

УДК: [616.379-008.64+577.121+615.322]-092.9

## ВПЛИВ РІЗНИХ ШТАМІВ СПІРУЛІНИ НА ВМІСТ ЛАКТАТУ, МАЛАТУ ТА ПІРУВАТУ В ОРГАНАХ ЩУРІВ ЗА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

О.І.Станєв<sup>1</sup>, О.В.Запорожченко<sup>1</sup>, Л.М.Карпов<sup>1</sup>, С.Г.Коломійчук<sup>2</sup>, О.О.Кокошкіна<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Одеський національний університет імені І.І.Мечникова (Одеса, Україна)  
sana33@ukr.net

<sup>2</sup>Інститут очних хвороб та тканинної терапії імені В.П.Філатова АМН України  
(Одеса, Україна)

Визначали вміст глюкози у крові і лактату, малату, пірувату, співвідношення лактат/піруват, малат/піруват, а також НАД/НАДН і НАДФ/НАДФН в органах щурів за цукрового діабету та при попередньому застосуванні різних штамів спіруліни. Встановлено, що при дії ін'єкцій алоксану вміст лактату, малату та пірувату змінюється в різній мірі і напрямках в досліджуваних органах щурів, а вказане співвідношення нікотинамідних коферментів підвищується лише в мозку та серці. Введення досліджених штамів спіруліни запобігало появі зазначених змін, у тому числі й значного підвищення рівня глюкози у крові.

Ключові слова: цукровий діабет, лактат, малат, піруват, спіруліна.

### Вступ

В даний час проблема прогресуючого зростання кількості хворих на цукровий діабет набула особливої актуальності. Характерною рисою цукрового діабету є приведення до ранньої інвалідації і високої смертності у зв'язку з наступними ускладненнями діабету. Успіхи в діагностиці та лікуванні цукрового діабету привели до збільшення тривалості життя хворих, що у свою чергу сприяло збільшенню кількості пізніх ускладнень хвороби (мікро- і макроангіопатій, невропатії) (Мазовецький и др., 1989).

Відомо, що важливим показником енергетичного стану клітини є загальний вміст нікотинамідних коферментів у ній та співвідношення їх вільних форм в окремих компартментах (Леутський, 1974; Великий, Пархомец, 1976). Окиснювально-відновлювальний статус нікотинамідних коферментів відіграє важливу роль у клітинному метаболізмі, оскільки співвідношення НАД/НАДН і НАДФ/НАДФН визначають швидкість і напрямок зворотніх реакцій оксидоредукції та контролюють функціонування загальних метаболічних шляхів у клітині (Великий, Пархомец, 1976). Отже, від зміни співвідношення НАД/НАДН залежить роль анаеробного шляху окиснення глюкози, де лактат є кінцевим продуктом гліколізу, чи аеробного обміну, у якому лактат після перетворення в піруват окиснюється у циклі трикарбонових кислот (Островський и др., 1984). Від зміни співвідношення НАДФ/НАДФН залежить інтенсивність ліпогенезу, де у фізіологічних умовах малат декарбоксилується до пірувату, та утворення НАДФН. В організмі тварин піруват є одним з центральних метаболітів, що беруть участь у багатьох ферментативних процесах (Островський и др., 1984).

Одним із засобів коригування або запобігання розвитку цукрового діабету є призначення профілактичних препаратів різного походження, у тому числі і рослинного. До їх числа належить *Spirulina platensis*, що дає гіпоглікемічний ефект (Jassby, 1988), нормалізує рівень цукру і ліпідів у крові (Subramanian et al., 1996). *Spirulina platensis* має як антиоксидантну властивість, ефективно використовується проти вільно-радикального окиснення ліпідів (Manoj et al., 2000), так і є активатором імунних механізмів, вона пригнічує ріст ракових клітин і розвиток вірусних інфекцій (Toshimitsu, 2002; Schwartz, Shklar, 1986). Поєднання вказаних властивостей може зробити препарати на основі *Spirulina platensis* ефективним засобом для профілактики і терапії цієї патології, хоча механізми його дії потребують додаткового вивчення.

Таким чином, метою наших досліджень є вивчення можливості застосування різних штамів *Spirulina platensis* для корекції вмісту субстратів НАД-залежних дегідрогеназних систем та співвідношень нікотинамідних коферментів за умов алоксанового діабету у щурів або їх захисту від дії діабетогенних факторів (у даному випадку – алоксану). Такий вибір був обумовлений тим, що ми отримали для роботи нові перспективні штами *Spirulina platensis* з підвищеним вмістом незамінних амінокислот (метіонін, цистеїн та ін.) та рослинних пігментів (с-фікоціанін).

### Матеріали та методи

Білим щурам, самцям лінії Вістар масою 180–200 г щодня вводили внутрішньошлунково по 1 мл суспензії спіруліни, розведеної фізіологічним розчином у розрахунку 250 мг сирої ваги на кг маси протягом 2-х тижнів. Вивчали дію дикого типу *Sp. platensis* (Gom) Geitler та штамів 198-B і 27-G

(останні два отримані в лабораторії фізіологічно активних речовин ОНУ ім. І.І.Мечникова). Потім для моделювання цукрового діабету вводили внутрішньочеревно 0,5 мл водного розчину алоксану у розрахунок 150 мг/кг. У дослід брали через 2 тижні після введення алоксану. Контролем-1 слугували тварини, яким вводили внутрішньошлунково фізіологічний розчин (ФР) – 1 мл, контролем-2 – тварини, яким вводили внутрішньошлунково ФР та внутрішньочеревно ін'єкції алоксану.

Лактат і малат визначали за методом Хохорста, а піруват – за методом Цока і Лампрехта (Bergmeur, 1970), а цукор крові – за допомогою тест-систем, загальноприйнятих у клінічній практиці.

Принцип методу полягає у визначенні екстинкції досліджуваного розчину, яка змінюється в процесі реакцій між лактатом та НАД, піруватом та НАДН у присутності ферменту лактатдегідрогенази („Serva”, 400 U/мг білку, добутий із м'язів свині); малатом та НАД у присутності ферменту малатдегідрогенази („Serva”, 1500 U/мг білку, добутий із мітохондрій серця свині). У випадку першої і третьої реакцій, за рахунок ферментативного окислювання лактату і малату, відбувається відновлення НАД, що має максимум поглинання при  $\lambda=340$  нм. У випадку пірувату відбувається його відновлення за рахунок окиснення НАДН, зменшення якого реєструється спектрофотометрично при  $\lambda=340$  нм. Відношення вільних НАД/НАДН визначали за формулою (Великий, Пархомец, 1976; Методи ..., 1982):

$$\text{НАД/НАДН} = K_{\text{лдг}}^{-1} * \frac{[\text{піруват}]}{[\text{лактат}]},$$

де  $K_{\text{лдг}}^{-1} = 1,11 * 10^{-4}$  – константа рівноваги лактатдегідрогеназної реакції.  
Відношення вільних НАДФ/НАДФН визначали за формулою:

$$\text{НАДФ/НАДФН} = K_{\text{мдг}}^{-1} * \frac{[\text{піруват}] * [\text{CO}_2]}{[\text{малат}]},$$

де  $K_{\text{мдг}}^{-1} = 3,44 * 10^{-2}$ ;  
[CO<sub>2</sub>] = 1,16 мМ.

Результати оцінювали за загальноприйнятим t-критерієм Стьюдента (Математический анализ ..., 1991).

### Результати та обговорення

Результати визначення вмісту глюкози, лактату, малату, пірувату, співвідношень лактат/піруват, малат/піруват, а також співвідношення цитоплазматичних нефосфорильованих і фосфорильованих окиснених нікотинамідних коферментів до відновлених представлені в табл. 1 і 2.

Після введення алоксану спостерігали зміни вмісту лактату, малату і пірувату в печінці, мозку, нирках і серці. Вміст лактату вірогідно зменшувався у серці до 76% відносно контролю-1. Піруват вірогідно підвищувався у мозку до 185% щодо контролю-1. Вміст малату зменшувався у печінці до 62% відносно контролю-1. І ці зміни відбувались на фоні різкого (у 3,7 рази) зростання рівня глюкози у крові тварин.

Встановлено, що штами спіруліни при моделюванні алоксанового діабету впливають на вміст лактату, малату, пірувату в органах щурів у різній мірі в залежності від тканини. При введенні дикого типу *Sp. platensis* з алоксаном, у порівнянні з контролем-1 та контролем-2, зниження рівня пірувату у нирках складало 54 та 47%, у мозку та серці – 53 та 59% відповідно контролю-2. Вміст малату вірогідно зменшувався у серці у порівнянні з контролем-2 до 60%.

У групі тварин, які отримували штам 198-B та алоксан, спостерігалася зниження рівня лактату у нирках до 64% щодо контролю-2, у серці – до 74% щодо контролю-1. Вміст пірувату вірогідно зменшувався в печінці до 57% відносно контролю-1, у мозку – до 67% відносно контролю-2, у серці – до 55 та 41% щодо контролю-1 та 2.

У тварин, які отримували штам 27-G та алоксан, рівень лактату вірогідно знижався у мозку – до 55 і 56% відповідно у порівнянні з контролем-1 та 2, у серці – 61% відносно контролю-1. Вміст малату вірогідно знижувався до 59 та 49 % щодо контролю-1 та 2.

При оцінці співвідношення лактат/піруват було з'ясовано, що у групі щурів, які отримували алоксан, спостерігали тенденцію до його зниження у печінці, мозку і серці щодо контролю-1. При застосуванні дикого типу спостерігалася тенденція до підвищення співвідношення лактат/піруват у печінці, нирках, мозку та серці, а при застосуванні штаму 198-B – у печінці, мозку та серці щодо контролю-2. За введення штаму 27-G спостерігалася тенденція до зниження цього співвідношення в печінці, нирках, мозку та серці щодо контролю-1 та 2. Виявлене збільшення співвідношення лактату до пірувату свідчить про активацію анаеробних процесів, а зменшення – аеробних. За введення алоксану спостерігалася тенденція до зниження співвідношення малат/піруват у печінці, нирках, мозку і серці щодо контролю-1. Тенденцію до підвищення співвідношення малат/піруват виявили в печінці, нирках, мозку та серці у групах тварин, які отримували дикий тип та штам 198-B, щодо контролю-1 та 2.

Таблиця 1.

Захисний вплив штамів *Sp. platensis* на вміст глюкози у крові (ммоль/л), лактату та пірувату (мкмоль/г тканини) і співвідношення НАД/НАДН в органах щурів за цукрового діабету, n=5

Органи	Субстрати	Контроль-1 (в/ш ФР)	Контроль-2 (ФР(в/ш) +алоксан (в/ч))	<i>Sp. platensis</i> (дикий тип) (в/ш) + алоксан (в/ч)	<i>Sp. platensis</i> (198-B) (в/ш) + алоксан (в/ч)	<i>Sp. platensis</i> (27-G) (в/ш) + алоксан (в/ч)
Кров	Глюкоза	4,63 ± 0,32	16,76 ± 0,87	8,56 ± 1,30 */ **	7,10 ± 0,61 */ **	4,80 ± 0,43 **
Печінка	Лактат (Л)	1,813 ± 0,210	1,252 ± 0,135	1,405 ± 0,138	1,408 ± 0,107	1,404 ± 0,140
	Піруват (П)	0,209 ± 0,019	0,151 ± 0,015	0,148 ± 0,014	0,120 ± 0,011 *	0,206 ± 0,019
	Л/П	9,225 ± 1,637	8,874 ± 1,772	9,825 ± 1,323	12,104 ± 1,265	7,142 ± 1,023
	НАД/НАДН	1137,587 ± 238,628	1175,296 ± 211,989	992,341 ± 141,155	783,274 ± 94,502	1431,359 ± 304,799
Нирки	Лактат	1,700 ± 0,129	2,052 ± 0,155	1,535 ± 0,109	1,319 ± 0,109 **	1,493 ± 0,153
	Піруват	0,276 ± 0,025	0,317 ± 0,030	0,149 ± 0,014 */ **	0,218 ± 0,030	0,305 ± 0,032
	Л/П	6,353 ± 0,694	6,618 ± 0,618	10,752 ± 1,487	6,593 ± 1,281	5,031 ± 0,588
	НАД/НАДН	1493,558 ± 173,128	1405,132 ± 118,286	898,093 ± 109,641 */ **	1528,708 ± 214,751	1899,028 ± 240,373
Мозок	Лактат	1,912 ± 0,134	1,865 ± 0,118	1,544 ± 0,149	2,070 ± 0,190	1,043 ± 0,092 */ **
	Піруват	0,153 ± 0,016	0,284 ± 0,021 *	0,151 ± 0,014 **	0,190 ± 0,023 **	0,223 ± 0,023
	Л/П	13,358 ± 2,409	6,776 ± 0,771	10,555 ± 1,261	11,571 ± 1,822	4,841 ± 0,488 *
	НАД/НАДН	746,247 ± 101,816	1414,372 ± 191,190 *	914,150 ± 128,560	854,201 ± 120,938	1968,259 ± 267,625 *
Серце	Лактат	2,154 ± 0,100	1,632 ± 0,157 *	2,014 ± 0,207	1,595 ± 0,157 *	1,322 ± 0,105 *
	Піруват	0,237 ± 0,024	0,322 ± 0,029	0,190 ± 0,017 **	0,131 ± 0,012 */ **	0,306 ± 0,033
	Л/П	9,585 ± 1,337	5,268 ± 0,803	11,194 ± 1,833 **	12,782 ± 1,966 **	4,509 ± 0,535
	НАД/НАДН	1014,465 ± 140,309	1838,734 ± 214,484 *	899,703 ± 148,180 **	791,855 ± 144,868 **	2099,749 ± 219,733 *

Примітки: \* – різниця з контролем-1 вірогідна ( $p < 0,05$ );  
\*\* – різниця з контролем-2 вірогідна ( $p < 0,05$ ).

Таблиця 2.

Захисний вплив штамів *Sp. platensis* на вміст малату та пірувату (мкмоль/г тканини) і співвідношення НАДФ/НАДФН в органах щурів за цукрового діабету, n=5

Органи	Субстрати	Контроль-1 (в/ш ФР)	Контроль-2 (ФР(в/ш) +алоксан (в/ч))	<i>Sp. platensis</i> (дикий тип) (в/ш) + алоксан (в/ч)	<i>Sp. platensis</i> (198-B) (в/ш) + алоксан (в/ч)	<i>Sp. platensis</i> (27-G) (в/ш) + алоксан (в/ч)
Печінка	Малат (М)	0,812 ± 0,099	0,501 ± 0,046 *	0,625 ± 0,060	0,539 ± 0,053	0,641 ± 0,059
	Піруват (П)	0,209 ± 0,019	0,151 ± 0,015	0,148 ± 0,014	0,120 ± 0,011 *	0,206 ± 0,019
	М/П	3,978 ± 0,591	3,386 ± 0,343	4,512 ± 0,806	4,723 ± 0,722	3,265 ± 0,477
	НАДФ/НАДФН	0,009 ± 0,001	0,010 ± 0,001	0,009 ± 0,002	0,008 ± 0,001	0,012 ± 0,002
Нирки	Малат	0,427 ± 0,047	0,488 ± 0,046	0,501 ± 0,046	0,499 ± 0,044	0,446 ± 0,043
	Піруват	0,276 ± 0,025	0,317 ± 0,030	0,149 ± 0,014 */ **	0,218 ± 0,030	0,305 ± 0,032
	М/П	1,614 ± 0,255	1,585 ± 0,186	3,525 ± 0,503 */ **	2,511 ± 0,450	1,557 ± 0,250
	НАДФ/НАДФН	0,024 ± 0,005	0,022 ± 0,003	0,010 ± 0,002 **	0,016 ± 0,003	0,025 ± 0,005
Мозок	Малат	0,405 ± 0,048	0,430 ± 0,025	0,452 ± 0,041	0,383 ± 0,035	0,446 ± 0,036
	Піруват	0,153 ± 0,016	0,284 ± 0,021 *	0,151 ± 0,014 **	0,190 ± 0,023 **	0,223 ± 0,023
	М/П	2,778 ± 0,440	1,522 ± 0,044 *	3,131 ± 0,444 **	2,137 ± 0,314	2,040 ± 0,144 **
	НАДФ/НАДФН	0,014 ± 0,002	0,022 ± 0,001 *	0,012 ± 0,002 **	0,017 ± 0,003	0,017 ± 0,001 **
Серце	Малат	0,403 ± 0,036	0,486 ± 0,047	0,289 ± 0,026 **	0,375 ± 0,035	0,239 ± 0,026 */ **
	Піруват	0,237 ± 0,024	0,322 ± 0,029	0,190 ± 0,017 **	0,131 ± 0,012 */ **	0,306 ± 0,033
	М/П	1,807 ± 0,335	1,595 ± 0,256	1,612 ± 0,264	2,960 ± 0,351 **	0,863 ± 0,200
	НАДФ/НАДФН	0,021 ± 0,003	0,024 ± 0,004	0,023 ± 0,004	0,012 ± 0,002	0,047 ± 0,009

Примітки: \* – різниця з контролем-1 вірогідна ( $p < 0,05$ );  
\*\* – різниця з контролем-2 вірогідна ( $p < 0,05$ ).

Збільшення співвідношення малат/піруват свідчить про зменшення інтенсивності ліпогенезу, а зменшення – про його активацію.

Аналіз співвідношення НАД/НАДН у досліджуваних тканинах за умов введення алоксану виявив підвищення співвідношення цитоплазматичних окиснених нікотинамідних коферментів до відновлених у мозку та серці щодо контролю-1. Тенденція до зниження співвідношення НАД/НАДН спостерігалася у тварин, які отримували дикий тип та штам 198-B за алоксанового діабету, в усіх досліджуваних тканинах відносно контролю-2. У групі тварин, які отримували штам 27-G за алоксанового діабету, відмічено протилежні зміни. Підвищення відновленості НАД в тканинах щурів може свідчити, при накопиченні НАДН, про інгібування процесів гліколізу і активацію глюконеогенезу (Greenbaum et al., 1971; Великий и др., 1978, 1981). Аналіз співвідношення НАДФ/НАДФН за умов введення алоксану показав підвищення цитоплазматичних фосфорильованих окиснених нікотинамідних коферментів до відновлених у печінці, мозку та серці щодо контролю-1. У тварин, які отримували дикий тип та штам 198-B за алоксанового діабету, в усіх досліджуваних тканинах спостерігалася тенденція до зниження співвідношення НАДФ/НАДФН щодо контролю-2.

Найбільш виразний захисний ефект на співвідношення лактату до пірувату при алоксановому діабеті виявлявся у тварин, що отримували дикий тип та штам 198-B, у мозку та серці. На співвідношення малату до пірувату нормалізуюча дія була більшою у тварин, що отримували штамми 198-B та 27-G, у мозку.

Вказані вище висновки підтверджуються і особливостями змін рівня глюкози у щурів з діабетом: у групах тварин, що отримували дикий тип та штамми спіруліни, виявили суттєвий захисний ефект проти дії алоксану. Це робить їх доволі перспективними для використання у профілактичних та лікувальних заходах.

### Висновки

1. Після введення алоксану в різних тканинах щурів з неоднаковою інтенсивністю змінюється вміст лактату, малату і пірувату. Виявлений перерозподіл метаболітів НАД-, НАДФ-дегідрогеназних систем – лактату, малату і пірувату – зумовлює підвищення співвідношення лактат/піруват і малат/піруват у досліджуваних тканинах.

2. Введення алоксану тваринам викликало підвищення співвідношення вільних НАД/НАДН і НАДФ/НАДФН у цитоплазмі досліджуваних тканин, що свідчить про спрямування енергетичних процесів у бік глюконеогенезу та ліпогенезу.

3. Отримані дані свідчать про можливість застосування різних штамів спіруліни, особливо 198-B, для захисту окислювально-відновлювальних процесів у тканинах щурів від факторів, що викликають виникнення цукрового діабету.

### Список літератури

- Великий Н.Н., Кучмеровская Т.М., Пархомец П.К. Окислительно-восстановительное состояние свободных никотинамидных коферментов и синтез фосфоенолпирувата в печени крыс и морских свинок // Укр. биохим. журн. – 1981. – Т.53, №1. – С. 60–66.
- Великий Н.Н., Пархомец П.К. Роль окислительно-восстановительного состояния никотинамидных коферментов в регуляции клеточного метаболизма // Витамины. – 1976. – №9. – С. 3–15.
- Великий Н.Н., Пархомец П.К., Симонова Н.Я. и др. Гипогликемический эффект никотинамида при аллоксановом диабете у крыс // Пробл. эндокринологии. – 1978. – Т.24, №1. – С. 83–88.
- Леутский К.М. Никотиновая кислота. Витамин РР. – Львов, 1974. – 236с.
- Мазовецкий А.Г., Малидгасанов Р.М., Семавин И.Е. Особенности нарушений в системе гомеостаза у больных инсулиннезависимым типом сахарного диабета с ангиопатиями сосудов нижних конечностей // Тер. арх. – 1989. – №9. – С.35.
- Математический анализ биологических данных / Под ред. Г.Н.Зайцева. – М.: Наука, 1991. – 184с.
- Методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / Под ред. М.И.Прохоровой. – Л.: Изд-во ЛГУ, 1982. – 272с.
- Островский Ю.М., Величко М.Г., Якубчик Т.Н. Пируват и лактат в животном организме. – Минск: Наука и техника, 1984. – С. 6–24.
- Bergmeyer H.U. Methoden der enzymatischen Analyse / Herausgegeben von H.U.Bergmeyer. – Berlin, 1970. – S. 1536–1539.
- Greenbaum A.L., Gumaа K.A., Mclean P. The distribution of hepatic metabolites and the control of the pathways of carbohydrate metabolism in animals of different dietary and hormonal status // Arch. Biochem. and Biophys. – 1971. – Vol.143, №2. – P. 617–663.
- Jassby A. Spirulina: model for microalgae as human food: Algae and Human Affairs / C.A.Lembi and J.R.Wealand (eds.). – Cambridge: Cambridge University Press, 1988. – P. 149–179.

- Manoj J.A., Weber H.A., Noll F.A. Clinical using of *Spirulina platensis* // France et Belg. – 2000. – №75. – P.825.
- Schwartz J., Shklar G. Growth inhibition and destruction in oral cancer cells by extracts of *Spirulina* / Proc. Am. Acad. Oral. Pathol. – 1986. – P.23.
- Subramanian G., Kaushik B.D., Venkateraman G.S. Cyanobacterial biotechnology // Proceedings of the International Symposium. – Oxford, 1996. – P. 18–21.
- Toshimitsu V.K. Application of *Spirulina* // Madras, India. – 2002. – №24. – P. 904–909.

**ВЛИЯНИЕ РАЗНЫХ ШТАММОВ СПИРУЛИНЫ НА СОДЕРЖАНИЕ ЛАКТАТА, МАЛАТА И ПИРУВАТА В ОРГАНАХ КРЫС ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ**  
**А.И.Станєв, А.В.Запорожченко, Л.М.Карпов, С.Г.Коломійчук, О.А.Кокошкіна**

Определяли содержание глюкозы в крови и лактата, малата, пирувата, соотношения лактат/пируват, малат/пируват, а также НАД/НАДН и НАДФ/НАДФН в органах крыс при сахарном диабете при предварительном применении разных штаммов спирулины. Установлено, что после инъекций аллоксана содержание лактата, малата и пирувата изменяется в исследуемых органах крыс в различной степени и направлениях, а соотношение НАД/НАДН и НАДФ/НАДФН, как правило, повышается. Применение изученных штаммов спирулины предотвращало появление отмеченных изменений, в том числе и значительного повышения уровня глюкозы в крови.

Ключевые слова: *сахарный диабет, лактат, малат, пируват, спирулина.*

**INFLUENCE OF DIFFERENT CULTURES OF SPIRULINA ON CONTENT OF LACTATE, MALATE AND PYRUVATE IN ORGANS OF RATS AT DIABETES MELLITUS**  
**A.I.Stanev, A.V.Zaporozhchenko, L.M.Karpov, S.G.Kolomiychuk, O.A.Kokoshkina**

The content of glucose in blood, lactate, malate, pyruvate, lactate/pyruvate, malate/pyruvate and NAD/NADH, NADP/NADPH ratios in organs of rats at diabetes mellitus and before use of different cultures of spirulina have been determined. It has been revealed that the content of lactate, malate and pyruvate in rat organs changes to different degree and ways at injection of alloxan, and the ratio of NAD/NADH and NADP/NADPH increases in cerebrum and heart only. Application of studied cultures of spirulina has prevented appearance of the noted changes, including significant increasing of glucose in blood.

Key words: *diabetes mellitus, lactate, malate, pyruvate, spirulina.*

---

**Представлено В.А.Розановим**  
**Рекомендовано до друку П.А.Каліманом**