

ИССЛЕДОВАНИЕ СОДЕРЖАНИЯ ЭНДОТЕЛИНА-1 У БОЛЬНЫХ С МИГРЕНЯМИ

© Ю. С. Астахов¹, Д. М. Нефедова¹, И. В. Бируля², М. И. Кадинская²

¹ Кафедра офтальмологии с клиникой СПбГМУ им. академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург

² Кафедра клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины СПбГМУ им. академика И. П. Павлова, Санкт-Петербург

✧ **Нарушение механизмов ауторегуляции кровообращения в диске зрительного нерва имеет большое значение в развитии глаукомной нейрооптикопатии. Сосудистый эндотелий играет ведущую роль в этих процессах за счет образования ряда вазоактивных агентов, участвующих в гуморальной регуляции сосудистого тонуса. Наиболее значимым по своему воздействию на ткани глаза является эндотелин-1. Многими авторами было выявлено повышение уровня эндотелина-1 у больных глаукомой, прежде всего псевдонормального давления. Однако существование работ, не доказывающих эту взаимосвязь, предполагает дальнейшие исследования в этом направлении.**

✧ **Ключевые слова:** эндотелин-1; мигрень; глаукома.

В настоящее время известно, что нарушение механизмов ауторегуляции кровообращения в диске зрительного нерва (ДЗН) имеет большое значение в развитии глаукомной нейрооптикопатии. Сосудистый эндотелий играет ведущую роль в этих процессах за счет образования ряда вазоактивных агентов, участвующих в гуморальной регуляции сосудистого тонуса. Одной из групп таких вазоактивных веществ является семейство эндотелинов.

Эндотелины представляют собой группу полипептидов, состоящую из трех изомеров (эндотелин-1, эндотелин-2 и эндотелин-3), отличающихся между собой некоторыми вариациями в последовательности расположения аминокислот. Открытие эндотелинов М. Yanagisawa с соавт. в 1988 г. позволило объяснить механизмы гемостаза в норме и при патологии [40].

Наиболее значимым по своему воздействию на ткани глаза является изомер эндотелин-1. Он состоит из 21 аминокислоты и образуется из так называемого проэндотелина-1 под воздействием эндотелин-превращающего фермента (Yanagisawa М. с соавт., 1988) не только в эндотелии, но и в гладких мышцах сосудов, нейронах, глии, мезангиальных клетках почек, печени и других органах [40].

Эндотелин-1 и чувствительные к нему рецепторы были обнаружены в стекловидном теле, в сетчатке, хориоиде, радужке, цилиарном теле, цилиарном эпителии и во влаге передней камеры, что делает вероятным их участие в местной регуляции кровообращения [3, 5, 10].

Выработка эндотелина-1 приводит к ишемии и гипоксии зрительного нерва за счет ухудшения его

кровообращения [7, 28]. В результате, происходит гибель ганглионарных клеток [29]. Также было доказано влияние эндотелина-1 на аксональный транспорт, что может свидетельствовать о его прямом влиянии на зрительный нерв [34]. Более того, предполагается, что эндотелин-1 способствует пролиферации астроцитов в зрительном нерве [27]. Пролиферативные астроциты нарушают аксональный транспорт и препятствуют возобновлению роста аксонов в ДЗН [16]. Наконец, эндотелин-1 вызывает образование ряда азотистых веществ, токсический эффект которых также приводит к гибели ганглионарных клеток сетчатки и повреждению зрительного нерва [13, 32].

Биологический эффект эндотелина-1 определяется его взаимодействием со специфическими рецепторами типа А или В. Эндотелиновые рецепторы типа А обеспечивают вазоконстрикторные свойства эндотелина-1 и находятся в гладкомышечных клетках сосудов, в том числе, в перicyтах сосудов сетчатки [2, 31]. Рецепторы к эндотелину типа В делятся на два подтипа: В1 и В2. Рецепторы типа В1 расположены на эндотелии и участвуют в образовании эндотелиального оксида азота NO, который, в свою очередь, приводит к расширению сосудов [18, 37]. Рецепторы типа В2 находятся на гладкомышечных клетках сосудов и участвуют в процессах вазоконстрикции [9]. Влияние каждого типа рецепторов на эндотелин-1 в патогенезе глаукомы до конца не определено. По-видимому, имеет значение нарушение баланса между ними [15]. Предполагается, что при повреждении эндотелиновых рецепторов типа А происходит дисрегуляция сосудистого тону-

са, нарушение процессов митогенеза и выработка ряда веществ, что, в свою очередь, может приводить к развитию глаукомной нейрооптикопатии.

В экспериментальных работах на животных при введении эндотелина-1 в ткани глаза или ретробульбарно наблюдалось ухудшение кровотока в передних и задних цилиарных артериях в результате их сужения [7, 8, 24]. М. Cellini с соавт. (1997) выявили повышение уровня эндотелина-1 на фоне снижения кровотока в задних цилиарных артериях [4].

Г. А. Cioffi (2005) вводил приматам в ретробульбарное пространство глаза эндотелин-1 на протяжении от 6 до 12 месяцев, пытаясь таким образом смоделировать модель ишемического повреждения зрительного нерва [6]. При этом возникала вазоконстрикция и уменьшение кровотока в переднем отделе зрительного нерва, что приводило к уменьшению плотности аксонов без изменения уровня внутриглазного давления (ВГД). Данная экспериментальная модель, по мнению автора, показала значение длительной ишемии зрительного нерва в патогенезе глаукомной нейрооптикопатии.

Между тем в ряде работ было показано, что интравитреальное введение малых доз эндотелина-1 у млекопитающих вызывало снижение ВГД на протяжении нескольких дней [11, 24, 36]. Были высказаны предположения, что это может быть обусловлено увеличением оттока внутриглазной жидкости в результате непосредственного влияния эндотелина-1 на сокращение цилиарной мышцы и на Шлеммов канал [11, 36].

Многими авторами указывается на роль этого вазоактивного вещества в развитии глаукомы, прежде всего псевдонормального давления (ПНД) [12, 13, 41], а также псевдоэксфолиативной глаукомы [33]. По мнению I. O. Haefliger с соавт. (1994), дисфункция эндотелия может являться причиной развития глаукомы ПНД, как правило, на фоне мигрени и синдрома Рейно [13]. М. Т. Nicoletta с соавт. (2003) сравнили уровень эндотелина-1 в плазме крови у пациентов с первичной открытоугольной глаукомой (ПОУГ) и у здоровых лиц без признаков вазоспазма до проведения холодовой пробы и после нее [25]. При исходно нормальном уровне эндотелина-1 в обеих группах у пациентов с глаукомой после холодовой провокации отмечалось его повышение, что, по мнению авторов, является проявлением аномальной реакции эндотелия сосудов у данной категории больных. Позднее В. Teuchner с соавт. (2004) отметили увеличение уровня эндотелина-1 в плазме крови у пациентов с проявлениями вазоспазма [38].

В ряде работ было показано, что у пациентов с ПОУГ повышается уровень эндотелина-1 в плазме крови и внутриглазной жидкости [25, 26]. Также

были получены данные, говорящие о повышении уровня эндотелина-1 и у пациентов с глаукомой ПНД [3, 20, 35]. Более того, в работе Т. Sugiyama с соавт. (1995) было продемонстрировано, что уровень эндотелина-1 напрямую зависит от стадии заболевания [35]. Исследования К. Ishikawa с соавт. (2005) и С. Н. Kim с соавт. (2006) показали, что полиморфизм гена, отвечающего за образование рецептора эндотелина типа А связан с развитием глаукомы ПНД [19, 21].

С другой стороны, имеются данные об отсутствии повышения уровня эндотелина-1 при ПОУГ [17, 30, 39]. По результатам J. F. Logan с соавт. (2005) при оценке уровня эндотелина-1 у пациентов с мигренями не было выявлено взаимосвязи между количеством этого показателя и наличием глаукомы [23].

Таким образом, данные зарубежной литературы по этому вопросу в настоящее время в основном подтверждают значение эндотелина-1 в развитии глаукомы. В то же время существование работ, не доказывающих эту взаимосвязь, предполагают дальнейшие исследования в этом направлении.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить уровень эндотелина-1 у больных мигренями в том числе в сочетании с глаукомой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами было обследовано 60 человек в возрасте от 35 до 68 лет. Критерием включения в исследование являлся установленный неврологом диагноз мигрени. В качестве группы сравнения было обследовано 23 добровольца в возрасте от 36 до 61 года, не имевших в анамнезе головных болей и симптомов вазоспазма.

В схему обследования всех больных, включенных в исследование, входило:

- авторефрактометрия (Сапоп, Япония),
- визометрия с наилучшей коррекцией (проектор знаков Reichert, США),
- статическая компьютерная периметрия на аппарате «Периком» («ВНИИМП-ОПТИМЕД», Россия),
- тонометрия (по Маклакову),
- биомикроскопия (щелевая лампа Reihert, США),
- офтальмоскопия с широким зрачком (электроофтальмоскоп Neitz Instruments Co., Япония),
- офтальмобиомикроскопия при помощи асферических линз 60 D («ОЛИС», Россия),
- гониоскопия с линзой Гольдмана («ОЛИС», Россия),
- электронография (офтальмотонограф ОТГ-1, АО «ВНИИМП-ВИТА», Россия),

Таблица 1

Уровень эндотелина-1 в плазме крови (ммоль/мл), (n=83). M±m

	Больные мигренью без глаукомы (n = 39)	Больные мигренью с глаукомой (n = 21)	Пациенты без мигрени (группа сравнения) (n = 23)	Референтный интервал
Уровень эндотелина	1,99 ± 0,55	2,14 ± 0,51	1,33 ± 0,15	0–10

- ретинальная томография ДЗН (HRT III, Heidelberg Engineering, Германия),
- стандартная и коротковолновая автоматизированная периметрия на компьютерном периметре Octopus 101 (HAAG-STREIT AG, Швейцария)
- вакуум-компрессионный автоматизированный тест (ВКАТ) на компьютерном периметре «Периком» («ВНИИМП-ОПТИМЕД», Россия) по методике, предложенной Ю. С. Астаховым и Н. Ю. Даль (2003).

Уровень эндотелина-1 определялся в плазме венозной крови на полуавтоматическом анализаторе для иммуноферментного анализа «Biotec» ELX 808 (Германия) с использованием набора реактивов «ENDOTHELIN (1-21)» (BIOMEDICA, Австрия). Нормальным считался референтный интервал эндотелина-1 в пределах от 0 до 10 ммоль/мл, предложенный фирмой-производителем набора.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате проведенного офтальмологического обследования у 21 пациента в возрасте от 37 до 68 лет (средний возраст $55,67 \pm 2,15$), была выявлена глаукома: у 15 — глаукома ПНД, а у 6 — ПОУГ. В группе больных, страдающих мигренями без признаков глаукомы (39 человек) возраст составил от 35 до 67 лет ($49,97 \pm 1,49$). В группу добровольцев, не страдающих мигренями, вошли 23 человека в возрасте от 36 до 61 лет ($49,96 \pm 1,62$). Ни у одного из них глаукома не была выявлена.

Практически у всех обследованных уровень эндотелина-1 находился в пределах нормальных значений (табл. 1). Только у двух пациентов было отмечено повышение эндотелина-1: у больного мигренью с глаукомой ПНД и больного мигренью без глаукомы. В результате анализа полученных данных не было выявлено статистически значимой взаимосвязи между уровнем эндотелина-1 и наличием у больного диагноза «мигрень» (критерий Манн-Уитни составил 0,71, т. е. $p > 0,05$). Такие же выводы были сделаны относительно взаимосвязи уровня эндотелина-1 и глаукомы (критерий Манн-Уитни составил 0,42, т. е., $p > 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, согласно данным проведенного исследования, по использованной методике не было

выявлено повышения уровня эндотелина-1 в плазме крови как у пациентов, страдающих мигренями без признаков глаукомы, так и у больных мигренью с установленной глаукомой и здоровых лиц.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция / Под ред. Н. Н. Петрищева. — СПб.: Изд-во СПбГМУ. — 2003. — С. 16–18
2. Arai H., Hori S., Aramori I., Ohkubo H., Nakanishi S. Cloning and expression of a cDNA encoding an endothelin receptor // *Nature*. — 1990. — Vol. 348. — P. 730–732
3. Buckley C., Hadoke P. W. F., Henry E., O'Brien Systemic vascular endothelial cell dysfunction in normal pressure glaucoma // *Br. J. of Ophthalmol.* — 2002. — Vol. 86. — P. 227–232
4. Cellini M., Possati G. L., Profazio V. et al Color Doppler imaging and plasma levels of endothelin-1 in low-tension glaucoma // *Acta Ophthalmol. Scand.* — 1997. — Suppl. — P. 11–13
5. Chakaravarthy U., Douglas A. J., Bailey J. R. et al. Immunoreactive endothelin distribution in ocular tissue // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 1994. — Vol. 35. — P. 2448–2454.
6. Cioffi G. A. Ischemic model of optic nerve injury // *Trans Am. Ophthalmol. Soc.* — 2005. — Vol. 103. — P. 592–613
7. Cioffi G. A., Orgul S., Onda E. et al. An in vivo model of chronic optic nerve ischemia: the dose-dependent effects of endothelin-1 on the optic nerve microvasculature // *Curr. Eye Res.* — 1995. — Vol. 14. — P. 1147–1153.
8. Cioffi G. A., Van Buskirk E. M. Microvasculature of the anterior optic nerve // *Surv Ophthalmol.* — 1994. — Vol. 38. — P. 107–116.
9. Clozel M., Gray G. A., Breu V. et al. The endothelin ETB receptor mediates vasodilatation and vasoconstriction in vivo // *Biochem Biophys. Res. Commun.* — 1992. — Vol. 186. — P. 867–973.
10. Eichhorn M., Lutjen-Drecoll E. Distribution of endothelin-like immunoreactivity in the human ciliary epithelium // *Curr. Eye Res.* — 1993. — Vol. 12. — P. 753–757.
11. Erickson-Lamy K., Korbmayer C., Schuman J. S., Nathanson J. A. Effect of endothelin on outflow facility and accommodation in the monkey eye in vivo // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* — 1991. — Vol. 32. — P. 492–495.
12. Gass A., Flammer J., Linder L. et al. Inverse correlation between endothelin-1-induced peripheral microvascular vasoconstriction and blood pressure in glaucoma patients // *Graefes arch. clin. exp. Ophthalmol.* — 1997. — Vol. 235, N 10. — P. 634–638.
13. Haefliger I. O., Dettmann E., Liu R. et al. Potential role of nitric oxide and endothelin in the pathogenesis of glaucoma // *Surv. Ophthalmol.* — 1999. — Vol. 43. — P. S51–S58.

14. Haefliger I. O., Meyer P., Flammer J. The vascular endothelium as a regulator of the ocular circulation: a new concept in ophthalmology? // *Surv. Ophthalmol.* — 1994. — Vol. 39, N 2. — P. 123–132.
15. Haynes W. G., Webb D. J. Endothelin as a regulator of cardiovascular function in health and disease // *J Hypertens.* — 1998. — Vol. 16. — P. 1081–1098.
16. Hernandez M. R. The optic nerve head in glaucoma: role of astrocytes in tissue remodeling // *Prog Retin Eye Res.* — 2000. — Vol. 19. — P. 297–321.
17. Hollo G., Lakatos P., Farkas K. Cold pressor test and plasma endothelin-1 concentration in primary open-angle and capsular glaucoma // *J. Glaucoma.* — 1998. — Vol. 7, N 2. — P. 105–110.
18. Ikeda U., Yamamoto K., Maeda Y. et al. Endothelin-1 inhibits nitric oxide synthesis in vascular smooth muscle cells // *Hypertension.* — 1997. — Vol. 29. — P. 65–69.
19. Ishikawa K., Funayama T., Ohtake Y. et al. Association between glaucoma and gene polymorphism of endothelin type A receptor // *Mol. Vis.* — 2005. — Vol. 11. — P. 431–437.
20. Kaiser H. J., Flammer J., Wenk M., Lüscher T. Endothelin-1 plasma levels in normal-tension glaucoma: abnormal response to postural changes // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* — 1995. — Vol. 233, N 8. — P. 484–488.
21. Kim S. H., Kim J. Y., Kim D. M. et al. Investigations on the association between normal tension glaucoma and single nucleotide polymorphisms of the endothelin-1 and endothelin receptor genes // *Molecular Vision.* — 2006. — Vol. 12. — P. 1016–1021.
22. Lepple-Weinheus A., Becker M., Stahl F. et al. Endothelin-like immunoreactivity in the aqueous humor and in conditioned medium from ciliary epithelial cells // *Curr Eye Res.* — 1992. — Vol. 11. — P. 1041–1046.
23. Logan J. F., Chakravarthy U., Hughes A. E. et al. Evidence for association of endothelial nitric oxide synthase gene in subjects with glaucoma and a history of migraine // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* — 2005. — Vol. 46, N 9. — P. 3221–3226.
24. MacCumber M. W., Jampel H. D., Snyder S. H. Ocular effects of the endothelins: abundant peptides in the eye // *Arch Ophthalmol.* — 1991. — Vol. 109. — P. 705–709.
25. Nicolela M. T., Ferrier S., Morrison C. A. et al. Effects of cold-induced vasospasm in glaucoma: the role of endothelin-1 // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* — 2003. — Vol. 44. — P. 2565–2572.
26. Noske W., Hensen J., Wiederholt M. Endothelin-like immunoreactivity in aqueous humor of patients with primary open-angle glaucoma and cataract // *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* — 1997. — Vol. 235. — P. 551–552.
27. Oku H., Sugiyama T., Kojima S. et al. Experimental optic cup enlargement caused by endothelin-1-induced chronic optic nerve head ischemia // *Surv Ophthalmol.* — 1999. — Vol. 44. — P. S74–84.
28. Orgul S., Cioffi G. A., Wilson D. J. et al. An endothelin-1 induced model of optic nerve ischemia in the rabbit // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* — 1996. — Vol. 37. — P. 1860–1869.
29. Osborne N. N., Melena J., Chidlow G., Wood J. P. A hypothesis to explain ganglion cell death caused by vascular insults at the optic nerve head: possible implication for the treatment of glaucoma // *Br. J. Ophthalmol.* — 2001. — Vol. 85. — P. 1252–1259.
30. Pieakowska-Machoy E., Millo B. The endothelin-1 level in blood serum of patients with primary open angle glaucoma and its influence on the static perimetry and Gdx changes // *Klin Oczna.* — 2002. — Vol. 104, N 3–4. — P. 214–217.
31. Sakurai T., Yanagisawa M., Masaki T. Molecular characterization of endothelin receptors // *Trends Pharmacol Sci.* — 1992. — Vol. 13. — P. 103–108.
32. Schena M., Mulatero P., Schiavone D. et al. Vasoactive hormones induce nitric oxide synthase mRNA expression and nitric oxide production in human endothelial cells and monocytes // *Am J Hypertens.* — 1999. — Vol. 12. — P. 388–397.
33. Schlötzer-Schrehardt U., Küchle M., Jünemann A., Naumann G. O. H. Role of Endothelin-1 in Pseudoexfoliation Syndrome and Pseudoexfoliation Glaucoma. — *Jahrestagung der DOG, 2002*
34. Stokely M. E., Yorio T. Intravitreal endothelin-1 significantly alters fast axonal transport characteristics in rat optic nerve // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* — 2001. — Vol. 42. — P. S829.
35. Sugiyama T., Moriya S., Oku H. et al. Association of endothelin-1 with normal tension glaucoma: clinical and fundamental studies // *Surv Ophthalmol.* — 1995. — Vol. 39. — P. 49–56.
36. Sugiyama K., Haque M. S. R., Okada K. et al. Intraocular pressure response to intravitreal injection of endothelin-1 and the mediatory role of ETA receptor, ETB receptor, and cyclooxygenase products in rabbits // *Curr Eye Res.* — 1995. — Vol. 14. — P. 479–486.
37. Takayanagi R., Kitazumi K., Takaasaki C. et al. Presence of non-selective type of endothelin receptor on vascular endothelium and its linkage to vasodilation // *FEBS Lett.* — 1991. — Vol. 282. — P. 103–106.
38. Teuchner B., Orgul S., Ulmer H. et al. Reduced thirst in patients with a vasospastic syndrome. *Acta Ophthalmol Scand* 2004 Dec;82(6):738–40
39. Tunny T. J., Richardson K. A., Clark C. V. Association study of the 5' flanking regions of endothelial-nitric oxide synthase and endothelin-1 genes in familial primary open-angle glaucoma // *Clin Exp Pharmacol Physiol.* — 1998. — Vol. 25, N 1. — P. 26–29.
40. Yanagisawa M., Kurihara H., Kimura S. et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells // *Nature.* — 1988. — Vol. 332(6163). — P. 411–415.
41. Yorio T., Krishnamoorthy R., Prasanna G. Endothelin: is it a contributor to glaucoma pathophysiology? // *J Glaucoma.* — 2002. — Vol. 11. — P. 259–270.

THE STUDY OF ENDOTHELIN-1 LEVELS IN MIGRAINE PATIENTS

Astakhov Yu. S., Nefedova D. M.,
Birulia I. V., Kadinskaya M. I.

✧ **Summary.** The impairment of the vascular autoregulatory mechanisms in the optic disc has an important impact on the development of glaucomatous

optic neuropathy. The endothelium of blood vessels plays a leading role in such processes due to the formation of several vasoactive agents which take part in humoral regulation of the vascular tone. The most important, according to its impact on eye tissues is endothelin-1. While many authors have shown an increase of endothelin-1 level in glaucoma patients, most of all in normal-tension glaucoma, other authors have not found this relationship. This leads to the realization that further studies in this direction are needed.

✧ **Key words:** endothelin-1; migraine; glaucoma.

Сведения об авторах:

Астахов Юрий Сергеевич — д. м. н., профессор, заведующий кафедрой офтальмологии. Кафедра офтальмологии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корпус 16. E-mail: astakhov@spmu.rssi.ru.

Нефедова Дарья Михайловна — врач-офтальмолог кафедры офтальмологии СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корпус 16. E-mail: dm.nefedova@gmail.com.

Бируля Ирина Вацлавовна — доцент кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6-8, корпус 11. E-mail: irina_biz@bk.ru.

Кадинская Маргарита Ивановна — доцент кафедры клинической лабораторной диагностики с курсом молекулярной медицины. СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 197089, Санкт-Петербург, ул. Л. Толстого, д. 6–8, корпус 11. E-mail: mgkadin@mail.ru.

Astakhov Yuriy Sergeevich — MD, doctor of medical science, professor, head of the department. Department of Ophthalmology of the I. P. Pavlov State Medical University. 197089, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy st., 6–8, building 16. E-mail: astakhov@spmu.rssi.ru.

Nefedova Darya Mihailovna — MD, ophthalmologist. Department of Ophthalmology of the I. P. Pavlov State Medical University. 197089, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy st., 6–8, building 16. E-mail: dm.nefedova@gmail.com.

Birulia Irina Vaslavovna — MD, associate professor. I. P. Pavlov State Medical University. 197089, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy st., 6–8, building 11. E-mail: irina_biz@bk.ru.

Kadinskaya Margarita Ivanovna — MD, associate professor. Department of Ophthalmology of the I. P. Pavlov State Medical University. 197089, Saint-Petersburg, Lev Tolstoy st., 6–8, building 11. E-mail: mgkadin@mail.ru.