

А. Ю. Людина

## СОСТАВ ЖИРНЫХ КИСЛОТ ПЛАЗМЫ КРОВИ ПРИ КОГНИТИВНО-МНЕСТИЧЕСКОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

### Введение

В последние годы в мировой науке и медицине усиливается интерес к анализу жирных кислот (ЖК) крови человека как важных биомаркеров функционального состояния организма [1, 2]. Роль ЖК в организме многообразна. Они являются энергетическими субстратами, необходимы для синтеза высокоактивных регуляторов клеточных функций: эйкозаноидов. В составе фосфолипидов (ФЛ) и сфинголипидов ЖК образуют клеточные мембраны, обуславливающие их структурные и функциональные свойства. Большинство ЖК в результате проявления собственной биологической активности обладают различными специфическими эффектами в организме человека [3].

В ряде исследований установлена важная роль некоторых ФЛ в реализации нейрональных функций [4, 5]. ЖК и их производные — фосфолипиды — являются не только структурным компонентом центральной нервной системы, но и важнейшими участниками функциональной активности. Известно, что изменение состава ЖК клеточных мембран приводит к нарушению функциональной деятельности мозга [6].

Большой научный интерес вызывает гипотеза о том, что полиненасыщенные ЖК (n-3 ПНЖК), содержащиеся в морской рыбе или рыбьем жире, способствуют улучшению когнитивных способностей людей. В основе этих рассуждений — установленный факт, что в состав большинства ФЛ мембран нервных клеток входят длинноцепочечные ЖК, которые не могут быть синтезированы *in vivo* и должны поступать с пищей. К таким эссенциальным кислотам относят n-3 докозагексаеновую (ДГК) и эйкозапентаеновую (ЭПК) кислоты. Наиболее обогащенным n-3 ПНЖК липидом является фосфатидилсерин [7].

Исследование участия n-3 ПНЖК в когнитивных процессах у человека вызваны в основном изучением эффектов дополнительного употребления вышеупомянутых кислот с пищей. Некоторые авторы сообщают, что в ходе раннего развития мозга, незначительное содержание или отсутствие n-3 ПНЖК в питании связаны с аномальным метаболизмом нейромедиаторов и нейрогенезом [8]. В постнатальный период онтогенеза недостаточное употребление с пищей n-3 ПНЖК, и, соответственно, уменьшение их в плазме крови, вызывает спад когнитивной активности, и даже развитие патологии [9–13]. Например, у лиц с болезнью Альцгеймера по сравнению со здоровыми людьми уровень ДГК снижен в височной коре, средне-фронтальной коре и мозжечке. Возможный механизм этого — снижение экспрессии пероксисомального D-бифункционального белка, который катализирует преобразование предшественника ДГК — тетракозагексаеновую кислоту (C24:6, n-3) [14]. В обследовании здоровых

---

Людина Александра Юрьевна — науч. сотр., Учреждение РАН Института физиологии Коми НЦ Уральского отделения РАН; e-mail: ludinina@physiol.komisc.ru

© А. Ю. Людина, 2013

добровольцев в возрасте от 22 до 51-го года выявили, что в группе, получавшей дополнительно п–3 ПНЖК в течение месяца, значительно менялись в лучшую сторону показатели настроения (бодрость, гнев, беспокойство, усталость, депрессия и замешательство), параметры внимания и времени реакции [15]. Другие же исследователи свидетельствуют об отсутствии таких ассоциаций [16–18]. Изучение эффектов приема п–3 ПНЖК в течение 26 недель здоровыми людьми, не имеющими когнитивных нарушений, не выявило различий в тестах на память при низком или высоком содержании п–3 ПНЖК в крови по сравнению с группой людей, принимавших плацебо [19].

Таким образом, однозначного ответа на эту гипотезу пока не существует, поскольку в исследованиях сложно контролировать пищевые привычки населения, этнические особенности и прочие факторы. Практически отсутствуют работы по изучению метаболизма ЖК непосредственно при выполнении мыслительных операций. На этом основании целью данного пилотного исследования являлось изучение профиля ЖК в общих липидах периферической крови при выполнении тестов на когнитивно-мнестическую деятельность.

### Объекты и методы исследования

В исследовании приняли участие практически здоровые мужчины в возрасте 19–26 лет ( $n=9$ ). На проведение работы было получено согласие этического комитета ИФ Коми НЦ УрО РАН, а также информированное согласие добровольцев на участие в исследовании. Тестирование проводилось в дневное время, поэтому всем участникам за 2 ч до начала обследования был рекомендован легкий углеводный завтрак.

Выбранная группа молодых людей была достаточно однородна. Средний возраст испытуемых составил  $22,9 \pm 0,9$  лет, отклонений от нормы по массе тела не выявлено (индекс массы тела составил  $24,7$  у. е. при рекомендациях ВОЗ 20–25 у. е.). Уровень образования у всех испытуемых — высший, добровольцы были без вредных привычек, находились в состоянии покоя.

Когнитивно-мнестическая деятельность (КМД) оценивалась при помощи тестов, которые включали в себя непрерывные операции на сложение и вычитание двузначных чисел («Арифметический счет»), запоминание и воспроизведение последовательностей цифр («Память на цифры»), построение разноцветных фигур из деталей по заданному образцу («Сложная сенсомоторная реакция», «Цветные квадраты»).

Взятие венозной крови из локтевой вены осуществляли с использованием венозного катетера до КМД (через 15 мин после установки катетера появляется фоновая точка), в процессе тестирования (на 2, 5, 10 и 20-й минутах), в период восстановления (на 5 и 15-й минутах).

Содержание общих ЖК (суммарный пул неэстерифицированных и эстерифицированных ЖК) плазмы крови определяли методом газожидкостной хроматографии. Предварительно проводили экстракцию липидов из плазмы и получали метиловые эфиры ЖК в нашей модификации [20]. Газожидкостную хроматографию метиловых эфиров ЖК осуществляли на газовом хроматографе «Кристалл 2000М» (ЗАО СКБ «Хроматэк», Россия) с пламенно-ионизационным детектором на кварцевой капиллярной колонке SE-54 ( $25 \text{ м} \times 0,2 \text{ мм}$ ) (ООО «ХромРесурс», Россия) в режиме программирования температуры от  $170^\circ\text{C}$  (удерживание при этой температуре 2 мин) и далее до  $250^\circ\text{C}$  со скоростью подъема температуры  $4^\circ\text{C}/\text{мин}$  (общее время 25 мин). В качестве

газа-носителя использовали гелий с объемной скоростью 0,6 мл/мин и делением потока 1/65. Температура испарителя 260°C, детектора — 220°C. Идентификацию ЖК осуществляли с использованием стандартов фирмы Sigma и Fluka. Количественный расчет уровней ЖК проводили с использованием внутреннего стандарта: 1 ммоль/л раствора маргариновой кислоты (C17:0), содержание которого в пробах оценивали методом внутренней нормализации по программе «Аналитик 1.21» (ЗАО СКБ «Хроматэк», Россия). Статистическую обработку полученных результатов осуществляли с помощью программы Statistica (версия 6.0, StatSoft Inc., 2001). Проверку на нормальность распределения данных проводили с помощью критерия Шапиро—Уилка. Результаты исследования представлены в виде медианы и интерквартильного интервала (25-й и 75-й процентиля). Значимость различий между показателями оценивали с помощью критерия Крускала—Уоллиса с последующим сравнением методом Данна. Различия считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### Результаты исследования и их обсуждение

Результаты по изменению уровня ЖК в ходе тестов при КМД представлены в таблице. На второй и пятой минутах исследования КМД отмечено значимое снижение уровня основных насыщенных ЖК (пальмитиновой и стеариновой), моноеновых кислот (пальмитолеиновой и олеиновой), а также ряда эссенциальных ПНЖК семейства n-6 и n-3. Начиная с 10-й минуты тестирования существенных изменений в содержании вышеуказанных кислот выявлено не было. Однако следует заметить, что прослеживалась тенденция к снижению медианы показателя у насыщенных ЖК относительно фоновых значений, а у ненасыщенных ЖК — к ее приросту. Исключение составила ДГК, уровень которой был ниже фона не только в первые минуты обследования, но и в период восстановления (см. таблицу).

Как известно, любая деятельность требует для своего осуществления энергетических затрат, в том числе и умственная. Для головного мозга характерна высокая интенсивность энергетического обмена, обеспеченного, в основном глюкозой (ГЛЮ), собственных резервов которой хватает на 5–7 мин [6]. В нашем исследовании уровень ГЛЮ у мужчин до начала тестирования был в пределах верхней границы нормы и составил в среднем 5,93 ммоль/л. На 10-й и 20-й минутах исследования КМД отмечено снижение концентрации ГЛЮ в периферической крови у шести из девяти испытуемых. На данном фоне также выявлены изменения профиля ЖК при тестировании. В связи с этим возникает логичный вопрос: какую роль выполняют ЖК при когнитивно-мнестической и в целом умственной деятельности?

Известно, что общий пул ЖК в периферической крови у человека сбалансирован процессами липолиза, синтеза ЖК и их окислением [1]. Усиление процесса окисления ЖК в организме может происходить в период постабсорбтивного состояния при стрессовых ситуациях, что не исключает их воздействия в период тестирования. Исходя из этого, можно предположить следующий механизм участия ЖК при проведении КМД: в первые пять минут выполнения тестов происходит уменьшение ГЛЮ в периферической крови вследствие оттока основных резервов ГЛЮ в клетки головного мозга. При этом в печени, почках, скелетной и сердечной мышцах для поддержания энергетического баланса происходит интенсификация окисления ряда других субстратов и, возможно, ЖК.

Относительные изменения жирных кислот в составе общих липидов плазмы крови у мужчин при когнитивно-мнестической деятельности (n=9), Me (25–75%)

Показатель, % от пула ЖК	Фон	Стадия обследования КМД					Восстановление	
		2-я мин	5-я мин	10-я мин	20-я мин	5-я мин	15-я мин	
<i>Насыщенные ЖК</i>								
Миристиновая, С14:0	100,0	96,3 (90,7–103,3)	100,0 (92,3–102,4)	91,5 (81,3–101,6)	86,7 (80,6–98,3)	88,8 (68,6–100,3)	77,6 (75,5–81,3)	
Пальмитиновая, С16:0	100,0	90,4* (85,9–95,8)	92,1* (79,9–97,1)	97,4 (72,8–99,3)	92,4 (89,6–95,7)	96,7 (83,2–105,3)	88,4 (78,9–98,3)	
Стеариновая, С18:0	100,0	85,3* (80,3–92,9)	86,9* (77,6–98,1)	95,8 (71,1–101,1)	92,0 (83,3–97,3)	88,7 (78,9–105,8)	93,2 (73,3–99,4)	
<i>Мононенасыщенные ЖК</i>								
Пальмитоолеиновая п-7, С16:1	100,0	99,4 (92,1–100,2)	95,2* (88,1–100,0)	96,1 (78,1–103,2)	107,0 (95,7–108,9)	108,2 (90,5–115,1)	99,2 (80,8–100,0)	
Олеиновая п-9, С18:1	100,0	89,0* (86,2–94,3)	93,2* (84,1–94,7)	101,1 (78,2–105,2)	97,4 (95,8–106,5)	98,1 (88,9–101,2)	86,4 (78,5–103,0)	
<i>Полиненасыщенные ЖК</i>								
Линолевая п-6, С18:2	100,0	100,0 (90,3–118,7)	79,9* (53,9–95,6)	104,2 (90,5–114,9)	107,1 (100,9–150,1)	101,4 (83,8–132,9)	96,3 (90,1–107,1)	
Линоленовая п-3, С18:3	100,0	93,1 (84,4–101,0)	90,9* (71,8–97,9)	97,4 (82,7–119,7)	97,4 (92,4–108,2)	105,2 (83,9–112,9)	101,0 (78,3–102,7)	
Арахидоновая п-6, С20:4	100,0	100,0 (81,6–114,5)	59,8 (43,5–87,7)	98,3 (51,2–115,4)	114,9 (97,6–142,6)	105,8 (80,3–148,2)	99,1 (59,2–112,9)	
Эйкозатриенаовая п-3, С20:5	100,0	81,3* (70,8–100,0)	66,7* (62,5–100,0)	103,2 (100,0–125,0)	100,0 (96,7–121,2)	94,2 (80,9–131,3)	96,2 (62,5–116,1)	
Докозагексаеновая п-3, С22:6	100,0	88,1* (80,2–111,5)	92,0* (78,6–97,7)	101,7 (88,0–129,3)	83,3 (62,5–118,4)	69,8* (51,3–104,9)	81,2 (64,0–111,5)	

\*  $p < 0,05$  по сравнению с фоном.

Следует также учитывать, что при интенсивной умственной деятельности возникает нервное-эмоциональное напряжение, обусловленное дефицитом времени и высокой степенью ответственности. Это, в свою очередь, активизирует симпато-адреналовую систему и приводит, в том числе к усилению гормонозависимого липолиза и активизации перекисного окисления липидов и окисления ЖК.

Таким образом, можно допустить, что при КМД происходит усиление  $\beta$ -окисления ЖК в периферических тканях организма в связи с недостаточным снабжением клеток организма ГЛЮ, поскольку этот метаболит востребован преимущественно клетками головного мозга. Об интенсификации  $\beta$ -окисления ЖК может свидетельствовать падение уровня основных субстратов этого метаболического пути — насыщенных и моноеновых ЖК, что мы и прослеживаем в первые минуты тестирования.

Интересен факт снижения концентрации моноеновых кислот (пальмитолеиновой и олеиновой) в первые минуты обследования. Эти кислоты являются продуктом эндогенного синтеза в организме человека [1] и по современным представлениям проявляют цитопротективные свойства [21]. Метаболизм этих кислот в организме человека связан также с процессами свободнорадикального окисления посредством образования, например, нитропроизводных [22], а также их участия в реакциях  $\beta$ -окисления ЖК [1]. Возможно, избыточное количество легкоокисляемого субстрата — обилие ПНЖК в мембранах головного мозга и в крови в результате липолиза — приводит к активизации свободнорадикальных процессов при КМД. В пользу этого свидетельствует уменьшение уровня ПНЖК, которые вовлекаются в качестве субстрата в процессы перекисного окисления липидов: линолевой и линоленовой кислот на пятой минуте тестирования. Тем не менее на этом этапе работы сложно однозначно ответить на вопрос о приоритете включения данных кислот в процессы свободнорадикального окисления или энергообеспечения.

Особо хотелось бы уделить внимание таким важным для организма человека ПНЖК из семейства  $n-3$ , как ДГК и ЭПК. Учеными доказана существенная нейротрофическая и нейропротективная роль ДГК в пре- и постнатальном развитии мозга, поскольку она является эссенциальным компонентом нейрональных мембран и предшественником биорегуляторов, обладающих протективным действием [4, 8].

В данном обследовании отмечено значимое снижение уровня ЭПК и ДГК на второй и пятой минутах тестирования по сравнению с фоновыми значениями. Также прослеживалось уменьшение концентрации ДГК на пятой минуте восстановления, медиана которой составила 69,8 с интервалом 51,3–104,9%.

По данным литературы [8, 13, 23] ДГК является преобладающей  $n-3$  ПНЖК в составе липидов головного мозга, и ее концентрация изменяется в зависимости от пищевого потребления. Больше всего ЭПК и ДГК обнаружено в составе ФЛ мембран клеток, в митохондриях и синапсоммах. В зависимости от количества и соотношения этих ЖК в составе ФЛ могут изменяться структурные свойства нейрональных мембран [24, 25], что, в свою очередь, влияет на активность мембраносвязанных рецепторов и других белков [23]. Учитывая вышесказанное, полагаем, что снижение уровня ДГК в плазме крови обследуемых при КМД может быть обусловлено активным ее расходом на процессы синтеза ФЛ в нейрональных мембранах. Биологический смысл этих изменений, вероятно, состоит в повышении текучести мембраны и синаптической пластичности [24, 25], так как ПНЖК за счет изогнутости своих цепей упаковываются в мембране клеток более рыхло.

Полученные в настоящем исследовании данные согласуются с результатами следующих работ. Выявлено, что наиболее высокий уровень ДГК в сыворотке крови связан с лучшими показателями в тестах на невербальное умозаключение и лабильность психики, рабочую память и словарный запас [23]. И наоборот, пониженный уровень этой кислоты может приводить к когнитивным нарушениям, например развитию болезни Альцгеймера [14].

Снижение концентрации длинноцепочечных ЭПК и ДГК в плазме крови обследуемых при КМД также может быть проявлением свойств n-3 ПНЖК, регулирующих процессы воспаления, иммунного ответа и передачи сигнала в нервной системе посредством образования эйкозаноидов, докозаноидов, резолвинов. Докозаноиды менее многочисленны, чем эйкозаноиды. Область действия докозаноидов включает противовоспалительные реакции и нейропротективное действие [23].

Предполагают, что содержание ЭПК в крови отражает в большей степени изменения в поведении и настроении, при этом ЭПК служит в основном предшественником противовоспалительных эйкозаноидов. В то время как ДГК преимущественно увеличивает жизнеспособность клетки через нейропротективные и антиапоптотические механизмы и выполняет роль модулятора функционирования мембран и оксидативного стресса [8, 23]. В целом в ряде работ показана благоприятная роль различных сочетаний ДГК и ЭПК при дефиците внимания, гиперактивности, аутизме, депрессии, диспраксии, дислексии и агрессии [13, 26, 27].

### Заключение

Таким образом, большинство вышеприведенных примеров в этой работе иллюстрируют связь умственной работоспособности с содержанием жирных кислот в крови. Проведенное нами исследование профиля жирных кислот периферической крови молодых мужчин при изучении когнитивно-мнестической деятельности в течение 25 мин выявило снижение уровня основных жирных кислот, причем наиболее значимые колебания отмечены в содержании n-3 полиненасыщенных жирных кислот. В качестве рекомендации можно предложить чаще употреблять в пищу морепродукты, богатые n-3 полиненасыщенными жирными кислотами, особенно в периоды интенсивной интеллектуальной нагрузки.

### Литература

1. Arab L. Biomarkers of fat and fatty acid intake // *J.Nutr.* 2003. Vol. 133, N 3. P.925–932.
2. Hodson L., Skeaf C. M., Fielding B. A. Fatty acids composition of adipose tissue and blood in humans and its use as a biomarker of dietary intake // *Progress in lipid research.* 2008. Vol. 47. P.348–380.
3. Дятловицкая Э. В., Безуглов В. В. Липиды как биоэффекторы // *Биохимия.* 1998. Т. 63, № 1. С. 3–5.
4. Crawford M. A., Bazinet R. P., Sinclair A. J. Fat intake and CNS functioning: ageing and disease // *Ann. Nutr. Metab.* 2009. Vol. 55. P.202–228.
5. Kingsley M. Effects of phosphatidylserine supplementation on exercising humans // *Sports Med.* 2006. Vol. 36 (8). P.657–669.
6. Нейрохимия: учебник для биол. и мед. вузов / под ред. И. П. Ашмарина, П. В. Стукалова. М.: Изд-во Ин-та биомед. химии РАМН, 1996. 470 с.
7. Akbar M., Calderon F., Wen Z., Kim H. Y. Docosahexaenoic acid: A positive modulator of Act signaling in neuronal survival // *PNAS.* 2005. Vol. 102. P.10858–10863.

8. *Innis S. M.* Dietary omega 3 fatty acids and the developing brain // *Brain Res.* 2008. Vol. 1237. P.35–43.
9. Plasma n–3 fatty acids and the risk of cognitive decline in older adults: the Atherosclerosis Risk in Communities Study / *Beydoun M. A., Kaufman J. S., Satia J. A., Rosamond W., Folsom A. R.* // *Am. J. Clin. Nutr.* 2007. Vol. 85. P.1103–1111.
10. Fatty acid analysis of blood plasma of patients with Alzheimer's disease, other types of dementia, and cognitive impairment / *Conquer J. A., Tierney M. C., Zecevic J., Bettger W. J., Fisher R. H.* // *Lipids.* 2000. Vol. 35. P.1305–1312.
11. *Gelder B. M., Tijhuis M., Kalmijn S., Kromhout D.* Fish consumption, n–3 fatty acids, and subsequent 5-y cognitive decline in elderly men: the Zutphen elderly study // *Am. J. Clin. Nutr.* 2007. Vol. 85. P.1142–1147.
12. *Heude B., Ducimetiere P., Berr C.* Cognitive decline and fatty acid composition of erythrocyte membranes — The EVA Study // *Am. J. Clin. Nutr.* 2003. Vol. 77. P.803–808.
13. *Kidd P. M.* Omega-3 DHA and EPA for cognition, behavior, and mood: clinical findings and structural-functional synergies with cell membrane phospholipids // *Alternative Medicine Review.* 2007. Vol. 12, N 3. P.207.
14. Deficient Liver Biosynthesis of Docosahexaenoic Acid Correlates with Cognitive Impairment in Alzheimer's Disease / *Astarita G., Jung K. M., Berchtold N. C., Nguyen V. Q., Gillen D. L., Head E., Cotman C. W., Piomelli D.* // *PLoS ONE.* 2010. Vol. 5, N 9. P.1–8.
15. Cognitive and physiological effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid supplementation in healthy subjects / *Fontani G., Corradeschi F., Felici A., Alfatti F., Migliorini S., Lodi L.* // *Eur. J. Clin. Invest.* 2005. Vol. 35. P.691–699.
16. n–3 Fatty acid proportions in plasma and cognitive performance in older adults / *Dullemeijer C., Durga J., Brouwer I. A., van de Rest O., Kok F. J., Brummer R. J., van Boxtel M. P., Verhoef P.* // *Am. J. Clin. Nutr.* 2007. Vol. 86. P.1479–1485.
17. *Kalmijn S., Feskens E. J., Launer L. J., Kromhout D.* Polyunsaturated fatty acids, antioxidants, and cognitive function in very old men // *Am. J. Epidemiol.* 1997. Vol. 145. P.33–41.
18. Fish consumption and cognitive decline with age in a large community study / *Morris M. C., Evans D. A., Tangney C. C., Bienias J. L., Wilson R. S.* // *Arch. Neurol.* 2005. Vol. 62. P.1–5.
19. Effect of fish oil on cognitive performance in older subjects: a randomized, controlled trial / *Rest O., Geleijnse J. M., Kok F. J., van Staveren W. A., Dullemeijer C., Olerikkert M. G., Beekman A. T., de Groot C. P.* // *Neurology.* 2008. Vol. 71. P.430–438.
20. *Людина А. Ю., Кочан Т. И., Бойко Е. Р.* Идентификация кислот трикарбонового цикла в плазме крови человека методом газожидкостной хроматографии // *Клин. лаб. диагностика.* 2006. № 11. С. 13–15.
21. Mechanisms involved in the cytotoxic and cytoprotective actions of saturated versus monounsaturated long-chain fatty acids in pancreatic  $\beta$ -cells / *Diakogiannaki E., Dhayal S., Childs C., Calder P. C., Welters H. J., Morgan N. G.* // *J. Endocrinology.* 2007. Vol. 194. P.283–291.
22. Nitro-oleic acid, a novel and irreversible inhibitor of xanthine oxidoreductase / *Kelley E. E., Batthyany C. I., Hundley N. J., Woodcock S. R., Bonacci G., Rio J. M., Schopfer F. J., Lancaster J. R., Freeman B. A., Tarpey M. M.* // *J. Biol. Chem.* 2008. Vol. 283. P.36176–36184.
23. Serum phospholipid docosahexaenoic acid is associated with cognitive functioning during middle adulthood / *Muldoon M. F., Ryan Ch. M., Sheu L., Yao J. K., Conklin S. M., Manuck S. B.* // *J. Nutrition.* 2010. Vol. 140. P.848–853.
24. *Willis L. M., Shukitt-Hale B., Joseph J. A.* Modulation of cognition and behavior in aged animals: role for antioxidant- and essential fatty acid-rich plant foods // *Am. J. Clin. Nutr.* 2009. Vol. 89. P.1602S–1606S.
25. *Youdim A., Martin A., Joseph J. A.* Essential fatty acids and the brain: possible health implications // *Int. J. Dev. Neurosci.* 2000. Vol. 18. P.383–399.
26. *Das U. N.* Folic acid and polyunsaturated fatty acids improve cognitive function and prevent depression, dementia, and Alzheimer's disease — but how and why? // *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids.* 2008. Vol. 78. P.11–19.
27. Fish Consumption and Omega–3 polyunsaturated fatty acids in relation to depressive episodes: A cross-sectional analysis / *Suominen-Taipale A. L., Partonen T., Turunen A. W., Männistö S., Jula A., Verkasalo P. K.* // *PLoS ONE.* 2010. Vol. 5. P.10530.

Статья поступила в редакцию 13 сентября 2012 г.