

## ОБОСНОВАНИЕ ЛИПОТРОПНОЙ КОРРЕКЦИИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ КАРДИОРЕНАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

Татьяна Александровна ГВОЗДЕНКО

*Владивостокский филиал ДНЦ ФПД СО РАМН – НИИ МКВЛ  
690105, г. Владивосток, ул. Русская, 73г*

На экспериментальной модели кардиоренальной патологии (КРП) выявлены закономерности ответной реакции липидного обмена при воздействии природного энтеросорбента на основе альгиновой кислоты и липидного комплекса, включающего полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК). Влияние альгината калия и магния на показатели липидного обмена в крови и тканях характеризовалось умеренным гиполипидемическим и мембранотропным эффектом. Липидный комплекс при КРП оказывал выраженное антиоксидантное действие, обусловленное активацией глутатионзависимого звена антиоксидантной системы, снижением интенсивности процессов перекисидации липидов (ПОЛ).

**Ключевые слова:** кардиоренальная патология, липиды, альгинаты, ПНЖК.

Изучение распространенности, особенностей состояния и коррекции липидных нарушений позволяет определить методологические подходы к профилактике и лечению нефропатий. Нефрогенная холестеринемия, подобно нефрогенной артериальной гипертензии, является признаком, общим для различных заболеваний почек [1, 2]. «Нефротоксическое» действие липидов обусловлено повреждением эндотелия капилляров клубочков и отложением липидов в мезангиальных клетках, которые в свою очередь связывают и окисляют липопротеины низкой плотности (ЛПНП). Помимо этого, фильтрующиеся в клубочках липопротеины осаждаются в канальцах, индуцируют тубулоинтерстициальные процессы, склероз интерстиция и развитие хронической почечной недостаточности [3, 4]. В свою очередь кардиоренальные взаимодействия, определяющие прогрессирование поражения почек при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и формирование сердечно-сосудистых осложнений у нефрологических больных, приводят к дезадаптивному ремоделированию этих систем, формированию общих механизмов развития и требуют поиска общих кардио- и нефропротективных средств и методов [5].

Эффект при восстановительном лечении больных с кардиоренальной патологией во многом зависит как от регресса воспалительных изменений, улучшения функций почек, так и от коррекции липидных нарушений, характерных для патологии сердечно-сосудистой системы. В клинической практике интерес представляет использование новых немедикаментозных средств – нутрицевтиков, перспективными источниками которых служат морские гидробионты [6]. Одной из перспективных групп природных энтеросорбентов являются пектины и соли альгиновой кислоты (альгинаты натрия и кальция). Ионно-обменные свойства альгиновой

кислоты и ее солей считаются наиболее важными с медицинской точки зрения. В отличие от других сорбентов альгиновая кислота может связывать в организме человека тяжелые металлы и их радиоизотопы без нарушения кальциевого обмена. Это придает особую ценность данному классу веществ с целью применения при нефропатиях. Представляет интерес использование  $\omega 3$  ПНЖК для лечебного вмешательства в патогенез нефропатий, сочетанных с кардиальной патологией. При отсутствии дефицита ПНЖК в фосфолипидах мембран воспалительная реакция – ведущий патогенетический фактор при кардиоренальной патологии – протекает по механизму конкурентного ингибирования с образованием неактивных эйкозаноидов, лейкотриенов, простаглиннов и тромбоксанов, которые также улучшают реологические свойства крови и регулируют иммунный гомеостаз [7].

Подходы к липотропной терапии при кардиоренальной патологии должны не только основываться на характере липидных нарушений, но и учитывать особенности функционирования систем, участвующих в формировании дислипидемии (ДЛП), степень дислипидемической мотивации органов для воздействия на них средствами с определенной направленностью действия.

Целью настоящего исследования было изучение особенностей ответной реакции липидного гомеостаза при воздействии природного энтеросорбента на основе альгиновой кислоты и липидного комплекса, включающего ПНЖК, у животных с моделью кардиоренальной патологии.

### Материалы и методы

В качестве экспериментальных животных использовали крыс линии Вистар средней массой  $180,5 \pm 10,6$  г. Моделирование КРП (2-я группа) осуществляли использованием специальной полусинтетической диеты с избыточным содержанием

кристаллогидрата двузамещенного фосфорнокислого натрия ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \times 12\text{H}_2\text{O}$ ) на фоне значительного дефицита калия и магния (менее 50 г/кг, К/Na 1:18), замены питьевой воды на 1%-й раствор хлорида натрия и ежедневного однократного внутримышечного введения суспензии, содержащей 100 мкг гидрокортизона ацетата [8]. Контрольной была группа интактных животных (1-я группа).

Животным с моделью КРП интрагастрально вводили альгинат калия и магния в терапевтической дозе 2 г в сутки в течение 30 дней (3-я группа). Крысам 4-й группы с моделью КРП интрагастрально в течение 30 дней вводили ПНЖК по 0,06 мг в сутки в виде липидного комплекса (ЛК) из бурых водорослей семейства *Laminariales* с содержанием ПНЖК до 40 % от общей суммы липидов. Эвтаназию животных осуществляли путем декапитации под эфирным наркозом в соответствии с требованиями Европейской конвенции по защите экспериментальных животных 86/609 ЕЕС.

В сыворотке крови животных анализировали уровень общего холестерина (ОХС), триглицеридов (ТГ), ХС липопротеинов высокой плотности (ХС ЛПВП). Холестерин липопротеинов низкой (ХС ЛПНП) и очень низкой плотности (ХС ЛПОНП) определяли расчетным методом по формулам Фридвальда. Индекс атерогенности (ИА) рассчитывали по формуле  $(\text{ОХС} - \text{ХС ЛПВП})/\text{ХС ЛПВП}$ . Экстракцию липидов из эритроцитов проводили модифицированным методом Bligh, Dyer [9]. Разделение фосфолипидов по классам осуществляли методом двумерной микротонкослойной хроматографии. Количественный анализ отдельных классов фосфолипидов проводили по методу Vaskovsky [10]. Разделение нейтральных липидов почек, сердца по

фракциям (ОХС, ТГ, свободные жирные кислоты (СЖК), эфиры холестерина) осуществляли методом одномерной хроматографии. Для оценки активности процессов ПОЛ в эритроцитах определяли содержание малонового диальдегида (МДА) по методу М.С. Гончаренко [11]. О состоянии системы антиоксидантной защиты (АОЗ) судили по интегральному показателю антиоксидантной активности (АОА) плазмы крови по методу Г.И. Клебанова, основанному на спектрофотометрическом определении конечных продуктов перекисного окисления липидов в модельной системе желточных липопротеинов [12]. В крови количество восстановленного глутатиона определяли по способности кислоторастворимых тиоловых группировок при взаимодействии с реактивом Элмана образовывать окрашенное соединение тио-2-нитробензойную кислоту [12]. Активность глутатионредуктазы (ГР) определяли по скорости окисления НАДФН в присутствии окисленного глутатиона, активность глутатионпероксидазы (ГПО) — по изменению поглощения восстановленного глутатиона после инкубации в присутствии перекиси водорода [12].

Статистическая обработка материала включала методы расчета обобщающих коэффициентов, характеризующих различные стороны каждого из признаков, методы сравнения различных статистических совокупностей.

#### Результаты и обсуждение

Развитие модели КРП сопровождалось изменением состава сывороточных липидов. Так, у животных 2-й группы отмечалось повышение уровня ОХС в сыворотке крови, ТГ, ХС в атерогенных классах липопротеинов ( $p < 0,01$ ), при этом ИА увеличился в 2,7 раза (табл. 1).

Таблица 1

Содержание липидов в сыворотке крови крыс с моделью кардиоренальной патологии, получавших энтеросорбент и ПНЖК,  $M \pm m$

Показатель	Интактные, n = 8	Модель КРП, n = 8	Модель КРП + энтеросорбенты, n = 10	Модель КРП + ЛК, n = 10
Содержание ОХС, ммоль/л	1,90 ± 0,06	2,50 ± 0,21*	2,00 ± 0,13 <sup>#</sup>	2,20 ± 0,11
Содержание ТГ, ммоль/л	0,65 ± 0,03	1,18 ± 0,02***	1,02 ± 0,03	1,20 ± 0,09
Содержание ХС ЛПВП, ммоль/л	1,15 ± 0,06	0,91 ± 0,12	1,00 ± 0,14	0,98 ± 0,20
Содержание ХС ЛПНП, ммоль/л	0,40 ± 0,12	1,06 ± 0,11**	0,54 ± 0,15 <sup>##</sup>	0,68 ± 0,12 <sup>#</sup>
Содержание ХС ЛПОНП, ммоль/л	0,30 ± 0,06	0,53 ± 0,02*	0,46 ± 0,03	0,54 ± 0,01
ИА	0,65 ± 0,08	1,74 ± 0,32**	1,00 ± 0,16 <sup>#</sup>	1,20 ± 0,16

Примечание: здесь и в табл. 2, 3 отличие от соответствующего значения в контрольной группе достоверно: \* — при  $p < 0,05$ , \*\* — при  $p < 0,01$ ; \*\*\* — при  $p < 0,001$ ; отличие от соответствующего значения в группе с моделью КРП достоверно: <sup>#</sup> — при  $p < 0,05$ , <sup>##</sup> — при  $p < 0,01$ .

Действие альгината калия и магния проявлялось снижением в крови уровня ОХС на 20 % ( $p < 0,05$ ), ХС ЛПНП – на 49,1 % ( $p < 0,01$ ) и ИА – на 42,5 % ( $p < 0,05$ ) по сравнению с показателями у крыс с моделью КРП. Уровень ТГ оставался высоким. После воздействия ЛК содержание ОХС и ТГ у крыс 4-й группы оставалось повышенным. Гиполипидемический эффект проявлялся снижением уровня ХС ЛПНП на 23,6 % ( $p < 0,05$ ).

При КРП у крыс в тканях почек и сердца наблюдалось накопление нейтральных липидов, показатель уровня общих липидов резко увеличивался. В составе нейтральных липидов почечной ткани отмечалось повышение количества эфиров холестерина, СЖК и эфиров жирных кислот ( $p < 0,05$ ) на фоне снижения содержания ТГ и ОХС ( $p < 0,05$ ). При количественном анализе фракционного состава нейтральных липидов сердца так же, как и в сыворотке крови, выявлено увеличение доли ТГ ( $p < 0,05$ ) в сравнении с показателем в контрольной группе, снижение уровней эфиров холестерина и СЖК ( $p < 0,05$ ). Наблюдаемое снижение уровня СЖК в данной группе вероятно связано с усиленным включением их в состав ТГ, содержание которых возрастало.

Использование альгината калия и магния способствовало снижению доли общих липидов на 17,6 % ( $p < 0,01$ ) в ткани почек. При этом уровень эфиров холестерина снизился на 11,3 % ( $p < 0,05$ ), выявлена четкая тенденция к снижению СЖК и ЭЖК, а также к повышению уровня ХС и ТГ. В тканях сердца динамика показателей липидного обмена при введении энтеросорбента определялась снижением уровня ТГ на 32,7 % ( $p < 0,01$ ) в сравнении со значениями у крыс с КРП, увеличением на 26,2 % ( $p < 0,01$ ) содержания СЖК, ЭЖК и эфиров холестерина до величин у животных в контрольной группе. Курсовое применение липидного комплекса, содержащего ПНЖК, у животных 4-й группы снижало количество общих липидов на 26,3 % ( $p < 0,05$ ) и при этом выравнивало дисбаланс нейтральных липидов в почечной ткани. В ткани сердца животных 4-й группы количество общих липидов снизилось на 63,2 %

( $p < 0,01$ ) на фоне снижения содержания ОХС на 13,1 % ( $p < 0,05$ ), ТГ на 24,5 % ( $p < 0,01$ ) и увеличения фракций СЖК на 31,2 % ( $p < 0,01$ ) и эфиров холестерина на 23,1 % ( $p < 0,05$ ).

В липидной фракции эритроцитов крови животных с моделью кардиоренальной патологии, получавших энтеросорбент и препарат ПНЖК, анализировали распределение отдельных компонентов фосфолипидов, что характеризовало изменение вязко-эластических свойств эритроцитов, увеличение жесткости их мембран, приводящее к нарушению функционирования транспортных и ферментных систем клетки (табл. 2).

Введение альгината крысам с моделированной КРП вызывало увеличение в эритроцитах относительного содержания фосфатидилсерина (ФС) на 27,0 % ( $p < 0,05$ ) и снижению фосфатидилинозитола (ФИ) на 30,7 % ( $p < 0,01$ ). При курсовом использовании липидного комплекса в эритроцитах у животных выявлено повышение содержания ФС на 71,6 % ( $p < 0,01$ ). Позитивным эффектом явилось снижение относительного содержания фосфатидилэтаноамина (ФЭ) на 12,8 % ( $p < 0,05$ ) в сравнении с группой крыс с КРП. Величина данного показателя приближалась к значению в интактной группе. Использование морских  $\omega 3$  ПНЖК способствовало повышению метаболической эффективности, обусловленной способностью алиментарных ПНЖК быстро включаться в эритроцитарную мембрану и подвергаться метаболической конверсии.

Развитие модели КРП сопровождалось накоплением продуктов ПОЛ в крови и угнетением ферментативного звена АОЗ, свидетельствующим о срыве адаптационных процессов у крыс с моделированной кардиоренальной патологией (табл. 3).

Курсовое введение К,Мg-альгината крысам с КРП приводило к снижению концентрации гидроперекисей липидов в эритроцитах и плазме крови в 2,9 ( $p < 0,01$ ) и 3,3 раза ( $p < 0,001$ ) соответственно. Снижение содержания продуктов ПОЛ путем их восстановления в гидроксипроизводные за счет окисления восстановленного глутатиона приводило к уменьшению концентрации МДА в эритроцитах

Таблица 2

Содержание фракций фосфолипидов в эритроцитах крыс с моделью кардиоренальной патологией, получавших энтеросорбент и ПНЖК,  $M \pm t$

Показатель	Интактные, n = 8	Модель КРП, n = 8	Модель КРП + + энтеросорбент, n = 10	Модель КРП + + ЛК, n = 10
Содержание ФС, %	10,65 $\pm$ 0,99	5,15 $\pm$ 1,16**	6,54 $\pm$ 0,06 <sup>#</sup>	8,87 $\pm$ 1,22 <sup>##</sup>
Содержание ФИ, %	2,82 $\pm$ 0,40	2,80 $\pm$ 0,03	1,94 $\pm$ 0,03 <sup>#</sup>	2,31 $\pm$ 0,02
Содержание СМ, %	12,58 $\pm$ 1,41	14,00 $\pm$ 0,46*	14,02 $\pm$ 1,41	13,02 $\pm$ 3,08
Содержание ФХ, %	47,52 $\pm$ 1,14	50,85 $\pm$ 1,82	49,10 $\pm$ 4,03	49,11 $\pm$ 3,23
Содержание ФЭ, %	26,40 $\pm$ 0,75	29,47 $\pm$ 0,91*	28,40 $\pm$ 3,12	25,69 $\pm$ 2,87 <sup>#</sup>

Таблица 3

Показатели системы «ПОЛ – АОЗ» крови животных с моделью кардиоренальной патологии, получавших энтеросорбент и ПНЖК,  $M \pm m$

Показатель	Интактные, n = 10	Модель КРП, n = 10	Модель КРП + + энтеросорбенты, n = 10	Модель КРП + + ЛК, n = 10
АОА, %	64,11 ± 4,84	32,92 ± 6,76*	41,66 ± 8,85	48,18 ± 3,29 <sup>#</sup>
Содержание МДА, нмоль/г гемоглобина	7,14 ± 0,87	10,87 ± 0,85	6,72 ± 0,54 <sup>##</sup>	6,63 ± 0,34 <sup>#</sup>
МДА/АОА	0,11 ± 0,09	0,33 ± 0,04	0,16 ± 0,03 <sup>#</sup>	0,14 ± 0,0 <sup>##</sup>
Содержание глутатиона, нмоль/г гемоглобина	18,18 ± 0,59	9,29 ± 0,77**	8,98 ± 0,29	8,54 ± 0,58
Активность ГПО, мкмоль глутатиона/час/г гемоглобина	38,94 ± 4,83	20,02 ± 5,13**	26,41 ± 1,78	23,74 ± 20,73
Активность ГР, мкмоль НАДФН/мин/мг гемоглобина	316,80 ± 79,31	258,85 ± 14,49	290,76 ± 16,22 <sup>#</sup>	247,42 ± 7,98

на 38,2 % ( $p < 0,05$ ), т. е. происходило ингибирование процесса дальнейшего превращения первичных продуктов. Наблюдалась положительная динамика и в показателях глутатионового звена АОЗ – возрастала активность фермента ГР, контролирующего процесс восстановления окисленного глутатиона. Интегральный показатель АОА крови достоверно уменьшался в 1,6 раза, однако не достигал уровня, обнаруженного у контрольных животных.

Введение липидного комплекса животным с КРП оказывало ингибирующее влияние на перекисидацию липидов, о чем свидетельствовало уменьшение содержания МДА. Низкий уровень МДА объясняется активацией под влиянием ЛК ферментативного глутатионзависимого звена антиоксидантной защиты, действие которого направлено на восстановление первичных продуктов, – гидроперекисей в присутствии восстановленного глутатиона. Глутатионпероксидаза катализирует этот процесс, предотвращая превращение гидроперекисей липидов в МДА, что подтверждается снижением уровня глутатиона и повышением активности ГПО по сравнению с контролем. ГР катализирует реакцию восстановления глутатиона с использованием водорода никотинамидных коферментов, поэтому уменьшение активности ГР является закономерным. ЛК оказывал положительное влияние на ослабленные звенья антиоксидантной системы и подавлял гиперактивацию ПОЛ. Действие препарата направлено на коррекцию показателей системы «ПОЛ – АОЗ»: достоверно снижается содержание МДА на 39,0 %, достигая уровня МДА в сыворотке крови интактных животных, повышается активность ГП в 2,7 раза (при этом ее значение превышает контрольное в 2 раза) на фоне снижения содержания глутатиона (на 29,6 %) и активности ГР (на 81,68 %). Содержание глутатиона в крови

крыс уменьшалось и достигало значений, которые были в 2 раза ниже, чем у контрольных животных. Значительное уменьшение содержания глутатиона, активности ГР у животных с моделью КРП на фоне применения ЛК, повышение активности ГП позволяет сделать вывод о наличии выраженных антиоксидантных свойств у используемого природного препарата, включающего морские  $\omega 3$  ПНЖК.

В результате проведенных экспериментальных исследований выявлено, что введение энтеросорбента морского происхождения – альгината калия и магния – животным с экспериментальной моделью кардиоренальной патологии, вызванной разбалансированием диеты и солей, проявлялось разной степенью ответной реакции изучаемых гомеостатических систем. Исследование влияния альгината калия и магния на показатели липидного обмена в крови и тканях выявило его умеренный гиполлипидемический и мембранотропный эффекты. При курсовом введении животным с КРП липидного комплекса показано его антиоксидантное действие, обусловленное активацией глутатионзависимого звена АОЗ, предотвращающего разветвление цепей свободно-радикального окисления липидов за счет удаления гидроперекисей жирных кислот и тем самым резко тормозящего процесс перекисидации липидов.

Таким образом, полученные в эксперименте данные о специфических метаболических нарушениях в биологических жидкостях и средах расширяют знания о механизмах формирования дислипидемических поломок и метаболических взаимосвязей при экспериментальной кардиоренальной патологии. Выявленные особенности ответной реакции липидного гомеостаза на воздействие природных лечебных факторов доказали патогенетическую обоснованность дифференцированного использования природных энтеросор-

бентов на основе альгиновой кислоты и мембранотропных препаратов  $\omega 3$  ПНЖК морского происхождения с учетом выраженности ДЛП в условиях экспериментальной кардиоренальной патологии.

### Литература

1. Мухин Н.А., Моисеев В.С. Кардиоренальные соотношения и риск сердечно-сосудистых заболеваний // Вестн. РАМН. 2003. 11. 50–55.  
Muhin N.A., Moiseyev V.S. Cardiology parities and risk of cardiovascular diseases // Vestn. RAMN. 2003. 11. 50–55.
2. Нанкичеева М.Л., Конечная Е.Я., Буланов М.Н. Возможности ранней диагностики поражения почек у больных гипертонической болезнью // Терапевт. арх. 2004. 76. (9). 29–35.  
Nankicheeva M.L., Konechnaja E.J., Bulanov M.N. Possibilities of early diagnostics of defeat of kidneys at sick of hypertensive illness // Terapevt. arkh. 2004. 76. (9). 29–35.
3. Castello I.B. Hyperlipidemia: A risk factor for chronic allograft dysfunction // Kidney Int. 2002. 61. (80). 1523–1528.
4. Vaziri N.D. Molecular mechanisms of lipid disorders in nephrotic syndrome // Kidney Int. 2003. 63. 1964–1976.
5. Перова Н.В., Метельская В.А., Оганов Р.Г. Метаболический синдром: патогенетические взаимосвязи и направления коррекции // Кардиология. 2001. (3). 4–8.  
Perova N.V., Metelskaya V.A., Oganov R.G. Metabolic syndrome: pathogenetic interrelations and correction directions // Kardiologiya. 2001. (3). 4–8.
6. Новгородцева Т.П., Касьянов С.П., Виткина Т.И. Биологические эффекты природных алкил-диацилглицеридов при экспериментальной кардиовазопатии у крыс // Эксперим. и клинич. фармакология. 2005. 68. (2). 55–58.  
Novgorodtseva T.P., Kasjanov S.P., Vitkina T.I. Biological effects of natural alkyl-diacylglycerides at experimental cardiovascular diseases in rats // Eksperim. i klinich. farmakologiya. 2005. 68. (2). 55–58.
7. Гвозденко Т.А., Янькова В.И. Действие энтеросорбентов природного происхождения при экспериментальной патологии почек // Эксперим. и клинич. фармакология. 2003. 66. (4). 60–62.  
Gvozdenko T.A., Jankova V.I. Action enterosorbents a natural origin at an experimental pathology of kidneys // Eksperim. i klinich. farmakologiya. 2003. 66. (4). 60–62.
8. Пат. 2256953 РФ. Способ моделирования электролитной нефропатии у крыс / Новгородцева Т.П., Гвозденко Т.А.; опубл. 20.04.2005.  
Patent 2256953 RF. A way of modeling metabolic nephropathy in rats / Novgorodtseva T.P., Gvozdenko T.A.; published 20.04.2005.
9. Bligh E.G., Dyer W.J. A rapid method of total lipid extraction and purification // Can. J. Biochem. Physiol. 1959. 37. 911–917.
10. Vaskovsky V.E., Kostetsky E.Y., Vasendin J.M. A universal reagent for phospholipids analysis // J. Chromatogr. 1975. 111. 129–141.
11. Гончаренко М.С. Метод оценки перекисного окисления липидов // Лаб. дело. 1985. (1). 60–61.  
Goncharenko M.S. An estimation method peroxidative oxidation of lipids // Lab. delo. 1985. (1). 60–61.
12. Новгородцева Т.П., Эндакова Э.А., Янькова В.И. Руководство по методам исследования параметров системы «перекисное окисление липидов – анти-оксидантная защита» в биологических жидкостях. Владивосток: Изд-во Дальневост. ун-та, 2003. 80 с.  
Novgorodtseva T.P., Endakova E.A., Jankova V.I. A management on methods of research of parametres of system «peroxidative oxidation of lipids – anti-oxidant protection» in biological liquids. Vladivostok: Izd-vo Dalnevost. un-ta, 2003. 80 p.

## SUBSTANTIATION LIPOTROPIC OF CORRECTION AT EXPERIMENTAL PATHOLOGIES IN CARDIOLOGY

Tatyana Aleksandrovna GVOSDENKO

The Vladivostok department of the Far Eastern research center for physiology and respiratory pathology of SB RAMS – Institute of Medical Climatology and Rehabilitation Treatment  
690105, Vladivostok, Russkaya st., 73g

On experimental model pathologies in cardiology are revealed laws of response lipids metabolism at influence natural enterosorbents on the basis of alginic acid and lipids complex including polyunsaturated fatty acids. Potassium and magnesium alginate influence on indicators of lipids metabolism in blood and fabrics was characterised by moderated hypolipidemic and membranotropic effect. The lipids complex at CRP rendered expressed anti-oxidant the action caused by activation glutathione part of a link anti-oxidant of system, decrease in processes of peroxidative oxidation of lipids.

**Key words:** pathologies in cardiology, lipids, alginats, polyunsaturated fatty acids.

Gvozdenko T.A. – doctor of medical sciences, vice institute director on scientifically-medical work,  
e-mail: tagvozdenko@mail.ru