

УДК. 612.821.6 + 612.825 + 612.8.015
DOI: 10.18384/2310-7189-2017-4-46-55

ОСОБЕННОСТИ ЭФФЕКТОВ ФЛУОКСЕТИНА В РЕГУЛЯЦИИ УСЛОВНОГО РЕФЛЕКСА ПАССИВНОГО ИЗБЕГАНИЯ У КРЫС С РАЗЛИЧНЫМ ФЕНОТИПОМ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ И РАЗНЫМ УРОВНЕМ БИОГЕННЫХ АМИНОВ

Исмаилова Х.Ю., Гашимова У.Ф., Мяджиди М.Б.

Институт физиологии им. А.И. Караева Национальной академии наук Азербайджана AZ1100, г. Баку, ул.Шариф-заде,78, Азербайджанская Республика

Аннотация. Изучалось влияние флуоксетина на процессы памяти, используя модель условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) у крыс-самцов линии Вистар с различным фенотипом нервной системы и различным соотношением активности моноаминергических (МА) систем мозга. Высокие показатели сохранения УРПИ на фоне введения психофармакологического препарата обнаружены у судорожно-толерантных крыс, выражающиеся в увеличении общего времени пребывания животных в безопасном отсеке камеры, повышенной поисковой активностью и низким уровнем вегетативного показателя, а также в увеличении числа крыс, сохранивших навык. У судорожно-чувствительных же крыс по сравнению с контролем отмечалось снижение указанных параметров. Предполагается, что индивидуальная чувствительность животного к действию психофармакологического препарата флуоксетина и направленность вызываемых им эффектов в мнестических процессах обусловлены различным исходным соотношением активности МА-систем различных структур мозга.

Ключевые слова: фенотип нервной системы, условный рефлекс пассивного избегания, флуоксетин, гипоталамус, фронтальная кора, серотонин, дофамин, норадреналин.

PECULIARITIES OF FLUOXETINE EFFECTS IN THE REGULATION OF THE CONDITIONED REFLEX OF PASSIVE AVOIDANCE IN RATS WITH A DIFFERENT PHENOTYPE OF THE NERVOUS SYSTEM AND DIFFERENT LEVELS OF BIOGENIC AMINES

Kh. Ismailova, U. Hashimova, M. Majidi

*A.I. Garayev Institute of Physiology NAS of Azerbaijan
78, Sharif-zade str., Baku, AZ 1100, Azerbaijan*

Abstract. The effect of fluoxetine on memory processes is studied by using the model of the conditioned reflex of passive avoidance (CRPA) in male Wistar rats with a different phenotype of the nervous system and a different ratio of the activity of monoaminergic (MA) systems of the brain. High rates of saving of CRPA against the background of administration of a psychopharmacological preparation are found in convulsively-tolerant rats, expressed in an increase in

the total time of residence of animals in a safe camera compartment, in an increase in a search activity and a low vegetative index, as well as in an increase in the number of rats with the skill kept. Unlike the control group, convulsive-sensitive rats show a decrease in these parameters. It is assumed that the individual animal's sensitivity to the action of psychopharmacological fluoxetine drug and the direction of effects caused by it in the mnemonic processes are due to the different initial ratio of activity of MA-systems of different brain structures..

Key words: convulsively-tolerant and convulsively-sensitive rats to the stress, conditioned reflex of passive avoidance, fluoxetine, hypothalamus, frontal cortex, serotonin, dopamine, noradrenaline.

В настоящее время возрастающую актуальность приобретает психофизиологическая проблема зависимости интегративных высших функций мозга от индивидуальных особенностей нервной системы. Результаты многолетних исследований показали, что характер индивидуальной реактивности центральной нервной системы (ЦНС), исследовательского и эмоционального поведения, процессов обучения и памяти, а также ряд патологических отклонений в поведении тесно взаимосвязаны с особенностями нейрохимической организацией мозга, в частности с характером баланса моноаминергических (МА) систем мозга [3].

В биохимических исследованиях, выполненных на животных, различающихся по их устойчивости к действию акустического стрессового сигнала, выявлены определенные различия в активности МА-систем. Основное различие заключается в том, что эмоционально чувствительные крысы исходно отличались высоким уровнем дофамина (ДА) и серотонина (5-НТ), а эмоционально-толерантные – повышенным уровнем содержания норадреналина (НА) и пониженным уровнем содержания 5-НТ. Учитывая то обстоятельство, что различие в реализации врожденных и приобретен-

ных форм поведения у животных с различной индивидуальной особенностью нервной системы коррелирует с различием врожденного соотношения содержания биогенных аминов, представляет интерес выяснить особенности поведения животных с различной реактивностью к стрессу при экспериментальном нарушении врожденного соотношения активности 5-НТ систем мозга.

Известно, что нарушения, отмечаемые в обмене серотонина, лежат в основе многих психических расстройств и состояний – патологической тревоги, нервной анорексии, булимии и др. Более того, дефицит серотонина приводит к нарушению синаптической передачи в нейронах ЦНС и формирует депрессивные состояния. В связи с этим многие используемые в лечебной практике психотропные препараты нацелены на повышение серотониновой нейротрансмиссии. Среди препаратов, вмешивающихся в интрасинаптический обмен серотонина, ведущая роль отводится селективным ингибиторам обратного захвата серотонина, таким, как флуоксетин [14]. Препарат связывается со специфическим белком – серотониновым транспортером, избирательно блокируя обратный захват серотонина в пресинаптические нервные окончания, что приводит к

увеличению концентрации нейротрансмиттера в синаптической щели и усилению его действия на постсинаптические рецепторы.

В литературе многие работы посвящены сравнительному исследованию эффектов однократного и хронического введения флуоксетина на поведение в разнообразных моделях крыс и мышей различных генетических линий [5; 7]. При этом показана вариативность психотропных препаратов в зависимости от генотипа животных, характера тестовых условий [10] и исходного психоэмоционального состояния особей [9]. На основании вышеизложенного задачей наших исследований явилось изучение фенотипических различий в поведении крыс внутри одной генетически детерминированной линии Вистар. Представляло интерес изучить, как сказывается присутствие избытка 5-НТ, создаваемого флуоксетином, на процессы памяти, используя модель условного рефлекса пассивного избегания (УРПИ) у крыс-самцов линии Вистар с различным фенотипом нервной системы и различным соотношением активности катехоламинергической (КА) и 5-НТ-систем мозга. Пассивное избегание является одной из основных методик при тестировании психотропной активности соединений и, более того, навык пассивного избегания особенно популярен при изучении закономерностей мнестических процессов [1-2].

Материалы и методы

Исследование проведено на крысах-самцах линии Вистар массой 180-220 г в хронических условиях. Предварительно крыс тестировали на устойчивость к воздействию стрессового акусти-

ческого раздражителя. С этой целью каждое животное подвергали воздействию звучания электрического звонка (90–120 дБ) в течение 2-х мин в звукоизолированной камере. Показателем чувствительности служила интенсивность проявления у крыс судорожного припадка. Различие в реагировании на акустический стресс раздражитель позволило разделить животных на две группы: судорожно-чувствительных (СЧ – подверженных к судорогам) и судорожно толерантных (СТ – без двигательного возбуждения) крыс.

Из общего числа (121) были отобраны 29 СТ и 27 СЧ к акустическому стрессу крыс. Обе группы животных были подразделены на экспериментальные и контрольные. Животным экспериментальной группы (СТ (n=15), СЧ (n=14) вводили флуоксетин (Pharme science, Montreal, Canada) в дозе 25 мг/кг в желудок через зонд за 1 час до опыта. Контрольные крысы (СТ (n=14), СЧ (n=13) получали соответствующий объем растворителя – дистиллированной воды. В течение двух дней перед основными экспериментами по 5 мин. ежедневно животных брали в руки, чтобы уравнивать их реакцию к этому раздражителю.

Выработку УРПИ проводили по общепринятой методике в светло-темной камере с отверстием. Крыс помещали в светлый отсек хвостом к отверстию и регистрировали латентный период перехода в темный отсек (безусловный норковый рефлекс). В день обучения при переходе в темный отсек животным через сетчатый металлический пол наносился по лапам электрический ток ударом 0,5мА в течение 2 с при закрытом отверстии. После ударов тока крыс вынимали из камеры. Через 2-е суток

оценивали воспроизведение УРПИ. Крысу вновь помещали в освещенный отсек камеры и отмечали латентное время ее перехода в темный отсек. Критерием воспроизведения реакции считали увеличение этого показателя по сравнению с его величиной до обучения. Максимальное время наблюдения за животными составляло 300 с.

Все экспериментальные процедуры проводились в соответствии с международными и отечественными правилами гуманного обращения с животными и утверждены соответствующим комитетом Института.

При обработке экспериментального материала учитывали общее время нахождения крыс в светлом отсеке, число крыс, сохранивших УРПИ, а также анализировали спектр поведенческих (хаотично-поисковые движения, вставание на задние лапы, груминг) и вегетативных (число болюсов дефекации) показателей, отмечаемых при тестировании УРПИ в указанный период эксперимента.

Для обработки результатов применяли непараметрический U-критерий Вилкоксона-Манн-Уитни, а также t-критерий Стьюдента. Математические расчеты производили с помощью пакета статистических программ «Statistika for Windows».

Результаты и обсуждение

Сравнительный анализ обучения животных с различной устойчивостью к стрессу выявил особенности сохранения у них УРПИ. Тестирование этой реакции на 2-е сутки после обучения показало достоверные различия в сохранении следов памяти у контрольных и экспериментальных животных обеих групп. Обнаружено,

что контрольные СТ крысы по сравнению с СЧ имели низкие показатели сохранения условнорефлекторной реакции (17,8% и 22,4% соответственно, $p < 0,05$). На фоне же введения флуоксетина низкие показатели сохранения условной реакции отмечались у СЧ крыс по сравнению с СТ (12,9 % и 53,2% соответственно, $p < 0,01$) (табл. 1). Количество заходов в темный отсек у СЧ крыс было выше по сравнению с СТ. Так, одна часть СЧ крыс по несколько раз заходила и выходила из затемненной камеры, но в конце концов оставалась в ней, другая же часть при помещении в освещенный отсек, развернувшись в сторону затемненной камеры, почти без задержки входила в нее и оставалась конца опытов, демонстрируя таким поведением нарушение сохранности сформированного навыка.

Таблица 1

Сохранение УРПИ (%) на фоне флуоксетина у крыс с различной предрасположенностью к судорожной активности

Группы	контроль	флуоксетин
СТ	17, 8 %	53, 2% *
СЧ	22, 4%	12, 9% **

Примечание: Достоверность различий данных между группами:

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$.

Общее время пребывания в «безопасном» отсеке на 2-е сутки после обучения составляло у контрольных СТ к стрессу крыс в среднем $189,2 \pm 0,6$ сек, что достоверно ниже ($p < 0,01$) общего времени пребывания в светлом отсеке у СЧ, составляющего в среднем $283,6 \pm 0,9$ сек. (рис. 1). Острое

же введение флуоксетина приводило к противоположным эффектам в процессе воспроизведения следов памяти у экспериментальных животных обеих групп. Высокие показатели сохранения навыка на 2-е сутки тестирования на фоне препарата обнаружены у СТ к стрессу крыс по сравнению с контрольными, выражающиеся в увеличении общего времени пребывания животных в светлом отсеке камеры – $230,5 \pm 0,7$ сек. У СЧ крыс же отмечалось достоверное снижение указанного параметра – $122,2 \pm 0,6$ сек ($p < 0,01$).

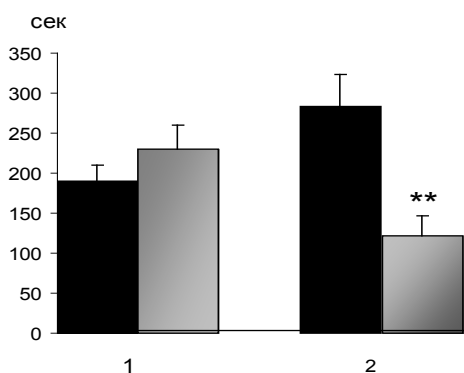


Рис. 1. Общее время пребывания в безопасном отсеке на 2-е сутки после обучения УРПИ на фоне флуоксетина у крыс с различной предрасположенностью к судорожной активности: 1 – судорожно толерантные крысы; 2 – судорожно чувствительные крысы (темным цветом – контроль, серым цветом – опыт).

Различия в способности к сохранению УРПИ у крыс обеих групп на фоне психотропного препарата еще нагляднее выступают при использовании в качестве показателя число животных, сохранивших навык (рис. 2). Видно, что число контрольных СЧ крыс, у которых отмечалась прочность сохранения условной реакции при тести-

ровании на 2-е сутки после обучения составляло 83%, а у СТ – 43%. При введении же флуоксетина прочность сохранения УРПИ у СЧ крыс составляла 40%, у СТ – 60%.

Результаты анализа спектра поведенческих и вегетативных показателей, сопровождающие условно-рефлекторные ответы при тестировании УРПИ на 2-е сутки тестирования на фоне флуоксетина показали различия в характере поведения в “безопасном” отсеке двух экспериментальных групп животных (рис. 3). Высокие показатели сохранения УРПИ на фоне введения психофармакологического препарата обнаружены у СТ крыс, выражающиеся в увеличении общего времени пребывания животных в безопасном отсеке камеры, повышенной поисковой активностью и низким уровнем вегетативного показателя, а также в увеличении числа крыс, сохранивших навык. У СЧ же крыс по сравнению с контролем отмечалось снижение указанных параметров.

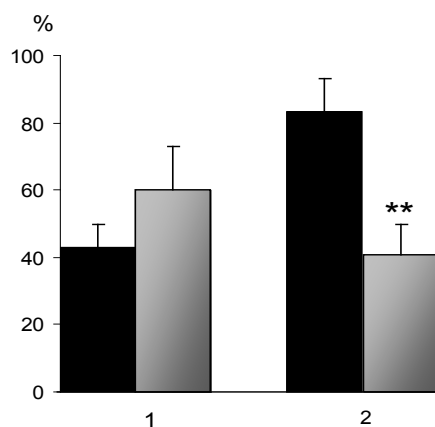


Рис. 2. Число крыс (%) с различной предрасположенностью к судорожной активности, сохранивших навык на 2-е сутки после обучения УРПИ на фоне флуоксетина (условные обозначения соответствуют рис. 1)

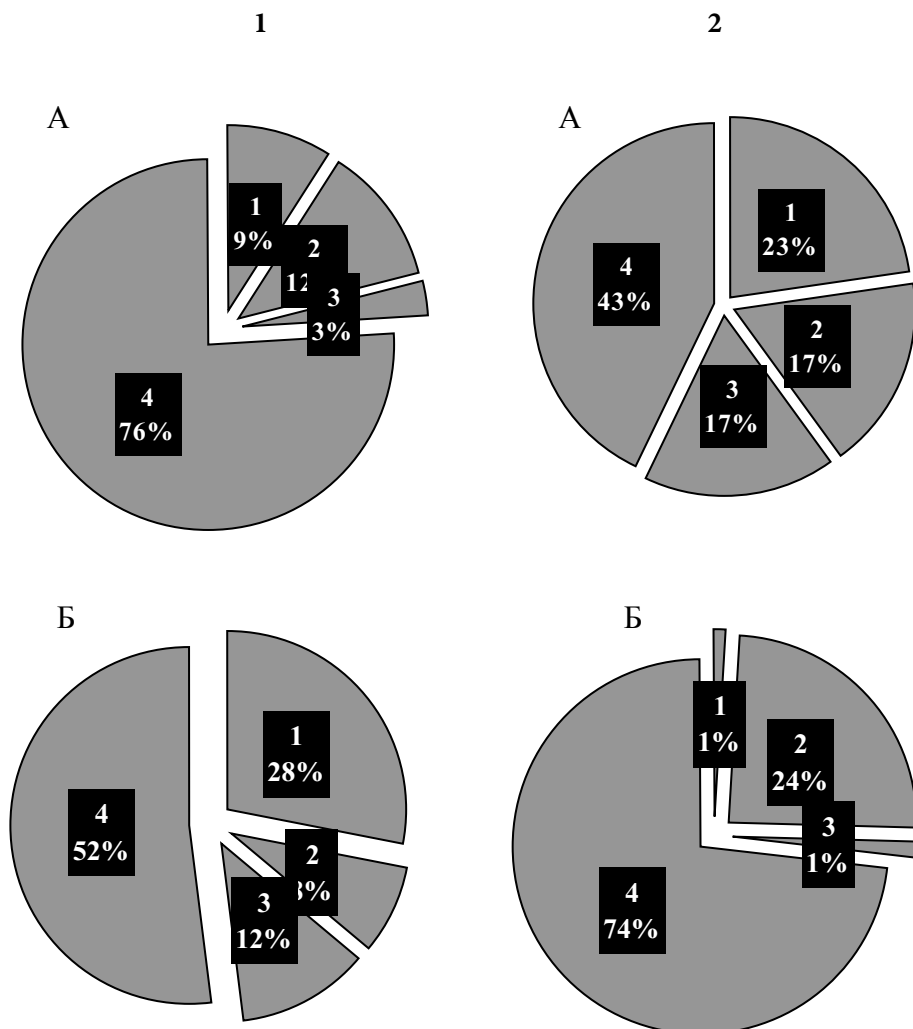


Рис. 3. Спектр поведенческих и вегетативных показателей, сопровождающих выполнение УРПИ на 2-е сутки после обучения на фоне флуоксетина у СТ (1) и СЧ (2) к акустическому стрессу крыс (А – контроль, Б – опыт; цифры на векторах круга указывают на степень выраженности (%) различных компонентов поведения: 1 – поисковая активность; 2 - груминг; 3 - вертикальные стойки; 4 - болюсы дефекации)

Таким образом, полученные результаты исследований показали индивидуальную чувствительность животных к действию флуоксетина в мнестических процессах.

Предполагается, что различия в процессах воспроизведения следовых

процессов под влиянием флуоксетина у животных разных фенотипов, по-видимому, обусловлены вмешательством препарата в обмен моноаминов, изменяющим врожденное соотношение активности НА-, ДА-, 5-НТ-ергических систем мозга. При

этом выраженность эффекта препарата зависит как от индивидуальных особенностей ЦНС, так и от отдела мозга. Так, однократное введение флуоксетина выявило особенности реагирования МА-ергических систем различных структур мозга на его воздействие [4]. В частности, у СЧ животных после введения препарата отмечалось достоверное снижение 5-НТ в гипоталамусе, сопровождающееся достоверным повышением НА, что приводило к угашению воспроизведения УРПИ.

Сказанное обосновывается данными о том, что лучшей способностью к сохранению УРПИ крыс линии Вистар с разными фенотипическими особенностями нервной системы обладают те из них, у которых баланс активности МА-ергических систем смещен в сторону преобладания 5-НТ-ергической системы мозга [8]. Более того, согласно мнению авторов [12], важным биохимическим фактором формирования тревожно-депрессивных расстройств и нарушения когнитивных функций является серотонин, считающийся наиболее значимым нейротрансмиттером на мозговом уровне.

У СТ же к стрессу крыс на фоне флуоксетина отмечалось значительное повышение 5-НТ во фронтальной коре, сопровождающееся снижением НА и достоверным снижением ДА, что приводило к облегчению воспроизве-

дения УРПИ. Полученные данные согласуются с мнением Р.И. Кругликова [6] об увеличении времени пребывания в «безопасном» отсеке при снижении дисульфирамом содержания НА в мозге. Кроме того, наши данные подтверждаются работами многих авторов [13], показавших увеличение 5-НТ во фронтальной коре после введения флуоксетина в диапазоне доз 3 до 154 мг/кг, и при этом повышенный уровень 5-НТ способен оказывать угнетающее влияние и на ДА-ергическую систему [11].

Таким образом, наблюдаемое в наших исследованиях быстрое угашение мнестических процессов под влиянием препарата у СЧ к стрессу крыс, возможно, связано с ослаблением у них генетически обусловленной активности 5-НТ-ергической системы гипоталамуса, в то время как лучшее сохранение следов памяти у СТ крыс коррелирует с усилением у них активности 5-НТ-ергической и снижением НА-ергической активности фронтальной коры мозга. Предполагается, что индивидуальная чувствительность животного к действию психофармакологического препарата флуоксетина и направленность вызываемых им эффектов в мнестических процессах обусловлены различным исходным соотношением активности МА-ергических систем различных структур мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронина Т.А., Островская Р.У. Экспериментальное изучение препаратов с ноотропным типом действия // Ведомости фармакологического комитета. 1998. № 2. С. 25-31.
2. Воронина Т.А., Середенин С.Б. Ноотропные препараты, достижения и новые проблемы // Экспериментальная и клиническая фармакология. 1998. Т. 56. № 4. С. 3-9.
3. Исмаилова Х.Ю., Агаев Т.М., Семенова Т.П. Индивидуальные особенности поведения (моноаминергические механизмы). Баку: Нурлан, 2007. 228 с.
4. Исмаилова Х.Ю., Мяджиди М.Б., Джалилова А.Л. Влияние флуоксетина на аминергические показатели тревожного состояния у крыс с различным фенотипом нервной системы // Известия НАН Азербайджана. 2006. Т. 71. № 2. С. 69-75.
5. Коваленко И.Л., Августиневич Д.Ф., Толстикова Т.Г. Эффекты однократного и хронического введения флуоксетина у тревожно-депрессивных самцов и самок мышей // Российский физиологический журнал. 2007. Т. 93. № 12. С. 1401-1412.
6. Кругликов Р.И. Нейрохимические основы обучения и памяти. М.: Наука, 1989. 160 с.
7. Саркисова К.Ю., Фоломкина А.А. Влияние селективного ингибитора обратного захвата серотонина флуоксетина на симптомы депрессивноподобного поведения у крыс линии WAG/Rij // Журнал высшей нервной деятельности. 2010. Т. 60. № 1. С. 98-108.
8. Семенова Т.П. Оптимизация процессов обучения и памяти. Пущино: ПНЦ РАН, 1992. 152 с.
9. Ben-Porath D.D., Taylor S.P. The effects of diazepam (Valium) and aggressive disposition on human aggression. An experimental investigation // Addict. Behav. 2002. Vol. 27. P. 167-177.
10. Griebel G., Perrault G., Sanger D.J. Differences in anxiety-related behaviours and in sensitivity to diazepam in inbred and outbred strains of mice // Psychopharm. 2000. Vol. 148. P. 164-170.
11. Fletcher P.J., Korth K.M., Chambers I.W. Selective destruction of brain serotonin neurons by 5,7-dihydroxytryptamine increases responding for a conditioned reward // Psychopharmacology. 1999. Vol. 147. № 3. P. 291-299.
12. Handley S.L., McBlune J.W. Serotonin mechanisms in animal models of Anxiety // Brasil J. Med. Biol. Res. 1993. Vol. 26. P. 1-13.
13. Hervas I., Vilario M.T., Romero L., Scorza C., Mengod G., Artigas F. Desensitization of 5-HT_{1A} autoreceptors by a low chronic fluoxetine dose. Effect of the concurrent administration of WAY-100635 // Neuropsychopharmacology. 2001. Vol. 24. № 1. P. 11-20.
14. Wong D.T., Perry K.W., Bymaster F.P. Case history the discovery of fluoxetine hydrochloride (Prozac) // Nat. Rev. Drug Discov. 2005. Vol. 4. P. 764-774.

REFERENCES

1. Voronina T.A., Ostrovskaya R.U. [Experimental study of preparations with nootropic action type]. *Vedomosti Farm. Komiteta* [Statements Farm. Committee], 1998, no. 2, pp. 25-31.
2. Voronina T.A., Seredenin S.B. [Nootropic drugs, achievements and new challenges]. *Ekspерimen. i klinicheskaya farmakol.* [Experimental and clinical pharmacology], 1998, vol. 56 (no. 4), pp. 3-9.
3. Ismailova Kh.Yu., Agaev T.M., Semenova T.P. [Individual behaviors (monoaminergic mechanisms)]. Baku, Nurlan Publ., 2007. 228 p.
4. Ismailova KH.YU., Myadzhide M.B., Dzhalilova A.L. [The effect of fluoxetine on energy indicators of anxiety in rats with various phenotype of the nervous system]. *Izvestiya NAN Azerbaidzhana*, 2006 [The proceedings of the Azerbaijan National Academy of Sciences. 2006], 2006, vol. 71 (no. 2), pp. 69-75.

5. Kovalenko I.L., Avgustinovich D.F., Tolstikova T.G. [Effects of single and chronic administration of fluoxetine from anxiety-depressive males and females mice]. *Rossiiskii fiziol. zhurnal* [Russian physiology journal], 2007, vol. 93 (no. 12), pp. 1401–1412.
6. Kruglikov R.I. [Neurochemical basis of learning and memory]. Moscow, Nauka Publ., 1989. 160 p.
7. Sarkisova K.Yu., Folomkina A.A. [The impact of selective fluoxetine serotonin reuptake inhibitor on symptoms of depression-like behavior in rats line of WAG/Rij]. *Zhurnal vysshei nervnoi deyatel'nosti* [Journal of higher nervous activity], 2010, vol. 60 (no. 1), pp. 98–108.
8. Semenova T.P. [Optimization of processes of learning and memory]. Puschino, PNTS RAN Publ., 1992. 152 p.
9. Ben-Porath D.D., Taylor S.P. [The effects of diazepam (Valium) and aggressive disposition on human aggression. An experimental investigation]. *Addict. Behav.*, 2002, vol. 27, pp. 167–177.
10. Griebel G., Perrault G., Sanger D.J. [Differences in anxiety-related behaviours and in sensitivity to diazepam in inbred and outbred strains of mice]. *Psychopharm.*, 2000, vol. 148, pp. 164–170.
11. Fletcher P.J., Korth K.M., Chambers I.W. [Selective destruction of brain serotonin neurons by 5,7-dihydroxytryptamine increases responding for a conditioned reward]. *Psychopharmacology*, 1999, vol. 147, no. 3, pp. 291–299.
12. Handley S.L., McBlune J.W. [Serotonin mechanisms in animal models of Anxiety]. *Brasil J. Med. Biol. Res.*, 1993, vol. 26, pp. 1–13.
13. Hervas I., Vilario M.T., Romero L., Scorza C., Mengod G., Artigas F. [Desensitization of 5-HT 1A autoreceptors by a low chronic fluoxetine dose. Effect of the concurrent administration of WAY-100635]. *Neuropsychopharmacology*, 2001, vol. 24, no. 1, pp. 11–20.
14. Wong D.T., Perry K.W., Bymaster F.P. [Case history: the discovery of fluoxetine hydrochloride (Prozac)]. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 2005, vol. 4, pp. 764–774.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Исмаилова Хадиджа Юсиф кызы – доктор биологических наук, главный научный сотрудник Института физиологии им. А.И. Караева НАН Азербайджана;
e-mail: ismailovakh@gmail.com

Гашимова Улдуз Фаизи кызы – доктор биологических наук, старший научный сотрудник, директор Института физиологии им. А.И. Караева НАН Азербайджана;
e-mail: ulduz.hashimova@science.az

Мяджиди Мохаммадреза – диссертант Института физиологии им. А.И. Караева НАН Азербайджана;
e-mail: sorena30@gmail.com

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Ismailova Khadidja – Doctor of Biological Sciences, Head Researcher of the A.I. Garayev Institute of Physiology, Azerbaijan National Academy of Sciences;
e-mail: ismailovakh@gmail.com

Hashimova Ulduz – Doctor of Biological Sciences, Director of the A.I. Garaev Institute of Physiology, Azerbaijan National Academy of Sciences;
e-mail: ulduz.hashimova@science.az

Mohammadreza Majidi – PhD applicant at the A.I. Garaev Institute of Physiology, Azerbaijan National Academy of Sciences;
e-mail: sorena30@gmail.com

ПРАВИЛЬНАЯ ССЫЛКА НА СТАТЬЮ

Исмайлова Х.Ю., Гашимова У.Ф., Мяджиди М.Б. Особенности эффектов флуоксетина в регуляции условного рефлекса пассивного избегания у крыс с различным фенотипом нервной системы и разным уровнем биогенных аминов // Вестник Московского государственного областного университета. Серия: Естественные науки. 2017. № 4. С. 46–55. DOI: 10.18384/2310-7189-2017-4-46-55

FOR CITATION

Kh. Ismailova, U. Hashimova, M. Majidi. Peculiarities of Fluoxetine Effects in the Regulation of the Conditioned Reflex of Passive Avoidance in Rats with a Different Phenotype of the Nervous System and Different Levels of Biogenic Amines. In: *Bulletin of Moscow Region State University. Series: Natural sciences*, 2017, no. 4, pp. 46–55.
DOI: 10.18384/2310-7189-2017-4-46-55