

ДИУРЕТИЧЕСКАЯ И АНТИДЕПРЕССИВНАЯ АКТИВНОСТЬ ГУСТОГО ЭКСТРАКТА ИЗ ПЛОДОВ БОЯРЫШНИКА КРОВАВО-КРАСНОГО

Куркин В.А., Куркина А.В., Зайцева Е.Н., Дубищев А.В., Правдивцева О.Е., Морозова Т.В.

Самарский государственный медицинский университет, г. Самара

РЕЗЮМЕ

Плоды боярышника (*Crataegi fructus*) являются популярным лекарственным растительным сырьем, широко применяемым в препаратах кардиотонического действия в нашей стране и за рубежом. В целях профилактики заболеваний сердечно-сосудистой системы целесообразно назначать именно фитопрепараты, так как они сочетают в себе широту и мягкость терапевтического действия наряду с отсутствием значительного количества побочных эффектов и противопоказаний. Цель работы – исследование диуретической и антидепрессивной активности густого экстракта плодов боярышника кроваво-красного.

Материал и методы. В лабораторных условиях получен густой экстракт на основе плодов боярышника кроваво-красного. Данный препарат изучен на наличие диуретической и антидепрессивной активности. Исследования проводили на белых беспородных крысах обоего пола массой тела 200–220 г. Каждая опытная группа состояла из десяти животных. Исследуемые препараты вводили в желудок. Контрольным животным вводили воду очищенную. Для определения диуретической активности использован густой экстракт боярышника в дозе 20 мг/кг массы тела на фоне водной нагрузки в объеме 3% от массы тела животного. Препаратом сравнения служил гидрохлортиазид в дозе 20 мг/кг массы тела. После введения препаратов животных помещали в обменные клетки для сбора мочи на 24 ч. Определяли диурез, натрийурез, калийурез и креатининуризу за 4 ч (в группе водного контроля и в группе, получавшей экспериментальный препарат) и 24 ч эксперимента (в трех группах, получавших воду, экспериментальный препарат и препарат сравнения соответственно). В день эксперимента животные контрольной группы получали 3%-ю водную нагрузку, крысам опытных групп вводили экстракт боярышника или гидрохлортиазид в идентичном объеме. Определяли почечную экскрецию воды, регистрировали концентрацию натрия и калия методом пламенной фотометрии на пламенном анализаторе жидкости ПАЖ-1, креатинина – колориметрическим методом на фотоколориметре КФК-3. Антидепрессивную активность густого экстракта боярышника в дозе 25 мг/кг массы тела животного изучали в сравнении с действием amitriptилина в дозе 5 мг/кг массы тела. Введение препаратов в желудок осуществляли ежедневно в течение пяти дней в одно и то же время.

Результаты. Густой экстракт плодов боярышника кроваво-красного в дозе 20 мг/кг массы тела за 24 ч эксперимента повышает диурез как за счет увеличения клубочковой фильтрации, так и в результате снижения канальцевой реабсорбции. Кроме того, у густого экстракта плодов боярышника кроваво-красного выявлена выраженная антидепрессивная активность.

Заключение. Экстракт плодов боярышника кроваво-красного оказывает комплексное нефротропное и нейротропное действие.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: боярышник кроваво-красный, плоды, гиперозид, флавоноиды, диурез, антидепрессивная активность.

Введение

Плоды боярышника (*Crataegi fructus*) широко применяются в медицинской практике как в нашей стране, так и за рубежом [1–4]. На основе плодов боя-

рышника получают настои, сборы, а также препарат «Боярышника настойка». Для сбора сырья используют большое количество видов этого растения. Наиболее типичным для средней полосы России и некоторых районов Сибири является боярышник кроваво-красный (*Crataegus sanguinea* Pall., сем. Розоцветные – *Rosaceae*). Плоды боярышника кроваво-красного

✉ Куркина Анна Владимировна, тел. 8-906-345-8979; e-mail: kurkina-av@yandex.ru

отличаются богатым химическим составом и содержат флавоноиды (гиперозид, кверцитрин, витексин и др.), сапонины, стерины, витамины, дубильные вещества, фенолпропаноиды, сахара и другие биологически активные соединения [2, 3]. Препараты из цветков и плодов боярышника широко применяются в качестве кардиотонических лекарственных средств [2–4].

Сердечно-сосудистая патология очень распространена в современном мире. Заболеваниями сердечно-сосудистой системы все чаще страдают молодые люди. Этому способствуют гиподинамия, вредные привычки, неправильное питание, стрессы, загрязненная окружающая среда. Для профилактики заболеваний сердца и сосудов целесообразно назначать фитопрепараты, оказывающие мягкое терапевтическое действие с минимальными побочными эффектами. Особенно эффективными являются лекарственные средства, сочетающие в себе кардиотонические и мочегонные свойства. Ранее нами был исследован жидкий экстракт на основе плодов боярышника кроваво-красного на наличие диуретической активности. Было обнаружено, что жидкий экстракт плодов боярышника в дозе 100 мг/кг массы тела за 4 ч эксперимента значительно увеличивает диурез исключительно за счет канальцевого эффекта, а через 24 ч опыта – в результате стимуляции клубочковой фильтрации и угнетения канальцевой реабсорбции [5].

Ведущим этиологическим фактором сердечно-сосудистой патологии является психоэмоциональный стресс. В литературных источниках имеются данные о способности препаратов боярышника снижать возбудимость центральной нервной системы [4]. Химический состав плодов боярышника имеет некоторые аналогии с таковым травы зверобоя. Ведущей группой биологически активных соединений травы зверобоя также являются флавоноиды – рутин, гиперозид и бисапигенин [2, 3]. Ранее нами было установлено, что антидепрессивный эффект препаратов на основе травы зверобоя связан, прежде всего, с действием флавоноидов – гиперозида и бисапигенина, а диуретический эффект – с действием рутина и гиперозида [6–8]. Плоды боярышника кроваво-красного содержат гиперозид как доминирующий флавоноид [9, 10]. Представляется интересным изучить антидепрессивное действие густого экстракта плодов боярышника кроваво-красного на функционирование центральной нервной системы.

Цель работы – исследование диуретической и антидепрессивной активности густого экстракта плодов боярышника кроваво-красного.

Материал и методы

В лабораторных условиях был получен густой экстракт на основе воздушно-сухих плодов боярыш-

ника кроваво-красного. Сырье заготавливали в Самарской области в 2013 г. Жидкий экстракт получали в соотношении «сырье-этанол 70%-й» 1 : 1. Густой экстракт получали из жидкого путем упаривания под вакуумом. Содержание суммы флавоноидов в пересчете на гиперозид в густом экстракте составляло 0,125%.

Исследования проводили на белых беспородных крысах обоего пола массой тела 200–220 г., с соблюдением положений Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для эксперимента или в научных целях (Страсбург, 1991). Животных содержали в условиях вивария на обычном рационе при свободном доступе к воде. При формировании контрольных и опытных групп использовался метод случайного отбора путем жеребьевки. Каждая группа состояла из десяти крыс. Исследуемые препараты вводили в желудок через зонд на фоне водной нагрузки [11]. Контрольным животным вводили воду очищенную.

Диуретическую активность густого экстракта боярышника в дозе 20 мг/кг массы тела определяли в хронических экспериментах [12]. В качестве препарата сравнения был выбран гидрохлортиазид в дозе 20 мг/кг массы тела в связи с тем, что он не относится к сильным диуретикам. В день эксперимента животным контрольной группы вводили воду очищенную в количестве 3% от массы тела животного, а крысам опытных групп – экстракт боярышника или гидрохлортиазид в идентичном объеме. Животных помещали в обменные клетки на 1 сут. Собирали 4- и 24-часовые порции мочи. Определяли почечную экскрецию воды, концентрацию натрия и калия методом пламенной фотометрии на пламенном анализаторе жидкости ПАЖ-1, креатинина – колориметрическим методом на фотоколориметре КФК-3 [13].

Антидепрессивную активность густого экстракта боярышника исследовали в хронических экспериментах в сравнении с действием синтетического препарата амитриптилина. Было сформировано три группы животных, одна из которых – контрольная, а две другие – опытные. Крысы контрольной группы получали 1%-ю водную нагрузку, животные 1-й опытной группы – амитриптин в дозе 5 мг/кг массы тела на фоне идентичной водной нагрузки, животные 2-й опытной группы – густой экстракт боярышника в дозе 25 мг/кг массы тела с аналогичной водной нагрузкой. Препараты вводили один раз в день ежедневно в течение пяти дней, по окончании введения проводили эксперимент. Антидепрессивную активность изучали в тесте отчаяния [14], в течение 5 мин фиксировали продолжительность активных попыток животных выбраться из воды. Статистическую обработку полученных результатов выпол-

няли с помощью критериев Манна–Уитни и Крускала–Уоллиса с поправками Бонферони.

Результаты и обсуждение

Густой экстракт плодов боярышника кроваво-красного в дозе 20 мг/кг массы тела за 4 ч опытного периода достоверно не изменял показатели выделительной функции почек (табл. 1).

Через 24 ч данный экстракт статистически значимо повышал диурез (на 55%), натрийурез (на 40%), калийурез (на 26%) и креатининуризу (на 50%) по сравнению с показателями водного контроля как за счет стимуляции клубочковой фильтрации, так и в результате угнетения канальцевой реабсорбции (табл. 2).

Гидрохлортиазид в аналогичной дозе увеличивал суточный диурез (на 43%), натрийурез (на 52%) и калийурез (на 51%), креатининуризу при этом изменялся недостоверно (табл. 2).

Исследование антидепрессантной активности показало, что под действием густого экстракта боярышника кроваво-красного статистически значимо (на 56%, $p = 0,001$) увеличилось время активных попыток животных выбраться из воды относительно этого показателя в группе водного контроля (табл. 3). Вместе с тем среднее время активных движений крыс, полу-

чавших амитриптилин, увеличилось на 27% относительно показателей в группе водного контроля ($p = 0,011$). Экспериментальный препарат статистически значимо увеличивает время активных попыток животных выбраться из воды в сравнении с животными водного контроля и животными, получавшими амитриптилин ($p = 0,033$). Полученные результаты наглядно свидетельствуют о выраженной антидепрессивной активности густого экстракта боярышника кроваво-красного, сравнимой с эффектом амитриптилина.

Установлено, что густой экстракт плодов боярышника кроваво-красного в дозе 20 мг/кг массы тела животного за 24 ч эксперимента повышает диурез как за счет увеличения клубочковой фильтрации, так и в результате снижения канальцевой реабсорбции. Мочегонная активность экстракта плодов боярышника может способствовать уменьшению отеков, приводить к снижению повышенного артериального давления, выведению токсических веществ из организма при комбинированной терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Для густого экстракта плодов боярышника кроваво-красного характерна выраженная антидепрессивная активность. Предположительно, данный эффект препарата связан с содержанием в плодах флавоноида гиперозида.

Таблица 1

Влияние густого экстракта боярышника на выделительную функцию почек крыс за 4 ч эксперимента ($M \pm m$, $Me [Q_1-Q_3]$) ($n = 10$)				
Группа	Диурез, мл/4 ч	Натрийурез, мкм/4 ч	Калийурез, мкм/4 ч	Креатининуризу, мг/4 ч
Контроль (вода)	2,09 ± 0,11 2,00 [1,64–2,78]	263,74 ± 14,85 260,65 [177,27–324,58]	176,82 ± 11,58 169,63 [136,36–266,67]	1,46 ± 0,14 1,37 [0,90–2,28]
Опыт (густой экстракт боярышника)	1,83 ± 0,08 1,80 [1,53–2,38]	274,36 ± 19,11 275,23 [175,44–357,14]	208,66 ± 32,53 181,88 [66,67–292,86]	1,67 ± 0,10 1,65 [1,24–2,15]

Таблица 2

Влияние густого экстракта боярышника на выделительную функцию почек крыс за 24 ч эксперимента ($M \pm m$, $Me [Q_1-Q_3]$) ($n = 10$)				
Группа	Диурез, мл/сут	Натрийурез, мкм/сут	Калийурез, мкм/сут	Креатининуризу, мг/сут
Контроль (вода)	2,52 ± 0,11 2,55 [2,05–3,16]	590,38 ± 55,31 584,88 [323,86–894,74]	350,87 ± 19,54 350,22 [270,83–455,00]	3,91 ± 0,42 3,37 [2,31–5,65]
Опыт (густой экстракт боярышника)	3,91 ± 0,19 ($p = 0,000$) 3,78 [3,18–5,28]	821,03 ± 72,50 ($p = 0,021$) 861,25 [424,24–1111,11]	442,45 ± 42,40 ($p = 0,008$) 383,99 [280,30–703,70]	5,87 ± 0,55 ($p = 0,011$) 6,66 [3,34–8,08]
Препарат сравнения (гидрохлортиазид)	3,60 ± 0,12 ($p = 0,000$) 3,59 [3,00–4,18]	896,89 ± 80,65 ($p = 0,006$) 806,23 [628,57–1331,25]	530,72 ± 43,06 ($p = 0,001$) 497,50 [340,48–801,52]	4,89 ± 0,22 4,85 [3,39–6,08]

Примечание. p – достоверность отличий опытных значений относительно водного контроля.

Таблица 3

Влияние густого экстракта боярышника на время активных движений животных в тесте отчаяния ($M \pm m$, $Me [Q_1-Q_3]$) ($n = 10$)		
Время активных попыток выбраться из воды, с		
Контроль (вода)	Опыт (густой экстракт боярышника)	Препарат сравнения (амитриптилин)
87,29 ± 6,00	136,14 ± 10,02 ($p = 0,001$)	111,00 ± 5,11 ($p = 0,011$)
87,00 [63,00–108,00]	145,00 [98,00–166,00]	110,00 [92,00–133,00]

87,29 ± 6,00	136,14 ± 10,02 ($p = 0,001$)	111,00 ± 5,11 ($p = 0,011$)
87,00 [63,00–108,00]	145,00 [98,00–166,00]	110,00 [92,00–133,00]

Заключение

Таким образом, препараты на основе плодов боярышника кроваво-красного способны оказывать неф-

ротропное и нейротропное действие. Это связано с богатым химическим составом данного сырья. Возможно, антидепрессивный эффект препарата плодов боярышника в сочетании с диуретическим действием внесет существенный вклад в лечение хронических сердечно-сосудистых заболеваний. Полученные данные также свидетельствуют о необходимости более углубленного изучения химического состава плодов боярышника кроваво-красного.

Литература

1. Государственная фармакопея СССР. 11-е изд. / МЗ СССР. Вып. 2. М.: Медицина, 1990. 400 с.
2. Куркин В.А. Фармакогнозия: учеб. для студентов фармацевт. вузов (факультетов). 2-е изд., перераб. и доп. Самара: ООО «Офорт», ГОУ ВПО СамГМУ Росздрава, 2007. 1239 с.
3. Муравьева Д.А., Самылина И.А., Яковлев Г.П. Фармакогнозия: учебник. М.: Медицина, 2002. 656 с.
4. Пастушенков Л.В., Пастушенков А.Л., Пастушенков В.Л. Лекарственные растения: использование в народной медицине и быту. Л.: Лениздат, 1990. 284 с.
5. Куркин В.А., Зайцева Е.Н., Куркина А.В., Правдивцева О.Е., Морозова Т.В., Гараева Р.Р. Диуретические свойства экстракта боярышника кроваво-красного // Материалы конференции «Фармация и общественное здоровье». Екатеринбург, 2014. С. 96–100.
6. Зайцева Е.Н., Куркин В.А., Дубищев А.В., Правдивцева О.Е., Зимина Л.Н. Препараты на основе травы зверобоя как средства коррекции экскреторной функции почек // Изв. Самар. науч. центра РАН. 2011. Т. 13, № 1 (8). С. 1999–2002.
7. Куркин В.А., Зайцева Е.Н., Куркина А.В., Дубищев А.В., Правдивцева О.Е. Сравнительное исследование диуретической активности водно-спиртовых извлечений лекарственных растений, содержащих флавоноиды // Бюл. эксперим. биологии и медицины. 2015. Т. 159, № 3. С. 348–352.
8. Куркин В.А., Правдивцева О.Е., Зимина Л.Н. Антидепрессантная активность препаратов травы зверобоя // Фармация. 2010. № 5. С. 40–41.
9. Куркина А.В. Новые подходы к стандартизации цветков боярышника // Химия растит. сырья. 2013. № 2. С. 171–176.
10. Куркина А.В. Флавоноиды фармакопейных растений. Самара: ООО «Офорт», ГБОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, 2012. 290 с.
11. Зайцева Е.Н., Зайцев А.Р., Дубищев А.В. Устройство для введения водной нагрузки лабораторным животным: пат. 115651 Рос. Федерация. № 2011138631/13; заявл. 20.09.11; опубл. 10.05.12. Бюл. № 13. 2 с.
12. Берхин Е.Б. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. Барнаул: Омская правда, 1972. 200 с.
13. Зайцева Е.Н. Способ получения диуреза у лабораторных животных: пат. 2494703 Рос. Федерация. №2012104057/13; заявл. 06.02.12; опубл. 10.10.13. Бюл. № 28. 11 с.
14. Хабриев Р.У. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / под ред. Р.У. Хабриева. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицина, 2005. 832 с.

Поступила в редакцию 11.02.2015 г.

Утверждена к печати 27.05.2015 г.

Куркин Владимир Александрович – д-р фарм. наук, профессор, зав. кафедрой фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии СамГМУ (г. Самара).

Куркина Анна Владимировна (✉) – д-р фарм. наук, доцент кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии СамГМУ (г. Самара).

Зайцева Елена Николаевна – канд. мед. наук, доцент кафедры фармакологии им. проф. А.А. Лебедева СамГМУ (г. Самара).

Дубищев Алексей Владимирович – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой фармакологии им. проф. А.А. Лебедева СамГМУ (г. Самара).

Правдивцева Ольга Евгеньевна – д-р фарм. наук, доцент кафедры фармакогнозии с ботаникой и основами фитотерапии СамГМУ (г. Самара).

Морозова Татьяна Владимировна – студентка 5-го курса фармацевтического факультета СамГМУ (г. Самара).

✉ Куркина Анна Владимировна, тел. 8-906-345-8979; e-mail: kurkina-av@yandex.ru

NEUROTROPIC AND DIURETIC ACTIVITY OF THICK EXTRACT OF THE BLOOD-RED HAWTHORN'S FRUITS

Kurkin V.A., Kurkina A.V., Zaitseva Ye.N., Dubishchev A.V., Pravdivtseva O.Ye., Morozova T.V.

Samara State Medical University, Samara, Russian Federation

ABSTRACT

Blood-red hawthorn (*Crataegi fructus*) are a popular cardiotoxic herbal materials, which widely used in

medical practice in our country and abroad. In order to prevent diseases of the cardiovascular system is appropriate to prescribe herbal medicines, because they combine the breadth and softness of therapeutic action, along with the absence of a significant number of side effects and contraindications.

The purpose was to study diuretic and antidepressant activity of thick fruit extract of blood-red hawthorn.

Material and methods. Under laboratory conditions we obtained a thick extract of blood-red hawthorn fruits. This phytopharmaceutical was studied by us for any diuretic and antidepressant activity. Investigations were carried out on white rats of both sexes weighing 200–220 g. Each experimental group consisted of ten animals. Study drug was administered intragastrically by stomach tube. Control in both cases served as purified water. For determination of diuretic activity, we used a thick extract of hawthorn fruits in a dose of 20 mg/kg against the background of the water load in the amount of 3% of body weight of the animal. Reference preparation was chosen dichlorthiazid 20 mg/kg. It was administered once. After administration the animals were placed in metabolic cages for urine collection for 24 hours. The study determined diuresis, natriuresis, kaliuresis, and kreatinuresis for 4 h and 24 h of the experiment. On the day of the experiment the animals of the control group was administered water load of 3%, and experienced – intragastrically drug in an identical amount. Animals were placed in a metabolic cage for a day. Collected 4 h and 24-h urine sample. Determined by renal excretion of water was recorded concentration of sodium and potassium by flame photometry in the fiery liquid analyzer PAG-1, creatinine – colorimetric method for photocolormeter CFC-3. For determining antidepressant activity we used a thick hawthorn extract in a dose of 25 mg/kg of animal body weight. As a synthetic drug comparisons, we used amitriptilin 5 mg/g.

Results. It was found that the thick extract of fruits of blood red hawthorn in a dose of 20 mg/kg for 24 hours increases the diuresis experiment, both by increasing the glomerular filtration rate and by lowering tubular reabsorption. For thick extract of fruits of hawthorn blood-red characteristic expression antidepressant activity.

Conclusion. The studied preparation of blood-red hawthorn's fruits have properties to provide complex nephrotropic and neurotropic activity on the living organism.

KEY WORDS: blood-red hawthorn, fruits, hyperoside, flavonoids, diuretic activity, antidepressant activity.

Bulletin of Siberian Medicine, 2015, vol. 14, no. 3, pp. 18–22

References

1. Gosudarstvennaya farmakopeya SSSR. 11-e izd. MZ SSSR. Vyp. 2. Moscow, Meditsina Publ., 1990. 400 p. (in Russian).
2. Kurkin V.A. *Farmakognoziya* [Pharmacognosy]. Samara, Ofort Publ., SamGMU Publ., 2007. 1239 p. (in Russian).
3. Murav'eva D.A., Samylina I.A., Yakovlev G.P. *Farmakognoziya* [Pharmacognosy]. Moscow, Medicina Publ., 2002. 656 p. (in Russian).
4. Pastushenkov L.V., Pastushenkov A.L., Pastushenkov V.L. *Lekarstvennye rasteniya: Ispol'zovanie v narodnoy meditsine i bytu* [Medicinal plants: use in folk medicine and daily life]. Leningrad, Lenizdat Publ., 1990. 284 p. (in Russian).
5. Kurkin V.A., Zaytseva Ye.N., Kurkina A.V., Pravdivtseva O.Ye., Morozova T.V., Garaeva R.R. Diureticheskie svoystva ekstrakta boyaryshnika krovavo-krasnogo [Diuretic properties of the extract of hawthorn blood-red]. *Materialy konferentsii "Farmatsiya i obshchestvennoe zdorov'e"* [Proceedings of the conference "Pharmacy and Public Health"]. Ekaterinburg, 2014. P. 96–100 (in Russian).
6. Zaytseva Ye.N., Kurkin V.A., Dubishchev A.V., Pravdivtseva O.Ye., Zimina L.N. Preparaty na osnove travy zveroboya kak sredstva korektsii ekskretornoy funktsii pochek [Preparations based on St. John's wort herb as a correction drug of renal excretory function]. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo tsentra RAN*, 2011, vol. 13, no. 1 (8), pp. 1999–2002 (in Russian).
7. Kurkin V.A., Pravdivtseva O.Ye., Zimina L.N. Antidepressantnaya aktivnost' preparatov travy zveroboya [The antidepressant activity of phytopharmaceuticals of St. John's wort]. *Farmatsiya*, 2010, no. 5, pp. 40–41 (in Russian).
8. Kurkina A.V. Novye podkhody k standartizatsii tsvetkov boyaryshnika [New approaches of standardization of hawthorn flowers] // *Khimiya rastitel'nogo syr'ya*, 2013, no. 2, pp. 171–176 (in Russian).
9. Kurkina A.V. *Flavonoidy farmakopeynykh rasteniy* [Flavonoids of pharmacopoeia medicinal plants]. Samara, Ofort Publ., SamGMU Publ., 2012, 290 p. (in Russian).
10. Zaytseva Ye.N., Zaytsev A.R., Dubishchev A.V. *Patent for an utility model* RUS 115651. № 2011138631/13; zayavl. 20.09.11; opubl. 10.05.12, Byul. no. 13, 2 p. (in Russian).
11. Berkhin Ye.B. *Metody eksperimental'nogo issledovaniya pochek i vodno-solevogo obmena* [Methods of experimental studies of the kidneys and water-salt metabolism]. Barnaul, Omskaya pravda Publ., 1972. 200 p. (in Russian).
12. Zaytseva Ye.N. *Patent for an invention* RUS 2494703. № 2012104057/13; zayavl. 06.02.12; opubl. 10.10.13, Byul. no. 28, 11 p. (in Russian).
13. Xabriev R.U. Manual on experimental (preclinical) study of new pharmacological substances. 2nd Edition. Ed. R.U. Habriev. Moscow, Medicine Publ., 2005. 832 p. (in Russian).

Kurkin Vladimir A., Samara State Medical University, Samara, Russian Federation.

Kurkina Anna V. (✉), Samara State Medical University, Samara, Russian Federation.

Zaitseva Yelena N., Samara State Medical University, Samara, Russian Federation.

Dubishchev Aleksey V., Samara State Medical University, Samara, Russian Federation.

Pravdivtseva Olga Ye., Samara State Medical University, Samara, Russian Federation.

Morozova Tatiana V., Samara State Medical University, Samara, Russian Federation.

✉ **Kurkina Anna V.**, Ph. +7-906-345-8979; e-mail: kurkina-av@yandex.ru