

СРАВНИТЕЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОГО ВЛИЯНИЯ ПЕПТИДНОГО КОМПЛЕКСА СЕРДЦА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ МИОКАРДА

ВГУЗ Украины «Украинская медицинская стоматологическая академия» (г. Полтава)

Данная работа является фрагментом НИР «Вивчення локалізації та механізмів секреції регуляторних пептидних комплексів нирок за фізіологічних умов та під час типових патологічних процесів», № гос. регистрации 0109U002187.

Вступление. Одной из актуальных проблем современной медицины остается коррекция нарушений функций сердечной мышцы. Стресс, ишемия и другие факторы вызывают биохимические изменения в тканях миокарда, характеризующиеся, в первую очередь, активацией свободнорадикальных процессов, что приводит к угнетению антиоксидантной системы, изменению микроциркуляции и гемостаза. Сочетание этих факторов играет главную роль в возникновении основных заболеваний сердца [3, 7, 11, 13]. Попытки многих исследователей применять при лечении миокарда вещества разной направленности логичны, но не всегда эффективны, так как каждый из них действует на отдельное звено патогенетической цепочки, лежащей в основе развития этих заболеваний [10, 14].

Одной из перспективных групп, играющих важную роль в межклеточной регуляции, являются пептиды, выделенные из разных органов и тканей и получившие название «цитомедины» (ЦМ). Они являются компонентами основных регуляторных систем – нервной, эндокринной и иммунной да к тому же обеспечивают их взаимодействие [1, 8, 9, 15]. Разнообразие пептидов и их биологические эффекты обеспечивают стабильность функционирования организма, дают основания считать пептидэргическую регуляцию ведущим звеном гомеостаза и жизнеобеспечения [15, 16]. Тканевые пептиды обладают регуляторным влиянием на функциональное состояние органа из которого они получены и влияют на состояние реакций гемостаза, иммуногенеза, свободнорадикального окисления липидов и регенерации не только в самом органе, но и на уровне целостного организма [8, 16]. К важнейшим свойствам цитомединов относится их способность ингибировать процессы перекисного окисления липидов [9]. Так, полипептидный комплекс, полученный из сердца и названный кордиалином, влияет на все перечисленные составные патологий сердечной мышцы, на их взаимоотношения. Установлено,

что пептидный препарат из сердца практически не влияет на гемостаз здоровых доноров, тогда как в крови больных ИБС он снижает повышенную агрегационную активность тромбоцитов, уменьшает количество адгезирующих кровяных пластинок, тормозит образование протромбиназы по внешнему и внутреннему путям и стимулирует фибринолитическую активность крови. Пептидный препарат из сердца обладает иммуномодулирующим действием. В опытах *in vitro* он не оказывает влияния на иммуннокомпетентные клетки здоровых доноров, но при иммунизации животных стимулирует антителообразование. У больных ИБС кордиалин уменьшает экспрессию рецепторов Т-хелперов и В-лимфоцитов и повышает её для Т-супрессоров. Кордиалин стимулирует кислородзависимые и кислород-независимые процессы в нейтрофилах периферической крови, повышает их фагоцитарную активность. Кордиалин оказывает дозозависимое действие на систему комплемента: в дозе до 20 мкг/мл стимулирует активацию классического пути комплемента, более высокие концентрации препарата оказывают выраженный ингибирующий эффект. В сыворотке больных ИБС кордиалин однонаправленно ингибирует активацию комплемента [3].

Выделена фракция кордиалина, обладающая комплементарной, иммуномодулирующей и коагулогической активностью [3].

Целью нашего исследования стало сравнительное изучение влияния кордиалина на состояние перекисного окисления липидов, физиологическую антиоксидантную систему и некоторые показатели гемостаза при новодриновом инфаркте и гипоксии миокарда.

Объект и методы исследования. Исследования проведены на белых крысах линии Вистар обоего пола ($n=100$), массой 180-210 г, в возрасте 3-6 месяцев. Животные содержались в условиях вивария на стандартном рационе питания. Для острых опытов использовали гексеналовый наркоз.

Содержание животных и эксперименты проводились согласно положений «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, которые используются для экспериментов и других научных целей» (Страсбург, 1985), «Загальних етичних

принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001).

В работе использовали пептидный комплекс (кордиалин), полученный из ткани сердца крупного рогатого скота по методу В. Г. Морозова и В. Х. Хавинсона. Он представляет собой комплекс щелочных полипептидов с относительно небольшой молекулярной массой [15].

Неполную ишемию миокарда воспроизводили по методике [18]. Животные были разделены на три группы: первая группа – животные, которым проводили ложную операцию – вскрытие грудной клетки и перикарда без наложения лигатуры, забой через 60 минут; вторая группа – животные, которым после перевязки левой коронарной артерии в нижней трети, по истечении 5 минут вводили физиологический раствор в количестве 0,3 мл, забой через 60 минут; третья группа – животные, которым после перевязки левой коронарной артерии в нижней трети по истечении 5 минут вместо физиологического раствора вводили кордиалин в дозе 1 мг на кг веса.

Новодриновый некроз миокарда воспроизводили путем однократного внутримышечного введения раствора новодрина в дозе 75 мг на кг веса [12]. Выпускаемый в Германии препарат «Новодрин» (Novodrin) является сульфатом изопропилнорадреналина (изопреналин-сульфат). По действию соответствует изадрину.

Животные были разделены на три группы: первая группа – животные, которым вводили физиологический раствор в количестве 0,2 мл, забой через 15 часов; вторая группа – животные, которым вводили новодрин, через 5 минут вводили физиологический раствор в количестве 0,2 мл с последующим забоем через 15 часов; третья группа – животные, которым вводили новодрин, по истечении 5 минут вместо физиологического раствора вводили кордиалин в дозе 1 мг на кг веса с последующим забоем через 15 часов.

Для решения поставленных перед нами задач были использованы методы исследования некоторых показателей свертывания крови, фибринолиза, антитромбина III, биохимические методы исследования процессов ПОЛ и состояния антиоксидантной системы в тканях миокарда [2].

Статистическую обработку результатов исследования проводили методом вариационной статистики для связанных и несвязанных между собой наблюдений с вычислением средней величины показателя (M), среднего арифметического отклонения (m), относительного изменения показателя (E), показателя достоверности различий по Стьюденту. Достоверные результаты принимались при $p < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение. При высоком содержании катехоламинов в организме, возникших в результате их эндогенного образования или при введении извне, они могут нарушать различные функции организма и оказывать кардиотоксическое действие [14]. Повреждающее

действие токсических доз синтетических катехоламинов на миокард установлено рядом исследователей [5, 17]. Поскольку операция перевязки коронарной артерии с целью воспроизведения инфаркта миокарда травматична, то Селье предложил перечень многих веществ, введение которых приводит к некротическим изменениям в миокарде, в том числе и изопропилнорадреналин (изадрин) [18]. Использование препарата для этой цели основано на его бета-адреностимулирующем эффекте. Действие препарата характеризуется повышением числа сердечных сокращений, сократительной способности миокарда и возрастанием кровотока в непораженных коронарных артериях. У больных ИБС увеличение работы сердца, вызванное изопротеренолом, приводит к несоответствию между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой, что обуславливает переходящую ишемию миокарда в участках, перфузируемых стенозированными коронарными артериями. Изопротеренол снижает общее периферическое сопротивление, ускоряет проведение электрического импульса в атриовентрикулярном соединении, ведет к повышению систолического и снижению диастолического АД (в среднем на 8 – 10 мм рт. ст.).

Поскольку ткань сердца обладает резко выраженной тенденцией адсорбировать как введенные извне, так и выделенные при нервном возбуждении катехоламины и сохранять их в активной форме [14, 17], мы исследовали некоторые процессы перекисного окисления липидов в самой ткани миокарда. Учитывая тот факт, что новодрин вызывает несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и его кровоснабжением, а это влечет за собой развитие абсолютной или относительной гипоксии миокарда с последующим появлением очагов некроза, мы предполагали получить существенные изменения процессов ПОЛ и антиоксидантных ферментов в ткани миокарда. Результаты этих исследований представлены в **таблице 1**.

Данные результаты подтверждают наши предположения о том, что новодрин у крыс вызывает резкий прирост накопления вторичных продуктов ПОЛ в ткани сердца, но при ишемии этот прирост по сравнению с интактными животными больше чем в 5 раз. Эти изменения происходят на фоне снижения активности наиболее значимых для сердца антиоксидантных ферментов – супероксиддисмутазы и каталазы в обеих экспериментальных группах. Однако при новодриновом инфаркте в тканях сердца больше снижается активность СОД.

При данных экспериментальных моделях патологии сердца мы наблюдали активацию процесса свертывания крови, повышение активности ферментов фибринолитической системы и снижение активности антитромбина –III. Причем в группе животных с новодриновым некрозом снижение активности антикоагулянта было более выражено, а усиление свертывания крови интенсивней происходило по внешнему механизму (уменьшение протромбинового времени) (**табл. 2**).

Таблица 1

Показатели перекисного окисления липидов и активность антиоксидантных ферментов тканей сердца крыс при новодриновом инфаркте миокарда и ишемии миокарда у крыс (M±m), n=10

| Исследуемые показатели | Интактные животные + физраствор | Новодриновый инфаркт миокарда | Ложно-оперированные животные | Ишемия |
|---|---------------------------------|---|------------------------------|--|
| Уровень ТБК-активных продуктов до инкубации (мкмоль/кг ткани) | 102,70±0,40 | 189,50±0,70 <0,001 Повышается на 84,52 % | 124,30±0,90 | 170,20±0,76 Повышается на 36,93 % |
| Уровень ТБК-активных продуктов после 1,5 часа инкубации (мкмоль/кг ткани) | 105,00±0,20 | 253,70±1,50 <0,001 Повышается на 141,62 % | 136,60±1,80 | 246,90±1,30 <0,001 Повышается на 80,75 % |
| Прирост ТБК-активных продуктов за 1,5 часа инкубации (мкмоль/кг ткани) | 2,20±0,30 | 64,10±2,10 <0,001 Повышается на 191,36 % | 12,20±2,0 | 76,60±1,60 <0,001 Повышается на 527,87 % |
| Активность СОД (торможение аутоокисления адреналина), единицы активности | 1,25±0,02 | 0,50±0,01 <0,001 Снижается на 60 % | 0,90±0,03 | 0,61±0,01 <0,001 Снижается на 30,22 % |
| Каталаза (КИ) (нмоль H ₂ O ₂ /мин млн эритроциты) | 1,37±0,01 | 0,94±0,03 <0,001 Снижается на 31,39 % | 1,21±0,03 | 0,80±0,01 <0,001 Снижается на 33,88 % |

Примечание к таблицам 1-2: сравнение проводили между группой интактных животных, которым вводили физиологический раствор, и группой животных с новодриновым инфарктом миокарда; группой ложнооперированных животных и группой животных с ишемией.

Таким образом, изучение состояния перекисного окисления липидов в тканях экспериментальных животных, а также системы гемостаза и фибринолиза показало, что при воспроизведении новодринового некроза, неполной частичной ишемии миокарда происходит активация свободнорадикального окисления в тканях миокарда, а также нарушения в системе гемостаза (гиперкоагуляция). Следует отметить, что все эти изменения происходили на фоне уменьшения активности физиологической антиоксидантной системы как в крови, так и в тканях миокарда, что свидетельствует о деструктивных

процессах в сердечной ткани, подтвержденных гистологическими исследованиями миокарда.

В следующих сериях экспериментов мы изучали влияние кордиалина на перекисное окисление липидов, активность антиоксидантных ферментов, свертывание крови и некоторые показатели гормонального статуса при новодриновом инфаркте миокарда и неполной ишемии сердца. Кордиалин вводили животным в дозе 1 мг на кг веса.

Под влиянием кордиалина снижалась выраженность ПОЛ в тканях миокарда, особенно при ишемии, и повышалась активность антиоксидантных ферментов. Причем более выраженное повышение

Таблица 2

Показатели свертывания крови и фибринолиза крыс при новодриновом инфаркте миокарда и ишемии миокарда у крыс (M±m) n=10

| Исследуемые показатели | Интактные животные + физраствор | Новодриновый инфаркт миокарда | Ложно-оперированные животные | Ишемия |
|---------------------------|---------------------------------|---|------------------------------|---|
| Время рекальцификации (с) | 62,20±0,30 | 51,70±0,30 <0,001 Уменьшается на 16,88 % | 60,00±0,20 | 49,70±0,30 <0,001 Уменьшается на 17,17 % |
| Время тромбиновое (с) | 29,30±0,20 | 24,90±0,20 <0,001 Уменьшается на 15,02 % | 26,80±0,20 | 21,90±0,20 <0,001 Уменьшается на 18,28 % |
| Время протромбиновое (с) | 21,60±0,20 | 16,90±0,20 <0,001 Уменьшается на 21,76 % | 20,00±0,20 | 17,90±0,20 <0,001 Уменьшается на 10,50 % |
| Фибринолиз (мин) | 109,00±1,80 | 69,00±0,90 <0,001 Уменьшается на 36,7 % | 89,20±0,80 | 57,50±0,70 <0,001 Уменьшается на 35,54 % |
| Антитромбин-III (%) | 88,60±0,70 | 42,40±0,70 <0,001 Уменьшается на 52,14 % | 76,40±0,70 | 59,60±0,60 <0,001 Уменьшается на 21,99 % |

Примечание (см. табл. 1).

Влияние кордиалина на показатели перекисного окисления липидов и активность антиоксидантных ферментов тканей сердца крыс при новодриновом инфаркте миокарда и ишемии миокарда у крыс (M±m) n=10

| Исследуемые показатели | Новодриновый инфаркт миокарда + физраствор | Новодриновый инфаркт миокарда + кордиалин | Ишемия + физраствор | Ишемия + кордиалин |
|---|--|---|---|---|
| Уровень ТБК-активных продуктов до инкубации (мкмоль/кг ткани) | 189,50±1,10 | 151,90±0,60 <0,001 Снижается на 19,84% | 170,24±0,60 | 139,60±0,70 <0,001 Снижается на 18,0% |
| Уровень ТБК-активных продуктов после 1,5 часа инкубации (мкмоль/кг ткани) | 253,70±1,50 | 200,20±0,50 <0,001 Снижается на 21,09% | 246,90±1,30 | 189,00±1,05 <0,001 Снижается на 23,45% |
| Прирост ТБК-активных продуктов за 1,5 часа инкубации (мкмоль/кг ткани) | 64,10±2,10 | 48,26±0,60 <0,001 Снижается на 24,71% | 76,60±1,60 | 49,20±1,11 <0,001 Снижается на 35,77% |
| Активность СОД (торможение аутоокисления адреналина), единицы активности ЕА | 0,50±0,01 | 0,97±0,02 <0,001 Повышается на 94,0% | 0,61±0,01 <0,001 Снижается на 30,22% | 0,93±0,02 <0,001 Повышается на 52,45% |
| Каталаза (КИ) (нмоль H ₂ O ₂ /мин млн эритроцитов) | 0,94±0,03 | 1,15±0,01 <0,001 Повышается на 22,34% | 0,80±0,01 | 1,07±0,04 <0,001 Повышается на 33,75% |

Примечание в таблицах 3-4: сравнение проводили между группой животных с новодриновым инфарктом миокарда, которым вводили физиологический раствор, и группой животных с новодриновым инфарктом миокарда, которым вводили кордиалин; группой животных с ишемией на фоне введения физраствора и группой животных с ишемией на фоне введения кордиалина.

активности СОД под действием пептида наблюдалось на фоне введения новодрина, а активность каталазы – на фоне неполной ишемии (табл. 3).

Исследуемый полипептид оказывал регулирующее действие и на свертывающую систему, устраняя явление гиперкоагуляции, нормализуя активность ферментов фибринолитической системы и повышая активность антикоагулянтов. Более выраженное действие наблюдалось при ишемии, но активность антитромбина-III была больше при новодриновом инфаркте. Наши результаты согласуются с результатами других авторов, которые при введении в организм пролинсодержащих пептидов в условиях гиперкоагуляции наблюдали стимуляцию функции противосвертывающей системы, повышение антиагрегационной и фибринолитической активности [4] (табл. 4).

Таким образом, при новодриновом некрозе миокарда и 60-ти минутной ишемии, мы, как и предполагали, обнаружили способность кордиалина уменьшать процессы ПОЛ в ткани миокарда, в то же время увеличивая содержание антиоксидантных ферментов – СОД и каталазы. Исследуемый полипептид оказывает также регулирующее действие на свертывающую систему, устраняя явление гиперкоагуляции и нормализуя фибринолиз. Было обнаружено, что «кордиалин» обладает противоишемическими свойствами, влияя, в отличие от нитропрепаратов, непосредственно на энергетический метаболизм кардиомиоцитов в условиях кислородной недостаточности [6,14]. Наши результаты согласуются с данными других авторов, которые наблюдали восстановление функции постишемического сердца

Таблиця 4

Влияние кордиалина на показатели свертывания крови и фибринолиза крыс при новодриновом инфаркте миокарда и ишемии миокарда у крыс (M±m) n=10

| Исследуемые показатели | Новодриновый инфаркт миокарда + физ. раствор | Новодриновый инфаркт миокарда + кордиалин | Ишемия + физ. раствор | Ишемия + кордиалин |
|---------------------------|--|--|-----------------------|--|
| Время рекальцификации (с) | 51,70±0,30 | 55,00±0,20 <0,001 Увеличивается на 6,38% | 49,70±0,30 | 58,00±0,20 <0,001 Увеличивается на 16,7% |
| Время тромбиновое (с) | 24,90±0,20 | 26,00±0,20 <0,001 Увеличивается на 4,42% | 21,90±0,20 | 24,90±0,20 <0,001 Увеличивается на 13,7% |
| Время протромбиновое (с) | 16,90±0,20 | 18,20±0,20 <0,001 Увеличивается на 7,69% | 17,90±0,20 | 19,00±0,20 <0,001 Увеличивается на 6,15% |
| Фибринолиз (мин) | 69,00±0,90 | 78,00±1,30 <0,001 Увеличивается на 13,04% | 57,50±0,70 | 81,80±0,90 <0,001 Увеличивается на 42,26% |
| Антитромбин-III (%) | 42,40±0,70 | 62,20±0,50 <0,001 Увеличивается на 46,7% | 59,60±0,60 | 73,80±0,20 <0,001 Увеличивается на 23,83% |

Примечание (см. табл. 3).

и сохранение клеточных мембран под действием экзогенного пептида апелина-12, что вызвано улучшением аэробного обмена и антиоксидантной защиты миокарда [11].

Кроме того обнаружена способность «кордиалина» поддерживать сократительную функцию миокарда, связанную с оптимизацией электролитного баланса: обменом калия и кальция. Это выгодно отличает «кордиалин» от сердечных гликозидов, передозировка которых приводит к нарушению проводимости, вплоть до возникновения аритмий [1,3].

Выводы.

1. При новодриновом инфаркте миокарда усиливаются свободнорадикальные процессы, снижается антиоксидантная активность в тканях миокарда и усиливаются гемокоагулирующие процессы в организме крыс.

2. При гипоксии миокарда усиливаются свободнорадикальные и гемокоагулирующие процессы в тканях миокарда на фоне снижения антиоксидантной активности в организме крыс.

3. Введение кордиалина корректирует свободнорадикальные, антиокислительные и гемокоагулирующие процессы в организме крыс при новодриновом инфаркте миокарда.

4. Введение кордиалина способствует восстановлению свободнорадикальных, антиокислительных и гемокоагулирующих процессов в организме крыс при гипоксии миокарда.

5. При новодриновом инфаркте миокарда и ишемии сердца наблюдается разнонаправленная выраженность изменений изучаемых процессов, что корректируется введением кордиалина при той и другой модели патологии.

Перспективы дальнейших исследований.

Установлено, что кордиалин обладает комплементарной, иммуномодулирующей и коагулогической активностью, состояние которых нарушается при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. В дальнейших исследованиях мы предполагаем изучить активность полипептида кордиалина на данные показатели при различных экспериментальных патологиях миокарда

Литература

1. Авходиев Г. И. Современные представления о цитомединах / Г. И. Авходиев, О. В. Кузьмина // Судебно-медицинская экспертиза. – 2003. – №3. – С. 40-42.
2. Беркало Л. В. Методи клінічних та експериментальних досліджень в медицині / [Беркало Л. В., Бобович О. В., Боброва Н. О., Гейко О. О.]; під ред. І. П. Кайдашева. – Полтава: Полімет, 2003. – 320 с.
3. Бадмаева Э. Э. Влияние кордиалина на иммунитет, гемостаз и неспецифическую резистентность: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: 14. 00. 03 Патологическая физиология / Бадмаева Э. Э. – Чита, 1997. – 24 с.
4. Григорьева М. Е. Противосвертывающие и антитромбоцитарные эффекты препарата «Семакс» в условиях острого и хронического иммобилизационного стресса / М. Е. Григорьева, Л. А. Ляпина // Бюл. эксп. биол. и медицины. – 2010. – Т. 149. – С. 49-52.
5. Джафаров А. И. О роли моноаминоксидазы в интенсификации ПОЛ митохондрий при экспериментальном некрозе миокарда / А. И. Джафаров, Н. М. Магомедов, А. М. Азимова [и др.] // Бюл. эксп. биол. и мед. – 1988. – №7. – С. 45-47.
6. Кветной И. М. Регуляторные пептиды и митохондриальные болезни / И. М. Кветной, И. Э. Ингель, В. Х. Хавинсон // Вестник образования и развития науки РАЕН. – 2001. – Т. 5, №2. – С. 151-159.
7. Климов П. К. Эндогенные пептиды как единая система регуляторных веществ / П. К. Климов, Г. М. Барашкова // Физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 1993. – Т. 79, №3. – С. 80-87.
8. Морозов В. Г. Новый класс биологических регуляторов многоклеточных систем – цитомедины / В. Г. Морозов, В. Х. Хавинсон // Успехи современной биологии. – 1983. – Т. 96, №6. – С. 339-352.
9. Морозов В. Г. Пептидные тимомиметики / В. Г. Морозов, В. Х. Хавинсон, В. Г. Малинин. – СПб.: Наука, 2000. – 158 с.
10. Непомнящих Л. М. Альтернативная и пластическая недостаточность кардиомиоцитов: новодриновые повреждения миокарда в условиях антрациклиновой кардиомиопатии / Л. М. Непомнящих, Е. Л. Лушникова, Д. Е. Семенов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2001. – №6. – С. 697-702.
11. Писаренко О. И. Влияние экзогенного пептида апелина-12 на восстановление функции и метаболизма изолированного сердца крысы после ишемии / О. И. Писаренко, В. С. Шульженко, Ю. А. Пелогейкина [и др.] // Кардиология (Kardiologia). – 2010. – №10. – С. 44-49.
12. Резников К. М. Моделирование поражений миокарда различной степени выраженности / К. М. Резников, А. Н. Леонов, Р. И. Китаева [и др.] // Бюл. эксп. биол. и мед. – 1985. – №5. – С. 532-534.
13. Синицкая Н. С. Роль пептидов в свободнорадикальном окислении и старении организма / Н. С. Синицкая, В. Х. Хавинсон // Успехи современной биологии. – 2002. – Т. 122, №6. – С. 557-568.
14. Тканевые регуляторные пептиды (теоретические основы и перспективы применения) / Л. Э. Веснина, А. Л. Гаркович, Н. Н. Грицай [и др.]: Под общ. ред. И. П. Кайдашева, В. П. Мищенко, В. К. Рыбальченко. – К.: Здоров'я, 2003. – 392 с.
15. Хавинсон В. Х. Регуляторные пептиды и гомеостаз / В. Х. Хавинсон, Т. В. Кветная // Российский химический журнал. – 2005. – Т. XLIX, №1. – С. 112-117.
16. Хавинсон В. Х. 35-летний опыт исследований пептидной регуляции старения / В. Х. Хавинсон, В. Н. Анисимов // Успехи геронтологии. – 2009. – Т. 22, №1. – С. 11-23.
17. Rona G. Catecholamine cardiotoxicity (editorial review) / G. Rona // J. Mol. Cell. Cardiol. – 1985. – Vol. 17. – P. 291-306.
18. Selye H. The chemical prevention of the cardiac necrosis / H. Selye. – New-York, 1958. – P. 18-23.