

## КОМПОНЕНТНЫЙ СОСТАВ ЭФИРНОГО МАСЛА КОРНЕВИЩ С КОРНЯМИ VALERIANA OFFICINALIS L. S. STR. В ОКРЕСТНОСТЯХ г. ЯРОСЛАВЛЯ И VALERIANA COLLINA WALLR. В ОКРЕСТНОСТЯХ г. ЗАПОРОЖЬЕ

П. Ю. Шкроботько<sup>1</sup>, А. В. Ткачёв<sup>2</sup>, М. С. Юсубов<sup>3</sup>, М. В. Белоусов<sup>3</sup>,  
В. А. Агафонов<sup>4</sup>, Н. С. Фурса<sup>5</sup>

<sup>1</sup> Запорожский государственный медицинский университет,

<sup>2</sup> Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН,

<sup>3</sup> Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск,

<sup>4</sup> Воронежский государственный университет,

<sup>5</sup> Ярославская государственная медицинская академия

Поступила в редакцию 28.08.2009 г.

**Аннотация.** Проанализирован компонентный состав эфирного масла корневищ с корнями *Valeriana officinalis* L. s. str. в окрестностях г. Ярославля и *Valeriana collina* Wallr. в окрестностях г. Запорожье. Обнаружено, что состав и накопление сесквитерпеноидов превалировали в сравнении с монотерпеноидами. Выявлены специфические особенности каждой из упомянутых групп соединений.

**Ключевые слова:** *Valeriana officinalis* L. s. str., *Valeriana collina* Wallr., компонентный состав, монотерпеноиды, сесквитерпеноиды.

**Abstract.** Chemical composition of essential oil from *Valeriana officinalis* L. s. str. roots from Yaroslavl suburbs and *Valeriana collina* Wallr. roots from Zaporozhie suburbs was analysed. Sesquiterpenoid composition and amount prevailed in comparison with monoterpenoids. Specific peculiarities of each group of compounds were revealed.

**Keywords:** *Valeriana officinalis* L. s. str., *Valeriana collina* Wallr., chemical composition, monoterpenoids, sesquiterpenoids.

### ВВЕДЕНИЕ

В течение длительного времени седативную и другие виды активности валерианы (*Valeriana officinalis* L. s. l.) связывают с эфирным маслом [14]. Его состав необычайно разнообразен. В нем обнаружены алифатические ( $\alpha$ - и  $\beta$ -мирцен, линалоол, цитронеллол, его ацетат и изовалерат), моноциклические (лимонен,  $\alpha$ - и  $\beta$ -фелландрен,  $\alpha$ -терпинен, терпинеол, терпенилацетат, терпинолен,  $\beta$ -ионон,  $\beta$ -элемен) и бициклические ( $\alpha$ - и  $\beta$ -пинен, камфен, камфора,  $\alpha$ -фенхен, сабинен,  $\alpha$ -туйен, борнеол, миртенол, их ацетаты и изовалераты) монотерпеноиды; ациклические (неролидол), моноциклические (бисаболен, гермакрен), бициклические (валеренол, валеренал и их производные, эудесмол,  $\gamma$ -селинен, валеранон, валерианол, фаурионацетат, криптофауронол, конгол, каноконол и их производные) и трициклические (кариофиллен, кессан и их производные, аллоаромадендрен, ледол) сесквитерпеноиды, ароматические вещества нетерпено-

вой природы (тимол, карвакрол, эвгенол). В процессе исследований отмечены значительные различия в содержании эфирного масла для валерианы лекарственной (*Valeriana officinalis* L. s. l.) как европейского (0,5—2,4%) с доминированием эфиров борнеола и миртенола, валеренала и валеренона, так и азиатского (1,5—5%) происхождения с преобладанием производных кессана, фауринона и криптофауриона [13—15].

Биологическая активность эфирного масла не является простой суммой активностей его составных компонентов, а представляет собой новое качество, проявляющееся в совместном действии. Исстари почиталось валериановое масло, «похвальное во всех случаях, требующих сильных побуждающих средств». Оно оказывает выраженное успокаивающее действие и показано при невротиках, истерии, состоянии страха, бессоннице, нарушениях сердечной деятельности. В Германии его используют для лечебных ванн при расстройствах сна, стрессе, нервном перенапряжении. В России эфирное масло валерианы рекомендуется для наружного применения при массаже, для растираний,

ароматизации помещений, ванн, компрессов, ингаляций при нарушениях сна, мигрени, болезнях, вызванных стрессом [13—15].

Обобщая известные данные, следует отметить биологическое действие отдельных альдегидов, спиртов, фенолов, сложных эфиров — компонентов эфирного масла. Так, цитраль, цитронеллаль и другие альдегиды проявляют активность в отношении туберкулезной палочки и ряда патогенных грибов, а также антисептическое, болеутоляющее, антигистаминное и гипотензивное действие. Они стимулируют работу желудочно-кишечного тракта. В сравнении с ними спирты (борнеол, гераниол) менее активны. Некоторые из них, например, бизаболол и линалоол, обуславливают антимикробные свойства эфирных масел, подавляя грамположительные и слабее грамотрицательные бактерии. У некоторых спиртов, в частности гераниола и терпинеола, выявлена высокая антифунгальная, а у левола и цитронеллола — противовоспалительная, у линалоола — вирулицидная активность [1, 2, 4, 6, 10].

У таких фенолов, как тимол, карвакрол, эвгенол, изоэвгенол, обнаружена противовоспалительная, отхаркивающая, противогрибковая, протистцидная, антисептическая, спазмолитическая, антиоксидантная, близкая к витамину E, активность [3, 6, 8—10].

Алифатические, моно- и бициклические сесквитерпены (фарнезен, гумулен, кариофиллен, кадинен) обуславливают болеутоляющие, седативные, мочегонные и раздражающие типы действия; моноциклические терпены ( $\alpha$ - и  $\beta$ -пинен, камфен, фелландрен, фенхен) оказывают возбуждающее действие на желудочно-кишечный тракт, а кетон камфора влияет на центральную нервную систему, успокаивает работу сердца при шоковых состояниях [8—12].

Разнообразные виды биологической активности проявляют сложные эфиры. Так, борнилацетат, один из компонентов валерианового эфирного масла, обуславливает противовоспалительное и ранозаживляющее, линалилацетат — спазмолитическое, антимикробное, фунгистатическое, протистцидное и вирулицидное, борнилизовалерианат, в отдельных образцах эфирного масла валерианы являющийся основным компонентом — успокаивающее, спазмолитическое и антисептическое действие [6—10].

Наиболее седативно активные компоненты валерианового масла — валеренал и его производные. Менее выраженный седативный эффект проявляют валеранон (ятмансон), валеренол, эвгенил- и изоэвгенил-изовалерат, производные кесса-

на. Кроме того, валереновая кислота по силе спазмолитического действия превосходит папаверин в 3 раза. Валеранон оказывает также транквилизирующее действие [13—15].

Изучение компонентного состава эфирного масла корневищ с корнями *Valeriana officinalis* L. s. l., произрастающей в различных регионах СНГ, не предпринималось.

Цель исследования — провести хромато-масс-спектрометрический анализ состава эфирного масла *Valeriana officinalis* L. s. str. в окрестностях г. Ярославля и *V. collina* Wallr. в окрестностях г. Запорожье.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для исследований заготовили корневища с корнями *Valeriana officinalis* L. s. str. в пос. Скобыкино в окр. г. Ярославля в мае 2007 года и *Valeriana collina* Wallr. в окрестностях г. Запорожье в апреле того же года.

Определение содержания эфирного масла в заготовленных образцах мы проводили в аппарате Клевенджера. Его выход в ярославской валериане составлял примерно 0,3%, в запорожской — 0,37%. Оно светло-желтого цвета. Время отгонки эфирного масла в первом случае составляло 10, а во втором — 15 часов. Его анализ проводили хромато-масс-спектрометрией с использованием газового хроматографа HP 5972 A, работающим под управлением программы ChemStation HP 1701 AA.

Условия хроматографирования: температура инжектора — 280° С, температура колонки — 50° С (2 мин) — 10° С/мин — 280° С (6 мин), газ-носитель — гелий. Постоянный поток — 1 мл/мин (линейная скорость 32,6 см/сек). Колонка — HP 5 — MS 30 м × 0,25 мкм (5% фенил — 95% метил-силикон).

Идентификацию веществ по хромато-масс-спектрограммам осуществляли сравнением индексов удерживания и полных масс-спектров анализируемых веществ с данными специализированной библиотеки, составленной в Лаборатории терпеновых соединений НИОХ СО РАН им. Н. Н. Ворожцова под руководством А. В. Ткачёва [12]. Индексы удерживания рассчитывались программой AMDIS с использованием *n*-алканов C8—24 в качестве внутренних стандартов.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В каждом из анализируемых образцов нами выявлено более 90 соединений, из которых в ярославском образце идентифицировано 48, а в запо-

рожском — 41 вещество. Всего идентифицировано в обоих образцах 55 соединений, концентрация каждого из которых была не ниже 0,1 % (табл. 1 и 2). И в том и в другом образце нами идентифицировано 34 вещества (изовалериановая кислота,  $\alpha$ -фенхен, борнеол, миртенол, борнилацетат, миртенилацетат,  $\alpha$ -терпенилацетат, пацифигоргия-1(9),10-диен, пацифигоргия-1(6),10-диен, кариофиллен, тимогидрохинона диметилловый эфир, аромандрен, валерена-4,7(11)-диен,  $\gamma$ -куркумен,  $\alpha$ -куркумен,  $\beta$ -Е-ионон, Z, E- $\alpha$ -фарнезен,  $\beta$ -бизаболен, борнил-3-метилбутаноат, 7-эписелинен,  $\sigma$ -кадинен, кессан, пацифигоргиол, миртенил-3-метилбутаноат, спатуленол, кариофиллена оксид, ледол, ализмол, изоспатуленол, валеренол,  $\alpha$ -кадинол, валеранон,  $\alpha$ -бизаболол, валеренал). Из них 21 вещество в большей мере выявлено в ярославском образце (изовалериановая кислота,  $\alpha$ -фенхен, миртенол, ацетаты миртенола и  $\alpha$ -терпенола, пацифигоргия-1(9),10-диен, пацифигоргия-1(6),10-диен, кариофиллен, аромандрен,  $\alpha$ -куркумен, Z,E- $\alpha$ -фарнезен,  $\beta$ -бизаболен, борнил-3-метилбутаноат,  $\beta$ -кадинен, кессан, пацифигоргиол, оксид кариофиллена и особенно борнилацетат, валерена-4,7(11)-диен, спатуленол, ализмол), 9 — в запорожском ( $\beta$ -Е-ионон, 7-эписелинен, изоспатуленол, валеренол,  $\alpha$ -кадинол, валеранон,  $\alpha$ -бизаболол, особенно миртенил-3-метилбутаноат и валеренол), т. е. в последнем образце не только выше содержание эфирного масла, но и седативно активных компонентов в нем (валеренола, валеранона и валеренала). 14 компонентов ( $\alpha$ -пинен, камфен, лимонен, терпинеол-4, метиловый эфир карвакрола,  $\sigma$ -элемен, циклосативен, сесквитуйен,  $\beta$ -копаен, гумулен,  $\gamma$ -мууролен, элемол, гермакрен В,  $\beta$ -эвдесмол) обнаружены только в подземных органах ярославской и 7 ( $\alpha$ -гвайен,  $\alpha$ -бульнезен, E- $\alpha$ -бизаболен, 10-эпи- $\gamma$ -эвдесмол, гумулен-6,7-эпоксид, эремолигенол,  $\beta$ -бизаболол) — запорожской валерианы.

Результаты исследований компонентного состава эфирного масла корневищ с корнями *Valeriana officinalis* L. s. str., произрастающей в окрестностях г. Ярославля, и *Valeriana collina* Wallr., произрастающей в окрестностях г. Запорожье, полностью подтверждают результаты подобных исследований эфирного масла западноевропейского происхождения, в котором доминировали производные бициклических монотерпеноидов (борнеола, миртенола) и сесквитерпеноидов (валеренала, валеранона, валеренола). Вместе с тем анализируемые образцы характеризуются некоторыми индивидуальными особенностями. Так, содержание изовалериановой

кислоты, борнилацетата, миртенилацетата, валерена-4,7(11)-диена, спатуленола и ализмола значительно выше в эфирном масле *Valeriana officinalis* L. s. str., чем *V. collina* Wallr. и, наоборот, в последнем больше миртенил-3-метилбутаноата, валеренола, валеранона и валеренала.

Из анализа распределения идентифицированных компонентов эфирного масла по химическим группам природных соединений (табл. 1, 2) следует, что в нем наблюдался не только более разнообразный компонентный состав, но и превалирование сесквитерпеноидов.

Суммарное содержание спиртов моно- и особенно сесквитерпеноидов, сложных эфиров моноциклических монотерпеноидов доминировало в эфирном масле ярославской валерианы (табл. 1).

Одним из важных показателей эффективности обмена веществ в растениях является выраженность процессов биологического окисления. Его специфичность в известной мере проявляется накоплением окисленных (кислородосодержащих) продуктов. В эфирном масле ярославской валерианы суммарное содержание кислородосодержащих моноциклических и особенно бициклических монотерпеноидов более чем в 2 раза выше, чем запорожской (табл. 1). В то же время в эфирном масле последней преобладали сесквитерпеноиды с наиболее выраженной седативной активностью (валеренол, валеранон, валеренал) и значительно меньше содержалось в сумме других бициклических и трициклических сесквитерпеноидов. Наряду с этим общее содержание этих соединений в эфирном масле обеих валериан было равным.

## ВЫВОДЫ

При хромато-масс-спектрометрическом исследовании эфирного масла корневищ с корнями *Valeriana officinalis* L. s. str., (выход 0,3 %) в окрестностях г. Ярославля и *V. collina* Wallr. (выход 0,37 %) в окрестностях г. Запорожье выявлено 55 компонентов, содержание каждого из которых превышало 0,1 % от общей суммы веществ.

С использованием библиотеки данных, составленной в НИОХ им. Н.Н. Ворожцова СО РАН, идентифицировано в эфирном масле ярославской валерианы 48, а запорожской 41 вещество. Компонентный состав идентифицированных веществ в первом случае несколько разнообразнее, чем во втором.

Обнаружено, что в эфирном масле *Valeriana officinalis* L. s. str. доминирующим компонентом являлся борнилацетат, а *Valeriana collina* Wallr. — валеренал.

Состав идентифицированных веществ эфирного масла корневищ с корнями *Valeriana officinalis L. s. str.* в окрестностях г. Ярославля и *Valeriana collina Wallr.* в окрестностях г. Запорожье

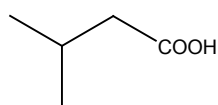
№ п/п	Вещество	Листья			
		<i>V. officinalis L. s. str.</i>		<i>V. collina Wallr.</i>	
		Время удерживания, мин	Содержание отн., %	Время удерживания, мин	Содержание отн., %
1	2	3	4	5	6
1	Изовалериановая кислота	5,086	3,5	4,715	0,3
2	$\alpha$ -Пинен	7,107	0,1	—	—
3	$\alpha$ -Фенхен	7,506	0,2	7,543	0,1
4	Камфен	7,555	0,3	—	—
5	Лимонен	10,213	0,2	—	—
6	Борнеол	15,026	0,2	15,042	0,2
7	4-Терпинеол	15,439	0,4	—	—
8	Миртенол	16,159	0,5	16,159	0,1
9	Метилвый эфир карвакрола	17,782	0,2	—	—
10	Борнилацетат	19,223	14,5	19,202	1,5
11	Миртенилацетат	20,525	2,3	20,524	0,2
12	$\sigma$ -Элемен	20,923	0,2	—	—
13	$\alpha$ -Терпенилацетат	21,308	0,6	21,308	0,2
14	Циклосативен	21,882	0,2	—	—
15	Пацифигоргия-1(9),10-диен	22,546	0,3	22,539	0,1
16	Сесквитуйен	23,197	0,1	—	—
17	Пацифигоргия-1(6),10-диен	23,400	1,3	23,399	0,3
18	Кариофиллен	23,446	0,8	23,546	0,2
19	Тимогидрохинона диметилвый эфир	23,693	0,4	23,693	0,4
20	$\beta$ -Копаен	23,810	0,1	—	—
21	$\alpha$ -Гвайен	—	—	24,148	0,1
22	Аромадендрен	24,155	0,2	24,148	0,1
23	Гумулен	24,610	0,4	—	—
24	Валерена-4,7(11)-диен	24,813	7,3	24,798	1,2
25	$\gamma$ -Мууролен	25,323	0,3	—	—
26	$\gamma$ -Куркумен	25,365	0,1	25,428	0,1
27	Аг-куркумен	25,519	0,8	25,519	0,4

Окончание таблицы 1

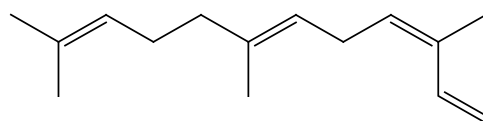
1	2	3	4	5	6
28	β-Е-ионон	25,617	0,5	25,610	0,7
29	Z,E-α-фарнезен	25,897	0,5	25,987	0,4
30	α-Бульнезен	—	—	26,219	0,2
31	β-Бизаболен	26,303	0,3	26,302	0,2
32	Борнил-3-метибутаноат	26,542	0,4	25,542	0,1
33	7-Эпи-селенен	26,545	0,1	26,554	0,3
34	σ-Кадинен	26,743	0,5	26,743	0,3
35	Кессан	26,862	1,5	26,682	1,1
36	Е-α-Бизаболен	—	—	27,342	0,1
37	Пацифигоргиол	27,345	0,4	26,542	0,1
38	Элемол	27,499	0,2	—	—
39	Гермакрен В	27,725	0,3	—	—
40	Миртенил-3-метилбутаноат	27,795	2,3	27,799	6,4
41	Спатуленол	28,345	6,7	28,352	4,0
42	Кариофиллена оксид	28,506	1,2	28,506	0,7
43	Ледол	29,066	0,8	29,066	0,8
44	10-Эпи-γ-эвдесмол	—	—	29,233	0,2
45	Гумулен-6,7-эпоксид	—	—	29,241	0,3
46	Ализмол	29,814	7,0	29,814	4,5
47	Изоспатуленол	30,066	1,0	30,073	1,3
48	Эремолигенол	—	—	30,220	2,1
49	β-Эвдесмол	30,395	1,7	—	—
50	Валеренол	30,472	1,7	30,486	2,8
51	α-Кадинол	30,510	0,2	30,510	0,9
52	β-Бизаболол	—	—	30,933	0,8
53	Валеранон	31,031	7,1	31,059	10,4
54	α-Бизаболол	31,388	0,9	31,381	1,0
55	Валеренал	32,305	10,2	32,353	20,4
Идентифицировано		48		41	

Структурные формулы идентифицированных компонентов эфирного масла валерианы

**Ациклические соединения**

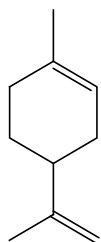


Изовалериановая кислота

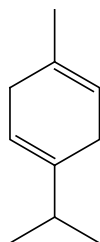


(Z,E)- $\alpha$ -Фарнезен

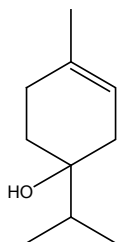
**Монотерпеноиды**



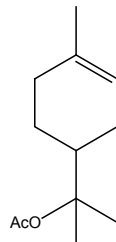
Лимонен



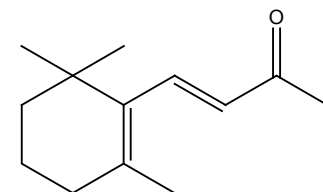
$\gamma$ -Терпинен



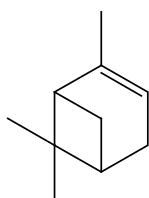
Терпинен-4-ол



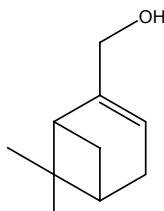
$\alpha$ -Терпенилацетат



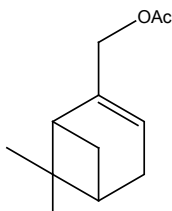
$\beta$ -(E)-Ионон



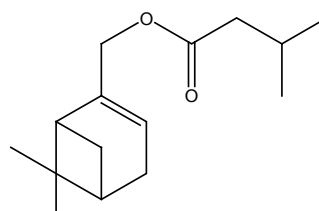
$\alpha$ -Пинен



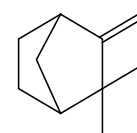
Миртенол



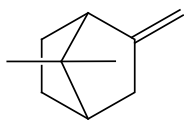
Миртенилацетат



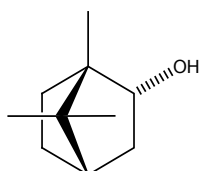
Миртенил-3-метилбутаноат



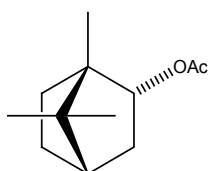
Камфен



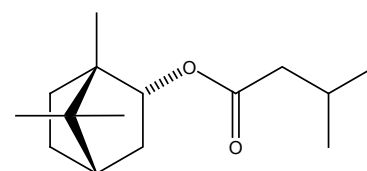
$\alpha$ -Фенхен



Борнеол

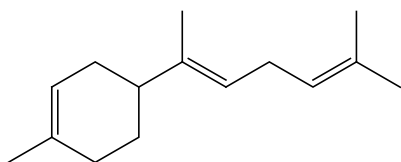


Борнилацетат

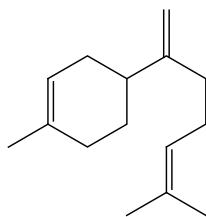


Борнил-3-метилбутаноат

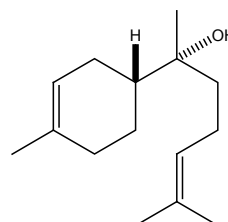
**Сесквитерпеноиды**



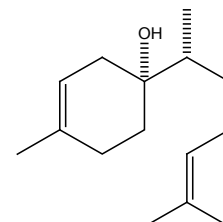
(E)- $\alpha$ -Бизаболен



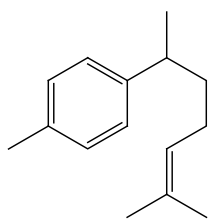
$\beta$ -Бизаболен



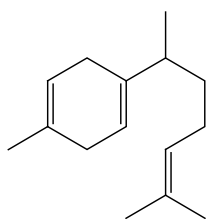
$\alpha$ -Бизаболол



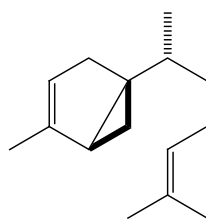
$\beta$ -Бизаболол



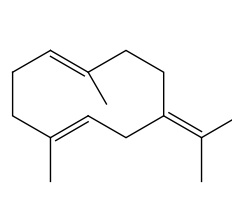
$\alpha$ -Куркумен



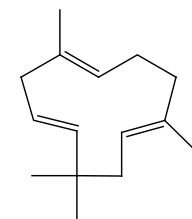
$\beta$ -Куркумен



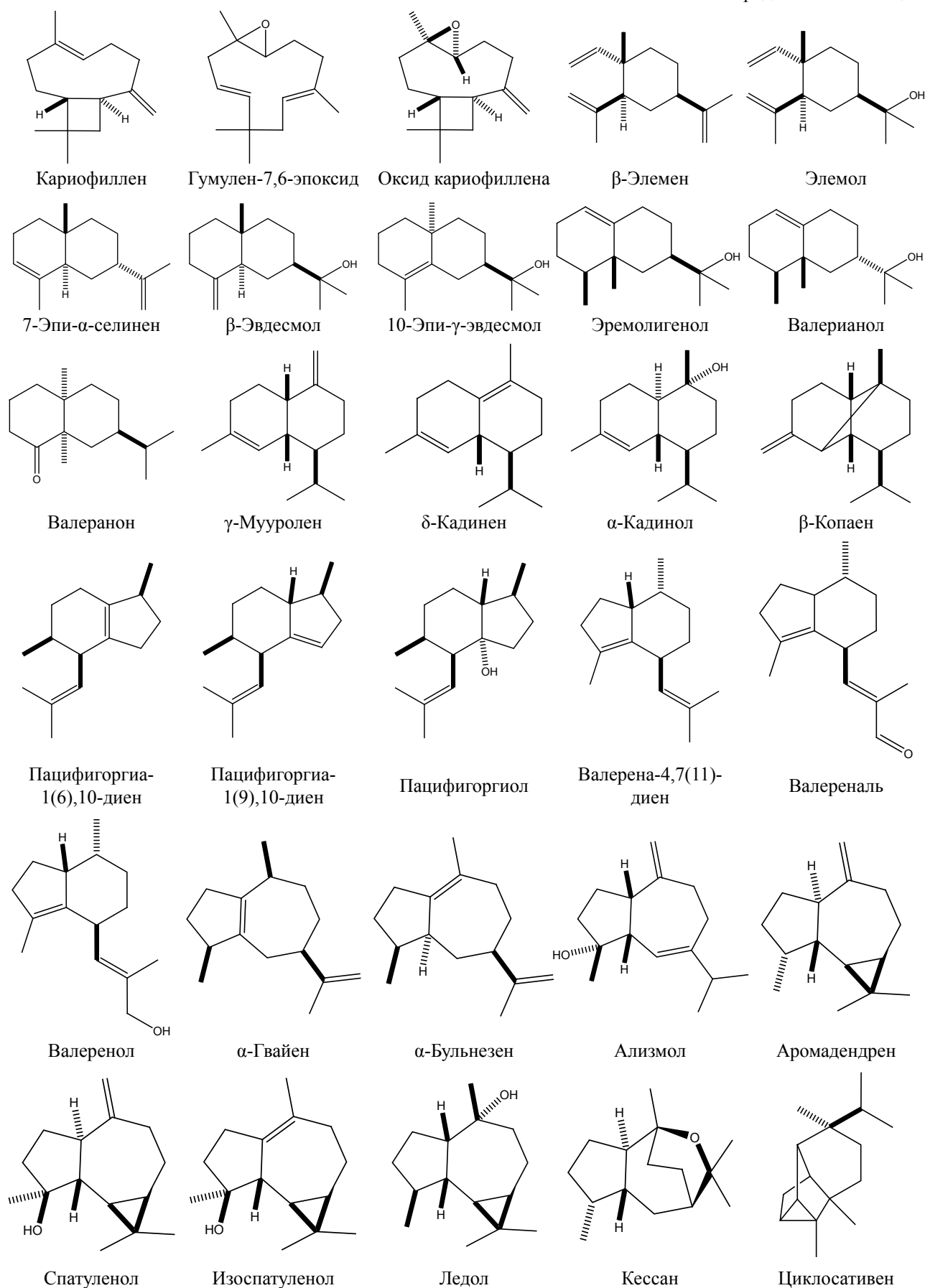
Сесквитуйен



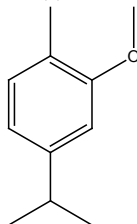
Гермакрен В



Гумулен



## Ароматические производные нетерпеновой природы



Метилвый эфир карвакрола

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айзенман Б. Е., Смирнов В. В., Бондаренко А. С. Фитонциды и антибиотики высших растений. — Киев: Наукова думка, 1984. — 277 с.
2. Вичканова С. А., Адгина В. В., Изосимова С. Б. Эфирные масла как источник новых противогрибковых препаратов // Фитонциды. — Киев: Наукова думка, 1972. — С. 162—168.
3. Георгиевский В. П., Комиссаренко Н. Ф., Дмитрук С. Е. Биологически активные вещества лекарственных растений. — Новосибирск: Наука СО РАН, — 1990. — 322 с.
4. Борисюк Ю. Г. Изучение эфирных масел и использование их в медицинской практике: Автореф. дис. ... д-ра фармацевт. наук. — Харьков, 1961. — 40 с.
5. Горбунов Ю. Н. Валерианы флоры России и сопредельных государств. — М.: Наука, 2002. — 208 с.
6. Дмитрук С. Е. Антифунгальные свойства биологически активных веществ некоторых представителей флоры Сибири: Автореф. дис. ... д-ра фармацевт. наук. — Харьков, 1991. — 45 с.
7. Каррыев М. О. Фитохимическое исследование эндемичных растений Туркмении // 2-й симп. Актуальные проблемы изучения эфирномасличных растений и их эфирных масел: Тез. докл. — Кишинев, 1970. — С. 53—54.
8. Куркин В. А. Фармакогнозия. — Самара: Офорт. 2007. — 1240 с.
9. Муравьева Д. А. Тропические и субтропические лекарственные растения. — М.: Медицина, 1983. — 235 с.
10. Муравьева Д. А., Самылина И. А., Яковлев Г. П. Фармакогнозия. — М.: Медицина, 2002. — 684 с.
11. Николаевский В. В., Еременко А. Е., Иванов А. К. Биологическая активность эфирных масел. — М.: Медицина, 1987. — 144 с.
12. Ткачев А. В. Исследование летучих веществ растений: Научное издание. — Новосибирск: ЗАО ИПП «Офсет», 2008. — 972 с.
13. Фурса Н. С., Зотов А. А., Дмитрук С. Е., Фурса С. Н. Валериана в фитотерапии. — Томск: Изд-во научно-техн. лит-ры, 1998. — 272 с.
14. Фурса Н. С., Григорьева Е. А., Корниевская В. Г. и др. Валерианотерапия нервно-психических болезней. — Запорожье: Изд-во ЗАО «ИВЦ с/х», 2000. — 348 с.
15. Фурса Н. С., Каракин А. А., Соленикова С. Н. Валериана и болезни сердечно-сосудистой системы. — Ярославль: Траст, 2006. — 564 с.

Шкроботко П. Ю. — ассистент кафедры фармакогнозии с курсом ботаники Запорожского государственного медицинского университета; тел. (0612) 342-331; e-mail: magic@mail.zp.ua

Ткачев А. В. — зав. лабораторией терпеновых соединений Новосибирского института органической химии им. Н. Н. Ворожцова СО РАН

Юсубов М. В. — зав. кафедрой химии Сибирского государственного медицинского университета

Белюсов М. В. — зав. кафедрой фармации Сибирского государственного медицинского университета

Агафонов В. А. — зав. кафедрой ботаники и микологии Воронежского государственного университета; тел. (4732) 208-837, e-mail: agaphonov@mail.ru

Фурса Н. С. — зав. кафедрой фармакогнозии Ярославской государственной медицинской академии; тел. (4852) 329-875; e-mail: fgnosia.yma@rambler.ru

Shkrobotko P. Ju. — assistant of the chair of pharmacognosy with botany course, Zaporozh State Medical University; tel. (0612) 34-23-31; e-mail: magic@mail.zp.ua

Tkachev A. V. — head of the terpene compounds laboratory, Novosibirsk Institute of Organic Chemistry

Jusubov M. V. — manager by the chair of chemistry, Siberian State Medical University

Belousov M. V. — manager by the chair of pharmacy, Siberian State Medical University

Agaphonov V. A. — manager by the chair of botany and mycology, Voronezh State University; tel. (4732) 208-837, e-mail: agaphonov@mail.ru

Fursa N. S. — manager by the chair of pharmacognosy, Yaroslavl State Medical Academy; tel. (4852) 32-98-75; e-mail: fgnosia.yma@rambler.ru