

МЕДИКО-БИОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ СПОРТА

ОКИСЛИТЕЛЬНЫЙ СТРЕСС ПРИ ЗАНЯТИЯХ ФИЗИЧЕСКОЙ КУЛЬТУРОЙ: МЕТОДЫ ДИАГНОСТИКИ И КОРРЕКЦИИ АНТИОКСИДАНТНОГО СТАТУСА

Л.А. КАЛИНКИН,
ФГБУ ФНЦ ВНИИФК;
Е.А. СТАЦЕНКО,

Белорусская медицинская академия последипломного образования, г. Минск;

А.Г. ПОНОМАРЕВА,

Научно-исследовательский медико-стоматологический институт, г. Москва;

В.Н. МОРОЗОВ,

ФГБУ ФНЦ ВНИИФК;

Л.В. КУТНЯХОВА,

Минский государственный торговый колледж, г. Минск;

М.В. КРИВОЩАПОВ,

ГКУ «ЦСТуСК Москомспорта», г. Москва;

Д.В. РУММО,

6-я городская клиническая больница, г. Минск;

З.М. КОСТЮК,

Стоматологическая поликлиника № 23, г. Москва

Аннотация

Актуальность исследований антиоксидантного статуса человека в восстановительной и спортивной медицине обусловлена его значением в защите организма от окислительного стресса (ОС), развивающегося при предъявлении физической нагрузки. В статье дана характеристика физических нагрузок, вызывающих ОС, оценивается влияние предварительной адаптации к физическим нагрузкам на значение маркеров ОС и гендерные отличия. Приведены результаты исследований, показывающие эффективность применения физических и фармакологических методов коррекции антиоксидантного статуса спортсменов, освещена значимость своевременной регидратации и нутриентной защиты от ОС.

Ключевые слова: физкультура, окислительный стресс, антиоксиданты.

Abstract

The studying of man's antioxidant system in reparative (rehabilitation) and sport medicine is actual because of its huge role in the protection of organism from oxidative stress (OS), derived from physical activity. The characteristic of physical loads, that cause oxidative stress, has been given in the article. It has been evaluated the influence of previous adaptation to physical activity and gender on the markers of OS. It has been described the results of researches, that evaluates the efficiency of physical and pharmacological methods of sportsman antioxidant status correction, observed the importance of prompt rehydration and nutritional supply in protection from OS.

Key words: physical activity, oxidative stress, antioxidants.

Введение

Окислительный стресс (ОС) – состояние физиологической системы, характеризующееся повышенным содержанием реактивных форм кислорода, которое может вызывать нарушение на молекулярном уровне

жизненно важных структур и функций. Окислительные повреждения, включая перекисное окисление липидов (ПОЛ) и повреждение белка и ДНК, развиваются, когда ОС, вызванный активными формами кислорода, превышает антиоксидантные способности организма [1–16].



Назначение антиоксидантов оказывает положительное воздействие на субъектов с изначально низкой общей антиоксидантной активностью [34]. Инъекция кофеина в дозировке 5 мг/кг может усиливать ОС, в то время как назначение препарата не дает очевидных метаболических преимуществ [30].

Влияние интенсивных физических нагрузок на окислительный стресс

Длительные и сверхинтенсивные физические упражнения способны индуцировать ОС. Margonis K. с соавт. (2007) изучал возможность применения маркеров ОС для ранней диагностики перетренированности, которая вызывала устойчивый лейкоцитоз и повышение изопростадинов в моче, ТБК-активных субстанций (ТБКАС) (56%), белковых карбониллов (73%), каталазы (96%), глутатионпероксидазы (ГП) и окисленного глутатиона (GSSG) (25%) и приводила к снижению восстановленного глутатиона (GSH) (31%), соотношения GSH/GSSG (56%) и общей антиоксидантной активности [27]. В ходе изучения динамики маркеров ОС непосредственно в процессе выполнения скоростно-силового упражнения Hamdi Pere с соавт. (2009) было установлено достоверное снижение активности супероксиддисмутазы (СОД) после бега на 800 м, активности каталазы и содержания продуктов ПОЛ – после бега на 1500 м [32].

Вопреки гипотезе о том, что физические упражнения связаны с выраженным ОС, который снижает биодоступность NO, U. Dreißigacker с соавт. (2010) доказали: стимуляция ОС не является следствием образования NO из L-аргинина. Ими же было показано благоприятное влияние NO на переносимость высокоинтенсивной нагрузки [24].

Продолжительные тренировки на выносливость также способны негативно влиять на антиоксидантный статус спортсмена. Усиленные аэробные нагрузки связаны с ОС и повреждением тканей [25]. Истощающие упражнения у тренированных юношей сразу после их выполнения повышали ПОЛ, общий антиоксидантный статус и активность каталазы, отмечался лейкоцитоз, снижение доли активных субпопуляций лимфоцитов (CD4+ и CD8+), CD69, снижение лимфоцитарного митогенного ответа на конканавалин А и фитогемагглютинин. В период срочного восстановления (30 мин после тренировки) определялись сниженное содержание Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, NK), повышенный общий антиоксидантный статус и общий глутатион плазмы [39]. L. Sun с соавт. (2010) указывают, что упражнения на выносливость вызывают усталость по причине митохондриальной дисфункции и ОС. Упражнения на выносливость вызывают увеличение активности комплексов I, IV, V и повышение содержания GSH в митохондриях печени при неизменном содержании малонового диальдегида (МДА). Упражнения также вызывали повышение маркеров окислительного и митохондриального стресса в печени. ОС может оказывать двойкий эффект: негативный, вызывая повреждение его структур, либо положительный, активируя защитные системы [37].

К подобным выводам приходят Wagner K.-H. с соавт. (2010). В противоположность большинству опубликован-

ных данных о негативном воздействии сверхдлительных спортивных состязаний исследование данных авторов показывает, что, несмотря на временное повышение маркеров, никакого длительного окислительного стресса либо повреждения ДНК не отмечается у тренированных спортсменов триатлона благодаря предварительному назначению антиоксидантов и общих защитных изменений в антиоксидантной системе [40]. По сведениям из других источников (McAnulty S.R. с соавт., 2005), у спортсменов триатлона в результате выступлений отмечается значительное повышение маркеров ОС. Нарушение структуры ДНК является лишь самой глубокой стадией повреждения клетки и, на счастье, происходит отнюдь не при любом эпизоде ОС, что не делает это состояние безопасным и безвредным [28].

Окислительный стресс при спортивных нагрузках может являться дополнительным патогенетическим механизмом развития иммунодефицитов, проявляющихся снижением местного иммунитета слизистых, развитием простудных, стоматологических заболеваний. Так, по нашим данным, спортсмены отличаются большей частотой выявления пародонтопатогенной флоры и вызываемой ими патологии слизистой полости рта, пародонта и зубов (А.Г. Пономарева и З.М. Костюк с соавт., 2013).

Спортивная квалификация как фактор, определяющий состояние антиоксидантного статуса в процессе физической активности

В собственных исследованиях показано, что на начальных этапах роста спортивного мастерства даже умеренное повышение физнагрузки в рамках проведения спортивных сборов в летнем оздоровительном лагере приводит к развитию ОС [21]. Положительное влияние на антиоксидантный статус возрастания физической активности у малоподвижных лиц отмечает D. Leelarungayub (2011) [26].

Гендерные отличия

Исследователи из Турции (Hamdi Pere с соавт., 2009) задались целью определить отличия между полами в содержании продуктов ПОЛ, активности СОД, каталазы, ГП и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) при упражнениях одинаковой интенсивности. Достоверные гендерные отличия были установлены в содержании продуктов ПОЛ, активности СОД, каталазы перед бегом на 800, 1500 и 3000 м. Однако никаких достоверных отличий у юношей и девушек после преодоления дистанций не было [32].

Методы оценки показателей ОС у спортсменов

Изучение воздействия ОС может быть направлено на исследование негативных явлений, развивающихся при гипоксии нагрузки и в последующие периоды восстановления. При обследовании спортсменов национальной команды по гребле академической в подготовительном периоде нами установлено существенное снижение проницаемости эритроцитарных мембран [18–20].

Вся система антиоксидантной защиты может быть подразделена на 2 звена: ферментативные, или эндоген-



ные, и неферментативные. Истощение любой из систем повышает уязвимость к активным соединениям кислорода. Возможно исследование активности отдельных ферментов или селективное определение веществ. Однако оценка антиоксидантного состояния требует определения эффективности защиты биологической системы. В наших исследованиях показана информативность суммарной антиоксидантной активности, определяемой методом фотохемилюминесценции, для оценки антиоксидантного статуса в процессе занятий спортом [18].

Veskoukis A.S. с соавт. (2009) установили: комбинация измеренных в крови маркеров (карбонильные группы, GSH, каталаза) хорошо отражает редокс-статус скелетной мускулатуры, сердца и печени [38].

Воздействие физических факторов (оксигенотерапии) на антиоксидантный статус спортсмена

Для оценки антиоксидантной активности острой гиперурикемии ОС моделировался путем назначения добровольцам ингаляции 100%-ным кислородом на протяжении 60 мин в нормобарических условиях (Vukovic J. с соавт., 2009). Достоверное увеличение пульсового индекса аугментации, ТБКАС плазмы и ПОЛ развивалось в течение 30 мин гипероксии на фоне приема воды и было предотвращено в группах, которые принимали красное вино, глицерол и этанол или фруктозу [40].

Нутриентная защита от ОС

Учитывая сниженную биодоступность синтетических витаминов и взаимный потенцирующий эффект у комплекса естественных антиоксидантов, некоторые исследователи идут по пути поиска способов нутриентной защиты от ОС [7, 16–17].

Интерес представляют растительные компоненты пищевых продуктов, богатые полифенолами. Это позволяет рассматривать их употребление как профилактику болезней, обусловленных ОС. J.M. Morillas-Ruiz с соавт. (2006) исследовали воздействие полифенольных компонентов как единственных антиоксидантов в составе спортивного напитка на маркеры ОС у велосипедистов. Потребление напитка за время тренировки соответствовало поступлению 2,3 г полифенолов и предоставляло эффективную защиту против ОС, индуцированного физнагрузками [29].

Данные V. Simões с соавт. (2008) наглядно показывают, что назначение богатого полифенолами зеленого чая на протяжении недели (2 г листьев настаивались на 200 мл воды и принимались 3 раза в день) может предоставлять защиту против ОС в процессе выполнения физических упражнений [35]. J. Cholewa с соавт. (2008) ставили перед собой цель установить эффект назначения витамина С (240 мг/сутки курсом в 21 день) на антиоксидантный статус баскетболистов на фоне пиковых физических нагрузок. Ими не было отмечено никакого эффекта, однако вывод неубедителен: исследование проводилось с назначением низких суточных доз (ниже терапевтической) [23].

Противоположные выводы следуют из работы J. Steinberg с соавт. (2002). В ней применялась простая,

но оригинальная модель ОС, на фоне которой аскорбиновая кислота не модифицировала достоверно выработку молочной кислоты, однако трехдневное лечение достоверно снижало выход калия и постнагрузочные изменения ТБКАС, восстановленной аскорбиновой кислоты плазмы и GSH [36].

Aguiló A. с соавт. (2005) продемонстрировали развитие ОС во время нагрузок на истощение: преодоление горной велотрассы (171 км) за 270±12 мин. Велогонка в условиях горной местности индуцировала ОС, показана эффективность использования α -токоферола с целью защиты [22].

Плацебоконтролируемое исследование McAnulty S. R. с соавт. (2005) показало: продолжительное применение высоких доз α -токоферола триатлетами (800 МЕ/день на протяжении 2 месяцев) не влияет на плазматическую концентрацию гомоцистеина и маркеров ОС [28].

Оценка эффективности комбинации антиоксидантов

J.M. Pfeiffer с соавт. (1999) ставили цель определить возрастание активности ОС во время физической работы на умеренных высотах. Результаты исследования группы морских пехотинцев подтверждают, что работа на умеренных высотах сопровождается возрастанием активности ОС даже при повышенном приеме пищевых и дополнительных (лекарственных) антиоксидантов [33].

Эффект коррекции более широким перечнем фармакологически активных веществ оценен в исследовании M.C. Schmidt с соавт. (2002). Они изучали эффективность применения антиоксидантной микстуры, содержащей витамины Е и С, β -каротин, селен, α -липовую кислоту, N-ацетил-1-цистеин, катехин, лютеин и ликопен для снижения ОС у моряков, проходивших тренировку на местности с холодной водой на умеренной высоте над уровнем моря. Обе группы показали повышенные уровни маркеров ОС после 24-дневной подготовки без достоверных отличий между фармподдержкой и плацебо.

Своевременная регидратация как средство борьбы с ОС

Все реакции в организме происходят в жидкой среде, где вода является естественным растворителем. Pi-Young Paik с соавт. (2009) показали, что для поддержания полноценного функционирования системы антиоксидантной защиты эффективна борьба с обезвоживанием [31].

Заключение и выводы

Нами в ходе многолетних наблюдений за подготовкой высококвалифицированных спортсменов отмечено повышение содержания продуктов ПОЛ по мере перехода от базового периода подготовки к специально-подготовительному и соревновательному и соответственно возрастание доли нагрузок скоростно-силовой направленности. Исследование антиоксидантного статуса спортсменов и поиск эффективных мер их защиты от окислительного стресса в условиях тренировочного процесса представляет собой перспективное направление профилактики широкого спектра профессиональной спортивной патологии.



Литература

1. Гаркави Л.Х., Квакина Е.Б., Уколова М.А. Адаптационные реакции и резистентность организма. – Ростов на/Д.: Изд-во Ростовского ун-та, 1990. – 224 с.
2. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике: в 2 т. – Минск: Беларусь, 2000.
3. Меерсон Ф.З., Пшеничкова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. – М.: Медицина, 1988. – 256 с.
4. Суздальницкий Р.С. Избранные лекции по спортивной медицине: учеб. издание. – М.: Натюрморт, 2003. – С. 119–133.
5. Бобков Ю.Г., Виноградов В.М., Катков В.Ф. Фармакологическая коррекция утомления. – М.: Медицина, 1984. – 207 с.
6. Буреш Л., Бурешова О., Хьюстон Дж. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. – М.: Мир, 1991. – 399 с.
7. Борисова О.О. Питание спортсменов. – М.: Советский спорт, 2007. – 132 с.
8. Давыдов В.В., Полосова Р.Г., Молоковский Д.С. Роль гипофизарно-адренкортикальной системы в механизмах адаптогенного действия новых фитоадаптогенов // Физиология гипофизарно-адренкортикальной системы: тез. докл. междунар. симпоз. – Л., 1990. – С. 122–123.
9. Клиническая интерпретация лабораторных исследований / под ред. А.Б. Белевитина, С.Г. Щербак. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2006. – 384 с.
10. Коган О.С. Недопинговые средства восстановления в спорте высших достижений // Теория и практика физической культуры. – 2005. – № 1. – С. 55–57.
11. Макарова Г.А. Спортивная медицина. – М.: Советский спорт, 2006. – 480 с.
12. Меерсон Ф.З. [и др.] Влияние антиоксиданта на резистентность нетренированного организма к максимальной физической нагрузке // Бюл. эксперим. биол. – 1982. – № 7. – С. 17–19.
13. Меерсон Ф.З. [и др.] Влияние антиоксиданта на выносливость тренированных и нетренированных к физической нагрузке людей // Теория и практика физической культуры. – 1983. – № 8. – С. 14.
14. Першин Б.Б. Стресс, вторичные иммунодефициты и заболеваемость. – М., 1994. – 190 с.
15. Питание спортсменов / под ред. Кристин А. Розенблюм. – Киев: Олимпийская литература, 2006. – 536 с.
16. Спортивная фармакология и диетология / под ред. С.А. Олейника, Л.М. Гуниной. – М.; СПб.; Киев: Диалектика, 2008. – 249 с.
17. Стаценко Е.А. [и др.] Лабораторные методы оценки состояния антиоксидантной системы организма в процессе занятий спортом // Медицинский журнал. – 2008. – № 2. – С. 73–75.
18. Стаценко Е.А. Показатели перекисного окисления липидов и маркеры эндогенной интоксикации в контроле физических нагрузок при тренировках гребцов // Вестник курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2011. – № 3. – С. 41–44.
19. Стаценко Е.А. Эндогенная интоксикация как проявление дезадаптации у высококвалифицированных спортсменов // Физиотерапия, бальнеология, реабилитация. – 2011. – № 6. – С. 43–46.
20. Стаценко Е.А. Сравнение витаминно-минеральных комплексов для фармакологической поддержки антиоксидантного статуса юных спортсменов // Медицинский журнал. – 2007. – № 4. – С. 109–111.
21. Aguiló A. [and others]. Antioxidant response to oxidative stress induced by exhaustive exercise // Physiology & Behavior. – 2005, January. – Vol. 84. – P. 1–7.
22. Cholewa J. [and others]. The influence of vitamin C on blood oxidative stress parameters in basketball players in response to maximal exercise // Science & Sports. – 2008, June-August. – Vol. 23. – P. 176–182.
23. Dreißigacker U. [and others]. Positive correlation between plasma nitrite and performance during high-intensive exercise but not oxidative stress in healthy men // Nitric Oxide. – 2010, September. – Vol. 23. – P. 128–135.
24. Ji L. Oxidative stress during exercise: Implication of antioxidant nutrients // Free Radical Biology and Medicine. – 1995, June. – Vol. 18. – P. 1079–1086.
25. Leelarungrayub D. [and others]. Six weeks of aerobic dance exercise improves blood oxidative stress status and increases interleukin-2 in previously sedentary women // Journal of Bodywork and Movement Therapies. – 2011, July. – Vol. 15. – P. 355–362.
26. Margonis K. [and others]. Oxidative stress biomarkers responses to physical overtraining: Implications for diagnosis // Free Radical Biology and Medicine. – 2007, September. – Vol. 43. – P. 901–910.
27. McAnulty S.R. [and others]. Effect of alpha-tocopherol supplementation on plasma homocysteine and oxidative stress in highly trained athletes before and after exhaustive exercise // The Journal of Nutritional Biochemistry. – 2005. – № 9. – Vol. 16. – P. 530–537.
28. Morillas-Ruiz J.M. [and others]. Effects of polyphenolic antioxidants on exercise-induced oxidative stress // Clinical Nutrition. – 2006, June. – Vol. 25. – P. 444–453.
29. Olcina G.J. Caffeine ingestion effects on oxidative stress in a steady-state test at 75% $\dot{V}O_{2max}$ // Science & Sports. – 2008, April. – Vol. 23. – P. 87–90.
30. Paik I.-Y. [and others]. Fluid replacement following dehydration reduces oxidative stress during recovery // Biochemical and Biophysical Research Communications. – 2009, May. – Vol. 383. – P. 103–107.
31. Pepe H. [and others]. Comparison of oxidative stress and antioxidant capacity before and after running exercises in both sexes // Gender Medicine. – 2009, December. – Vol. 6. – P. 587–595.
32. Pfeiffer J.M. [and others]. Effect of antioxidant supplementation on urine and blood markers of oxidative stress during extended moderate-altitude training // Wilderness & Environmental Medicine. – 1999, June. – Vol. 10 – P. 66–74.
33. Schmidt M.C. [and others] Oxidative Stress in Humans Training in a Cold, Moderate Altitude Environment and Their Response to a Phytochemical Antioxidant Supplement // Wilderness & Environmental Medicine. – 2002, June. – Vol. 13 – P. 94–105.



34. *Simões V.* Consumption of green tea favorably affects oxidative stress markers in weight-trained men // *Nutrition*. – 2008, May. – Vol. 24. – P. 433–442.

35. *Steinberg J.* [and others]. The post-exercise oxidative stress is depressed by acetylsalicylic acid // *Respiratory Physiology & Neurobiology*. – 2002, April. – Vol. 130. – P. 189–199.

36. *Sun L.* [and others]. Endurance exercise causes mitochondrial and oxidative stress in rat liver: effects of a combination of mitochondrial targeting nutrients // *Life Sciences*. – 2010, January. – Vol. 86. – P. 39–44.

37. *Veskoukis A.S.* [and others]. Blood reflects tissue oxidative stress depending on biomarker and tissue studied // *Free Radical Biology and Medicine*. – 2009, November. – Vol. 47. – P. 1371–1374.

38. *Vider J.* Acute immune response in respect to exercise-induced oxidative stress // *Pathophysiology*. – 2001, March. – Vol. 7. – P. 263–270.

39. *Vukovic J.* [and others]. Acute, food-induced moderate elevation of plasma uric acid protects against hyperoxia-induced oxidative stress and increase in arterial stiffness in healthy humans // *Atherosclerosis*. – 2009, November. – Vol. 207. – P. 255–260.

40. *Wagner K.-H.* [and others]. Well-trained, healthy triathletes experience no adverse health risks regarding oxidative stress and DNA damage by participating in an ultra-endurance event // *Toxicology*. – 2010, December. – Vol. 278. – P. 211–216.

References

1. *Garkavi L.H., Kvakina E.B., Ukolova M.A.* Adaptation reactions and resistance of an organism. – Rostov on / Д.: Publishing house of the Rostov university, 1990. – 224 p.

2. *Kamyshnikov V.S.* Reference book on clinico-biochemical laboratory diagnostics: in 2 v. – Minsk : Belarus, 2000.

3. *Meerson F.Z., Pshennikova M.G.* Adaptation to stressor situations and physical activities. – M.: Medicine, 1988. – 256 p.

4. *Suzdalnitsky R.S.* Chosen lectures on sports medicine: studies edition. – M.: Natyurmort, 2003. – P. 119–133.

5. *Bobkov Yu.G., Vinogradov V.M., Katkov V.F.* Pharmacological correction of exhaustion. – M.: Medicine, 1984. – 207 p.

6. *Buresh L., Bureshova O., Huston Dzh.* Techniques and the main experiments on brain and behavior studying. – M.: Mir, 1991. – 399 p.

7. *Borisova O.O.* Athletic nutrition. – M.: Soviet sports, 2007. – 132 p.

8. *Davydov V.V., Polosova R.G., Molokovsky D.S.* Role of hypophysial adrenocortical system in mechanisms of adaptogen action of new phytoadaptogens // *Fiziologiya gipofizarno-adrenokortikalnoi sistemy: thes. of intern. symposium*. – L., 1990. – P. 122–123.

9. Clinical interpretation of laboratory researches / under the editorship of A.B. Belevitin, S.G. Shcherbak. – SPb. : ELBI-SPb, 2006. – 384 p.

10. *Kogan O.S.* Non-doping means of rehabilitation in an elite sport // *Teoriya i praktika fizicheskoy kultury*. – 2005. – № 1. – P. 55–57.

11. *Makarova G.A.* Sports medicine. – M.: Soviet sports, 2006. – 480 p.

12. *Meerson F.Z.* [etc.]. Influence of an antioxydant on resistance of an unexercised organism to the maximum physical activity // *Bul. eksperimentalnoj biologii*. – 1982. – № 7. – P. 17–19.

13. *Meerson F.Z.* [etc.]. Influence of an antioxidant on endurance trained and unexercised to physical load in people // *Teoriya i praktika fizicheskoy kultury*. – 1983. – № 8. – P. 14.

14. *Pershin B.B.* Stress, secondary immunodeficiencies and incidence. – M., 1994. – 190 p.

15. Nutrition of athletes / under edition of Christine A. Rozenblyum. – Kiev: Olympic literature, 2006. – 536 p.

16. Sports pharmacology and dietology / under the editorship of S.A. Oleynik, L.M. Gunina. – M.; SPb.; Kiev: Dialectics, 2008. – 249 p.

17. *Statsenko E.A.* [etc.]. Laboratory methods of an assessment of a condition of antioxidant system of an organism in the course of sports activities // *Medical magazine*. – 2008. – № 2. – P. 73–75.

18. *Statsenko E.A.* Indicators of peroxide oxidation of lipids and markers of endogenous intoxication in control of physical activities when trainings oarsmen // *Vestnik balneologii, fizicheskoy terapii i medizinskoi fizicheskoy kultury* – 2011. – № 3. – P. 41–44.

19. *Statsenko E.A.* Endogenous intoxication as disadaptation manifestation at highly skilled athletes // *Fizioterapiya, balneologiya, reabilitaciya*. – 2011. – № 6. – P. 43–46.

20. *Statsenko E.A.* Comparison of vitamin and mineral complexes for pharmacological support of the antioxidant status of young athletes // *Medizinskij zhurnal*. – 2007. – № 4. – P. 109–111.

