,23	199,89±2,05
Фізіологічний розчин+блокатор		10,77±0,19*	175,88±1,34*
Фізіологічний розчин+кісспептин		15,18±0,23*	204,65±1,34
Мелатонін		15,21±0,3*	203,67±0,87
Мелатонін+блокатор		11,65±0,16^	190,57±0,87^
Мелатонін+кісспептин		17,38±0,32#	208,23±1,48#
Мезатон		15,93±0,24*	208,64±1,35*
Мезатон+блокатор		12,1±0,21^	198,96±1,36^
Празозин		11±0,2*	187,1±1,28*
Празозин+кісспептин		14,1±0,25#	197,32±1,46#

* – $p < 0,05$, порівняно з групою ФР;

– $p < 0,05$, порівняно з відповідною групою без кісспептина;

^ – $p < 0,05$, порівняно з відповідною групою без блокатора.

Висновки. Результати проведених досліджень показали, що площа поперечного перерізу ядер клітин Лейдіга достовірно збільшилася в експериментальних групах щурів, яким вводили кісспептин. Діаметр тестикулярних канальців також достовірно зріс після введення кісспептина як на фоні фізіологічного розчину, так і в комбінації з празозином і мелатоніном. В результаті введення блокатора кісспептинових рецепторів зменшилася як площа поперечного перерізу ядер клітин Лейдіга, так і діаметр тестикулярних канальців. Введення блокатора рецепторів кісспептина відміняє активацію гонад мезатонем. Введення празозина не блокує активацію гонад, спричинену кісспептином. Отримані дані свідчать про те, що активація гонад потребує активації як альфа-адренергічної, так і кісспептинергічної системи. Блокада будь-якої з цих систем призводить до гальмування активації гонад. Одночасне введення мелатоніну і кісспептина спричинює більшу активацію гонад, ніж одним мелатоніном. Блокатор рецепторів кісспептина частково відміняє активацію гонад, спричинену мелатоніном.

1. Clarkson J., Tassigny X., Moreno A., et al. Kisspeptin–GPR54 signaling is essential for preovulatory gonadotropin-releasing hormone neuron activation and the luteinizing hormone surge // The Journal of Neuroscience. – 2008. – Vol. 28, № 35. – P. 8691–8697. 2. Gottsch M. L., Cunningham M. J., Smith J. T., et al. A Role for Kisspeptins in the Regulation of Gonadotropin Secretion in the Mouse // Endocrinology. –

2004. – Vol. 145, № 9. – P. 4073–4077. 3. Harms J.F., Welch D.R., Miele M.E. KISS1 metastasis suppression and emergent pathways // Clin. Exp. Metastasis. – 2003. – Vol. 1, № 20. – P. 11–18. 4. Jiang Y., Berk M., Singh L.S., et al. KISS1 suppresses metastasis in human ovarian cancer via inhibition of protein kinase C alpha // Clin. Exp. Metastasis. – 2005. – Vol. 5, № 22. – P. 369–376. 5. Kotani M., Detheux M., Vandenbogaerde A., et al. The Metastasis Suppressor Gene KISS-1 Encodes Kisspeptins, the Natural Ligands of the Orphan G Protein-coupled Receptor GPR54 // J. Biol. Chem. – 2001. – Vol. 37, № 276. – P. 34631–34636. 6. Lapatto R., Pallais J. C., et al. Kiss1–/– Mice Exhibit More Variable Hypogonadism than Gpr54–/– Mice // Endocrinology. – 2007. – Vol. 148, № 10. – P. 4927–4936. 7. Lee D. K., Nguyenc T., O'Neill G. P., et al. Kisspeptin directly stimulates gonadotropin-releasing hormone release via G protein-coupled receptor 54 // Natl. Acad. Sci. USA. – 2005. – Vol. 102, № 5. – P. 1761–1766. 8. Messenger S., Chatzidakis E., Ma D., Hendrick A. G., Zahn D., et al. Kisspeptin directly stimulates gonadotropin-releasing hormone release via G protein-coupled receptor 54 // Natl. Acad. Sci. USA. – 2005. – Vol. 102, № 5. – P. 1761–1766. 9. Navarro V. M., Castellano J. M., Fernández-Fernández R., et al. Developmental and Hormonally Regulated Messenger Ribonucleic Acid Expression of KISS-1 and Its Putative Receptor, GPR54, in Rat Hypothalamus and Potent Luteinizing Hormone-Releasing Activity of KISS-1 Peptide // Endocrinology. – 2004. – Vol. 145, № 10. – P. 4565–4574. 10. Roseweir A.K., Kauffman A.S., et al. Discovery of potent kisspeptin antagonists delineate physiological mechanisms of gonadotropin regulation // J. Neurosci. – 2009. – Vol. 12, № 25. – P. 3920–3929. 11. Seminara S.B., Messenger S., Chatzidakis E.E., et al. The GPR54 gene as a regulator of puberty // N. Engl. J. Med. – 2003. – Vol. 23, № 349. – P. 1614–1627. 12. Shahab M., Mastronardi C., et al. Increased hypothalamic GPR54 signaling: A potential mechanism for initiation of puberty in primates // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 2005. – Vol. 102, № 6. – P. 2129–2134.

Надійшла до редакції 10.11.11