

## ИЗМЕНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ ТЯЖЕЛОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ТРАВМЕ И СОПУТСТВУЮЩЕМ ГИПОТИРЕОЗЕ ПОД ВЛИЯНИЕМ МЕКСИДОЛА

**Золотухин С.Е., Махнева А.В., Шпаченко Н.Н., Попов С.В.**

*НПШ травматологии и ортопедии Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького*

**Золотухин С.Е., Махнева А.В., Шпаченко Н.Н., Попов С.В.** Изменение показателей гипофизарно-тиреоидной системы при тяжелой механической травме и сопутствующем гипотиреозе под влиянием Мексидола // Украинський морфологічний альманах. – 2011. – Том 9, № 3. – С. 117-119.

Экспериментальные исследования на 88 белых беспородных крысах-самцах проведены с целью изучения лечебной эффективности антиоксиданта мексидола при тяжелой механической травме и сопутствующем гипотиреозе. Травму моделировали путем механического воздействия электромагнитным ударником по бедрам крыс (воздействия стандартного по силе и частоте). В развитии посттравматической реакции дифференцировали на основе электропроводности кожи три ее типа: шоковый смертельный, шоковый несмертельный и нешоковый. Гипотиреоз получали, используя мерказолил. Выделяли три степени тяжести гипотиреоза. Эффективность мексидола определяли, сравнивая концентрацию тиреоидных гормонов крови крыс в группах с введением и без введения препарата. Установлено, что мексидол в дозе 50 мг/кг обладает выраженной лечебной эффективностью, как в отношении изолированной травмы, так и в отношении травмы, сочетанной с гипотиреозом. В наибольшей мере препарат изменяет в сторону нормализации уровень тиреоидных гормонов при нешоковом и шоковом несмертельном типах посттравматической реакции.

**Ключевые слова:** гипотиреоз, травма, свободно-радикальное окисление

**Золотухін С.Е., Махньова А.В., Шпаченко М.М., Попов С.В.** Змінення показників гіпофізарно-тиреоїдної системи при тяжкій механічній травмі і супутньому гіпотиреозу під впливом мексидолу // Український морфологічний альманах. – 2011. – Том 9, № 3. – С. 117-119.

Експериментальні дослідження на 88 білих беспородних щурах-самцях проведені з метою вивчення лікувальної ефективності антиоксиданту мексидолу при тяжкій механічній травмі і супутньому гіпотиреозі. Травму моделювали шляхом механічної дії електромагнітним ударником по стегнах щурів (впливу стандартного за силою і частотою). У розвитку посттравматичної реакції диференціювали на основі електропровідності шкіри три її типи: шоковий смертельний, шоковий несмертельний і нешоковий. Гіпотиреоз моделювали, використовуючи мерказолил. Виділяли три ступені тяжкості гіпотиреозу. Ефективність мексидолу визначали, порівнюючи концентрацію тиреоїдних гормонів крові щурів в групах з введенням і без введення препарату. Встановлено, що мексидол в дозі 50 міліграм/кг має виражену лікувальну ефективність, як відносно ізольованої травми, так і відносно травми, поєднаної з гіпотиреозом. У найбільшій мірі препарат змінює у бік нормалізації рівень тиреоїдних гормонів при нешоковому і шоковому несмертельному типах посттравматичної реакції.

**Ключові слова:** гіпотиреоз, травма, вільно-радикальне окислення.

**Zolotukhin S.Y., Makhneva A.V., Shpachenko N.N., Popov S.V.** The change of Indexes of pituitary-thyroid system at heavy mechanical trauma and Concomitant Hypothyroidism under the influence of Mexidol // Український морфологічний альманах. – 2011. – Том 9, № 3. – С. 117-119.

Experimental study on 88 white mongrel male rats were performed to study the therapeutic effectiveness of antioxidant mexidole in severe mechanical trauma and accompanying hypothyroidism. Injury was simulated by the mechanical action of electromagnetic projectile on the thighs of rats (exposure standard in strength and frequency). In the development of posttraumatic reactions differentiated on the basis of the electrical skin its three types: a deadly shock, shock non-lethal and non-shock. Hypothyroidism is obtained using merkazolil. Identified three degrees of severity of hypothyroidism. Effectiveness mexidole determined by comparing the concentration of thyroid hormone blood of rats in the groups with and without the introduction of drug administration. Established that mexidol a dose of 50 mg / kg, has a pronounced therapeutic efficacy, both in terms of an isolated injury, and in relation to trauma associated with hypothyroidism. To the greatest extent medication changes to normalize thyroid hormone levels in non-shock and shock non-lethal types of post-traumatic reaction.

**Key words:** hypothyroidism, trauma, free radical oxidation.

По абсолютной величине летальных исходов у лиц молодого, наиболее трудоспособного возраста, травматизм во всем мире выходит на первое место [2, 3, 10]. Серьезную проблему в Украине также представляет гипотиреоз, имеющий наряду с эндемическим и антропогенное происхождение, в первую очередь связанное с загрязнением окружающей среды радионуклидами из-за аварии на Чернобыльской АЭС [8]. Тяжелая механическая травма, полученная на фоне гипотиреоза, характеризуется высокой летальностью и частотой осложнений [7]. Дисгормональная регуляция функций организма и внутриклеточного метаболизма при такой травме не компенсируется в полной мере средствами современной интенсивной терапии [2]. Замедление процессов регенерации, понижение основного обмена, свойственных гипотиреозу, существенно сказывается на механизмах компенсации и защиты систем организма, включающихся в ответ на тяжелое механическое повреждение. Особенно сильно нарушается состояние оксидантно-антиоксидантного баланса, имеющего важное патогенетическое значение при травме и гипотиреозе [9]. Возможность коррекции проявлений оксидативного стресса при тяжелой механической травме и сопутствующем гипотиреозе антиоксидантом мексидолом должным образом не изучено, что препятствует более широкому использованию этого фармакологического препарата в реанимационной травматологии.

**Цель исследования:** изучение влияния мексидола на показатели гипофизарно-тиреоидной системы при тяжелой механической травме и сопутствующем гипотиреозе в эксперименте.

**Материалы и методы исследования.** Опыты выполнены на 88 белых беспородных крысах-самцах весом 250-280 г.

Гипотиреоз у животных моделировали путем внутрижелудочного введения через специальный зонд фармакопейного тиреостатика мерказолила в дозе 10 мг/кг в течение 8 недель [6]. При отработке модели гипотиреоза в динамике моделируемого процесса (2, 4 и 8 недель) учтены морфологические изменения щитовидной железы, показатели тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина (Т<sub>4</sub>) и трийодтиронина (Т<sub>3</sub>). На основании указанных показателей выделен гипотиреоз легкой, средней степени и тяжелый гипотиреоз.

Тяжелую механическую травму моделировали путем дозированного воздействия электромагнитным ударником силой 250 Н/см<sup>2</sup> в количестве 50 ударов по обоим бедрам [2, 3]. Индивидуальную реактивность организма в динамике посттравматической реакции определяли с помощью модифицированного нами метода измерения кожно-гальванического рефлекса [3, 4] посредством показателя «К» по формуле:

$$K = \frac{P'_{\max} - P'_{\min}(\text{травма})}{P_{\max} - P_{\min}(\text{контроль})}, (1)$$

где  $R_{\max}$  – величина электрического сопротивления кожи, измеряемого при напряжении 0,6 В;  $R_{\min}$  – при напряжении 0,2 В.

Электрическое сопротивление снимали с помощью электродов-прищипок с передних лап крыс и определяли по закону Ома. Числитель уравнения 1 отражал изменения электрического сопротивления кожи, полученные в динамике посттравматической реакции, знаменатель – в контроле (до нанесения травмы у каждого животного).

На основании дискретных значений показателя «К», вычисляемых в течение 4 часов после травмы у животных, находящихся в иммобилизованном состоянии, строили графики. Определенный тип кривых указывал на принадлежность крыс к стандартным группам животных, у которых течение посттравматической реакции обозначалось как «шоковый смертельный тип», «шоковый несмертельный» и «нешоковый» [3, 4].

Содержание тиреоидных гормонов, в частности тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина ( $T_3$ ) и тироксина ( $T_4$ ), проводили с использованием коммерческих наборов реактивов для определения исследуемых веществ в образцах крови крыс.

Для изучения лечебной эффективности применяли фармакологический препарат «Мексидол» (3-оксн-6-метил-2-этилперидина сукцинат), выпускаемый фирмой «Фармасофт» (Россия) в форме ампульного 5% раствора для инъекций (2 мл в ампуле). Мексидол, как известно, является гетероароматическим антиоксидантом. Он оказывает антигипоксическое, мембранопротекторное, противосудорожное, анксиолитическое действие. Препарат повышает устойчивость к воздействию повреждающих факторов и кислородозависимым патологическим состояниям (шок, гипоксия, нарушение мозгового кровообращения, интоксикация) [5].

Влияние мексидола на показатели гипотиреоидной системы (ГТС) изучали в пяти сериях экспериментов. Первая серия ( $n=8$ ) была контрольной (интактные крысы, контроль 1). Во второй серии у травмированных животных ( $n=20$ ) гипотиреоз не моделировали (контроль 2). В третьей серии ( $n=20$ ) посттравматическую реакцию моделировали у крыс с гипотиреозом легкой степени тяжести. В четвертой ( $n=20$ ) и пятой ( $n=20$ ) сериях травму вызывали у крыс с гипотиреозом средней и тяжелой степени.

Лечебную эффективность мексидола при травме и при сочетании травмы с гипотиреозом определяли в соответствующих сериях по изменению показателей ГТС в группах без лечения и после введения мексидола. Препарат после травмы вводили крысам внутривенно в дозе 50 мг/кг (0,2 мл) через 4 часа (за указанный период времени определяли соответствующий тип посттравматической реакции). Забой животных осуществляли через 2 часа после введения мексидола при соблюдении всех положенных правил анестезии. Наиболее эффективная доза препарата, примененная в настоящем исследовании, была подобрана нами экспериментально на предварительном этапе исследования.

Статистическая обработка результатов исследования была проведена на персональном компьютере под управлением операционной системы Windows XP. Полученные в результате исследования выборки данных были проверены на соответствие законам нормального (Гаусовского) распределения с применением программного пакета Statistica 6.0 for Windows.

**Результаты и обсуждение.** После нанесения травмы и дифференцировки типов посттравматиче-

ской реакции во всех сравниваемых группах крыс частота регистрации типов этой реакции была примерно одинакова. Так, во второй серии экспериментов в подгруппе, где использовали мексидол, частота нешокового типа посттравматической реакции регистрировалась у 47%, шокового несмертельного – у 33%, а шокового смертельного – у 20% крыс. В группе сравнения соответственно – у 50%, 33% и 17% крыс ( $p<0,05$ ).

Результаты исследования показателей ГТС представлены в таблице 1. Как видно из этой таблицы, тяжелая механическая травма вызывала в крови снижение показателей ТТГ при нешоковом типе посттравматической реакции на 19,6% ( $p<0,05$ ), при шоковом несмертельном типе в 2 раза ( $p<0,05$ ), а при шоковом смертельном типе – в 3,6 раза ( $p<0,05$ ). Соответственно этому концентрация  $T_3$  уменьшалась на 43,7% ( $p<0,05$ ), в 2,1 раза ( $p<0,05$ ) и в 5,0 раз ( $p<0,05$ ) соответственно указанным типам посттравматической реакции. Величина  $T_4$  также уменьшалась на 22,4% ( $p<0,05$ ), в 2,1 раза ( $p<0,05$ ) и 2,9 раза ( $p<0,05$ ) соответственно. Такое снижение показателей ГТС указывало на угнетение секреции и продукции ТТГ гипофизом, а также на снижение продукции периферических гормонов щитовидной железой. Изменения в ГТС свидетельствовали о функциональном гипотиреозе, развивающемся у животных в ответ на тяжелую травму. В наибольшей степени гипотиреоз был выражен у крыс с шоковым смертельным типом посттравматической реакции. При нешоковом типе посттравматической реакции мексидол восстанавливал уровень ТТГ ( $p<0,05$ ), повышал на 5-10% ( $p<0,05$ ) показатели  $T_3$  и  $T_4$ , которые по сравнению с нормой все же оставались сниженными. На такую же величину повышались показатели  $T_3$  и  $T_4$ , при шоковом несмертельном и шоковом смертельном типах посттравматической реакции ( $p<0,05$ ). Как видно из этих данных, только при нешоковом типе посттравматической реакции мексидол восстанавливал функцию центрального звена ГТС.

При нешоковом типе посттравматической реакции и сопутствующем мерказолиловым гипотиреозе наблюдались изменения в активности ГТС, вызванные как мерказолилом, так и травмой (табл. 2). В частности, величина ТТГ при нешоковом типе посттравматической реакции была повышена на 55,7% ( $p<0,05$ ) при сочетании травмы с гипотиреозом средней степени тяжести и на 39,3% ( $p<0,05$ ) при сочетании травмы с гипотиреозом тяжелой степени. Эти изменения были характерны для механизма действия самого мерказолила. Но независимо от значений ТТГ, у крыс величины  $T_3$  и  $T_4$  были снижены, причем снижены в большей степени, чем только при изолированной травме. Снижение показателей  $T_3$  и  $T_4$  было выражено сильнее при более тяжелом моделировании гипотиреоза. Лечебная эффективность мексидола при нешоковом типе посттравматической реакции, развивающейся у крыс с моделируемым гипотиреозом, также проявлялась в некоторой нормализации гормональных показателей. Однако количественная оценка такой нормализации зависела от степени тяжести сопутствующего гипотиреоза: максимальной она была при гипотиреозе легкой, а минимальной – при тяжелом гипотиреозе.

Показатели ГТС при шоковом несмертельном и шоковом смертельном типах, сочетанных с моделируемым гипотиреозом в подгруппах без лечения (табл. 2), имели однофазные изменения, как и в соответствующей подгруппе нешокового типа (увеличение концентрации ТТГ, снижение концентрации  $T_3$  и  $T_4$ ).

**Таблица 1.** Содержание тиреоидных гормонов у интактных животных и у крыс с тяжелой механической травмой в контроле и после введения мексидола ( $M \pm m$ )

Показатели, ед.	Интактные крысы (контроль 1)	Травма без лечения			Травма + мексидол		
		Тип посттравматической реакции			Тип посттравматической реакции		
		Нешоковый (n=10)	шоковый несмертельный (n=10)	шоковый смертельный (n=10)	Нешоковый (n=10)	шоковый несмертельный (n=10)	шоковый смертельный (n=10)
ТТГ, мМО/л	1,22±0,18	0,98±0,08 <sup>1</sup>	0,65±0,06 <sup>1</sup>	0,34±0,03 <sup>1</sup>	1,13±0,09	0,79±0,06 <sup>1,3</sup>	0,45±0,04 <sup>1,4</sup>
Т <sub>3</sub> , нМОль/л	1,51±0,1	0,85±0,04 <sup>1</sup>	0,69±0,03 <sup>1</sup>	0,30±0,02 <sup>1</sup>	0,99±0,05 <sup>1,2</sup>	0,72±0,03 <sup>1</sup>	0,41±0,02 <sup>1,4</sup>
Т <sub>4</sub> , нМОль/л	75,7±3,8	58,7±4,6 <sup>1</sup>	35,7±3,1 <sup>1</sup>	25,9±2,4 <sup>1</sup>	61,8±3,7 <sup>1</sup>	48,6±2,9 <sup>1,3</sup>	37,7±2,1 <sup>1,4</sup>

**Примечание:** 1) – обозначена достоверность различий по сравнению с интактными крысами ( $p < 0,05$ ); 2) – обозначена достоверность различий между нешоковым типом контроля 2 и шоковым типом после введения мексидола ( $p < 0,05$ ); 3) – обозначена достоверность различий между шоковым несмертельным типом контроля 2 и шоковым несмертельным типом после введения мексидола ( $p < 0,05$ ); 4) – обозначена достоверность различий между шоковым смертельным типом контроля 2 и шоковым смертельным типом после введения мексидола ( $p < 0,05$ ).

**Таблица 2.** Содержание тиреоидных гормонов у интактных животных, а также у крыс с тяжелой механической травмой и сопутствующим гипотиреозом в контроле и после введения мексидола ( $M \pm m$ )

Показатели, ед.	Интактные крысы (контроль 1)	Травма без лечения (контроль 2)			Травма + мексидол		
		Тяжесть гипотиреоза			Тяжесть гипотиреоза		
		Легкая (n=10)	Средняя (n=10)	Тяжелая (n=10)	Легкая (n=10)	Средняя (n=10)	Тяжелая (n=10)
Нешоковый тип посттравматической реакции							
ТТГ, мМО/л	1,22±0,18	1,4±0,11	1,9±0,03 <sup>1</sup>	1,7±0,09 <sup>1</sup>	1,15±0,22	1,18±0,06 <sup>3</sup>	1,28±0,05 <sup>4</sup>
Т <sub>3</sub> , нМОль/л	1,51±0,1	0,8±0,04 <sup>1</sup>	0,64±0,02 <sup>1</sup>	0,4±0,02 <sup>1</sup>	1,27±0,06 <sup>2</sup>	0,89±0,05 <sup>1,3</sup>	0,64±0,03 <sup>1,4</sup>
Т <sub>4</sub> , нМОль/л	75,7±3,8	55,2±3,3 <sup>1</sup>	50,1±1,8 <sup>1</sup>	40,6±1,2 <sup>1</sup>	67,9±3,4 <sup>1,2</sup>	50,4±1,7 <sup>1</sup>	48,3±1,5 <sup>1,4</sup>
Шоковый несмертельный тип посттравматической реакции							
ТТГ, мМО/л	1,22±0,18	1,2±0,07	1,83±0,06 <sup>1</sup>	1,5±0,06 <sup>1</sup>	1,5±0,08 <sup>1,2</sup>	1,42±0,04 <sup>3</sup>	1,43±0,03
Т <sub>3</sub> , нМОль/л	1,51±0,1	0,75±0,03 <sup>1</sup>	0,5±0,01 <sup>1</sup>	0,3±0,03 <sup>1</sup>	0,81±0,04 <sup>1</sup>	0,57±0,03 <sup>1</sup>	0,32±0,02 <sup>1</sup>
Т <sub>4</sub> , нМОль/л	75,7±3,8	42,5±3,3 <sup>1</sup>	36,3±2,7 <sup>1</sup>	32,7±1,7 <sup>1</sup>	60,2±4,3 <sup>1,2</sup>	55,9±2,7 <sup>1,3</sup>	37,9±2,2 <sup>1</sup>
Шоковый смертельный тип посттравматической реакции							
ТТГ, мМО/л	1,22±0,18	1,1±0,01	1,7±0,03 <sup>1</sup>	1,3±0,05	1,13±0,02	1,82±0,04 <sup>1</sup>	1,43±0,04
Т <sub>3</sub> , нМОль/л	1,51±0,1	0,5±0,03 <sup>1</sup>	0,4±0,12 <sup>1</sup>	0,2±0,01 <sup>1</sup>	0,62±0,03 <sup>1,2</sup>	0,51±0,03 <sup>1,3</sup>	0,31±0,01 <sup>1,4</sup>
Т <sub>4</sub> , нМОль/л	75,7±3,8	43,8±3,3 <sup>1</sup>	30,4±2,5 <sup>1</sup>	27,1±2,4 <sup>1</sup>	48,5±3,4 <sup>1</sup>	34,6±2,9 <sup>1</sup>	31,1±2,6 <sup>1</sup>

**Примечание:** 1) – обозначена достоверность различий по сравнению с данными интактных крыс ( $p < 0,05$ ); 2) – обозначена достоверность различий по сравнению с травмой и легким гипотиреозом без лечения ( $p < 0,05$ ); 3) – обозначена достоверность различий по сравнению с травмой и гипотиреозом средней тяжести без лечения ( $p < 0,05$ ); 4) – обозначена достоверность различий по сравнению с травмой и тяжелым гипотиреозом без лечения ( $p < 0,05$ ).

При шоковом несмертельном типе посттравматической реакции, сочетанной с гипотиреозом, лечебная эффективность мексидола проявлялась в отношении только травмы, сочетанной с гипотиреозом легкой и средней степени тяжести. При травме и гипотиреозе легкой степени тяжести увеличивался на 20% ( $p < 0,05$ ) ТТГ и на 23% ( $p < 0,05$ ) Т<sub>4</sub>, а при травме и гипотиреозе средней степени тяжести на 25% ( $p < 0,05$ ) один Т<sub>4</sub>.

При шоковом смертельном типе посттравматической реакции, сочетанной с гипотиреозом, в результате лечения мексидолом изменялся лишь один показатель – уровень Т<sub>3</sub> ( $p < 0,05$ ). В количественном отношении уровень нормализации Т<sub>3</sub> при гипотиреозе легкой степени тяжести не превышал 11% ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, результаты настоящего исследования показывают, что при тяжелой механической травме и при моделируемом с помощью мерказолила гипотиреозе, имеют место общие механизмы. При травме формируется посттравматический гипотиреоз. Он патогенетически связан с угнетением активности центрального звена ГТС. Мерказолиловый гипотиреоз обусловлен угнетением функциональной активности щитовидной железы. Он усиливает посттравматический гипотиреоз. Мексидол при тяжелой механической травме, в том числе и при сочетании с мерказолиловым гипотиреозом, обладает лечебной эффективностью. В наибольшей мере препарат изменяет в сторону нормализации уровень тиреоидных гормонов при нешоковом и шоковом несмертельном типах посттравматической реакции.

**Выводы:** 1. Мексидол в дозе 50 мг/кг обладает выраженной лечебной эффективностью, как в отношении изолированной травмы, так и в отношении травмы, сочетанной с гипотиреозом.

2. При изолированной травме и всех типах посттравматической реакции мексидол восстанавливает

уровень ТТГ и повышает на 5-10% ( $p < 0,05$ ) показатели Т<sub>3</sub> и Т<sub>4</sub>. При сочетании травмы с гипотиреозом изменения в сторону нормализации гормональных показателей происходят только при нешоковом и шоковом несмертельном типах посттравматической реакции, сочетанной с гипотиреозом легкой и средней тяжести ( $p < 0,05$ ). При шоковом смертельном типе и гипотиреозе легкой степени увеличивается на 11% ( $p < 0,05$ ) только концентрация Т<sub>3</sub>.

## ЛИТЕРАТУРА:

1. Воронина Т.А., Смирнов Л.Д., Дюмаев К.М. Возможности применения мексидола в экстремальных ситуациях. // Человек и лекарство: Тез. докл. 7 Росс. нац. конгр. – М., 2000. – С. 483.
2. Ельский В.Н., Карааш А.М., Горюхин Г.А. Патогенез, диагностика и интенсивная терапия тяжелой черепно-мозговой травмы / Под ред. Черный В.И. – Донецк: Из-во, 2004. – 200 с.
3. Ельский В.Н., Климовицкий В.Г., Золотухин С.Е. и др. Избранные аспекты патогенеза и лечения травматической болезни. – Донецк: «Лебедь», 2002. – 360 с.
4. Золотухин С.С. Травматична хвороба у шахтарів глибоких вугільних шахт Донбасу (особливості патогенезу та обґрунтування ефективної терапії): Автореф. дис. докт. мед. наук. – Одеса, 2000. – 36 с.
5. Клебанов Г.И., Любичкий О.Б., Васильева О.В. и соавт. Антиоксидантные свойства производных 3-оксипиридина: мексидола эмоксипина и проксипина // Вопросы медицинской химии. – 2001. – №3. – с.25-27.
6. Манюк Е.С., Изатулин В.Г. Моделирование гипо- и гипертиреоза в эксперименте // Актуальные проблемы медицинской биологии: Сб. науч. работ. – Новосибирск, 2002. – С.41-42.
7. Тигранян Р.А. Гормонально-метаболический статус организма при экстремальных воздействиях. – М.: Наука, 1990. – 288 с.
8. Фадеев В.В., Мельничко Г.А. Гипотиреоз. Руководство для врачей. Москва: РКИ Северо-пресс, 2002. – 367 с.
9. Шакинов Д.И., Яковенко Г.И., Шакинов А.Д., Шипиц П.В. Динамика морфологических изменений, показателей антиоксидантной защиты и активности процессов перекисного окисления липидов при экспериментальном гипотиреозе // Вестник Южно-казахстанской медицинской академии. – Шымкент, 2005. – №3. – С.74-76.
10. Wick M. The epidemiology of multiple trauma / M. Wick, A. Ekkinkamp, G. Muhr // Chirurg. – 2007. – № 11. – P. 8-10.

Надійшла 14.09.2011 р.  
Рецензент: проф. В.К.Івченко