

(ознакомительный фрагмент)

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ
НАУК БЕЛАРУСИ»**

УДК 612.82/83;591.1.591.481.3

БЕЛЬХАЖ
Мурад Абдульаты Альхади

**МОНООКСИД АЗОТА В МЕХАНИЗМАХ РЕГУЛЯЦИИ МЕЛАТОНИНОМ
ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МОЗГА КРЫС**

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук
по специальности 03.03.01 – физиология

Минск, 2017

Работа выполнена в Белорусском государственном университете

Научный руководитель: **Казакевич Виктор Бернардович**,
кандидат биологических наук, доцент
биологического факультета Белорусского
государственного университета

Официальные оппоненты: **Лобанок Леонид Михайлович**,
член-корреспондент НАН Беларуси, доктор
медицинских наук, профессор учреждения
образования «Белорусский государственный
медицинский университет»

Песоцкая Яна Анатольевна,
кандидат биологических наук, доцент учреждения
образования «Белорусский государственный
университет физической культуры»

Оппонирующая
организация: учреждение образования «Белорусский
государственный педагогический университет
имени Максима Танка»

Защита состоится 15 декабря 2017 года в 13:30 на заседании совета по защите диссертаций Д 01.36.01 при ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси» (220072, г. Минск, ул. Академическая, 28; тел.: +375 17 284-16-30, факс: 284-16-30, e-mail: pavlova@fizio.bas-net.by).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси».

Автореферат разослан 15 ноября 2017 г.

Ученый секретарь
совета по защите диссертаций

Н. Ф. Павлова

Гормон мелатонин синтезируется в организме позвоночных в основном эпифизом в темное время суток и регулирует множество физиологических процессов. Многочисленные данные свидетельствуют об участии мелатонина в циркадианной регуляции системы кровообращения [Brusco et al., 1998; Briaud et al., 2004] и в регуляции активности нервной системы. Так, чувствительность к никотину изменяется в течение суток, при этом в коре, гиппокампе, гипоталамусе, мозжечке и в стриатуме выявлены циркадианные колебания плотности никотиновых рецепторов ацетилхолина, зависящие от ночного подъема уровня мелатонина [Markus et al., 2003; Mexal et al., 2012; Horton et al., 2015].

Фармакологическая активность психотропных препаратов варьирует в течение суток и зависит от активации рецепторов мелатонина [Sleipness et al., 2014; Clough et al., 2014]. Мелатониновые рецепторы играют важную роль в циркадианной регуляции дофамин-зависимого поведения (в том числе в развитии пагубных зависимостей) и являются мишенью действия психостимуляторов [Uz et al., 2005; Blum et al., 2014]. Использование агонистов мелатониновых рецепторов позволяет снизить тяжесть состояния, возникающего после отмены приема морфина [Motaghinejad et al., 2015], а также частоту алкогольных рецидивов [Vengeliene et al., 2015].

Становится очевидным, что мелатониновая регуляция совершенно необходима для реализации высших психических функций, поскольку при врожденной недостаточности синтеза мелатонина увеличивается риск возникновения расстройств аутистического спектра (англ. autism spectrum disorder (ASD)) [Melke et al., 2008; Wang et al., 2013; Jonsson et al., 2014; Veatch et al., 2015]. Развитие болезни Альцгеймера сопровождается снижением количества мелатониновых рецепторов на пирамидных нейронах гиппокампа и коры больших полушарий [Savaskan et al. 2005; Brunner et al. 2006].

Синтез мелатонина в эпифизе происходит только в темное время суток и быстро ингибируется при постоянном освещении животных. Эту особенность регуляции работы эпифиза используют в экспериментах для нефармакологического подавления синтеза и секреции данного гормона, для быстрого выключения его эффектов при изучении роли мелатонина в организме [Brown, et al., 1991; Kennaway, Rowe, 1994; Briaud et al., 2004].

Монооксид азота образуется практически во всех областях головного мозга и участвует в реализации многих функций нервной системы, в частности, модулирует синаптическую передачу и процессы консолидации памяти [Garthwaite, 2008]. Установлено, что в церебральной коре, таламусе, гипоталамусе, в заднем и продолговатом мозге крыс выделение NO происходит в соответствии циркадианным ритмом с максимумом, приходящимся на ночное время, то есть именно тогда, когда секреция мелатонина эпифизом максимальна [Ayers et al., 1996; Williams et al., 1997; Mitome 2001; Clément et al., 2003; Clément

et al., 2004; Cespuglio et al., 2004]. Поэтому представляется важным изучить вероятные взаимодействия этих сигнальных систем, сравнив физиологические эффекты мелатонина и ингибитора синтеза NO у крыс в дневное и ночное время. Об актуальности этих исследований говорит тот факт, что в 2017 г. за изучение механизмов регуляции циркадианных ритмов организма Холлу, Росбашу и Янгу была присуждена Нобелевская премия по физиологии.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с научными программами и темами

Тема диссертационной работы соответствует приоритетным направлениям научных исследований Республики Беларусь на 2011-2015 годы (постановление Совета Министров Республики Беларусь от 19. 04. 2010 №585): «3.1. биохимия, биофизика и физиология растительной, животной и микробной клетки, ее надмолекулярных структур, биологических макромолекул и низкомолекулярных биорегуляторов, в том числе ферментов и гормонов», и на 2016-2020 годы (постановление Совета Министров Республики Беларусь от 12. 03. 2015 №190): «3. Биологические системы и технологии».

Исследование выполнено в рамках реализации проекта БРФФИ «Исследование роли мелатонина в NO-ергической регуляции сосудистого тонуса и сердечной деятельности у крыс в норме и при патологических состояниях» (2011–2013 гг., № госрегистрации 20115457) и задания 3.3.03.2 «Модуляция синаптических взаимодействий в центральной нервной системе факторами объемной передачи сигнала» ГПНИ «Конвергенция» (2014–2015 гг., № госрегистрации 20141133).

Цель и задачи исследования

Цель – установить роль монооксида азота в регуляции мелатонином электрической активности коры головного мозга крыс.

Исходя из цели исследования были поставлены следующие **задачи**:

1. Исследовать влияние мелатонина на показатели электрической активности коры головного мозга и частоту сердцебиений у крыс в разное время суток;
2. Изучить влияние освещения на показатели электрической активности коры головного мозга и частоту сердцебиений у крыс в разное время суток;
3. Выявить влияние ингибитора синтеза NO на показатели электрической активности коры головного мозга и частоту сердцебиений у крыс в разное время суток.
4. Установить корреляционную взаимосвязь изменений показателей мощности ритмов коры головного мозга и частоты сердцебиений у крыс в разное время суток.

Объект исследования: белая лабораторная крыса.

Предмет исследования: электрическая активность коры головного мозга (ЭКОГ) и частота сердечных сокращений (ЧСС) у крыс.

Научная новизна

Для ненаркотизированных свободно перемещающихся крыс в начале ночи характерна высокая поведенческая активность и частота сердцебиений. В наших экспериментах обнаружен десинхронизованный паттерн электрической активности в церебральной коре крыс в вечернее время и эпизоды тахикардии, что свидетельствует о повышенной возбужденности животных по сравнению с крысами, обследованными в светлое время суток. Нами впервые показано, что эта полифункциональная ночная активация сохраняется в организме лабораторных крыс, несмотря на наркотизацию уретаном.

В условиях совместного постоянного освещения и подавления синтеза NO у крыс ночью усиливаются процессы торможения в коре головного мозга крыс и снижается ЧСС. Эти факты говорят о необходимости эндогенной секреции мелатонина и NO в ЦНС для поддержания состояния ночной поведенческой активации у грызунов.

Положения, выносимые на защиту

1. Мелатонин в дневное время вызывает увеличение тета-активности в коре головного мозга крыс, которое тесно коррелирует с уменьшением частоты сердечных сокращений. В ночное время мелатонин вызывает увеличение мощности альфа-ритма в ЭКОГ и эпизоды тахикардии у крыс.

2. Постоянное освещение крыс в ночное время вызывает состояние синхронизации и ослабление тета-активности в коре головного мозга, а также снижает частоту сердечных сокращений. Эти процессы усиливаются после угнетения синтеза монооксида азота в организме крыс.

3. Монооксид азота оказывает лимитирующее влияние на эффекты мелатонина в организме крыс. Фармакологически вызванный недостаток монооксида азота приводит к десинхронизации в ЭКОГ и замедлению сердечного ритма у крыс независимо от времени суток. Эти изменения особенно выражены в ночное время на фоне секреции эндогенного мелатонина и в дневное время после введения экзогенного мелатонина.

Личный вклад соискателя

В исследовании использован материал, полученный и проанализированный за 2012–2017 г. Объект исследования – лабораторная крыса, была наркотизирована и подготовлена для электрофизиологических экспериментов непосредственно автором (личный вклад соискателя 90 %). Тема, цель и задачи диссертационного исследования сформулированы совместно с научным руководителем (личный вклад соискателя 50 %). Экспериментальная часть, живление электродов, приготовление и введение препаратов, регистрация ЭКГ и

ЭКоГ, компьютерная обработка полученных данных выполнены автором (личный вклад 100 %).

Основные научные результаты, изложенные в диссертации отражены в публикациях [1–8]. Влияние мелатонина на показатели ЭКоГ и ЭКГ крыс в разное время суток приведено в статьях [1, 2] – вклад диссертанта 75 %, в статье в сборниках материалов конференций [5] – вклад диссертанта 80 %, в материалах конференции [7] – вклад диссертанта 70 %. Влияние ингибитора синтеза NO на показатели ЭКоГ и ЭКГ крыс в разное время суток приведено в статье [3] – вклад диссертанта 70 %, в материалах конференции [8] – вклад диссертанта 70 %. Влияние освещения на показатели ЭКоГ и ЭКГ крыс в разное время суток приведено в статье [4] – вклад диссертанта 50 %, в статье в сборниках материалов конференций [6] – вклад диссертанта 80 %.

Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов

Результаты исследования доложены на 4 конференциях: III Всеукраинской научной конференции молодых ученых "Физиология: от молекул до организма" (Киев, 24-25 октября 2013 г), V международном конгрессе украинского общества нейронаук (Киев, 4-8 июня 2014 г), Республиканской научно-практической конференции "Кислород и свободные радикалы" (Гродно, 19-20 мая 2016 г), конференции молодых ученых «Современные проблемы биохимии и молекулярной биологии» (Гродно, 11-12 мая 2017 г).

Опубликованность результатов диссертации

По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ, из которых 4 статьи в журналах из перечня ВАК, 2 статьи в сборниках материалов конференций, 2 тезисов докладов за рубежом, что составляет 2,44 авторских листа, из них соискателю принадлежит 1,6 листа.

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, 6 глав, заключения, списка цитированной литературы. В главе 1 приводится обзор данных литературы, касающихся роли мелатонина и монооксида азота в регуляции функций нервной системы, рассматриваются распределение и свойства рецепторов мелатонина в головном мозге, их роль в развитии некоторых патологических состояний. В главе 2 представлены экспериментальные методы исследования, в главах 3-5 – полученные результаты, в главе 6 – обсуждение результатов. Работа изложена на 111 страницах, содержит 35 рисунков. Список цитируемой литературы включает 302 ссылки, из которых 9 русскоязычных и 292 англоязычных.

ацетилхолина. Скорее, монооксид азота оказывает ограничивающее влияние на какие-то процессы мелатониновой сигнализации и, поэтому, фармакологическое угнетение его синтеза потенцирует эффекты мелатонина. Если это заключение верно, то нормальный низкий уровень NO в нервной ткани в молодом возрасте должен способствовать (не препятствовать) гипногенному влиянию мелатонина, глубокому и консолидированному сну. Наоборот, существенное повышение базального уровня монооксида азота в головном мозге у старых животных и человека должно препятствовать действию эндогенного мелатонина и нарушать структуру цикла сон/бодрствование. Обычно, именно такие возрастные изменения сна и бодрствования и происходят по мере старения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основные научные результаты диссертации

1. Введение мелатонина в дневное время вызывает десинхронизацию в фронто-париетальной коре крыс на фоне развивающейся волнообразной брадикардии, что можно связать с его известным гипногенным эффектом, когда происходит закономерное чередование фаз медленного и быстрого сна. Особенно значительно повышается мощность тета-ритма, и в эти периоды регистрации наиболее заметно снижается ЧСС. После введения мелатонина крысам в дневное время появляется заметная корреляционная взаимосвязь между дельта-активностью и ЧСС ($r=0,49$, $P<0,01$, $n=250$) и отрицательная корреляция между мощностью тета-ритма и ЧСС ($r=-0,56$, $P<0,01$, $n=250$) [1, 2, 4, 5, 7].

2. В ночных экспериментах выявлен десинхронизованный паттерн активности в ЭКоГ (высокая мощность альфа- и тета-ритмов) и ускоренный ритм сердечных сокращений в ЭКГ крыс, что свидетельствует о повышенной возбужденности животных по сравнению с крысами, обследованными в светлое время суток. Известно, что активное бодрствование и высокая поведенческая активность крыс приходится в основном на вечер и первую половину ночи. Нами впервые показано, что эта вечерняя активация сохраняется в организме лабораторных крыс, несмотря на наркотизацию уретаном [3, 6].

3. В ночное время мелатонин особенно в первые 30 мин после введения действует возбуждающе: наблюдается еще большая десинхронизация в ЭКоГ крыс за счет усиления альфа-активности и снижения мощности дельта-ритма, а также эпизоды тахикардии. Тета-активность при этом мало изменяется. Между мощностью ритмов ЭКоГ и ЧСС крыс в ночное время существуют слабые ($r=0,25$, $P<0,05$, $n=250$), но достоверные взаимосвязи. После введения мелатонина эти взаимосвязи усиливаются, но остаются слабыми: положительная корреляция между мощностью дельта-ритма и ЧСС достигает значения $r=0,30$ ($P<0,01$,

$n=300$), и увеличивается негативная связь тета-активности и ЧСС ($r=-0,30$, $P<0,01$, $n=300$) [6].

4. Постоянное освещение крыс (в течение 60 мин) в ночное время уменьшает показатели мощности тета-ритма в ЭКоГ, которые приближаются к значениям, характерным для контрольных животных в светлое время суток, когда мелатонин практически не выделяется. Эти данные служат дополнительным доказательством того, что мелатонин способен индуцировать в церебральной коре электрические колебания в диапазоне тета-ритма [6].

5. Ингибитор синтеза монооксида азота L-NNA вызывает кратковременные эпизоды десинхронизации в ЭКоГ крыс и замедление сердечного ритма. Эти изменения особенно выражены в ночное время на фоне эндогенной секреции мелатонина, когда фармакологически вызванный недостаток NO приводит к существенному увеличению глубины и длительности эпизодов десинхронизации в ЭКоГ. Вероятно, монооксид азота оказывает лимитирующее влияние на эффекты мелатонина в организме крыс [3, 6, 8].

6. Совместное применение постоянного освещения (ингибитора выделения мелатонина) и L-NNA (ингибитора продукции NO) в ночное время закономерно изменяет показатели функциональной активности коры головного мозга крыс, приближая их к значениям, характерным для светлого времени суток [6].

Рекомендации по практическому использованию результатов

Информация об особенностях влияния мелатонина в разное время суток будет полезной для понимания механизмов регуляции соматических и вегетативных функций у человека и животных и должна учитываться при назначении лекарственных и снотворных препаратов.

Светозависимые изменения синтеза и секреции мелатонина играют важную роль в жизни современного человека. Все возрастающее использование различных источников искусственного освещения (в том числе света от бытовой техники, компьютеров и смартфонов ночью) позволяет говорить о возникновении проблемы светового загрязнения окружающей среды. Рассеянный свет в ночное время может нарушать циркадианную ритмичность многих жизненных процессов, способствовать развитию ожирения и сахарного диабета, рака простаты и груди, а также психических расстройств

Способность видимого света влиять на активность центральной нервной системы можно использовать для повышения работоспособности водителей и других работников в ночное время.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

Статьи в научных журналах

1. **Ибрахим (Бельхаж), М. А.** Мелатонин вызывает изменения ЭЖоГ наркотизированных уретаном крыс, сходные с проявлениями парадоксального сна / **М. А. Ибрахим (Бельхаж), В. Б. Казакевич** // Тр. Белорус. гос. ун-та. Сер. Физиол., биохим. и молекуляр. основы функционирования биосистем. – 2012. – Том 7, ч. 1. – С. 150–154.

2. **Ибрахим (Бельхаж), М. А.** Синхронные изменения активности в симпатических нервных волокнах и в коре головного мозга крыс вызванные влиянием мелатонина / **М. А. Ибрахим (Бельхаж), С. А. Руткевич, В. Б. Казакевич** // Новости мед.-биол. наук. – 2014. – Т. 9, №1. – С. 13–16.

3. **Ибрахим (Бельхаж), М. А.** Изменения сердечной деятельности и биоритмов мозга крыс, вызванные мелатонином / **М. А. Ибрахим (Бельхаж), В. Б. Казакевич** // Новости мед.-биол. наук. – 2015. – Т. 11, №2. – С. 121–125.

4. Казакевич, В. Б. Роль мелатонина в центральной нервной системе / В. Б. Казакевич, **М.А. Ибрахим (Бельхаж)** // Тр. Белорус. гос. ун-та. Сер. Физиол., биохим. и молекуляр. основы функционирования биосистем. – 2015. – Т.10, ч. 1. – С. 42–51.

Статьи в сборниках материалов конференций

5. **Ибрахим (Бельхаж) М. А.** Мелатонин активизирует исследовательское поведение у мышей / **М. А. Ибрахим (Бельхаж), В. Б. Казакевич** // Кислород и свободные радикалы: материалы Республиканской научн. практ. конф.: Гродно, 19-20 мая 2016 г. – Гродно, 2016. – С. 68-69.

6. **Бельхаж (Бельхаж) М. А.** Влияние освещения на показатели активности коры головного мозга и частоту сердцебиений у крыс в различное время суток / **М. А. Бельхаж (Бельхаж), В. Б. Казакевич** // Современные проблемы биохимии и молекулярной биологии: материалы Республиканской конф. молодых ученых, Гродно, 11-12 мая. – Гродно, ЮрСаПринт, 2017. – С. 13-15.

Тезисы докладов

7. **Ибрахим (Бельхаж), М. А.** Мелатонин вызывает вспышки активности в симпатических сосудодвигательных волокнах крыс / **М. А. Ибрахим (Бельхаж), В. Б. Казакевич, С. А. Руткевич** // III Всеукраинская научная конференция молодых ученых "Физиология: от молекул до организма", Киев, 24-25 октября. – Киев, 2013. – С.13

8. **Ibrahim (Belhaj), M. A.** Involvement of nitric oxide in circadian regulation of rat cerebral cortex activity by melatonin / **M. A. Ibrahim (Belhaj), V. B. Kazakevich** // 5th International Congress of Ukrainian Society for Neuroscience, The Bogomoletz Institute of Physiology. Киев, 4-8 июня 2014. – 2014. – P. 27-28.

РЕЗЮМЕ

Бельхаж
Мурад Абдульаты Альхади

Монооксид азота в механизмах регуляции мелатонином электрической активности мозга крыс

Ключевые слова: крыса, кора головного мозга, тета-ритм, частота сердечных сокращений, мелатонин, монооксид азота, освещение.

Цель работы: установить роль монооксида азота в регуляции мелатонином электрической активности коры головного мозга крыс.

Методы исследования: электрофизиологические, статистические

Использованная аппаратура: четырехканальный усилитель биопотенциалов УБПФ4-03, осциллограф С1-83, измеритель освещенности 1ЛКП.

Полученные результаты и их новизна: мелатонин в дневное время вызывает увеличение тета-активности в коре головного мозга крыс, которое тесно коррелирует с уменьшением частоты сердечных сокращений. В ночное время мелатонин вызывает увеличение мощности альфа-ритма в ЭКоГ и эпизоды тахикардии у крыс. Впервые показано, что постоянное освещение крыс в ночное время вызывает состояние синхронизации и ослабление тета-активности в коре головного мозга крыс, а также снижает частоту сердечных сокращений. Эти процессы усиливаются после угнетения синтеза монооксида азота в организме крыс.

Рекомендации по использованию: информация об особенностях влияния мелатонина в разное время суток будет полезной для понимания механизмов регуляции соматических и вегетативных функций у человека и животных и должна учитываться при назначении лекарственных и снотворных препаратов.

Область применения: научно-исследовательская и учебная деятельность по физиологии, физиология труда.

РЭЗІЮМЭ

Бельхаж
Мурад Абдулаты Альхадзі

Монааксід азоту ў механізмах рэгуляцыі мелатонінам электрычнай актыўнасці мозгу пацукоў

Ключавыя словы: пацук, кара галаўнога мозгу, тэта-рытм, частата сардэчных скарачэнняў, мелатонін, монааксід азоту, асвятленне.

Мэта даследавання: ўсталяваць ролю монааксиду азоту ў рэгуляцыі мелатонінам электрычнай актыўнасці кары галаўнога мозгу пацукоў.

Метады даследавання: электрафізіялагічныя, статыстычныя.

Скарыстаная апаратура: чатырохканальны ўзмацняльнік біяпатэнцыялаў УБПФ4-03, асцылограф С1-83, люксметр 1ЛКП.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: мелатонін ў дзённы час выклікае павелічэнне тэта-актыўнасці ў кары галаўнога мозгу пацукоў, якое карэлюе з памяншэннем частоты сардэчных скарачэнняў. У начны час мелатонін выклікае павелічэнне магутнасці альфа-рытму ў ЭКоГ і эпізоды тахікардыі ў пацукоў. Ўпершыню паказана, што пастаяннае асвятленне пацукоў ў начны час выклікае стан сінхранізацыі і паслабленне тэта-актыўнасці ў кары галаўнога мозгу пацукоў, а таксама зніжае частату сардэчных скарачэнняў. Гэтыя працэсы узмацняюцца пасля прыгнёту сінтэзу монааксиду азоту ў арганізме пацукоў.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: інфармацыя пра асаблівасці ўплыву мелатоніна ў розны час сутак будзе карыснай для разумення механізмаў рэгуляцыі саматычных і вегетатыўных функцый у чалавека і жывёл і павінна ўлічвацца пры прызначэнні лекавых і снатворных прэпаратаў.

Галіна выкарыстання: навукова-даследчая і вучэбная дзейнасць па фізіялогіі, фізіялогія працы.

SUMMARY

Belhaj

Morad Abdulati

Nitric oxide in mechanisms of regulation by melatonin of electrical activity of rat brain

Key words: rat, cerebral cortex, theta rhythm, heart rate, melatonin, nitric oxide, illumination

Aim of the study: to establish the role of nitric oxide in melatonin regulation of electrical activity in the cerebral cortex of rats.

Methods: electrophysiology, statistical methods.

Devices: four-channel biological amplifier, oscilloscope, luxmeter.

Results and novelty: melatonin in the daytime causes an increase in theta activity in the cerebral cortex of the rat, which is closely correlated with a decrease in heart rate. At night, melatonin causes an increase in alpha-rhythm power in the ECG and tachycardia episodes in rats. It is shown for the first time that the constant illumination of rats at night causes synchronization and weakening of theta activity in the cerebral cortex of the rats, and also reduces the heart rate. These processes are intensified after inhibition of the synthesis of nitrogen monoxide in the rats.

Recommendation for application: information on the characteristics of the influence of melatonin at different times of the day will be useful for understanding the mechanisms of the regulation of somatic and vegetative functions in humans and animals and should be taken into account when prescribing medicinal and hypnotic drugs.

Filed of application: research and educational activities in physiology, labor physiology.

Подписано в печать 31.08.2017 Формат 60x84_{1/16} Бумага офсетная
Гарнитура Roman Печать цифровая Усл.печ.л. 1,3 Уч.изд.л. 1,5
Тираж 60 экз. Заказ № 2162
ИООО «Право и экономика» 220072 Минск Сурганова 1, корп. 2
Тел. 284 18 66, 8 029 684 18 66
E-mail: pravo-v@tut.by; pravo642@gmail.com Отпечатано на издательской системе
KONICA MINOLTA в ИООО «Право и экономика»
Свидетельство о государственной регистрации издателя,
изготовителя, распространителя печатных изданий, выданное
Министерством информации Республики Беларусь 17 февраля 2014 г.
в качестве издателя печатных изданий за № 1/185