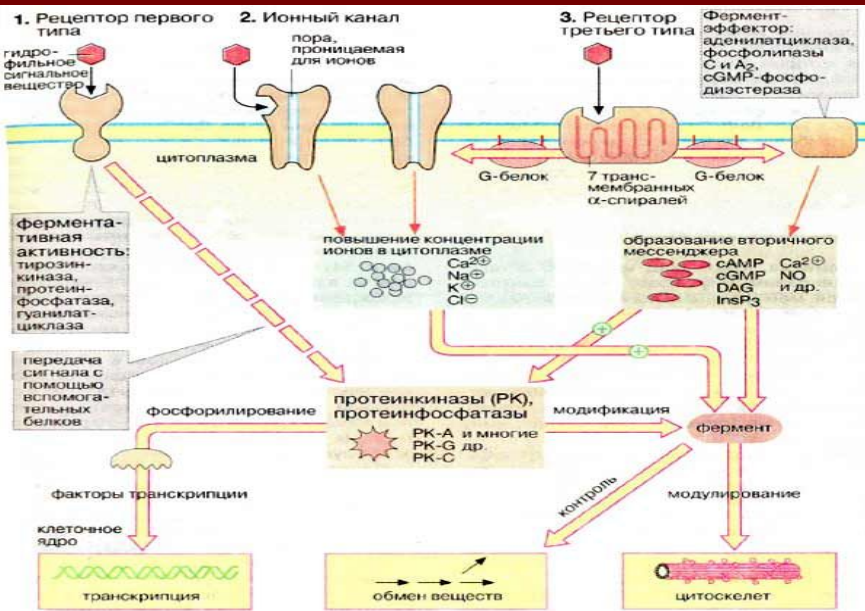


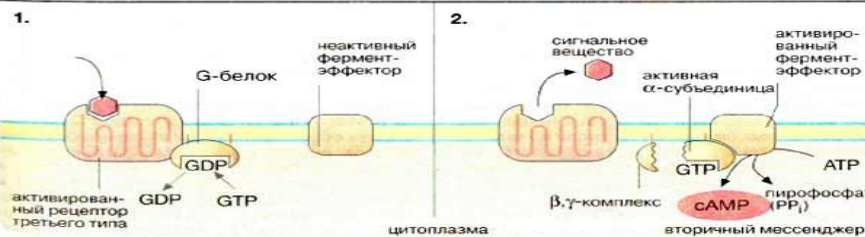
# РЕГУЛЯЦИЯ ОБМЕННЫХ ПРОЦЕССОВ: ГОРМОНЫ

## Лекция

проф. Шарапов В.И.



А. Механизм действия гидрофильных гормонов



Б. Преобразование сигнала G-белками

- Биохимические основы регуляции. Гормоны.
- Синтез, секреция и транспорт гормонов.
- Биологические эффекты гормонов

ЛЕЧЕБНЫЙ ФАКУЛЬТЕТ  
2015г.

# АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

- Сигнал-трансдукторные системы (СТС) сформировались у прокариот 1,5млрд. лет назад.
- **Гормоны и их рецепторы** появились у многоклеточных организмов как **надстройка над внутриклеточной (субстратной) регуляцией с целью постоянного ее контроля.**

# ЦЕЛЬ ЛЕКЦИИ

- **Знать:** Принципы классификации биологических регуляторов, механизмы регуляции синтеза и секреции гормонов, особенности их транспорта
- **Уметь:** на основании лабораторных анализов устанавливать **причины** отклонений показателей обменных процессов от нормы

# ПЛАН ЛЕКЦИИ

- **1. Регуляция обменных процессов:**
  - белково-пептидные гормоны,
  - гормоны – производные аминокислот,
  - стероидные гормоны,
  - регуляторы – производные ВЖК
- **2. Синтез, секреция и транспорт гормонов.**
- **3. Биологические эффекты гормонов.**
- **4. Патологии, связанные с гормональными нарушениями, их диагностика.**

# КЛАССИФИКАЦИЯ ГОРМОНОВ

- 1. Гормоны белково-пептидной природы:**
  - а) релизинг-факторы гипоталамуса (либерины, статины)**
  - б) гормоны гипофиза (АКТГ, ТТГ, СТГ, ЛГ, ФСГ, МСГ, ХГ)**
  - в) гормоны поджелудочной железы (инсулин, глюкагон)**
  - г) вазоактивные пептиды (ангиотензины, брадикинин, соматомедины)**
- 2. Гормоны - производные аминокислот:**
  - адреналин, тироксин (Т4), трийодтиронин (Т3)**
- 3. Стероидные гормоны:**
  - а) гормоны коры надпочечников (кортизол, альдостерон),**
  - б) половые гормоны (тестостерон, эстрадиол, прогестерон)**
- 4. Гормоноподобные регуляторы - производные ВЖК:**
  - простагландины, лейкотриены**

# Регуляция секреции гормонов

## **Многоуровневая система саморегуляции:**

- кора надпочечников (гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система),
- половые железы (гипоталамо-гипофизарно-гонадальная система),
- щитовидная железа (гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система).

## **Субстратная регуляция:**

- минералокортикоиды, кальцитонин, паратгормон (минеральный обмен),
- инсулин, глюкагон (углеводный обмен )

# Регуляция секреции гормонов

## СХЕМА МНОГОУРОВНЕВОЙ СИСТЕМЫ САМОРЕГУЛЯЦИИ

Внешние и внутренние → ЦНС  
сигналы



# СИНТЕЗ ГОРМОНОВ

- **Белково-пептидные гормоны** синтезируются как белки (включая процессы транскрипции и трансляции)

## **ПРЕПРОГОРМОН**



**отщепление сигнального пептида**

## **ПРОГОРМОН**



**созревание в комплексе Гольджи**

**Выделяется в цитозоль**

**Активация (ограниченный протеолиз)**



## **ГОРМОН**





# СИНТЕЗ ГОРМОНОВ

**ПРООПИОМЕЛАНКОРТИН (ПОМК) 285а.к.**



**АКТГ (1-39 АК)**



**α-МСГ (1-13 АК)**



**КППДГ (18-39 АК)**

# СЕКРЕЦИЯ ГОРМОНОВ

## СЕКРЕТОРНАЯ ГРАНУЛА:

- Место активации гормона
- Транспорт гормона к мембране и выделение из клетки – экзоцитоз
- Защита гормона от инактивации
- Защита клетки от действия гормона

# СЕКРЕЦИЯ ГОРМОНОВ

## ТИПЫ СЕКРЕЦИИ ГОРМОНОВ:

- Аутокринная секреция
- Паракринная секреция
- Эндокринная секреция
- Медиаторная секреция (для нейронов)
- Нейроэндокринная секреция (для нейронов)

# ТРАНСПОРТ ГОРМОНОВ

- 1. КРОВЬ – белково-пептидные гормоны**
- 2. Белки-переносчики гормонов:**
  - Транскортин – стероидные гормоны**
  - Тироксин-связывающий глобулин (альфа-1-глобулин)**

# МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АКТГ

**Кортиколиберин → АКТГ**



**Рецепторы коры надпочечников  
цАМФ**



*неактивная* → **холестеролэстераза** *активная*



**эфиры холестерина** → **холестерин  
свободный (C<sub>27</sub>)**



**синтез стероидных гормонов**

# ИЗБЫТОК АКТГ

- **Отрицательный баланс:**  
**Азотистый, калиевый и фосфорный**
- **Задержка Na, повышение АД, отеки**
- **Гипергликемия**
- **Гиперлипидемия (повышение жирных кислот)**
- **Атрофия мышц, ожирение (туловище)**
- **Гиперпигментация кожи (избыток  $\alpha$ -МСГ)**

# **ГОРМОНЫ- производные аминокислот**

**ТТГ → ЩЖ**

**Синтез тиреоглобулина (ТГ)  
(115 остатков тирозина в ТГ)**

**Иодирование ТГ**

**Конденсация МИТ и ДИТ (образование Т3 и Т4)**

**Эндоцитоз ТГ в клетку**

**Гидролиз ТГ протеазами  
(освобождение Т3 и Т4)**

**Секреция Т3 и Т4 в кровь**

**Эффекты**



# Механизм действия

- 1. Гормон связывается с рецептором с образованием гормон-рецепторного комплекса;
- 2. Интернализация первичного комплекса, с образованием фагосомы;
- 3. Лизосомальные ферменты отщепляют тиреоидные гормоны от рецептора и гормон подвергается дейодированию (Т4 в Т3) с помощью деиодиназного ферментного комплекса,
- 4. Освободившиеся Т3 взаимодействуют с ядерными рецепторами и запускают процессы транскрипции, трансляции.

# ЭФФЕКТЫ ЙОДТИРОНИНОВ

## 1. РОСТ И ДИФФЕРЕНЦИРОВКА ТКАНЕЙ

Взаимодействуют с ядерными рецепторами, регулирует экспрессию генов – ускоряют синтез белка, рост и дифференцировку тканей.

## 2. ЭНЕРГЕТИЧЕСКИЙ ОБМЕН

T3 стимулирует работу  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФазы, активируя энергетический обмен

# ГИПЕРФУНКЦИЯ ЩЖ

**Избыток йодтиронинов**



**Активация мембранных фосфолипаз**



**Избыток ВЖК в митохондриях**



**Снижение  $\Delta\mu\text{H}$**



**Разобщение окислительного фосфорилирования**



**Снижение синтеза АТФ, активация тканевого дыхания**

# ГИПЕРФУНКЦИЯ ЩЖ

- 1. Повышение основного обмена:
- 2. Ускорение всасывания и окисления глюкозы, распада гликогена
- 3. Стимуляция липолиза, окисления ВЖК
- 4. Активация катаболизма белка
- 5. Положительный хронотропный и инотропный эффекты; повышение систолического АД
- 6. Повышение возбудимости, лабильности ЦНС
- 7. Ускорение газообмена, одышка, повышение T тела

# ГИПОФУНКЦИЯ ЩЖ

## Экзогенные причины:

- Недостаток йода (в пище)
- Избыток химических агентов, конкуренция с J
- Удаление ЩЖ

## Эндогенные причины:

- Нарушение поступления йода в фолликулы
- Дефект пероксидазы (нет свободного йода)
- Нарушение синтеза тиреоглобулина
- Недостаток протеаз (дефект лизосом)

# ГИПОФУНКЦИЯ ЩЖ

- **Снижение основного обмена**
- **Снижение теплопродукции**
- **Гиперлипидемия (увеличение ХС и ТАГ)**
- **Торможение распада гликопротеидов и протеогликанов соединительной ткани**
- **Накопление гиалуроновой кислоты и ингибирование синтеза дерматансульфата**
- **Слизистый отек (микседема)**
- **В детском возрасте - кретинизм**

# ДИАГНОСТИКА ПАТОЛОГИИ ЩЖ

- Определение Т3, Т4, белковосвязанного йода, тироксинсвязывающего глобулина
- Оценка основного обмена, ХС, ТАГ
- Кинетика йода (накопление в ЩЖ меченного йода)
- Динамические тесты: Определение ТТГ
- Реакция ТТГ на введение Т3, тиролиберина

# СТЕРОИДНЫЕ ГОРМОНЫ НАДПОЧЕЧНИКОВ

- **ГЛЮКОКОРТИКОИДЫ** - стероиды с 21 углеродным атомом - кортизол, кортикостерон
- **МИНЕРАЛОКОРТИКОИДЫ** - стероиды с 21 углеродным атомом - альдостерон,
- **АНДРОГЕНЫ** - предшественники - **дигидроэпиандростерон (ДЭА), андростендион** - превращаются в активные стероиды вне надпочечников,  
- предшественники **ЭСТРОГЕНОВ** у женщин



# СИНТЕЗ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ НАДПОЧЕЧНИКОВ

Кортиколиберин → АКТГ



цАМФ



*(холестеролэстераза)*



эфиры холестерина → холестерин свободный (C<sub>27</sub>)



*P-450 (десмолаза)*



ПРЕГНЕНОЛОН (C<sub>21</sub>)

минералокортикоиды ↓      ↓      ↓ глюкокортикоиды

андрогены

# СИНТЕЗ МИНЕРАЛОКОРТИКОИДОВ

**ПРЕГНЕНОЛОН (C<sub>21</sub>)**

↓ (3β-стероид- дегидрогеназа)

**ПРОГЕСТЕРОН**

↓ (21-гидроксилаза)

**11-ДЕЗОКСИКОРТИКОСТЕРОН**

↓ (11β –гидроксилаза)

**КОРТИКОСТЕРОН**

↓ (18-гидроксилаза)

**АЛЬДОСТЕРОН**

# СИНТЕЗ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

**ПРЕГНЕНОЛОН (C<sub>21</sub>)**

↓ (17 $\alpha$ -гидроксилаза)

**17-ГИДРОКСИПРЕГНЕНОЛОН**

↓ (3 $\beta$ -стероид-дегидрогеназа)

**17-ГИДРОКСИПРОГЕСТЕРОН**

↓ (21-гидроксилаза)

**11-ДЕЗОКСИКОРТИЗОЛ**

↓ (11 $\beta$ -гидроксилаза)

**КОРТИЗОЛ**

# СИНТЕЗ АНДРОГЕНОВ

**ПРЕГНЕНОЛОН (C<sub>21</sub>)**

↓ (17 $\alpha$ -гидроксилаза)

**17-ГИДРОКСИПРЕГНЕНОЛОН**

↓ (C17-20-лиаза)

**ДИГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОН**

*5,4-изомераза* ↓ (3 $\beta$ -стероид-дегидрогеназа)

**АНДРОСТЕНДИОН**

↓ вне надпочечников

**ТЕСТОСТЕРОН**

# СЕКРЕЦИЯ и ТРАНСПОРТ СТЕРОИДОВ

- **Высвобождаются** по мере образования, (зависят от суточного ритма выделения АКТГ).
- **Транспортный белок** - транскортин (кроме альдостерона).
- **КАТАБОЛИЗМ** - деградация идет в печени, выделяются в виде 17-кетостероидов с мочой (70%), с калом (20%), через кожу (10%).

# **МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ СТЕРОИДОВ**

- 1. Образование гормон-рецепторного комплекса внутри клетки**
- 2. Комплекс связывается с хроматином**
- 3. Активирует или ингибирует специфические гены**
- 4. Изменяется скорость транскрипции и синтеза М-РНК**
- 5. Изменяется содержание белков-ферментов**
- 6. метаболический ответ**

# ЭФФЕКТЫ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

## ■ **Углеводный обмен:**

- активируют глюконеогенез,
- стимулируют образование субстратов глюконеогенеза (аминокислот через активацию катаболизма белка),
- усиливают действие других гормонов («пермиссивное действие»), стимулируя сопряжение метаболических процессов и активацию глюконеогенеза.

# ЭФФЕКТЫ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

## ■ **Липидный обмен:**

- избыток ГК стимулирует липолиз (конечности)
- стимулирует липогенез (лицо, туловище)

## ■ **Обмен белков:**

- анаболический эффект (печень),
- катаболический эффект в других тканях (соединительная ткань, мышцы, кости)



# ЭФФЕКТЫ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

## ■ Водно-электролитный обмен:

- задерживают натрий и выводят калий



- задерживают воду в организме



**повышают артериальное давление**

# ЭФФЕКТЫ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

## ■ Сердечно-сосудистая система:

поддерживают артериальное давление:

1. Активируют синтез ангиотензиногена в печени,
2. Задерживают натрий и воду в организме,
3. «Пермиссивное действие» на другие гормоны (усиливают эффекты адреналина)

# ЭФФЕКТЫ ГЛЮКОКОРТИКОИДОВ

- **ИММУНОДЕПРЕССИВНЫЙ,**
- **ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИЙ,**
- **ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ,**
  - тормозят пролиферацию лимфоцитов,
  - выработку антител В-лимфоцитами,
  - тормозят супрессорную и хелперную активность Т-лимфоцитов,
  - тормозят синтез простагландинов, лейкотриенов, кининов, гистамина.

# ОСЛОЖНЕНИЯ ГК-ТЕРАПИИ

- Развивается синдром Иценко-Кушинга:
  - - Гипергликемия(стероидный диабет),
  - - Гипертония, Ожирение,
  - - Гиперпигментация,
  - - Остеопороз, задержка жидкости,
  - - Неврологические, сердечно-сосудистые нарушения,
  - - Нарушение репродуктивной функции

# ПАТОЛОГИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ - гиперфункция

<b>ОТЛИЧИЯ</b>	<b>стероидный</b>	<b>диабет</b>	<b>сахарный</b>
<b>Глюкоза</b>	повышена		повышена
<b>Инсулин</b>	норма		понижен
<b>Кортизол</b>	повышен		норма
<b>Утилиз. гл.</b>	Повышена		понижена
<b>Жиры</b>	липогенез		кетоз липолиз
<b>Белки</b>	распад		распад
<b>Мочевина</b>	синтез повышен		норма
<b>Коллаген</b>	распад		незначит
<b>Холестерин</b>	норма		повышен

# ПАТОЛОГИЯ НАДПОЧЕЧНИКОВ - гиперфункция

- ГИПОКОРТИЦИЗМ (болезнь Аддисона)
  - недостаток минералокортикоидов:
  - потеря натрия, воды,
  - задержка калия, метаболический ацидоз
  - гиперпигментация (избыток продукции меланотропина),
  - Дефицит С21-гидроксилазы – адреногенитальный синдром (врожденный)

# БИОСИНТЕЗ АНДРОГЕНОВ В ПОЛОВЫХ ЖЕЛЕЗАХ



# ПРОГЕСТЕРОНОВЫЙ ПУТЬ СИНТЕЗА АНДРОГЕНОВ

**ПРЕГНЕНОЛОН (C<sub>21</sub>)**

↓ (3β-стероид-дегидрогеназа)

**ПРОГЕСТЕРОН**

↓ (17α-гидроксилаза)

**17α-ГИДРОКСИПРОГЕСТЕРОН**

↓ (C17-20-лиаза)

**АНДРОСТЕНДИОН**

↓ (17β-гидроксистероид-ДГ)

**ТЕСТОСТЕРОН**



# ДЕГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОНОВЫЙ ПУТЬ СИНТЕЗА АНДРОГЕНОВ

**ПРЕГНЕНОЛОН (C<sub>21</sub>)**

↓ (17 $\alpha$ -гидроксилаза)

**17 $\alpha$ -ГИДРОКСИПРЕГНЕНОЛОН**

↓ (C17-20-лиаза)

**ДИГИДРОЭПИАНДРОСТЕРОН**

↓ (17 $\beta$ -гидроксистероид-ДГ)

**АНДРОСТЕНДИОЛ**

↓ (3 $\beta$ -гидроксистероид-ДГ)

**ТЕСТОСТЕРОН**

# СЕКРЕЦИЯ И ТРАНСПОРТ

- Тестостерон секретируется по мере образования (5мг/сут)
- Транспорт - тестостерон-эстроген-связывающий глобулин
- Связанная фракция - 97-99%
- Свободная фракция - биологически активная форма гормона

# РЕГУЛЯЦИЯ СЕКРЕЦИИ

- **ЛГ и ФСГ:**
- **ЛГ** - рецепторы на клетках ЛЕЙДИГА (синтез тестостерона)
- **ФСГ** - рецепторы на клетках СЕРТОЛИ (синтез андрогенсвязывающего белка и транспорт тестостерона к месту сперматогенеза).

# МЕТАБОЛИЗМ И ЭКСКРЕЦИЯ

## ■ **ТЕСТОСТЕРОН** ПРЕВРАЩАЕТСЯ:

1. Окисление до 17-кетостероидов,
2. Восстановление до:
  - дегидротестостерона (4%),
  - эстрадиола (1-5%),
  - андростендиола ( 2%).

# ЭФФЕКТЫ АНДРОГЕНОВ

- Половая дифференцировка
- Сперматогенез
- Вторичные половые признаки и структуры
- Анаболические процессы
- Половое поведение

# БИОСИНТЕЗ ЭСТРОГЕНОВ

## АНДРОСТЕНДИОН

↓ (17 $\beta$ -гидроксистероид-ДГ)

**ТЕСТОСТЕРОН**

↓ (ароматаза)

**17 $\beta$ -ЭСТРАДИОЛ**

**(яичники)**

↓

**метаболиты**

↓ ароматаза

**ЭСТРОН**

↓

**ЭСТРИОЛ**

**(вне яичников)**

# ТРАНСПОРТ ЭСТРОГЕНОВ

- **ЭСТРОГЕНЫ** - тестостерон-эстроген-связывающий глобулин
- **ПРОГЕСТИНЫ** (гормон желтого тела) - транскортин (кортикостероид-связывающий белок)

# РЕГУЛЯЦИЯ СЕКРЕЦИИ

- **ЛГ и ФСГ:**

- **ЛГ** - рецепторы на клетках желтого тела (синтез прогестерона, индуцирует овуляцию)

- **ФСГ** - рецепторы на фолликулярных клетках (стимулирует рост фолликулов, усиливает действие ЛГ на секрецию эстрогенов).








# ЭФФЕКТЫ ЭСТРОГЕНОВ

- Созревание половых клеток
- Подготовка к имплантации бластоцисты
- Гормональный контроль овуляции
- Гормональный контроль беременности
- Гормональная регуляция родов и лактации

# ЭЙКОЗАНОИДЫ (ПРОСТАНОИДЫ)

Эйкозаноиды – БАВ производные полиеновых жирных кислот:

-  Олеиновая ( $C_{18:1} \omega-9$ )
-  Линолевая ( $C_{18:2} \omega-6$ )
-  Линоленовая ( $C_{18:3} \omega-3$ )
-  Арахидоновая ( $C_{20:4} \omega-6$ )
-  Эйкозапентаеновая ( $C_{20:5} \omega-3$ )

# ЭЙКОЗАНОИДЫ (ПРОСТАНОИДЫ)

## КЛАССЫ:

### 1. ПРОСТАНОИДЫ

- ПРОСТАГЛАНДИНЫ
- ПРОСТАЦИКЛИНЫ
- ТРОМБОКСАНЫ

### 2. ЛЕЙКОТРИЕНЫ

- ЛЕЙКОТРИЕНЫ

# СИНТЕЗ ЭЙКОЗАНОИДОВ

## МЕМБРАННЫЕ ФОСФОЛИПИДЫ

↓ *Фосфолипаза A2*

## АРАХИДОНОВАЯ КИСЛОТА (свободная)

*Липооксигеназа* ↓

↓

*циклооксигеназа*

↓

## ЛЕЙКОТРИЕНЫ

$LTA_4$

↓  $LTB_4$

$TXA_2$

↓  $LTC_4$

→  $LTD_4$  →  $LTE_4$

↓

ПЕРОКСИД- $PgG_2$

↓ *пероксидаза*

ПРОСТАГЛАНДИН- $PgH_2$  →

↓

$PgE_2$ ,  $PgF_{2a}$ ,  $PgA_2$ ,  $PgI_2$

# **ЭФФЕТЫ ЭЙКОЗАНОИДОВ**

**Регуляция сокращения гладкой мускулатуры:**

Вазоконстрикция или вазоделятация,

Бронхоконстрикция или бронходелятация.

**Регуляция секреции воды и натрия почками**

Влияние на артериальное давление

**Участие в воспалительных и аллергических  
реакциях**

**Регуляция свертываемости крови,  
проницаемости сосудов.**

# ЭФФЕТЫ ЭЙКОЗАНОИДОВ

- $\text{PGE}_2$  – ткани, почки. Расслабляет гладкие мышцы, расширяет сосуды, стимулирует родовую деятельность
- $\text{PGF}_{2a}$  - Сокращает гладкие мышцы, суживает сосуды, стимулирует сокращение матки
- $\text{PGI}_2$  (простациклин)– сердце, эндотелий сосудов. Уменьшает агрегацию тромбоцитов, расширяет сосуды
- $\text{TXA}_2$  – тромбоциты. Стимулирует агрегацию тромбоцитов, суживает сосуды, бронхи

# ЭФФЕТЫ ЭЙКОЗАНОИДОВ

- **TXB<sub>2</sub>** – тромбоциты. Суживает сосуды
- **LTV<sub>4</sub>** – клетки крови, эндотелий.  
Стимулирует хемотаксис, агрегацию лейкоцитов
- **LTC<sub>4</sub>** – клетки крови, макрофаги.  
Расширяет сосуды, увеличивает их проницаемость, сокращает бронхи.  
Компонент медленно реагирующей субстанции анафилаксии  
(LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub>)

# ПАТОЛОГИЯ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ

- **Генетически обусловленные нарушения**
- **Патология эндокринных желез**  
(гипер- или гипопродукция гормона железой)
- **Нарушение синтеза гормона**
- **Нарушение транспорта гормона**  
(«транспортные» болезни)
- **Нарушение рецепции гормона**
- **Передозировка гормонального препарата**
- **Длительное применение гормонального препарата**



# ДИАГНОСТИКА ЭНДОКРИННЫХ ПАТОЛОГИЙ

- Прямое количественное определение концентрации гормона в плазме
- Определение концентрации веществ, транспорт и метаболизм которых зависит от гормонов
- Определение в моче продуктов деградации гормонов

# САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА

- Смотри лекцию № 4 за 3-й семестр:
- БИОХИМИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ РЕГУЛЯЦИИ МЕТАБОЛИЗМА -
- Механизм действия гормонов на клетки-мишени

# ЛИТЕРАТУРА

- **Биологическая химия:** учебник для студентов медицинских вузов/ Т.Т.Березов, Б.Ф.Коровкин.- М.:Медицина, 2004.- 704с.
- **Биологическая химия:** учебник для студентов медицинских вузов/ А.Я. Николаев.- М.:Мед.инф.агентство, 2007.- 568с.
- **Биохимия [ Электронный ресурс]:**учебное пособие/ А.Д. Дмитриев, Е.Амбросьева.- М.:Дашков и К, 2009.- 166с.
- **Биологическая химия с упражнениями и задачами:** учебник/ред. С.Е.Северин.- М.:ГЭОТАР-Медиа, 2013.- 624с.
- **Биохимия: учебник для вузов/** ред. С.Е.Северин.- М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007.- 784с.