

УДК 615:591.471.42"46"

© Лузин В.И., Кочубей А.А., 2011

ОСОБЕННОСТИ ХИМИЧЕСКОГО СОСТАВА НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ БЕЛЫХ КРЫС РАЗЛИЧНОГО ВОЗРАСТА В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ ТИМОГЕНА

Лузин В.И., Кочубей А.А.

ГЗ «Луганский государственный медицинский университет»

Лузин В.И., Кочубей А.А. Особенности химического состава нижней челюсти белых крыс различного возраста в условиях применения тимогена // Украинський морфологічний альманах. – 2012. – Том 10, №1. – С. 125-128.

В эксперименте на 180 белых крысах трех возрастных групп исследовали химический состав нижней челюсти после введения тимогена. Установили, что введение тимогена сопровождается оптимизацией химического состава, как костного вещества, так и дентина резца нижней челюсти. Это проявлялось в уменьшении содержания воды и в увеличении содержания органических и минеральных веществ с пропорциональными изменениями макроэлементного состава. Выраженность отклонений зависела от возраста подопытных животных.

Ключевые слова: крысы, онтогенез, нижняя челюсть, химический состав, тимоген.

Лузин В.И., Кочубей О.О. Особливості хімічного складу нижньої щелепи білих щурів різного віку в умовах застосування тимогена // Український морфологічний альманах. – 2012. – Том 10, №1. – С. 125-128.

В експерименті на 180 білих щурах трьох вікових груп досліджували хімічний склад нижньої щелепи після введення тимогена. Встановили, що введення тимогена супроводжується оптимізацією хімічного складу, як кісткової речовини, так і дентина різця нижньої щелепи. Це проявлялося в зменшенні вмісту води і в збільшенні вмісту органічних і мінеральних речовин із пропорційними змінами макроелементного складу. Виразність відхилень залежала від віку піддослідних тварин.

Ключові слова: щури, онтогенез, нижня щелепа, хімічний склад, тимоген.

Luzin V.I., Kochubey A.A. Features of the chemical composition of the lower jaw in white rats of different ages after application thymogen // Український морфологічний альманах. – 2012. – Том 10, №1. – С. 125-128.

In an experiment on 180 white rats of three age groups studied the chemical composition of the lower jaw after the introduction of thymogen. Found that the introduction of thymogen accompanied by optimization of the chemical composition as bone material and the dentin incisor of the mandible. This was manifested in the reduction of water content and increased content of organic and mineral substances with proportional changes in the macroelements composition. The magnitude of deviation depended on the age of experimental animals.

Key words: rats, ontogenesis, mandible, chemical content, thymogen.

В последние годы ухудшение экологической обстановки, усиление стрессорных влияний, возрастание урбанизации сопровождается увеличением количества разнообразных иммунореактивных состояний у населения [4, 13]. Естественно, эти состояния требуют и адекватной фармакологической коррекции. Имеется значительное количество сведений о состоянии различных органов и систем организма, в том числе и костной, при различных иммунореактивных состояниях [3, 5, 14]. Однако информация о состоянии скелета, а особенно челюстно-лицевых структур в условиях стимуляции клеточного звена иммунной системы до сих пор до конца не систематизирована.

Цель данного исследования: изучить химический состав костного вещества и дентина резца нижней челюсти белых крыс различного возраста после введения тимогена. Исследование является фрагментом научно-исследовательской работы кафедры анатомии человека Луганского государственного медицинского университета «Морфогенез органов эндокринной, иммунной и костной систем под воздействием экологических факторов» (№ государственной регистрации 0110U005043).

Материал и методы исследования. Эксперимент был проведен на 180 белых крысах трех возрастных групп: неполовозрелых (исходной

массой 35-40 г), половозрелых (130-140 г) и периода выраженных старческих изменений (310-320 г).

Стимуляцию иммунной системы производили с помощью иммуностимулятора тимогена, лекарственного препарата, часто применяемого в клинической практике в настоящее время.

Расчет дозировки вводимого препарата производили с учетом рекомендаций Ю.Р. и Р.С. Рыболовлевых [11], которые при использовании лекарственных веществ в эксперименте на животных, рекомендуют учитывать константу биологической активности при дозировании веществ в работе с млекопитающими.

В эксперименте был использован тимоген производства ОАО «Днепрофарм» Украина П/96/158/6. Препарат вводился животным внутривенно в дозе 1 мкг/кг массы тела, в течение десяти дней. Выбранная доза тимогена соответствовала дозировке, применяемой в клинической практике [1, 5]. Контролем служили крысы, которым вводили физиологический раствор в эквивалентных объемах.

Все манипуляции на животных выполняли в соответствии с правилами Европейской конвенции защиты позвоночных животных, использующихся в экспериментальных и других научных целях [15].

По истечении сроков эксперимента (7, 15, 30, 90 и 180 дней) выделяли и очищали от мягких тканей нижние челюсти, после чего отделяли костное вещество тела нижней челюсти и резец, с которого бормашиной отделяли эмаль и цемент. Химическое исследование состояло в определении содержания воды, органических и минеральных веществ в костном веществе и дентине резца, которые рассчитывали весовым методом, последовательно, после высушивания костей до постоянного веса при температуре 105°C в сушильном шкафу и озоления в муфельной печи при температуре 450-500°C в течение 12 часов [6]. Полученную золу растирали в фарфоровой ступке и хранили в герметичных микропробирках. Для дальнейшего исследования 10 мг золы растворяли в 2 мл 0,1 Н химически чистой соляной кислоты, доводили до 25 мл бидистиллированной водой. В полученном растворе определяли содержание натрия, калия, кальция и фтора на атомно-абсорбционном фотометре типа "Сатурн"-2 в режиме эмиссии в воздушно-пропановом пламени [2, 9], а также содержание фосфора колориметрически по Бригсу на электрофотокolorиметре КФК-3 [8].

Все полученные цифровые данные обрабатывали методами вариационной статистики с использованием стандартных прикладных программ [7].

Результаты и их обсуждение. Оценку полученных результатов проводили при обязательном сопоставлении с аналогичными показателями одновозрастных контрольных животных.

У неполовозрелых животных контрольной группы за период с 7 по 180 день наблюдения содержание воды в костном веществе нижней челюсти уменьшилось с $35,16 \pm 1,11\%$ до $31,11 \pm 0,21\%$, а содержание органических веществ – с $37,10 \pm 1,14\%$ до $29,60 \pm 0,48\%$. При этом доля минерального компонента за тот же период увеличилась с $27,74 \pm 1,11\%$ до $39,29 \pm 0,40\%$.

Эти изменения сопровождались пропорциональными изменениями содержания остеотропных макроэлементов в костной золе. Так, содержание кальция за период наблюдения увеличилось с $14,54 \pm 0,59\%$ до $20,59 \pm 0,38\%$, содержание фосфора с $15,94 \pm 0,67\%$ до $18,40 \pm 0,70\%$, в результате чего кальций-фосфорный коэффициент возрастал с $0,92 \pm 0,04$ до $1,13 \pm 0,04$.

Содержание гидрофильных элементов – натрия и калия параллельно с содержанием воды уменьшалось соответственно с $2,26 \pm 0,09\%$ до $1,57 \pm 0,06\%$ и с $2,15 \pm 0,07\%$ до $1,20 \pm 0,04\%$.

У интактных крыс репродуктивного возраста в костном веществе нижней челюсти содержание воды в ходе наблюдения продолжало уменьшаться с $31,11 \pm 0,16\%$ до $28,59 \pm 0,19\%$, а содержание органических веществ – с $31,06 \pm 0,21\%$ до $29,30 \pm 0,32\%$. Содержание минеральных веществ при этом возрастало с $37,83 \pm 0,31\%$ до $42,11 \pm 0,21\%$.

Это сопровождалось постепенным увеличением содержания кальция, фосфора и кальций-фосфорного соотношения соответственно с $21,83 \pm 0,19\%$ до $24,40 \pm 0,22\%$, с $19,21 \pm 0,14\%$ до $20,40 \pm 0,21\%$ и с $1,14 \pm 0,01$ до $1,20 \pm 0,02\%$. Содер-

жание гидрофильных макроэлементов – натрия и калия у репродуктивных крыс контрольной группы в ходе наблюдения постепенно уменьшалось соответственно содержанию воды с $1,61 \pm 0,04\%$ до $1,37 \pm 0,05\%$ и с $1,17 \pm 0,02\%$ до $1,06 \pm 0,03\%$.

Полученные данные соответствуют описанной в литературе возрастной динамике химического состава как костей скелета вообще, так и костного вещества нижней челюсти в частности [8].

У контрольных животных старческого возраста в ходе наблюдения содержание воды в костном веществе нижней челюсти увеличивалось с $27,90 \pm 0,245\%$ до $31,47 \pm 0,26\%$, а содержание органических веществ уменьшалось с $27,87 \pm 0,14\%$ до $26,47 \pm 0,18\%$. Что касается содержания минеральных веществ, то с 7 по 15 дни эксперимента оно было стабильным, а с 15 по 180 дни уже уменьшалось соответственно с $44,86 \pm 0,30\%$ до $42,06 \pm 0,85\%$.

В этих условиях содержание кальция в костной золе с 7 по 15 день увеличивалось с $24,86 \pm 0,34\%$ до $25,50 \pm 0,12\%$, после чего уменьшалось и достигало к 180 дню значения $42,06 \pm 0,35\%$. При этом содержание фосфора в костной золе возрастало в ходе наблюдения с $20,73 \pm 0,34\%$ до $21,97 \pm 0,17\%$, в результате чего кальций-фосфорное соотношение постепенно уменьшалось с $1,20 \pm 0,02$ до $1,04 \pm 0,01$. Это является свидетельством увеличения степени аморфности костного биоминерала и следствием развития первичного возрастзависимого остеопороза [8].

Доля натрия в костной золе пропорционально содержанию воды в ходе наблюдения увеличивалась с $0,94 \pm 0,03\%$ до $0,99 \pm 0,03\%$, а доля калия колебалась в пределах 0,73-0,80%.

В дентине резца нижней челюсти контрольных животных всех возрастных групп динамика изменений химического состава была в целом аналогичной по направленности.

У неполовозрелых крыс контрольной группы содержание воды в дентине резца за период наблюдения уменьшалось с $14,71 \pm 0,46\%$ до $12,00 \pm 0,10\%$, а содержание органических веществ – с $24,63 \pm 0,50\%$ до $18,90 \pm 0,21\%$. Количество минеральных веществ, наоборот, увеличивалось с $60,65 \pm 0,72\%$ до $69,10 \pm 0,24\%$.

Содержание кальция в дентине резца в ходе наблюдения увеличивалось с $19,03 \pm 0,18\%$ до $26,71 \pm 0,27\%$, а содержание фосфора – с $11,71 \pm 0,19\%$ до $13,89 \pm 0,17\%$, в результате чего кальций-фосфорное соотношение увеличивалось с $1,63 \pm 0,03$ до $1,93 \pm 0,03$. Концентрация натрия при этом уменьшалась с $1,07 \pm 0,03\%$ до $0,89 \pm 0,03\%$, а концентрация калия – с $0,90 \pm 0,02\%$ до $0,60 \pm 0,01\%$. Содержание фтора в минеральном компоненте возрастало с $0,97 \pm 0,02\%$ до $2,38 \pm 0,03\%$.

В дентине резца нижней челюсти половозрелых крыс в ходе наблюдения содержание воды и органических веществ также уменьшалось соответственно с $10,97 \pm 0,27\%$ до $9,86 \pm 0,17\%$ и с $20,51 \pm 0,15\%$ до $16,99 \pm 0,38\%$, а содержание минеральных веществ возрастало с $68,51 \pm 0,22\%$ до $73,16 \pm 0,47\%$. Вместе с этим содержание кальция, фосфора и кальций-фосфорное соотношение в

ходе наблюдения увеличивались соответственно с $26,14 \pm 0,39\%$ до $28,36 \pm 0,28\%$, с $13,74 \pm 0,09\%$ до $14,37 \pm 0,15\%$ и с $1,90 \pm 0,04$ до $1,97 \pm 0,03$. Увеличивалось и содержание фтора – с $1,98 \pm 0,07\%$ до $2,50 \pm 0,05\%$. Содержание натрия и калия при этом уменьшалось соответственно с $0,87 \pm 0,03\%$ до $0,62 \pm 0,05\%$ и с $0,57 \pm 0,03\%$ до $0,42 \pm 0,01\%$.

У контрольных животных периода старческих изменений содержание воды в дентине резца в ходе наблюдения увеличивалось с $10,03 \pm 0,17\%$ до $17,00 \pm 0,34\%$, а содержание органических веществ – уменьшалось с $16,70 \pm 0,27\%$ до $14,01 \pm 0,22\%$. Доля минерального компонента в ходе наблюдения с 7 по 180 день также уменьшалась с $73,27 \pm 0,32\%$ до $68,99 \pm 0,42\%$.

Содержание кальция в дентине резца в ходе наблюдения уменьшалось с $28,69 \pm 0,30\%$ до $26,65 \pm 0,38\%$, а содержание фосфора возрастало с $14,21 \pm 0,27\%$ до $15,21 \pm 0,42\%$. В результате кальций-фосфорное соотношение уменьшалось с $2,02 \pm 0,05$ до $1,76 \pm 0,03$. Концентрация фтора в золе зубов увеличивалась с $2,42 \pm 0,13\%$ до $2,87 \pm 0,15\%$, а содержание натрия и калия – с $0,58 \pm 0,04\%$ до $0,76 \pm 0,045$ и с $0,38 \pm 0,03\%$ до $0,60 \pm 0,02\%$.

Внутрибрюшинное введение неполовозрелым крысам тимогена в дозировке 1 мкг/кг массы тела в течение десяти дней сопровождалось изменениями химического состава костного вещества нижней челюсти начиная с 90 дня эксперимента. Содержание воды в нем было меньше контрольного к 90 и 180 дням эксперимента соответственно на $10,55\%$ и $13,59\%$, а доли органического и минерального компонента к 180 дню больше на $5,31\%$ и $6,76\%$.

Содержание кальция в минеральном компоненте кости было больше контрольного к 90 и 180 дням эксперимента соответственно на $6,40\%$ и $7,63\%$, а доли натрия и калия – меньше соответственно на $8,93\%$ и $10,48\%$ и на $8,60\%$ ($p > 0,05$) и $11,92\%$.

У животных репродуктивного возрастного периода при введении тимогена с 30 по 180 дни эксперимента содержание воды в костном веществе нижней челюсти было меньше контрольного на $9,04\%$, $10,06\%$ и $12,09\%$. Содержание органических и минеральных веществ при этом было больше контрольного в эти же сроки соответственно на $4,37\%$, $3,485$ и $4,29\%$ и на $3,27\%$ ($p > 0,05\%$), $4,55\%$ и $5,22\%$.

Содержание кальция в минеральном компоненте кости было больше контрольных значений также с 30 по 180 дни эксперимента на $5,58\%$, $5,29\%$ и $6,03\%$, а содержание фосфора к 90 и 180 дням – на $3,98\%$ и $3,85\%$. Поскольку содержание кальция и фосфора в кости увеличивалось пропорционально, кальций-фосфорное соотношение в ходе наблюдения достоверно не изменялось.

Содержание натрия и калия, наоборот, было меньше контрольных значений с 30 по 180 дни эксперимента соответственно на $11,23\%$, $9,88\%$ и $11,78\%$ и на $7,94\%$, $6,68\%$ ($p > 0,05\%$) и $10,51\%$.

У животных старческого возраста содержание воды в костном веществе нижней челюсти после

применения тимогена было меньше, чем в контрольной группе с 30 по 180 дни эксперимента соответственно на $5,04\%$, $6,51\%$ и $8,04\%$. При этом содержание органических веществ было больше контрольного к 180 дню на $2,64\%$, а содержание минеральных веществ – к 90 и 180 дням на $2,92\%$ и $4,65\%$.

Содержание кальция в костном веществе нижней челюсти крыс старческого возраста превосходило контрольные значения с 30 по 180 дни соответственно на $4,57\%$, $6,12\%$ и $8,03\%$, а кальций-фосфорное соотношение – к 180 дню на $11,71\%$. Наконец, содержание натрия и калия в костной золе было меньше, чем в контрольной группе к 90 и 180 дням соответственно на $9,57\%$ и $15,22\%$ и на $9,67\%$ ($p > 0,05$) и $11,94\%$.

Введение тимогена животным всех возрастных групп сопровождалось и сходными изменениями дентина резца.

У неполовозрелых крыс после введения тимогена содержание воды в дентине к 90 и 180 дням наблюдения было меньше, чем в контрольной группе на $23,46\%$ и $25,24\%$, а содержание органических и минеральных веществ – больше соответственно на $6,06\%$ и $6,35\%$ и на $2,74\%$ и $2,65\%$.

Содержание кальция в эти же сроки было больше контрольного соответственно на $6,82\%$ и $2,94\%$, а содержание фтора – на $12,64\%$ и $7,61\%$. К 90 дню было зарегистрировано также уменьшение содержания натрия и калия соответственно на $16,16\%$ и $11,03\%$.

Изменения химического состава дентина резца после введения тимогена регистрировались у репродуктивных животных также начиная с 30 дня эксперимента, но проявлялись в меньшем количестве случаев, чем в костном веществе.

Содержание воды в дентине было меньше контрольного в период с 30 по 180 день наблюдения соответственно на $13,18\%$, $21,20\%$ и $23,91\%$. При этом содержание органических веществ было больше контрольного к 90 и 180 дню на $6,73\%$ и $7,57\%$, а содержание минерального компонента достоверно не изменялось.

Доля кальция в дентине резца была больше, чем в группе сравнения с 30 по 90 день эксперимента соответственно на $3,24\%$, $3,36\%$ ($p > 0,05\%$) и $3,12\%$ при отсутствии достоверных изменений со стороны содержания фосфора. В этот же период содержание фтора было малодостоверно больше аналогичных показателей контрольной группы (на $4,75-11,11\%$).

Содержание гидрофильных элементов – натрия и калия пропорционально содержанию воды было меньше контрольных значений с 30 по 180 дни эксперимента соответственно на $7,99\%$ ($p > 0,05\%$), $12,10\%$ и $13,39\%$ и на $16,09\%$, $16,17\%$ и $16,38\%$.

В старческом возрасте после введения тимогена изменения состава дентина резца также регистрировались начиная с 30 дня эксперимента. Содержание воды в дентине с 30 по 180 день наблюдения были меньше контрольных значений соответственно на $19,71\%$, $16,84\%$ и $17,39\%$, а доля органических веществ в тот же временной период больше соответственно на $6,73\%$, $8,67\%$ и $10,30\%$.

Доля минеральных веществ превосходила контрольные показатели к 30 и 180 дням на 2,00% и 2,20%.

Содержание тропных макроэлементов достоверно изменялось с 90 дня наблюдения. Доля натрия и калия была меньше контрольных значений к 90 и 180 дням наблюдения соответственно на 12,63% и 21,12% и на 16,57% и 15,58%. Содержание фтора в дентине резца достоверно от контрольных показателей не отличалось, а содержание кальция и кальций-фосфорное соотношение возрастали к 180 дню соответственно на 4,13% и 6,18%.

Из полученных данных следует, что внутрибрюшинное введение крысам различного возраста тимогена в дозировке 1 мкг/кг массы тела в течение десяти дней сопровождается оптимизацией химического состава как костного вещества, так и дентина резца нижней челюсти. У неполовозрелых и половозрелых животных данные отклонения выражены сильнее, чем в период старческих изменений.

Вероятно, полученные данные объясняются следующим образом: установлено, что у тимектомизированных крыс темпы роста костей были достоверно меньше, чем у интактных животных [14]. При этом, применение тимозина сопровождалось восстановлением ростовых процессов. С другой стороны, D. Walker показал наличие зависимости между состоянием иммунной системы и минерализацией костей скелета [16, 17].

В таком случае логично, что стимуляция клеточного звена иммунитета сопровождается и оптимизацией химического состава минерализованных тканей. А у животных старческого возраста некоторую оптимизацию химического состава следует рассматривать также и как некоторое замедление процессов старения.

Выводы:

1. Внутрибрюшинное введение крысам различного возраста тимогена в дозировке 1 мкг/кг массы тела в течение десяти дней сопровождается оптимизацией химического состава как костного вещества, так и дентина резца нижней челюсти. Это проявлялось в уменьшении содержания в исследуемых образцах воды и увеличении содержания органических и минеральных веществ с пропорциональными изменениями макроэлементного состава.

2. Данные изменения в костном веществе были выражены сильнее, чем в дентине.

3. Выраженность выявленных отклонений зависела от возраста подопытных животных. У неполовозрелых и половозрелых животных данные отклонения выражены сильнее, чем в период старческих изменений.

4. Оптимизация химического состава костного вещества и дентина резца нижней челюсти у животных старческого возраста позволяет рассмотреть возможность использования тимогена в качестве геропротектора.

Перспективы дальнейших исследований.

Для выяснения механизмов оптимизации химического состава нижней челюсти в условиях нашего эксперимента, в дальнейшем будет проведено ис-

следование биологических минералов кости и дентина методом рентгеноструктурного анализа.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Белоусов Ю.Б. Клиническая фармакотерапия / Ю.Б. Белоусов, В.С.Моисеев, В.К.Лепахин // Изд. 2-е, стереотипное. - М.: Универсум паблишинг. - 2000. - 539 с.
2. Брицке Э.М. Атомно-абсорбционный спектральный анализ / Э.М. Брицке. - М.: Химия. 1982. - 244 с.
3. Кащенко С.А. Особенности остеогенеза при действии иммуностимуляторов / С.А. Кащенко // Проблемы остеологии. - 2002. - Т. 5, №1. - С. 59-61.
4. Киреева И.С. Особенности влияния загрязнения окружающей среды на здоровье населения промышленных городов Донецкого региона / И.С. Киреева, И.Г. Чудова, В.П. Ермоленко // Довкілля та здоров'я. - 1997. - №3. - С. 33-35.
5. Киселёва Е.П. Сравнительная характеристика двух пептидных иммуномодуляторов / Е.П. Киселёва, Р.П.Огурцов, О.Я. Попова // Иммунология. - 1999. - №2. - С. 23-26.
6. Колб В.Г. Клиническая биохимия / В.Г. Колб, В.С. Камышников. - Минск: Беларусь, - 1976. - С.209 - 211.
7. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. - Киев: Моррион, 2000. - 320 с.
8. Лузин В.И. Возрастные особенности химического состава нижней челюсти белых крыс в условиях тимектомии / В.И. Лузин, А.А. Кочубей // Український медичний альманах. - 2011. - Том 14, №3. - С. 106-109.
9. Новиков Ю.В. Применение спектрографии для определения минерального состава костной ткани при гигиенических исследованиях / Ю.В. Новиков, А.В. Аксюк, А.М. Ленточников // Гигиена и санитария. - 1969. - №6. - С.72-76.
10. Полуэктов Н.С. Методы анализа по фотометрии пламени / Н.С. Полуэктов. - М.: Химия, 1967. - 307 с.
11. Рыболовлев Ю.Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константе биологической активности / Ю.Р. Рыболовлев, Р.С. Рыболовлев // Журнал АН СССР. - 1979. - Т. 247, №6. - С. 1513-1516.
12. Семина О.В. Стимуляция тимогеном (GW)-дишпептидом, обладающим иммунокорректирующими свойствами, восстановлением кроветворения у облученных и подвергнутых действию цитостатика мышей / О.В. Семина, Т.Н. Семенов, В.И.Дейгин, А.М. Коротков // Иммунология.-1997. - №1.- С. 33-35.
13. Фролов В.М. Клінічна імунологія синдрому підвищеної стомленості у мешканців регіону Донбасу: показники клітинної ланки імунітету / В.М. Фролов, Г.М. Драннік // Український медичний альманах. - 2003. - №3. - С. 169-172.
14. Deschaux P. Effect of neonatal thymectomy on the content of magnesium in the plasma and in various tissues of the rat / P. Deschaux, B. Massengo, Y. Charriot // Can. J. Physiol. Pharmacol. - 1975. - Vol. 53, №3. - P. 501-503.
15. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purpose: Council of Europe 18.03.1986. - Strasbourg, 1986. - 52 p.
16. Walker D. Osteopetrosis cured by temporary parabiosis / D. Walker // Science. - 1973. - Vol. 180. - P. 875-877.
17. Walker D. Spleen cell transmit osteopetrosis on mice / D. Walker // Ibid. - 1975. - Vol. 190. - P. 785-786.

Надійшла 12.11.2011 р.

Рецензент: проф. В.Г.Ковешніков