

УДК 612.345

О ГЕТЕРОГЕННОСТИ ЭКЗОКРИННОГО ОТДЕЛА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ЕГО ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ РЕЗЕРВАХ

Л.А. Можейко, к.м.н., доцент

УО «Гродненский государственный медицинский университет»

Эта статья подытоживает литературные данные о гетерогенности экзокринной части поджелудочной железы. Представлен краткий обзор, описывающий морфологические и функциональные различия ацинусов и ацинарных клеток. Также показаны результаты собственных исследований по этому вопросу.

Ключевые слова: гетерогенность, экзокринная часть, поджелудочная железа, периинсулярные ацинусы, телеинсулярные ацинусы.

This article summarizes the literature data about the heterogeneity of the exocrine pancreas. A brief review describing the morphological and functional differences of the acini and acinar cells is presented. The results of our own experimental investigation on this problem are shown as well.

Key words: heterogeneity, exocrine part, pancreas, periinsular acini, teleinsular acini.

Поджелудочная железа является органом с исключительно мощным экзокринным аппаратом [3, 18, 20]. При весе 80-100 г она продуцирует в сутки около 1,5-2 л секрета, что составляет 1,5 мл в минуту или 20 мл на 1 г веса. В органе вырабатывается преимущественно белковый секрет, основную массу которого составляет в общей сложности до полутора десятков пищеварительных ферментов. Около 20% общего веса железы приходится на ферменты. Из 6-8 г пищеварительных ферментов, ежедневно выделяемых в желудочно-кишечный тракт человека, 4-5 г вырабатывается поджелудочной железой. По данным биохимических исследований, процесс секреции вызывает потерю около 20% суммарного белка клеток, однако уже через 5-6 часов последний полностью восстанавливается [12, 14]. Таким образом, скорость ресинтеза белковых веществ в ацинусах огромна. Причем установлено, что синтез и выделение ферментов в экзокринных панкреатоцитах протекает практически непрерывно [20]. Как же это обеспечивается?

Мы провели тщательный анализ литературных данных и большого собственного материала по изучению секреторной деятельности поджелудочной железы в условиях нормы, пищевой стимуляции и широком диапазоне различных экспериментальных воздействий. Известно, что экзокринная система поджелудочной железы лишена резервных емкостей, в которых наподобие желчного пузыря секрет мог бы накапливаться и по мере надобности выделяться. Поэтому в норме в самих панкреатоцитах можно наблюдать запасы готового секрета в апикальных отделах, куда перемещаются гранулы зимогена во время созревания. Понятие секреторного цикла ввели E. Ries и M. Gersch [37], изучая поджелудочную железу после стимуляции секреции пилокарпином. Под секреторным циклом они подразумевали периодические изменения экзокринных панкреатоцитов, связанные с образованием, накоплением, выделением секрета и восстановлением для дальнейшей деятельности, последовательно сменяющие друг друга. Такое понимание секреторного цикла отождествляет его с представлением о клеточном «конвейере», сформулированным Г. Хиршем [17]. Оно подчеркивает закономерную последовательность и специфичность работы каждой органеллы клетки при образовании секрета. Большинство авторов на основании преобладания тех или иных структурных эквивалентов функционального состояния панкреатоцитов подразделяют их секреторный цикл на пять фаз: поступление веществ (капилляры, базальные и цитоплазматические мембраны), синтез первичного секрета (рибосомы, шероховатый ретикулум), созревание секрета

(комплекс Гольджи), накопление секрета (околоядерная зона, апикальные отделы) и выделение секрета (апикальные цитомембраны и тонофибриллы) [11, 13, 15]. Вместе с тем классическое представление о «секреторном цикле» постоянно видоизменяется и уточняется. Kramer M.F., Poort C. [30], используя метод гистоавторадиографии, показали, что биосинтез белка в клетках поджелудочной железы происходит независимо от фазы секреторного цикла. Е.А. Шубникова, Г.Ф. Коротко [18] считают, что синтез и процессы восстановления в секреторной клетке поджелудочной железы протекают непрерывно, а выделение – периодически, на основе эндогенных ритмов, не связанных с экзогенными стимулами. Внешние стимулы увеличивают скорость и интенсивность секреции [20].

Разумеется, разделение фаз секреторного цикла и территорий, на которых они протекают, носит условный характер, но по их усилению или ослаблению можно судить об интенсивности секреторного процесса, так как колебания секреторной активности клеток в точности отражают ее функциональное состояние. В норме в большей части поджелудочной железы отмечается асинхронность в работе секреторного конвейера как в пределах одного ацинуса, так и долек органа [2]. Очевидно, периодичность в работе отдельных секреторных клеток и функциональная аритмия ацинусов являются теми биологически целесообразными приспособлениями, которые обеспечивают равномерность загрузки отдельных компонентов клеток, своевременное восстановление утраченного в процессе секретообразования клеточного материала, что, в конечном итоге, дает возможность вырабатывать поджелудочный сок непрерывно и в соответствии с необходимыми потребностями. Однако, как выяснилось в дальнейшем, это не единственный механизм для надежной работы органа.

До недавнего времени существовало представление, согласно которому экзокринная часть поджелудочной железы, как на морфологическом, так и функциональном уровне рассматривалась как относительно гомогенный орган. Считалось, что если в большинстве секреторных органов природа позаботилась об узкой специализации отдельных клеток для выработки определенного гормона или группы биологически активных веществ, то в отношении экзокринного аппарата поджелудочной железы этого сказать нельзя [24]. В структурном отношении все клетки ацинусов представлялись совершенно однотипными. В пределах одной ацинарной клетки также не обнаруживалось какой-либо гетерогенности, например, в системе шероховатого ретикула, рибосомах, комплексе Гольджи, которые наводили бы на мысль

о существовании нескольких «поточных линий», каждая из которых приспособлена к выработке одного пищеварительного фермента. В исследованиях лаборатории С.Е. Palader был прослежен процесс секретобразования на субмикроскопическом уровне при использовании методов электронной микроскопии, биохимического анализа различных клеточных фракций, гистоавтордиографии и гистохимии [32, 33]. Было установлено, что гранулы зимогена содержат все вырабатываемые железой ферменты. Однако при этом определялся суммарный состав фракций гранул зимогена, полученных при центрифугировании. В универсализации клеточного «конвейера» ацинусов авторы видели определенные биологические выгоды, которые, по их мнению, заключались в возможности, с одной стороны, разместить секреторные системы более компактно, с другой – во взаимозаменяемости отдельных клеточных элементов, позволяющей безболезненно переносить убыль значительной части паренхимы.

В физиологических работах этого времени преобладает также мнение о том, что соотношение, или пропорции различных ферментов в секретах желез органов пищеварительной системы, в том числе и поджелудочной железы, постоянны и не находятся в зависимости от специфических потребностей пищеварения [1, 43]. Утверждается, что ни содержание пищи, ни конечные продукты пищеварения не являются модуляторами скорости специфического пищеварительного гидролиза, и что пищеварение субстратов в тонкой кишке не регулируется. Это надо понимать таким образом, что состав поджелудочного сока является постоянным, т.е. отрицается возможность специфической ферментной адаптации органа. Полученные факты обычно обсуждаются как проблема параллельной секреции [1]. Согласно этой гипотезе, на любую пищу поджелудочная железа отвечает выделением амилазы, трипсина, липазы и других ферментов в одних и тех же пропорциях, независимо от компонентов пищи. Однако уже давно появились экспериментальные данные, указывающие, что характер пищевого раздражителя приводит к изменению состава пищеварительных ферментов в соке поджелудочной железы [10, 16]. Каким же образом меняется состав ферментов? Представляется один из вариантов, согласно которому в зимогенных гранулах поджелудочной железы содержится стандартный, постоянный состав ферментов из 10-20 различных молекулярных форм и их выброс подчиняется одному стимулу. Тогда состав ферментов в соке поджелудочной железы способен изменяться, если изменится способ «загрузки» гранулы, а скорость секреторного процесса может возрасти, если, кроме экзоцитоза, признать существование и другого пути выхода ферментов из секреторной клетки, например, способом диффузии неоформленного в гранулы материала [16, 38]. Таким образом, появляется возможность избирательного предпочтения синтеза одних ферментов и торможения синтеза других. S.S. Rothman был первым, кто описал феномен непараллельной секреции после нервных, гормональных или пищеварительных стимулов и предложил два пути секреции ферментов [39, 41], с которыми многие не согласились. Между тем решение этого вопроса, как указывал S.S. Rothman [40], означало бы не только решение теоретического вопроса регулирования работы экзокринных клеток, но и возможность сознательного поиска путей управления специфической секрецией ферментов в соответствии с составом пищи, состоянием организма, функциональным состоянием пищеварительной системы или организма в целом.

Вышеизложенное способствовало формированию направления дальнейшего потенциального изучения поджелудочной железы и появлению новых подходов. Следует отметить, что бытующий взгляд морфологов и физиологов на гомогенность экзокринной части поджелудочной железы не столько представлялся незбылемым или не подлежащим сомнению, сколько ощущался недостаток обсуждения альтернативных концепций, что железа может быть гетерогенна. Со временем такие сообщения спорадически стали появляться. В течение последних десятилетий, благодаря расширившимся методическим возможностям, количеству сообщений, утверждающих гетерогенность структуры и функций органа, увеличилось. В оригинальных наблюдениях лаборатории А. Бедуина изучалось действие на поджелудочную железу различных стимуляторов секреции (церулеина, секретина и др.). На основании секреторной реакции исследователи пришли к заключению, что, по крайней мере, две группы ацинусов четко отличимы – первые отвечают на один стимулятор, вторые – на их комбинацию. Обсуждается возможность их гормональной специфичности [21, 34]. Многолетние и тщательные физиологические работы Г.Ф. Коротько и его школы позволили сделать заключение, согласно которому срочные адаптивные секреторные реакции поджелудочной железы обеспечиваются стимулирующими и тормозящими корригирующими влияниями дуоденального химуса также путем варьирования функционально различающихся секреторных регионов поджелудочной железы [4, 5]. Отличия в экзокринной секреции различных областей поджелудочной железы отмечают и другие авторы [25].

Ф.М. Malaisse-Lagae и др. [27] положили начало морфологическим наблюдениям непараллельной секреции. Они сообщили, что периинсулярные панкреатические ацинусы не только больше по размерам и содержат в целом больше пищеварительных ферментов, чем ацинусы, удаленные от островков (телеинсулярные), что было описано ранее [28, 29, 42], но и отличаются по соотношению этих ферментов. В дальнейших исследованиях отличия периинсулярных ацинусов от телеинсулярных подтвердились методами флюоресцентной световой микроскопии [22, 23] и электронномикроскопической иммуногистохимии [36]. Преимущественно этот тип гетерогенности связывается с местным трофическим влиянием эндокринной части поджелудочной железы через механизмы, описанные нами в предыдущей работе [9]. Значение же гетерогенности пери- и телеинсулярных ацинусов I. Adelson и P. Miller [19] видят в возможности изменения состава пищеварительных ферментов в секретиреуемом материале и общей гидролитической способности к полисахаридам и белкам кишечника.

О другом виде морфологической гетерогенности поджелудочной железы сообщили E. Uchida и др. [35], которые иммуногистохимическим методом, употребляя флюоресцирующие моноклональные антитела, изучали наличие в нормальных панкреатоцитах человека антигенов групп крови. Наблюдаемая гетерогенность была продемонстрирована на микрофотографиях серийных срезов. Различия широко распространялись по всем регионам железы (головка, хвост, пери- и телеинсулярные области). Авторы не имеют доказательств связи обнаруженной гетерогенности с функцией, однако не исключают ее при воздействии различных стимуляторов пищеварительных ферментов.

Особенно интересны морфологические наблюдения на субклеточном уровне, которые были продемонстрированы E.A. Mroz и C. Lechene [31]. Стандартными мето-

дами они разделяли зимогенные гранулы и определяли содержание амилазы и химотрипсина пищеварительных ферментов. Авторам удалось показать, что содержание каждого из этих ферментов и их соотношение значительно отличаются в различных зимогенных гранулах, что функционально может привести к изменениям окончательного состава панкреатического сока. Прямое морфологическое доказательство гетерогенности зимогенных гранул ацинусов по всей поджелудочной железе получили Р.А. Verdier и др., обработав замороженные срезы панелью с 24-мя биотиниловыми лектинами, обладающими высокой степенью специфичности связывания с гликопротеинами [26].

Таким образом, в настоящее время на морфологическом уровне продемонстрировано наличие, по крайней мере, трех видов гетерогенности экзокринной части поджелудочной железы: 1) в содержании ферментов перии- и телеинсулярных областей; 2) в содержании ферментов зимогенных гранул; 3) в содержании антигенов групп крови.

В своих исследованиях нам удалось подтвердить морфологическую гетерогенность перии- и телеинсулярных ацинусов поджелудочной железы как при функциональных, так и различных экспериментальных воздействиях. Выявлено, что в процессе пищеварения отмечаются ритмические колебания секреторной активности поджелудочной железы. Так, через 15 мин после кормления обнаруживается частичное выделение ранее накопленного секрета из зимогенной зоны панкреатоцитов. Через 2 часа после кормления большая часть клеток поджелудочной железы максимально выделяет секрет и вступает в фазу синтеза. Апликальные отделы их в этот период содержат малочисленные гранулы зимогена. Поскольку деятельность ациноцитов связана с определенными затратами энергии и структурных белков, они должны быть восстановлены, после чего клетки вновь включаются в секреторный цикл. Между тем было замечено, что участки железистой паренхимы, расположенной вокруг островков Лангерганса, не вступают в циклические изменения наравне с остальной экзокринной тканью. В этой зоне обнаруживается разная ширины пояс ацинусов, постоянно нагруженных большим числом крупных гранул зимогена. Гистохимически выявляется метаболическая неравнозначность клеток перии- и телеинсулярных ацинусов. Экзокринные панкреатоциты периинсулярных ацинусов характеризуются особо высокой активностью окислительных энзимов цикла Кребса – сукцинатдегидрогеназы, НАДН-дегидрогеназы, высокими показателями энергетического и белкового обмена. При экспериментальных воздействиях физиологических доз гидрокортизона отмечен стимулирующий эффект гормона на секреторную деятельность как периинсулярных, так и телеинсулярных ацинусов поджелудочной железы [6]. Однако и в этих условиях пояс более крупных периинсулярных ацинусов с более многочисленными гранулами и большей ферментативной активностью сохраняется. При введении больших доз гидрокортизона размеры ацинусов вокруг островков уменьшаются, но при этом полностью от гранул зимогена они не освобождаются. В условиях дефицита глюкокортикоидов, создаваемом адреналэктомией и совместной адренал- и овариэктомией, периинсулярные ацинусы утрачивают характерную способность к повышенному накоплению зимогена и содержание в них секреторных гранул уменьшается до уровня остальных ацинусов. Наблюдается параллельное снижение показателей белково-нуклеинового обмена, фосфолипидов, общей активности ферментов цикла Кребса

[7]. На экспериментальных моделях с полным наружным отведением желчи до 3-х суток было установлено, что на фоне дистрофических процессов, развивающихся в остальной экзокринной паренхиме, периинсулярные ацинусы продолжают сохранять размеры, объемы зимогенной и гомогенной зон, ядер и метаболическую активность панкреатоцитов, соответствующую контрольным животным и только при отведении желчи более 3-х суток наблюдается исчезновение отличий между периинсулярными и телеинсулярными ацинусами [8]. Не исключено, что участки экзокринной паренхимы вокруг эндокринных островков, так называемые периинсулярные ацинусы, являются одним из физиологических резервов железы и только повышенная функциональная нагрузка органа вызывает включение их в общий ритм работы. Исчезновение же этой резервной зоны может свидетельствовать о дизадаптации и новых качественных состояниях и процессах, определяющих морфогенез общепатологических изменений.

Исходя из изложенного, мы находим перспективным продолжение детального изучения вопроса о гетерогенности экзокринной части поджелудочной железы, что будет содействовать решению проблем секреции органа, имеющих не только теоретическое, но и прикладное значение.

Литература

1. Бабкин, Б.П. Секреторный механизм пищеварительных желез / Б.П. Бабкин. – Л.: Медгиз, 1960. – 351 с.
2. Елецкий, Ю.К. Морфологические основы асинхронного секретирования клеток поджелудочной железы / Ю.К. Елецкий, В.В. Яглов // Бюл. эксп. биол. и мед. – 1976. – № 1. – С. 84-90.
3. Климов, П.К. Физиология поджелудочной железы / П.К. Климов, А.А. Фокина. – Ленинград: Наука, 1987. – 151 с.
4. Коротько, Г.Ф. Регуляция и саморегуляция секреции поджелудочной железы / Г.Ф. Коротько, С.Э. Восканян // Успехи физiol. наук. – 2001. – Т. 32, № 4. – С. 36-59.
5. Коротько, Г.Ф. Срочная адаптация секреции ферментов поджелудочной железы / Г.Ф. Коротько // Рос. ж. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. – 1999. – Т. 9, № 6. – С. 14-17.
6. Можейко, Л.А. Гистохимическое изучение активности ферментов экзокринной и эндокринной части поджелудочной железы при различном уровне глюкокортикоидов в организме / Л.А. Можейко // Пробл. эндокринологии. – 1986. – Т. 32, № 6. – С. 59-62.
7. Можейко, Л.А. Структурно-метаболические аспекты влияния коры надпочечников на поджелудочную железу / Л.А. Можейко // Пробл. эндокринологии. – 1983. – Т. 29, № 4. – С. 81-86.
8. Можейко, Л.А. Цитофункциональные особенности периинсулярных и телеинсулярных ацинусов поджелудочной железы в условиях ахолии / Л.А. Можейко // Журнал ГрГМУ. – 2006. – № 3. – С. 37-39.
9. Можейко, Л.А. Эндокринно-экзокринные взаимоотношения поджелудочной железы: история вопроса / Л.А. Можейко // Журнал ГрГМУ. – 2007. – № 3. – С. 7-11.
10. Пермяков, Н.К. К вопросу о тонкой структуре поджелудочной железы / Н.К. Пермяков, А.Е. Подольский // Электронно-микроскопические исследования клеток и тканей. – Л., 1968. – 110 с.
11. Пермяков, Н.К. Ультраструктурный анализ секреторного цикла поджелудочной железы / Н.К. Пермяков, А.Е. Подольский, Г.П. Титова. – М.: Медицина, 1973. – 238 с.
12. Розин, Д.Г. Ферменто-выделительная деятельность поджелудочной железы / Д.Г. Розин. – Ташкент: Медицина, 1981. – 163 с.
13. Секреторный цикл ацинарных клеток поджелудочной железы при различных ее функциональных состояниях / Б.А. Хидоятов [и др.] // Физиол. журнал СССР им. Сеченова. – 1978. – № 9. – С. 1234-1239.

14. Ташев, Т. Врожденные и приобретенные энзимопатии / Т. Ташев. – М.: Медицина, 1980. – 368 с.
15. Ультраструктурные основы системной организации органов и тканей / К.А. Зуфаров [и др.]. – Ташкент: Медицина, 1983. – 470 с.
16. Фомина, Л.С. Секретия поджелудочной железы и ее адаптация к характеру питания / Л.С. Фомина; редкол: А.В. Соловьев [и др.] // Физиология пищеварения: серия Руководство по физиологии. – Л.: Наука, 1974. – С. 360-369.
17. Хирш, Г. О принципах конвейера в выработке ферментов экзокринными клетками поджелудочной железы / Г. Хирш // Функциональная морфология клетки. – М.: Иностранная литература, 1963. – С. 167-185.
18. Шубникова, Е.А. Секретия желез / Е.А. Шубникова, Г.Ф. Коротко. – М.: Московский университет, 1986. – 130 с.
19. Adelson, J.W. Heterogeneity of the exocrine pancreas / J.W. Adelson, P.E. Miller // *Am. J. Physiol.* – 1989. – Vol. 256, № 5. – P. 817-825.
20. Baron, J.H. The pancreas / J.H. Baron // *Mount Sinai J. Med.* – 2000. – Vol. 67, № 1. – P. 68-75.
21. Beaudoin, A.R. Pathways of secretion in the exocrine pancreas: the state of the resting secretion / A.R. Beaudoin, G. Grodin // *Life Sci.* – 1987. – Vol. 90. – P. 2453-2460.
22. Bendayan, M. Immunocytochemical localization of exocrine enzymes in normal rat pancreas / M. Bendayan, S. Ito // *J. Histochem. Cytochem.* – 1979. – Vol. 27. – P. 1029-1034.
23. Bendayan, M. Morphological and immunocytochemical characterization of peri-insular acinar cells in the rat pancreas / M. Bendayan // *Eur. J. Cell. Biol.* – 1985. – Vol. 36. – P. 263-268.
24. Case, R.M. Synthesis, intracellular transport and discharge of exportable proteins in the pancreatic acinar cell and other cells / R.M. Case // *Biol. Rev.* – 1978. – Vol. 53. – P. 211-354.
25. Differences in pancreatic enzyme release from ventral and dorsal of the rat pancreas / R. Bruzzone [et al] // *Amer. J. Physiol.* – 1986. – Vol. 251. – № 1. – P. 56-62.
26. Direct morphological evidence for heterogeneity of the exocrine pancreas of the rat / P.A. Verdier [et al] // *A bst. Regul. Peptides.* – 1992. – Vol. 40, № 2. – P. 269-271.
27. Exocrine pancreas: evidence for topographic partition of secretory function / F. Malaisse-Lagae [et al] // *Science Wash. DC.* – 1975. – Vol. 190. – P. 795-797.
28. Hellman, B. Cytological characteristic of the exocrine pancreatic cells with regard to their position in relation to the islet of Langergans // B. Hellman, A. Walgren, B. Petersson // *Acta endocrinologica.* – 1962. – Vol. 39. – P. 465-473.
29. Jarotsky, A.J. Uber die Veränderungen in der Yrobe und im Bau der Pancreaszellen mit einigen Arten der Inanition / A.J. Jarotsky // *Vichows Arch. path. Anat.* – 1899. – Vol. 156. – P. 407-450.
30. Kramer, M.F. Protein synthesis in the pancreas of rat after stimulation of secretion / M.F. Kramer, C. Poort. – 1968. – Vol. 86. – P. 389.
31. Mroz, E.A. Pancreatic zymogen granules differ markedly in protein composition / E.A. Mroz, C. Lechene // *Science Wash. DC.* – 1986. – Vol. 232. – P. 871-873.
32. Palade, C.E. Intracellular aspects of the process of protein synthesis / C.E. Palade // *Science.* – 1975. – Vol. 189. – P. 347-358.
33. Palade, C.E. Structure and function at the cellular level / C.E. Palade // *J. Amer. Med. Assoc.* – 1966. – Vol. 198. – P. 143-153.
34. Phaneuf, S. Cytological effects of ionophore-induced stimulation on the exocrine pancreas of the rat / S. Phaneuf [et al] // *Cell. Tissue Res.* – 1984. – Vol. 235. – P. 699-701.
35. Presence of two distinct acinar cell populations in human pancreas based on their antigenicity / E.Z. Uchida [et al] // *Int. J. Pancreatol.* – 1986. – Vol. 1. – P. 213-225.
36. Quantitative immunocytochemical localization of pancreatic secretory proteins in subcellular compartments of the rat acinar cell / M. Bendayan, [et al] // *J. Histochem. Cytochem.* – 1980. – Vol. 28. – P. 149-160.
37. Ries, E. Biologiedez Zelle / E. Ries, M. Gersch. – Leipzig, 1953. – 285 p.
38. Robberecht, P.M. Discharge of newly synthesized proteins in pure juice collected from the human pancreas. Indication of more than one pool of intracellular digestive enzymes / P.M. Robberecht, M. Cremer, J. Christophe // *Gastroenterology.* – 1977. – Vol. 72. – P. 417-420.
39. Rothman, S.S. “Nonparallel transport” of enzyme protein by the pancreas / S.S. Rothman // *Nature Lond.* – 1967. – Vol. 213. – P. 460-462.
40. Rothman, S.S. The digestive enzymes of the pancreas: a mixture of inconsistent proportions / S.S. Rothman // *Anny. Rev. Physiol.* – 1977. – Vol. 39. – P. 373-389.
41. Rothman, S.S. The secretion of digestive enzymes derived from two parallel intracellular pools / S.S. Rothman, L.D. Isenman // *Am. J. Physiol.* – 1974. – Vol. 226. – P. 1082-1087.
42. Sergejeva, M.A. Microscopic change in the pancreatic gland of the cat product by sympathetic and parasympathetic stimulation / M.A. Sergejeva // *Anat. Rec.* – 1938. – № 71. – P. 319-336.
43. Thomas, J.E. Adaptation to environment / J.E. Thomas // *Handbook of Physiology.* – Washington, 1964. – P. 193-196.

Поступила 25.06.09