

гіпертиреоз: соматизація, обсесивно-компульсивні розлади, порушення інтраперсональної чутливості, тривожність, ворожість, психотизм; *гіпокортицизм*: соматизація, обсесивно-компульсивні розлади, тривожність, фобічні розлади, паранояльність, психотизм; *гіперкортицизм*: соматизація, обсесивно-компульсивні розлади, депресивні симптоми, тривожність, ворожість, психотизм);

— гормонезалежні (*гіпотиреоз*: інтраперсональна чутливість, ворожість, психотизм; *гіпертиреоз*: депресивні симптоми, паранояльність; *гіпокортицизм*: депресивні симптоми, інтраперсональна чутливість, ворожість; *гіперкортицизм*: інтраперсональна чутливість, паранояльність, фобічні порушення).

Список літератури

1. Данилова А. И. Болезни щитовидной железы и ассоциированная с ними патология. Минск, 2005. 235 с.
2. Порушення когнітивних функцій у хворих на первинний гіпотиреоз / О. Л. ТОВАЖНЯНЬСКА, І. А. ГРИГОРОВА, Г. М. КОЖИНА [та ін.] // Укр. мед. альманах. 2011. Т. 14, № 4. С. 134—135.
3. Чугунов В. В. Генез, коморбидность, патопластика и фон психических заболеваний // Чоловіче здоров'я, гендерна та психосоматична медицина. 2015. № 1—2. С. 57—65.
4. Шевченко С. И., Шевченко Р. С., Цыганенко О. С. Оценка психоэмоционального состояния больных с хирургическими заболеваниями щитовидной железы в зависимости от ее гормональной активности // Харківська хірургічна школа. 2013. № 6. С. 78—84.
5. Well-being and depression in individuals with subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity — a general popula-

tion study / K. Fjaellegaard, J. Kvetny, P. N. Allerup [et al.] / Nord J Psychiatry. 2015. № 9 (1). P. 73—78.

6. Pityk O. M. Non-psychotic mental disorders in patients with primary hypothyroidism and new abilities in their psycho-correction in practice of general practitioners // Wiad Lek. 2014. № 67 (2). P. 368—370.

7. Ritchie M., Yeap B. B. Thyroid hormone: Influences on mood and cognition in adults // Maturitas. 2015. № 81 (2). P. 266—275.

8. Vishnoi G., Chakraborty B., Garda H. Low mood and response to Levothyroxine treatment in Indian patients with subclinical hypothyroidism // Asian J Psychiatr. 2014. № 8. P. 89—93.

Надійшла до редакції 08.02.2017 р.

ІЩУК Вадим Васильович, кандидат медичних наук, старший науковий співробітник Українського науково-практичного центру ендокринної хірургії, трансплантації ендокринних органів і тканин Міністерства охорони здоров'я України, м. Київ, Україна;

ГОРОДОКІН Антон Дмитрович, аспірант кафедри психіатрії, психотерапії, загальної та медичної психології наркології та сексології Запорізького державного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України, м. Запоріжжя, Україна; e-mail: antongorodokin@gmail.com.

ISHCHUK Vadim, MD, PhD, Senior Researcher of the Ukrainian Scientific and Practical Center of Endocrine Surgery of Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, Ukraine

GORODOKIN Anton, Postgraduate Student of Department of Psychiatry, Psychotherapy, General and Medical Psychology of the Zaporizhzhia State Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, Ukraine; e-mail: antongorodokin@gmail.com

УДК 616-08:616.099:616.8:616.89:616-089-06:616-08-039.74: 616-083.88

И. В. Кабачная, С. М. Дроговоз, В. И. Кабачный, Н. Ю. Палагина, В. В. Кабачный **ДЕТОКСИЦИРУЮЩЕЕ ДЕЙСТВИЕ ГЕТЕРОЗИДА-321 ПРИ ОТРАВЛЕНИИ АЛКОГОЛЕМ**

І. В. Кабачна, С. М. Дроговоз, В. І. Кабачний, Н. Ю. Палагіна, В. В. Кабачний
Детоксикуюча дія Гетерозиду-321 при отруєнні алкоголем

I. V. Kabachna, S. M. Drogovoz, V. I. Kabachnyy, N. Yu. Palagina, V. V. Kabachnyy
Detoxifying effect of Heterocide-321 in alcohol poisoning

Експериментально обоснована адекватність методики алкогольного наркозу (отравления), при об'єктивній кількісній оцінці рівня пробуджуючого дії на ЦНС в цілому і зокрема дихального центру, для цілеспрямованого пошуку перспективних класичних аналептиків. Встановлено, що Гетерозид-321 проявляє виражене детоксикуюче дію на моделі алкогольного наркозу, одним з основних механізмів якого являється активація дихального центру (аналептичний ефект). Підтверджено дескрипторно-статистичний прогноз перспективності пошуку оригінальних аналептиків в ряду производних серо- і азотсодержащих гетероциклічних систем.

Ключевые слова: Гетерозид, алкоголь, наркоз, отравление, реанимация, лечение, антидот, детоксикация ЦНС, аналептик, частота дыхания, скрининг аналептиков

Експериментально об'єктивно адекватність методики алкогольного наркозу (отруєння), при об'єктивному кількісному оцінюванні рівня пробуджуючої дії на ЦНС в цілому і зокрема дихального центру, для цілеспрямованого пошуку перспективних класичних аналептиків. Встановлено, що Гетерозид-321 проявляє виражену детоксикуючу дію на моделі алкогольного наркозу, одним з основних механізмів якого є активація дихального центру (аналептичний ефект). Підтверджений дескрипторно-статистичний аналіз перспективних пошукових засобів в ряді похідних серо- і азотвмісних гетероциклічних систем.

Ключові слова: Гетерозид, алкоголь, наркоз, отруєння, реанімація, лікування, антидот, детоксикація ЦНС, аналептик, частота дихання, скринінг аналептиків

The experimentally substantiated adequacy of the method of alcoholic anesthesia (poisoning), with an objective quantitative assessment of the level of the awakening effect on the central nervous system in general and the respiratory center in particular for the purposeful search for promising classical analeptics. It was found that Heterocide-321 exhibits a pronounced detoxifying effect on the model of alcoholic anesthesia, one of the main mechanisms of which is the activation of the respiratory center (analeptic effect). Descriptor-statistical analysis of prospective search facilities was confirmed in a number of derivatives of sulfur- and nitrogen-containing heterocyclic systems.

Key words: Heterocide, alcohol, anesthesia, poisoning, resuscitation, treatment, antidote, detoxication of the central nervous system, analeptic, respiratory rate, screening of analeptics

Алкогольная интоксикация и ее последствия порождают целый ряд социально-экономических проблем. Среди последних лидируют дорожно-транспортный,

бытовой, производственный и криминальный травматизм, снижающие качество и продолжительность жизни трудоспособного населения, а также ведущие к деградации и вырождению репродуктивного генофонда, что в ближайшей перспективе формирует демографический кризис [1—3].

© Кабачна І. В., Дроговоз С. М., Кабачний В. І., Палагіна Н. Ю., Кабачний В. В., 2017

Летальність при отравленні алкоголем займає четверте місце після онкологічних захворювань, патологій серцево-судинної та дихальної систем. В Європі Україна займає друге місце по рівню смертності від алкоголізму. По даним державної служби статистики, загальне число зареєстрованих отравлень різними речовинами на території України в 2015 році становило 1698 випадків, при цьому більша частина з них обумовлена алкоголем, а число зареєстрованих пацієнтів значно менше реальних цифр [2]. Так, в 2012 році в Україні більше 4 тис. осіб померли від отравлення алкоголем, але при цьому було зареєстровано всього 2140 випадків звернень за допомогою в спеціалізовані установи [2, 4]. Згідно опублікованим статистичним даним [1], 20 % населення України зловживає алкоголем, з них 28 % становить молодь 18—29 років.

В даний час в Росії більше 4 млн осіб знаходяться на обліку в наркодиспансерах, а в США офіційна статистика повідомляє про 9 млн осіб [5]. Крім розвитку хронічного алкоголізму, прийом спиртних напоїв може призвести до гострого отравлення, наслідком якого є концентрація спирту в крові. Смертельна доза етанолу при однократному прийомі становить від 4 до 12 грамів на 1 кг маси тіла (в середньому 300 мл 96-процентного спирту при відсутності толерантності) [4, 6, 7]. Алкогольна кома розвивається при 500 мг/%, а летальний наслідок настає при дозі понад 2000 мг/% [4, 6]. В даний час різко зросла летальність при гострих отравленнях алкоголем (ООА) суррогатами [2, 4, 6].

Теоретична основа класических реанімаційних заходів при будь-яких отравленнях зводиться до швидкого зменшення концентрації отравляючої речовини (ОР) в організмі. Це можна реалізувати кількома шляхами: промиванням шлунка; активацією рвотного та дихального рефлексів; хімічною реакцією перетворення ОР в менш токсичну структуру, фізичною або хімічною адсорбцією її на поверхню сорбентів; стимуляцією видільних систем (кишечника, нирок, шкіри); метаболічної деструкції ОР за рахунок активації ферментних систем печінки або поєднанням описаних варіантів. Однак, перераховані вище заходи вимагають для реанімації достатньо багато часу, що в критичній ситуації не завжди реально.

В даний час в арсеналі екстрених заходів та заходів для боротьби з ООА відсутні антидоти, що дозволяють швидко (екстремально) та ефективно провести захист та дезінтоксикацію самого вразливого органу — головного мозку, що робить розробку відповідних препаратів особливо актуальною проблемою.

Метою цього дослідження було знайти оригінальні антидоти при важких отравленнях в ряду гетерозидів (похідних серо- та азотсодержачих гетероциклів), а також вивчення можливого впливу на дихальний центр (ДЦ) головного мозку.

Оцінку детоксифікуючого впливу досліджуваних речовин проводили на білих нелинійних мишах масою 20—30 г на моделі алкогольного наркозу [7, 8]. Препаратом порівняння був вибран класический аналептик сульфокамфоїн (СКК), стимулюючий дихальний та судинний центр довгого мозку [9].

Животних утримували в відповідності з санітарно-гігієнічними нормами (температура 19—24°C, вологість не більше 50 %, природний світловий режим «день — ніч»), на стандартному раціоні харчування з повільним доступом до води [10].

Дослідження проводили на трьох групах мишей, з яких одні отримували внутрішньовентрально 12,5 % розчин етанолу в дозі 5,5 г/кг [7, 8]. На 15-й хвилині після прийняття бічного положення (БП) (в момент максимальної глибини наркозу, коли тварини не реагували на такі подразники) другій групі внутрішньовентрально вводили Гетерозид-321 (2 мг/кг), а третій — внутрішньовентрально СКК (20 мг/кг) [9, 11].

Критерієм ефективності досліджуваних субстанцій (Гетерозид-321, СКК) було тривалість наркозу (ДН). Вплив на дихальний центр оцінювали за частотою дихальних рухів в хвилину (ЧДД/хв) в різних фазах наркозу до та після введення Гетерозиду-321 та СКК. ДН та ЧДД/хв мишей першої групи служили контролем.

Частоту дихання (ЧД) вимірювали в інтервалі 60 секунд одразу (ЧД1) після прийняття мишами БП, на 7-й (ЧД2), 14-й (ЧД3) хвилинах наркозу, на 15-й хвилині (ЧД4) одразу після введення Гетерозиду-321 або СКК, а також в період пробудження тварин на 20-й (ЧД5), 25-й (ЧД6) та 30-й (ЧД7) хвилині. Останній вимір (ЧД8) здійснювали безпосередньо після пробудження миші (прийняття положення на чотирьох лапах). Детоксифікуючий ефект Гетерозиду-321 або СКК оцінювали за різницею часу між пробудженням та прийняттям БП [13], а також за зміною динаміки ЧДД/хв (ЧД4 – ЧД8) в порівнянні з групою контролю.

Надійшли результати дослідження оцінювали за непараметричним критерієм Ньюмана — Кейлса за допомогою програми Statistica 10.0 [14].

В ході проведених досліджень було встановлено, що оптимальна глибина та тривалість алкогольного наркозу досягалась при внутрішньовентральному введенні 12,5 % розчину етанолу в дозі 5,5 г/кг (табл. 1) [6, 12, 13].

Таблиця 1. Детоксифікуючий вплив досліджуваних речовин на моделі алкогольного наркозу

Групи	Середнє час виникнення БП	Середня тривалість наркотичного сну		Пробуджуючий ефект
Етанол (n = 6)	2 мин 02 с (121,5 ± 12,30)	103 мин 48 с (6230,2 ± 964,14)	100 %	0
Гетерозид-321 (n = 6)		48 мин 46 с (2926,2 ± 457,03*)	47 %	53 %
Сульфокамфоїн (n = 6)		83 мин 36 с (5016,7 ± 1021,69)	80,5 %	19,5 %
p	0,3470	0,0450		

Примітка: p — рівень статистичної значимості при порівнянні вибірок за допомогою дисперсійного аналізу ANOVA; * — рівень статистичної значимості при порівнянні вибірок досліджуваних груп з групою контрольної патології за допомогою критерію Ньюмана — Кейлса; n — кількість мишей в групі

При этом поведенческая реакция животных в группе получавших Гетерозид-321 после пробуждения (ЧД8) характеризовалась нормальной координацией движений (быстрое перемещение по прямой линии), активным употреблением воды и пищи, усиленным диурезом. Мыши, получавшие СКК, после полного пробуждения (ЧД8) перемещались медленно, с частыми падениями, в основном по периметру клетки, без особого интереса к воде и пище, мочеиспускание было редким. Мыши контрольной группы после пробуждения от этанолового наркоза (ЧД8) были явно более заторможены: замирали или очень медленно перемещались, падали с одного бока на другой, совершали круговые движения, у них полностью отсутствовал интерес к воде и пище.

Количественные характеристики ДН и ЧД были адекватны поведенческим реакциям животных. Так результаты (см. табл. 1, рис. 1) свидетельствуют о том, что субстанция Гетерозид-321 обладает выраженным пробуждающим эффектом, так как достоверно ($p < 0,05$) сокращает ДН на 53 % (48 мин 46 с), тогда как препарат сравнения СКК уменьшал ДН на 19,5 % (83 мин 36 с) по сравнению с контрольной группой (103 мин 48 с).

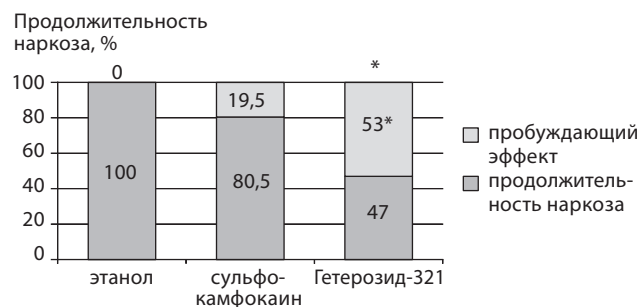


Рис. 1. Пробуждающий эффект исследуемых субстанций на модели алкогольного наркоза

Таким образом, Гетерозид-321 достоверно ($p < 0,05$) в 2,1 раза ускорял пробуждение мышей по отношению к контролю, что в 1,7 раза превышает эффективность СКК.

Как отмечалось ранее, эффект детоксикации может быть реализован различными механизмами или их сочетанием. Исходя из того, что препарат сравнения (СКК) является классическим аналептиком (оказывает влияние на дыхательный и сосудодвигательный центры продолговатого мозга), представлялось интересным сопоставить динамику изменения ЧД животных под воздействием изучаемых веществ. С одной стороны, совпадение результатов воздействия на ДЦ ранее описанных в литературе этанола и СКК могло подтвердить адекватность избранной модели алкогольного наркоза и оптимальность временного интервала введения пробуждающих веществ (15-я минута), с другой — установить возможный механизм детоксицирующего эффекта Гетерозида-321.

При сопоставлении результатов измерения ЧД в различных фазах алкогольного наркоза с ДН (табл. 2, рис. 2) просматривались выраженные тенденции. Так, после введения этанола ЧД1, ЧД2, ЧД3 достоверно ($p < 0,05$) снижается соответственно со 115; 107 до 104 дыхательных движений в минуту, достигая минимума (79,0) в контрольной группе на 15-й минуте наркоза. Сразу (на кончике иглы) после введения Гетерозида-321 и СКК (на 15-й минуте) отмечалось существенное увеличение ЧД4 по отношению к группе контроля на 57,8 % и 38 %; ЧД5 — на 30,5 % и 31,5 %; ЧД6 — на 25 % и 26 %; ЧД7 — на 15,8 % и 16,8 %; ЧД8 — на 5,1 % и 6,8 % соответственно. Это совпадает с классическими представлениями о механизмах действия этанола [6] как средства угнетающего ЦНС в целом и ДЦ в частности, а также классического аналептика — СКК [9], что экспериментально подтверждает адекватность избранной модели исследований и подчеркивает объективность и оптимальность выбранного времени введения исследуемых субстанций.

Таблица 2. Влияние субстанции Гетерозид-321 на частоту дыхания мышей на модели алкогольного наркоза ($n = 6$)

Группа	Контрольная патология	Гетерозид 2,0 мг/кг	Сульфокам-фокаин 20,0 мг/кг	p	Средний показатель по группам
ЧД1	123 (110;130)	109 (104;116)	117 (114;120)	0,1797	115 (108;120)
ЧД2	107 (100;118)	100 (96;106)	118 (118;128)**	0,0240	107 (100;118)
ЧД3	98 (72;116)	103 (86;106)	109 (104;116)	0,2023	104 (94;110)
ЧД4	76 (66;90)	120 (114;124)*	105 (100;108)*/**	0,0021	104 (90;114)
ЧД5	95 (78;104)	124 (122;124)	125 (112;130)	0,0782	122 (104;126)
ЧД6	96 (82;110)	120 (116;120)*	121 (112;124)*	0,0150	114 (108;120)
ЧД7	107 (106;110)	124 (118;126)*	125 (116;136)	0,0229	118 (108;126)
ЧД8	117 (116;132)	123 (114;138)	125 (116;136)	0,7860	120 (116;134)

Примечание. p — уровень статистической значимости при сравнении выборок при помощи дисперсионного анализа ANOVA; * — уровень статистической значимости при сравнении выборок исследуемых групп с группой контроля (этанол) с помощью критерия Крускала — Уоллиса; ** — уровень статистической значимости при сравнении выборок исследуемой группы Гетерозида-321 с группой сульфокамфокаина с помощью критерия Крускала — Уоллиса

Обращает на себя внимание тот факт, что сразу после введения Гетерозида-321 ЧД4 уже в течение 1-й минуты достоверно ($p < 0,05$) увеличивается в 1,6 раза по сравнению с контрольной группой и на 20 % по сравнению с группой СКК. При этом максимум ЧД/

мин в группе препарата сравнения достигается только через 6 минут (ЧД5), что свидетельствует о 6-кратном преимуществе Гетерозида-321 в скорости стимуляции ДЦ и позволяет отнести последний к перспективным аналептикам.

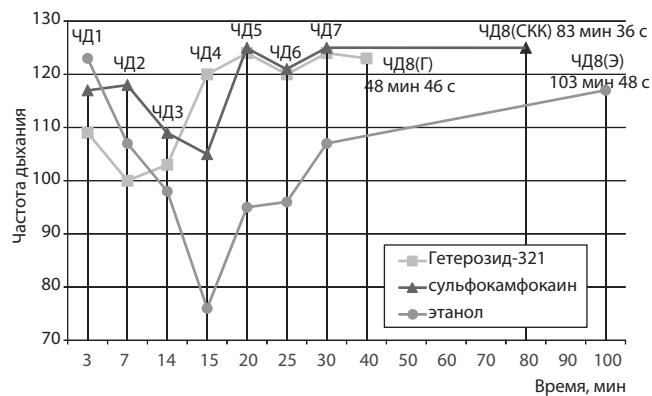


Рис. 2. Динамика частоты дыхания под воздействием этанола, Гетерозида-321, сульфокамфокаина в различные периоды наркоза

Последующая синхронная стабилизация ЧД под воздействием СКК и Гетерозида-321 происходила уже на 20-й минуте (ЧД5), что может объясняться компенсаторными реакциями организма, после чего происходит плавное повышение ЧДД/мин вплоть до полного пробуждения животных. Более низкое значение ЧД8 для контрольной группы мышей даже при пробуждении (через 103 мин 48 с) подтверждает наличие стойкой постнаркозной интоксикации этанолом ЦНС в целом и ДЦ в частности (см. рис. 2) и объясняет описанные выше поведенческие реакции животных.

Проведенные исследования позволяют сделать следующие выводы.

Экспериментально обоснована адекватность методики алкогольного наркоза (отравления), при объективной количественной оценке уровня пробуждающего действия на ЦНС в целом и дыхательный центр в частности, для целенаправленного поиска перспективных классических аналептиков.

Установлено, что Гетерозид-321 проявляет выраженное детоксицирующее действие на модели алкогольного наркоза, одним из основных механизмов которого является активация дыхательного центра (аналептический эффект).

Подтвержден дескрипторно-статистический прогноз перспективности поиска оригинальных аналептиков в ряду производных серо- и азотсодержащих гетероциклических систем.

Список литературы

1. Основні причини високого рівня смертності в Україні // Здоров'я людини та демографія. Київ : Версо-04, 2010. 60 с.
2. Державна служба статистики України © Держстат України, 1998—2016. Режим доступу : <http://www.ukrstat.gov.ua>. Дата останньої модифікації: 7/09/16.
3. Разводовский, Ю. Е. Алкоголь и фатальный травматизм // Медицинские новости. 2011. № 3. С. 51—53.
4. Василевич Н. В., Платошкин Э. Н., Запольский Д. В. Острые отравления алкоголем и суррогатами алкоголя в клинической практике врача на стационарном этапе лечения // Проблемы здоровья и экологии. 2012. № 4. С. 38—44.
5. Epidemiology of anesthesia-related mortality in the United States, 1999—2005 / [Li G., Warner M., Lang B. H., et al.]. Anesthesiology. 2009; 110: 759—765.

6. Кишкун, А. А. Руководство по лабораторным методам диагностики. Москва : ГЭОТАР медицина, 2009. С. 701—703.

7. Хабриев, Р. У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под общ. ред. чл.-корр. РАМН, проф. Р. У. Хабриева. [2-изд., перераб. и доп.]. Москва : Изд-во «Медицина», 2005. 832 с.

8. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств / А. В. Миронов, Н. Д. Буянтян, А. Н. Васильева [и др.]. Москва : Гриф и К, 2012. 944 с.

9. Сульфокамфокаин (Sulfocamphocaine) Инструкция по применению. Режим доступа : http://www.rlsnet.ru/tn_index_id_5221.htm

10. Deacon R. M. Housing, husbandry and handling of rodents for behavioral experiments // Nature Protocols. 2006. V. 1, № 2. P. 936—946.

11. Аналептический скрининг гетерозидов на модели кетаминоза / [Кабачная И. В., Дрогвоз С. М., Кабачный В. И. и др.] // Материалы XII Международной (XXI Всероссийской) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых. Москва, 2017. С. 292—293.

12. Кабачная И. В., Плахотна К. Ю. Вивчення аналептичної дії серед похідних сірко- і нітрогеновмісних гетероциклів // Матеріали IV Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Хімія природних сполук» 21—22 квітня 2016 р. Тернопіль, 2016. С. 87.

13. Кабачная И. В., Стороженко О. М., Кабачный В. И., Плахотная К. Ю. Антинаркотное действие Гетерозида-321 при алкогольной интоксикации // Материалы республ. науч.-практ. конф. «Актуальные вопросы образования, науки и производства в фармации», 17—18 ноября 2016 г. Ташкент, 2016. С. 476—477.

14. Прозоровский В. Б. Основные методы статистической обработки результатов фармакологических экспериментов // В кн.: Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Москва : Ремедиум, 2005. С. 763—827.

Надійшла до редакції 12.04.2017 р.

КАБАЧНАЯ Ирина Владимировна, аспирант кафедры фармакологии Национального фармацевтического университета (НФаУ), г. Харьков, Украина; e-mail: dr.kabachnaya@gmail.com

ДРОГОВОЗ Светлана Мефодиевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры фармакологии НФаУ, г. Харьков, Украина; e-mail: farmacol@nuph.edu.ua

КАБАЧНЫЙ Владимир Иванович, доктор фармацевтических наук, профессор, заведующий кафедрой физической и коллоидной химии НФаУ, г. Харьков, Украина; e-mail: vikpharm@gmail.com

ПАЛАГИНА Наталия Юрьевна, младший научный сотрудник центральной научно-исследовательской лаборатории НФаУ, г. Харьков, Украина

КАБАЧНЫЙ Владимир Владимирович, студент Харьковского национального университета им. В. Н. Каразина Министерства образования и науки Украины (медицинский факультет), г. Харьков, Украина; e-mail: mr.vladimir7@gmail.com

KABACHNA Iryna, Postgraduate Student of the Department of Pharmacology of National Pharmaceutical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: dr.kabachnaya@gmail.com

DROGOVOZ Svitlana, Doctor in Medical Sciences, Professor of the Department of Pharmacology of National Pharmaceutical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: farmacol@nuph.edu.ua

KABACHNYY Volodymyr, Doctor in Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Physical and Colloid Chemistry of National Pharmaceutical University, Kharkiv, Ukraine; e-mail: vikpharm@gmail.com

PALAGINA Nataliia, Junior Researcher of the Central scientific-research laboratory of National Pharmaceutical University, Kharkiv, Ukraine

KABACHNYY Volodymyr, student of V. N. Karazin's Kharkiv National University of Ministry of Education and Science of Ukraine (Medical faculty), Kharkiv, Ukraine; e-mail: mr.vladimir7@gmail.com