

На правах рукописи

УДК 616.316-008.8:616.329-002

МАТВЕЕВА Виолетта Николаевна

К механизму изменения содержания катехоламинов в слизистой оболочке пищевода и желудка при удалении главных слюнных желез и стрессе

14.00.16-патологическая Физиология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата

медицинских наук

Научный руководитель -
доктор медицинских наук,
профессор В.В. Михайлов

Москва - 1998

Работа выполнена в Московской медицинском стоматологическом институте.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

В.В. Михайлов

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Е.А. Демуров;

доктор медицинских наук,

Н.И. Белостоцкий.

Ведущее учреждение

Российский Государственный Медицинский Университет.

Защита состоится " " 1998 г. в часов на заседании диссертационного совета Д 074.05.10 при ММА им. И.М. Сеченова (Москва, Б. Пироговская ул. д.2-6)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ММА им. И.М. Сеченова (Москва, Б. Пироговская ул. д. 2-6)

Автореферат разослан " _____ " _____ 19 г.

Ученый секретарь

Диссертационного Совета

кандидат медицинских наук, доцент

А.Ю. Миронов

2008-4
20092

28-11443

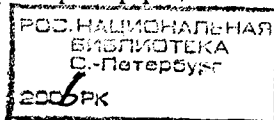
3

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Воспалительно-дистрофические повреждения желудочно-кишечного тракта представляют собой многочисленную группу заболевания человека, в патогенезе которых многие авторы придают важную роль изменениям нервно-трофических влияний на слизистую оболочку (Ажица Я.И. 1990; Аничков С.В., 1974; Бергер Э.Н., 1980; Егорова Л.К., Ажица Я.И., 1978; Заводская И.С., 1974). Результаты клинических и экспериментальных исследований показывают тесную взаимосвязь воспалительно-дистрофических заболеваний слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта с угнетением секреторной функции главных пищеварительных желез. Установлено, что хроническая недостаточность слюноотделения у людей, связанная с поражением слюнных желез, ведет к развитию тяжелых повреждений слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ - полости рта, пищевода, желудка (Кочина А.И., Насонова С.В., 1988; Остроухова И.П., 1983; Русанова А.Г., 1995; Светова С.Д., Бро М.Е., 1978). В экспериментах на сиалектмированных крысах было обнаружено угнетение желчевыделительной функции печени (Мелева П.С., 1983). Хроническое торможение секреции поджелудочной железы и ограничение желчеотделения сочетаются с преимущественным развитием воспалительно-дистрофических процессов в тонком кишечнике. В экспериментальных исследованиях установлено, что дистрофия клеток слизистой оболочки кишечника находится в прямой зависимости от выделения секретов поджелудочной железы и желчи (Weser E., Heller K., Tawill T., 1977).

В современной литературе достаточно широко распространено представление, что воспалительно-дистрофические процессы, возникающие в слизистой оболочке ЖКТ, зависят от уровня образования в слюнных железах факторов роста (ФРЭ, ФРН и др.) и эндогенных регуляторов пролиферации



клеток-полиаминов (спермин, кадаверин, спермидин, путресцин (Bachrach U., 1973; Konturek S., Brzozowski T., Konturek P., 1991; Olsen P. et al., 1986; Seidel E.R., Haddox M.K., Johnson L., 1984; Tepperman B.L., Soper B.L., 1990).

Однако, полученный фактический материал показывает, что факторы роста как крупномолекулярные белки стимулируют пролиферацию клеток, главным образом, при парентеральном поступлении и циркуляции в жидких средах (Ghabot I.G., Hugon J.S., 1980; Goodlad R.A., Savage A.P., 1987; Skinner K., Soper B., Tepperman B.L., 1984). При энтеральном поступлении те же факторы роста даже в высокой концентрации оказывают слабый эффект на пролиферацию клеток слизистой оболочки, либо он вообще отсутствует (Konturek S. et al., 1991; Nogushi S., Oka T., 1991; Olsen P. Et al., 1984; Sasiek J. et al., 1988). Последнее свидетельствует, что неповрежденная слизистая оболочка желудочно-кишечного тракта подвергается тропическому воздействию в большей степени со стороны других факторов, способных пропускать через слизистый барьер эпителиоцитов. Эпителиоциты обладают адренорецепцией, но не имеют хорошо развитой вегетативной иннервации (Коваль Л.А., 1984; Сукманский О.И., Архипенко В.И., 1984; Daly M.J., 1984; Gati T., Gelenser F., Hideg J., 1973). Логика подсказывает, что трофогенами могут быть нейромедиаторы вегетативной нервной системы, поступающие в желудочно-кишечный тракт с пищей и выделяемые главными пищеварительными железами. Недавно было показано, что в трофике слизистой оболочки полости рта наиболее важную роль играет норадреналин, высвобождающийся со слюной. Искусственное снижение или увеличение выделения катехоламинов со слюной заметно отражалось на заживлении ран слизистой оболочки полости рта и ее трофике (Русанова А.Г., 1995). В связи с этими данными возник вопрос, не принимают ли участие нейромедиаторы, выделяющиеся со слюной, в обеспечении тропики слизистой оболочки пищевода и желудка - органов наиболее сильно страдающих из-за недостаточности слюноотделения при заболеваниях

слиюнных желез.

Цель работы. Целью работы являлось установление закономерностей изменений содержания катехоламинов в слизистой оболочке верхних отделов желудочно-кишечного тракта при нарушениях слюноотделения и стрессорной гиперкатехоламинемии.

Задачи исследования:

1. Исследовать изменения содержания катехоламинов в слизистой оболочке пищевода и желудка в условиях гипосаливации.
2. Установить возможность накопления нейромедиаторов в слизистой оболочке пищевода и желудка при искусственном повышении их концентрации в плазме крови.
3. Изучить изменения содержания катехоламинов в слизистой оболочке желудка при моделировании стресса.

Научная новизна.

Проведение подобного исследования представляет теоретический интерес и имеет прикладное медицинское значение. Впервые установлено, что гипосаливация и гиперкатехоламинемия приводят к изменению содержания катехоламинов в слизистой оболочке верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Подобный дисбаланс может являться провоцирующим фактором развития воспалительно-дистрофических заболеваний пищевода и желудка.

Практическое значение работы. Результаты проведенных исследований могут быть использованы как теоретическая предпосылка к разработке новых методов лабораторной диагностики и лечения заболеваний пищевода и желудка воспалительно-дистрофического характера.

Внедрение полученных результатов. Материалы диссертации используются в научной работе и в учебном процессе на кафедре патологической физиологии лечебного факультета ММСИ, в лекционном курсе по разделу: "Патофизиология желудочно-кишечного тракта".

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Интактная слизистая оболочка содержит катехоламины в концентрациях, значительно превышающих уровень их в желудочном соке и плазме крови. Содержание катехоламинов нарастает в ряду: плазма крови < желудочный сок < слизистая оболочка.

2. Ограничение поступления слюны у крыс при удалении главных слюнных желез вызывает резкое снижение содержания катехоламинов в слизистой оболочке полости рта, пищевода и желудка что указывает на важную роль слюны в снабжении катехоламинами не только содержимого желудка, но и слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ.

3. Искусственной селективной гипердреналиемия и гипернорадреналинемия приводят к дисбалансу содержания отдельных видов катехоламинов в слизистой оболочке верхних отделов ЖКТ.

4. Нарушение баланса катехоламинов в организме при стрессе вызывает снижение концентрации катехоламинов в слизистой оболочке желудка, несмотря на высокий уровень их в крови.

Апробация работы и ее фрагментов проведена на конференции, посвященной 75-летию ММСИ (Москва, 1997), итоговой конференции молодых ученых, посвященной 75-летию ММСИ (Москва, 1997), на кафедре патологической физиологии лечебного факультета ММСИ (Москва, 1997).

По теме диссертации опубликованы 5 научных работ. Диссертация выполнялась в соответствии с планом НИР ММСИ. Номер госрегистрации 01940010091.

Написана на 107 страницах, иллюстрирована 21 рисунком и содержит 6 таблиц. Библиографический указатель включает 191 источник (56 отечественных и 135 иностранных).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.

Опыты были поставлены на 170 белых беспородных крысах-самцах мас-

сой 200-250 г. Для исследования роли катехоламинов в механизмах трофического обеспечения слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта мы использовали метод высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с электрохимическим детектированием. Исследовали содержание катехоламинов в слизистых оболочках полости рта, пищевода малой и большой кривизны желудка, плазме крови, желудочном соке. у интактных крыс при стимуляции секреторного цикла слюнных желез пилокарпином (1 мг/кг массы), после удаления главных слюнных желез; при искусственной гипердренальемии и гипернорадреналиемии; в условиях светового, вызванного вспышками света с частотой следования 5,4 Гц и 18 Гц стресса. Все пробы забирались у наркотизированных животных (нембутал 40 мг/кг массы). С целью синхронизации деятельности секреторных желез желудочно-кишечного тракта все животные за 24 ч. до забора тканей на анализ лишались пищи, воду получали в несогласованном количестве.

В работе был использован вариант обращенно-фазной ВЭЖХ. После экстрагирования катехоламинов на окиси алюминия из суперпатапта ткани либо из плазмы крови, проводили элюцию катехоламинов с окиси алюминия с помощью 0,1 М перхлорной кислоты. 25 мкл элюента вводили в петлю хроматографа "Милюхром" (объем петли 10 мкл) и напосили на колонку размером 2x120 мм, упакованную сорбентом "Сепарон - X-C₁₈". В качестве подвижной базы использовали нитратно-фосфатный буфер (рН - 4.3) с октисульфатом натрия (660 мг/мл). Хроматографию проводили при скорости потока элюента через колонку 100 мкл/мин. Окисление моноаминов происходило на поверхности рабочего электрода при потенциале +0,65 В. В качестве рабочего электрода и использовали стеклоуглерод в качестве электрода сравнения - хлорсеребряный электрод. Все этапы работы проводились на холоду, использовались реактивы с маркой ОСЧ или ЧДА приготовленные на бидистиллированной воде. Полученные данные обрабатывались статистически с использованием

критерия Стьюдента (Венчиков А.И., Венчиков В.А. 1974, Ойвин И.А., 1960).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

Определяя содержание катехоламинов в тканях верхнего отдела ЖКТ-пищевод, малой и большой кривизне желудка, а также в плазме крови и желудочным соке, мы сделали попытку установить, как отражаются различные виды нарушения слюноотделения и искусственное изменение концентрации катехоламинов в крови на их содержание в слизистой оболочке верхних отделов ЖКТ.

В связи с недостаточностью данных по содержанию катехоламинов в слизистой оболочке пищевода и желудка вначале были поставлены соответствующие контрольные опыты. Результаты экспериментов показали, что у здоровых крыс содержание норадrenalина и адреналина в исследуемых тканях, плазме крови, желудочном соке существенно различаются. Наиболее высокая концентрация норадrenalина была обнаружена в слизистой оболочке большой кривизны желудка меньше - в слизистой оболочке пищевода и минимальная - в слизистой оболочке малой кривизны желудка. Наиболее высокая концентрация адреналина была определена в слизистой оболочке большой кривизны желудка, несколько меньше в слизистой оболочке пищевода и наименьшая в слизистой оболочке малой кривизны желудка. Эти данные показывают, что в организме здоровых крыс селективное накопление норадrenalина и адреналина происходит, главным образом в структурах, характеризующихся наиболее быстрой пролиферацией клеток с короткой продолжительностью митотического цикла - слизистой оболочке большой кривизны желудка и пищевода. Это подтверждают ранее установленные данные о том, что количество катехоламинов в слизистой оболочке, по-видимому, имеет прямое отношение к поддержанию клеточного гомеостаза в указанных областях верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (Гервалинский С.Г., 1992; Русанова

А.Г.,1995). Клетки слизистой оболочки обладают адренорецепцией. Они могут утилизировать катехоламины из 3-х источников - системы кровообращения, терминалей адренергических аксонов, заканчивающихся на гладкомышечных клетках сосудов и мышечных слоях пищевода и желудка, а также из просвета ЖКТ, куда поступает слюна, содержащая катехоламины. Возникает вопрос, какой из этих источников имеет доминирующее значение в снабжении катехоламинами слизистой оболочки пищевода и желудка. Путем удаления главных слюнных желез удастся разграничить значение слюны в этом процессе, т.к. все остальные источники снабжения катехоламинами сохраняются. Результаты исследования с удалением главных слюнных желез показали, что дефицит поступления слюны уже через 24 часа приводит к резкому снижению содержания норадреналина в слизистой оболочке пищевода (рис.1). Уровень адреналина в этот период изменился в слизистой оболочке малой и большой кривизны желудка (рис.2 и 3). Через 3-е сут. содержание норадреналина восстанавливалось до исходного уровня, в то время, как концентрация адреналина в слизистой оболочке пищевода снижалась (рис.1) Эти изменения происходили на фоне появления сухости слизистой оболочки полости рта, гипертонии слизистой оболочки желудка в связи с развитием воспалительного процесса. На 7-е сут. после операции концентрация норадреналина и адреналина во всех участках значительно снижалась (рис. 1,2,3). Последнее свидетельствует, что слизистая оболочка пищевода, малой и большой кривизны желудка получает катехоламин преимущественно из слюны.

Для выяснения вопроса о возможности накопления нейромедиаторов в слизистой оболочке пищевода и желудка, при повышении их

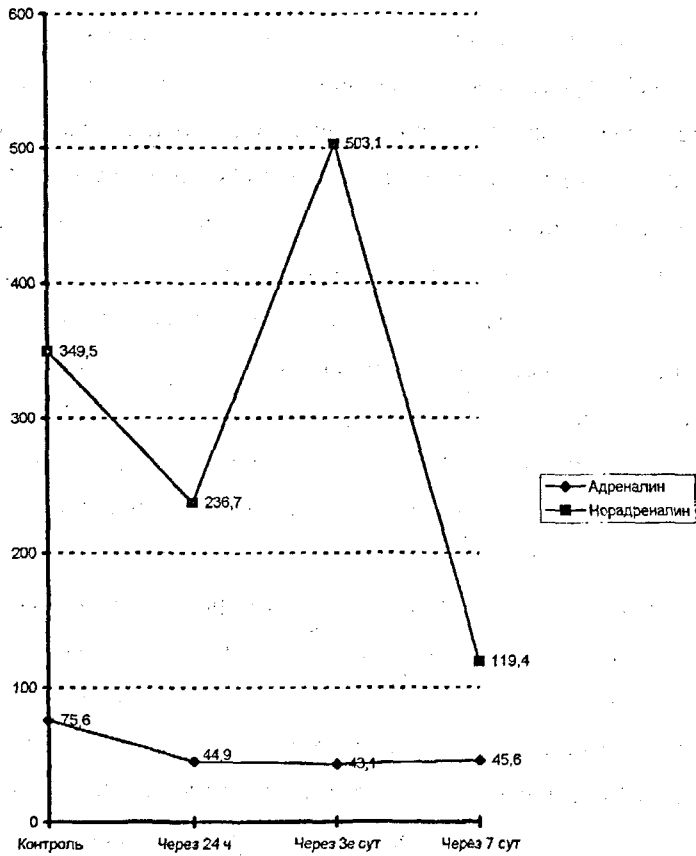


Рисунок 2. Концентрация норадrenalина и адrenalина в слизистой оболочке большой кривизны желудка после сиаладенэктомии (нг/г)

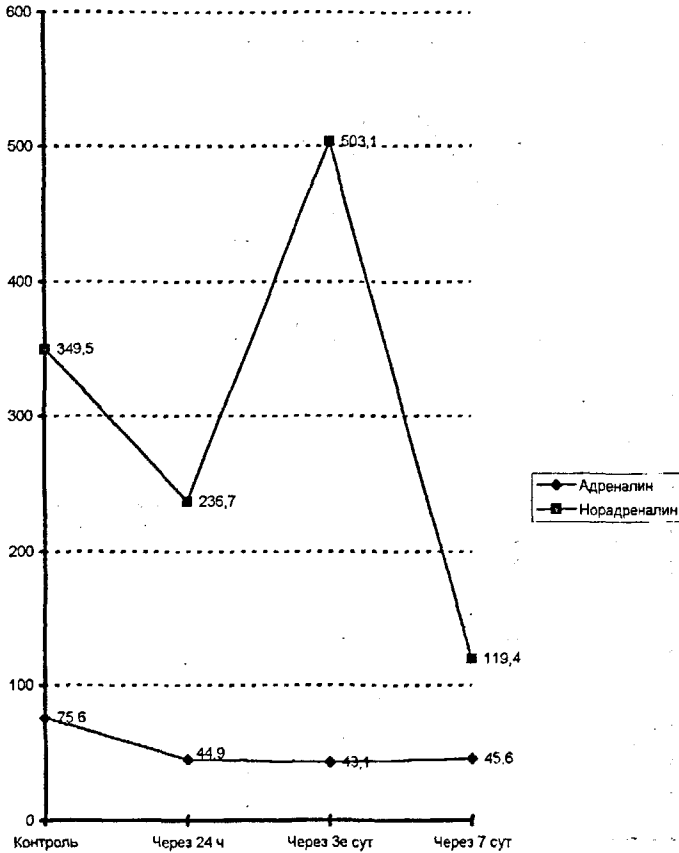


Рисунок 2. Концентрация норадреналина и адреналина в слизистой оболочке большой кривизны желудка после спленэктомии (нг/г)

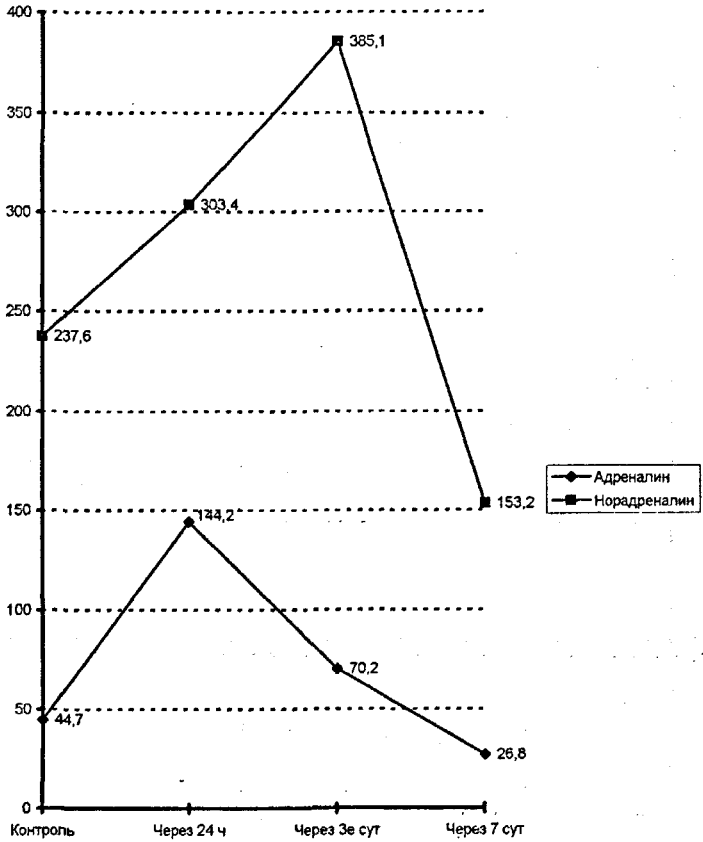


Рисунок 3. Концентрация норадреналина и адреналина в слизистой оболочке малой кривизны желудка после синаладепэктомии (нг/г)

концентрации в плазме крови мы провели серии экспериментов с парентальным введением адреналина и норадреналина. т.е. имитировали ситуацию, подобную стрессу, при которой изменяется содержание катехоламинов. Изучение этого вопроса актуально, т.к. при различных заболеваниях происходят существенные изменения содержания отдельных видов катехоламинов.

Результаты экспериментов на интактных крысах показали, что содержание норадреналина в плазме крови и тканях значительно превышает содержание в них адреналина.

Искусственное селективное повышение концентрации адреналина в плазме крови значительно изменяло содержание катехоламинов в исследуемых органах. Спустя 1,5 ч. после парентерального введения адреналина содержание его во всех исследуемых органах значительно превышало исходный уровень. В то время, как концентрация норадреналина в слизистой оболочке пищевода и желудка резко снижалось, в плазме крови она возрастала. В плазме крови концентрация норадреналина увеличивалась менее, чем в 2 раза, а адреналина - более, чем на порядок. В слизистой оболочке пищевода и желудка содержание адреналина увеличивалось только в 1,5-5 раз.

Искусственное селективное повышение концентрации норадреналина в плазме крови вызывало иные изменения содержания катехоламинов в исследуемых тканях. Спустя 1,5 ч после введения норадреналина слизистая оболочка малой кривизны желудка характеризовалась увеличением концентрации норадреналина, в то время, как слизистая оболочка большой кривизны - ее снижением. В слизистой оболочке пищевода и в плазме крови содержание норадреналина не изменялось. Концентрация адреналина возрастала лишь в плазме крови, снижалась в слизистой оболочке большой кривизны желудка и не изменялась в других органах. Таким образом, норадреналин наиболее сильно влияет на концентрацию адреналина в плазме крови и в значительно меньшей степени изменяет содержание норадреналина в слизистой оболочке

малой и большой кривизны желудка.

Полученные данные показывают, что при селективном повышении в плазме крови адреналине происходит его связывание с адренорецепторами в значительно большей степени, чем норадреналина. Последнее свидетельствует о наличии конкурентных отношений взаимодействия норадреналина и адреналина с рецепторами клеток эпителиальных тканей и интенсивностью адсорбционного эндцитоза в верхних отделах ЖКТ в зависимости от концентрации катехоламинов в жидких средах организма.

Для уточнения роли источников катехоламинов были проведены исследования с введением пилокарпина, стимулирующего секрецию слюнных желез и секреторных клеток нижележащих отделов ЖКТ, что позволило взять пробы желудочного сока. Стимуляция пилокарпином секреторной деятельности существенно не отразилась на содержании в слизистой оболочке пищевода, желудка и плазме крови норадреналина. При этом концентрация адреналина в слизистой оболочке пищевода, малой кривизны желудка оставалась на уровне контроля, в слизистой оболочке большой кривизны желудка она снижалась, а в плазме крови повышалась. По сравнению с плазмой крови повышенное содержание адреналина и норадреналина в желудочном соке позволяет предположить, что при возбуждении секреции слюнных желез в просвет пищевода и желудка увеличивается поступление катехоламинов со слюной, что может потенцировать их транспорт в слизистую оболочку, прежде всего пищевода и желудка.

При стимуляции секреторного цикла слюнных желез пилокарпинов в условиях гипернорадреналинемии содержание норадреналина в исследуемых органах значительно изменялось. Концентрация норадреналина заметно возрасла в слизистой оболочке пищевода и малой кривизны желудка. В слизистой оболочке большой кривизны, желудочном соке плазме крови содержание норадреналина не изменялось. Концентрация адреналина уменьшалась лишь в

слизистой оболочке пищевода. В желудочном соке, плазме крови, слизистой оболочке малой и большой кривизны желудка содержание адреналина соответствовало уровню контроля.

Полученные данные свидетельствуют, что стимуляция секреторного цикла слюнных желез после введения экзогенного норадреналина вызывает накопление этого нейромедиатора преимущественно в слизистой оболочке пищевода и малой кривизны желудка, т.е. структур, имеющих максимальный контакт с секретами слюнных желез и желудка, содержащими катехоламины в концентрациях, значительно превышающих их уровень в плазме крови.

Местный характер повышения содержания норадреналина в слизистой оболочке пищевода и малой кривизны желудка при вызванной пилоркарпием секреции слюнных желез указывал на ведущую роль адренорецепторов этих структур в селективном накоплении симпатических нейромедиаторов. В связи с этим возник вопрос, насколько изменится содержание катехоламинов в плазме крови и исследуемых участках ЖКТ в условиях естественной стрессовой ситуации. Для решения этого вопроса мы использовали модель светового патологического стресса. Крысы, как ночные животные, исключительно чувствительны к сильному световому излучению.

Облучение крыс в течение 10 мин. с частотой следования вспышек света 5,4 Гц заметно повышает содержание норадреналина и адреналина в плазме крови. В то же время концентрация норадреналина в слизистой оболочке малой и большой кривизны желудка снижается. Уровень адреналина в слизистой оболочке малой кривизны желудка возрастает, а в слизистой оболочке большой кривизны желудка остается на уровне контроля. Полученные данные свидетельствуют, что у облученных животных в слизистой оболочке происходит мобилизация преимущественно норадреналина и содержание его не нормализуется за счет норадреналина, циркулирующего в кровотоке, что характерно для стадии шока патологического стресса.

Аналогичные исследования, выполненные на крысах, получивших облучение в той же дозе, но с частотой следования вспышек 18 Гц, показали более сильное патогенное действие. Несмотря на высокое содержание в плазме крови адреналина и норадреналина, в слизистой оболочке малой и большой кривизны желудка отмечалось значительное снижение концентрации норадреналина и адреналина. Эти данные свидетельствуют, что облучение животных ярким светом с большей частотой следования импульсов вызывает мощную мобилизацию нейромедиаторов в слизистую оболочку, невосполнимую за счет поступления их из крови, т.е. резко выраженную стресс-реакцию.

Сопоставляя эти данные с результатами предыдущих опытов с селективным искусственным повышением концентрации в плазме крови адреналина или норадреналина, можно прийти к заключению, что при световом стрессе одновременное резкое повышение концентрации катехоламинов в плазме крови быстро приводит к глубокому нарушению не только их потребления клетками слизистой оболочки верхних отделов ЖКТ, но и блокаде их поступления в эти структуры путем адсорбционного эндоцитоза. Это может являться одной из причин развития острого дистрофического процесса в слизистой оболочке, ведущего к активации самопереваривания поверхностных слоев слизистой оболочки протеазами, содержащимися в пищеварительных соках и появлению стрессорных язв.

ВЫВОДЫ

1. При удалении главных слюнных желез снижение поступления катехоламинов со слюной ведет к значительному падению их содержания в слизистой оболочке полости рта, пищевода малой и большой кривизны желудка. Максимальный дефицит отмечается спустя 1 нед. после сиадапэктомии.

2. Искусственное повышение концентрации адреналина в плазме крови снижает концентрацию норадреналина в слизистой оболочке пищевода и желудка. При этом увеличивается концентрация адреналина в исследуемых тка-

нях.

3. Искусственное повышение концентрации норадреналина в плазме крови увеличивает его содержание в слизистой оболочке малой кривизны желудка и снижает в слизистой оболочке большой кривизны желудка. В слизистой оболочке пищевода содержание норадреналина не изменяется. Концентрация адреналина возрастает в плазме крови, снижается в слизистой оболочке большой кривизны желудка и сохраняется на уровне контроля в слизистой оболочке пищевода и малой кривизны желудка.

4. При индукции секреторного цикла слюнных желез пилокарпином выделение большого количества жидкой "парасимпатической" слюны и поступление ее в просвет желудочно-кишечного тракта не ведет к заметным изменениям содержания норадреналина в исследуемых тканях.

5. Индукция секреторного цикла слюнных желез пилокарпином после парентерального введения раствора норадреналина вызывает заметное повышение содержания норадреналина в слизистой оболочке пищевода и малой кривизны желудка без каких-либо изменений содержания этого нейромедиатора в плазме крови и слизистой оболочке большой кривизны желудка. Концентрация адреналина снижается в слизистой оболочке пищевода и не изменяется в слизистой оболочке желудка и плазме крови.

6. Стресс, вызываемый сильным световым облучением, сопровождается резким повышением уровня в плазме крови адреналина и норадреналина. Содержание этих нейромедиаторов в исследуемых тканях зависело от степени тяжести стресса. При сравнительно легком течении стресса в исследуемых органах снижалось содержание норадреналина, концентрация адреналина возрастала в области малой кривизны желудка и не изменялась в области большой кривизны. При тяжелом течении стресса развивалась выраженная гиперкатехоламинемия на фоне снижения концентрации норадреналина и адреналина в слизистой оболочке желудка.

7. Полученные данные свидетельствуют о том, что катехоламины играют важную роль в регуляции трофических процессов слизистой оболочки пищевода и желудка. Нарушение баланса может лежать в основе развития дистрофических процессов в слизистой оболочке этих отделов желудочно-кишечного тракта.

СПИСОК РАБОТ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

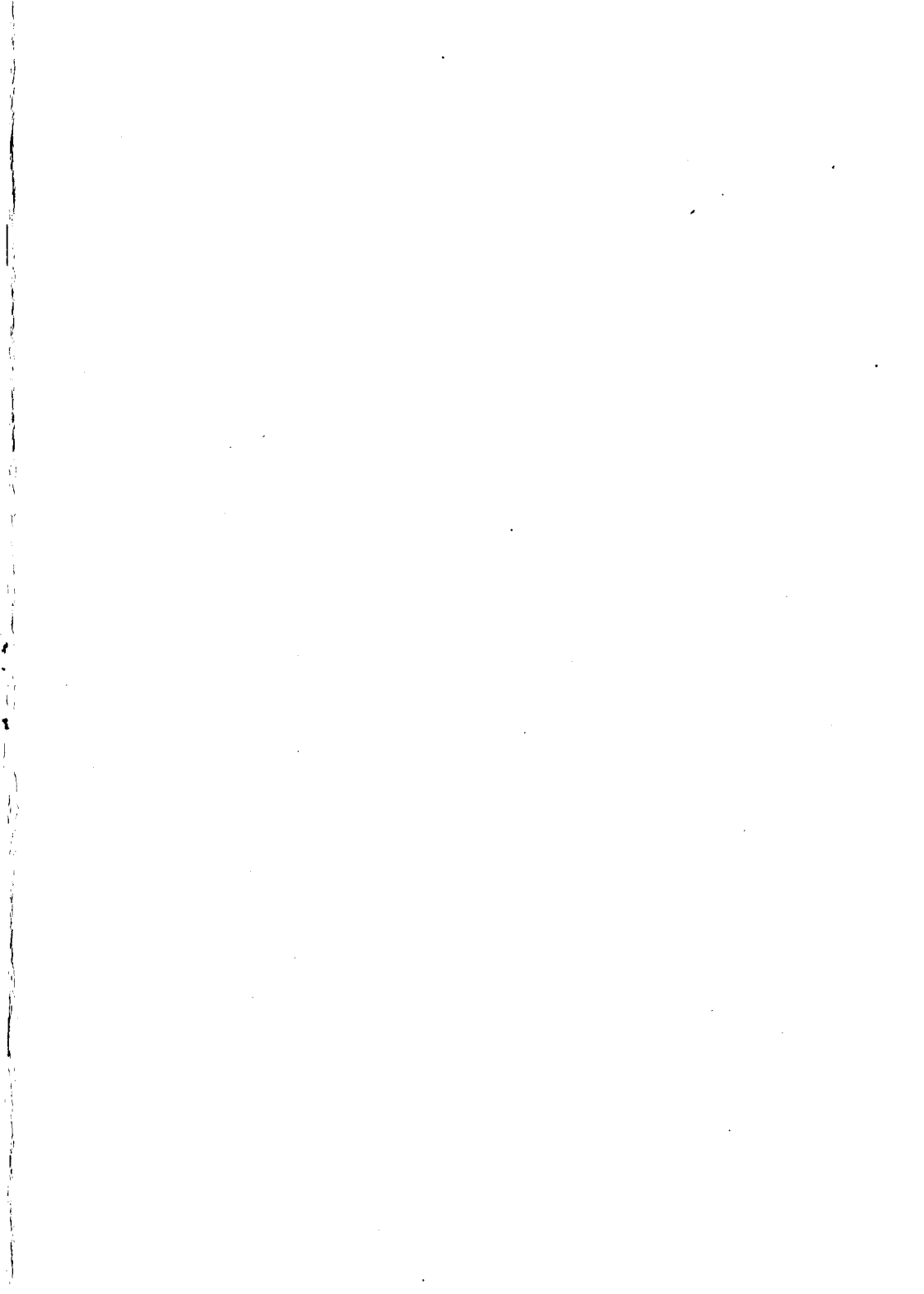
1.О влиянии удаления главных слюнных желез на содержание катехоламинов в слизистой оболочке пищевода и желудка крыс //Тез.докл. XIX итоговой научной конференции молодых ученых, посвященной 75-летию ММСИ - М.,1997-С.33-34.

2.О роли катехоламинов, выделяемых со слюной, как трофогенов слизистой оболочки верхних отделов желудочно-кишечного тракта // Сборник научных работ (Московскому медицинскому стоматологическому институту - 75 лет)- М.,1997-С.137 (Соавт. В.В.Михайлов, А.Г.Русанова, М.А.Гордеева).

3.Роль слюнных желез в механизме удаления излишков норадреналина в плазме крови // Бюлл.эксп.биол. и мед.-1998 - Т.125 - №1 - С.15-17 (Соавт.В.В.Михайлов М.А.Гордеева).

4.Влияние гипердреналинемии на содержание адреналина и норадреналина в тканях желудочно-кишечного тракта крыс // Бюлл. эксп. биол. и мед.-1998- Т.125 - №1 - С.38-39 (Соавт. В.В.Михайлов. М.А.Гордеева).

5.Роль слюны в снабжении катехоламинами слизистой оболочки пищевода и желудка у крыс // Бюлл.эксп.биол. и мед.-1998-Т.125 - №2 - С.143-145 (Соавт.В.В.Михайлов, М.А.Гордеева).



РНБ Русский фонд

2008-4

20092



10 2 MAY 9 2