УДК 615.322:547.458].015.4

ИЗУЧЕНИЕ ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ПОЛИСАХАРИДНОГО КОМПЛЕКСА ЦВЕТКОВ ПИЖМЫ ОБЫКНОВЕННОЙ

Якушева Е.Н., Сычев И.А., Кириченко Е.Е., Щулькин А.В.

ГБОУ ВПО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России, Рязань, e-mail: ekaterinakir2013@yandex.ru

Из цветков пижмы обыкновенной экстрагирован полисахаридный комплекс. Проведено исследование противовоспалительной и антиоксидантной активности выделенного полисахарида на модели экссудативного воспаления, вызванного введением раствора формалина под апоневроз задней конечности крысы. Полисахарид при пероральном введении уменьшает отек тканей воспаленной конечности, снижает лейкоцитоз, нормализует СОЭ. Противовоспалительная активность сравнима с диклофенаком натрия. Полисахаридный комплекс проявляет выраженное антиоксидантное действие, снижает концентрацию МДА, повышает содержание безбелковых тиоловых групп и активность глутатионпероксидазы. При совместном назначении с диклофенаком натрия устраняет его прооксидантное действие. Проведено исследование гастропротекторной активности полисахарида при профилактическом приеме на модели индометацинового поражения слизистой желудка. Введение полисахарида предотвращает появление различных видов эрозивно-язвенных деструкций. По противоязвенной активности препарат превосходит ранитидин и сравним с омепразолом.

Ключевые слова: полисахарид, цветки пижмы обыкновенной, противовоспалительная активность, антиоксидантное действие, гастропротекторное действие

STUDY OF THE PHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF POLYSACCHARIDE COMPLEX FLOWERS OF TANSY

Yakusheva E.N., Sychev I.A., Kirichenko E.E., Schulkin A.V.

Ryazan State Medical University a. I.P. Pavlov, Ryazan, e-mail: ekaterinakir2013@yandex.ru

We have isolated the polysaccharide complex from the flowers of tansy. We investigated the anti-inflammatory and antioxidant activity of selected polysaccharide on the model exudative inflammation caused by the introduction of formalin solution of the hind legs of the rat. Polysaccharide reduces tissue swelling swollen limbs, reduces the number of white blood cells, normalizes the ESR. Anti-inflammatory activity of polysaccharide comparable with diclofenac-sodium. Polysaccharide complex manifests expressed an antioxidant effect, reduces the concentration of MDA, increases the content of protein-free thiol groups and activity of glutathione peroxidase. Study drug in the joint appointment with diclofenac-sodium fixes his Pro-oxidant action. We explored gastroprotective activity of polysaccharide for preventive reception on the model of indomethacin lesions of the gastric mucosa. Introduction of polysaccharide prevents various ulcers. On antiulcer activity of the drug is superior to ranitidine and compare with omeprazole.

Keywords: polysaccaharide, flowers of Tansy, anti-inflammatory activity, antioxidant effect, gastroprotective activity

Цветки пижмы обыкновенной (*Flores Tanaceti*) семейства Астровые (*Asteracea*) используются в медицине как желчегонное и противоглистное средство в виде настоя, отвара и сухого экстракта – препарат «Танацехол», основными действующими веществами которого являются флавоноиды. Цветки пижмы обыкновенной имеют сложный химический состав, представленный помимо флавоноидов эфирными маслами, гидроксикоричными кислотами, дубильными веществами, полисахаридами [4] .

Пектиновые полисахариды, выделенные из разных растительных источников, характеризуются разнообразием боковых структур, нерегулярностью, блочным строением молекул, что и определяет широкий спектр их фармакологического действия [7]. В настоящее время основной задачей изучения пектинов является выяснение взаимосвязи их химического строения с биологическим действием и фармакологической активностью с целью обоснования их более широкого применения в качестве лекарственных средств.

Материалы и методы исследования

Полисахаридный комплекс цветков пижмы обыкновенной (ПСП) выделяли из воздушно-сухих цветков пижмы обыкновенной («Цветки пижмы», ООО «Здоровье», Россия). Полифенольные соединения отделяли предварительной экстракцией 40%-м этанолом. Из полученного шрота трехкратной экстракцией 1%-м раствором оксалата аммония в течение 1,5 часов извлекали ПСП, который осаждали избытком этанола. Очистку проводили этанолом, ацетоном и эфиром. В предварительных исследованиях был изучен состав, физико-химические свойства и предложен метод стандартизации ПСП [2].

Для изучения противовоспалительной, антиоксидантной и гастропротекторной активности использовали 3%-й раствор ПСП в дозе 0,3 г/кг массы [5]. Исследование проводили на 84 аутбредных крысах линии CD (Sprague Dawley), массой 150–200 г, полученных из питомника «Столбовая», содержащихся в стандартных условиях вивария. Исследования на

животных выполнены в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных» (приказ МЗ РФ 708н от 23.08.2010).

Для изучения противовоспалительной и антиоксидантной активности 56 животных были разделены на 4 группы по 14 особей. Воспалительную реакцию моделировали введением 0,1 мл 2,5 %-го раствора формалина под апоневроз правой задней конечности крысы (серия контроль патологии). Первой группе подопытных крыс за 2 часа до введения флогогенного агента, затем с интервалом 2 часа, в последующие 7 суток однократно внутрижелудочно (через зонд) вводили ПСП. Вторая группа животных получала препарат сравнения – диклофенак натрия (Диклофенак, ООО «Хемофарм», Россия) в дозе 11 мг/кг массы в режиме назначения полисахарида [1]. Третьей группе в те же сроки вводили комбинацию ПСП в дозе 0,3 г/кг массы и диклофенака натрия в дозе 11 мг/кг массы. Животные контрольной группы получали физиологический раствор в эквиобъеме в режиме назначения ПСП.

Величину отека конечности крыс измеряли онкометрически на цифровом плетизмометре StoeltingCo (США) через 1, 2, 3, 4, 6 и 24 часа после введения формалина, далее один раз в сутки в течение 7 дней. Динамику воспалительной реакции контролировали также по уровню лейкоцитов и величине СОЭ через 4 часа, на 3 и 7 сутки после начала эксперимента во всех группах ($n = 7$). Состояние ПОЛ и антиоксидантной защиты по всех сериях ($n = 7$) оценивали по уровню малонового диальдегида (МДА), тиоловых групп (GSH), глутатион-S-трансферазы (GST) и глутатионпероксидазы (GPx) в лизате эритроцитов. Кровь для исследований у подопытных животных забирали через 4 часа и 7 суток после моделирования воспалительной реакции из брюшной аорты под эфирным наркозом. Исследуемые показатели определяли следующим образом: концентрацию малонового диальдегида (МДА) по реакции с тиобарбитуровой кислотой (по методу Стальной Д.И., Горишвили Т.Г., 1977), уровень безбелковых тиоловых групп (GSH) по реакции восстановления дисульфид-5,5-дитиобис-2-нитробензоата (по методу Habeeb, 1972) на спектрофотометре ShimadzuUV-150-02, активность глутатионпероксидазы (GPx) по реакции ферментативного восстановления глутатиона гидроперекисью третбутила (по методу Paglia D.E., Valentine W.N., 1967 в модификации Ланкина В.З.), активность глутатион-S-трансферазы (GST) по методу J.N. Keen, W.B. Iakoby (1978) с использованием биохимического анализатора Humalyzer 2000.

Исследование гастропротекторной активности ПСП проводили на 28 животных, разделенных на 4 группы ($n = 7$). Язвы моделировали внутрижелудочным (через зонд) введением индометацина (Индометацин, «Софарма», Болгария) в дозе 20 мг/кг дважды с интервалом в 4 ч (контроль патологии) [3]. Первой группе животных вводили ПСП ежедневно внутрижелудочно в течение 3 суток, на 4 сутки дважды – за час до 1-го и 2-го введения индометацина. Эффективность препарата оценивали через 16 часов после воздействия ульцерогенного агента по результатам макроскопического исследования желудка на наличие язв. Деструкции дифференцировали на точечные (менее 1 мм), полосовидные и крупные (более 1 мм). Подсчитывали среднее количество изъязвлений на каждое животное в группе; процент животных с язвами; рассчитывали индекс Паулса (суммарный показатель количества деструкций) и противоязвенную активность препарата (отношение индекса Паулса в контрольной группе к индексу Паулса в опытной группе) [3]. Вторая и третья группы животных получали препараты сравнения – омепразол (Омепразол, ООО «ПроМед», Россия) в дозе 20 мг/кг массы [9] и ранитидин в дозе 25 мг/кг массы (Ранитидин, ООО «Озон», Россия) [6] в режиме назначения полисахарида.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием прикладных программ MSExel 2010 и Statsoft Statistica 8.0. Характер распределения данных оценивали по критерию Шапиро – Уилкса, наличие статистически достоверных межгрупповых различий определяли по t–критерию Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Выделенный полисахаридный комплекс цветков пижмы обыкновенной представляет собой аморфное вещество светло-серого цвета. Был установлен моносахаридный состав ПСП (методом тонкослойной хроматографии): глюкоза, галактоза, ксилоза и арабиноза. Высокое содержание уроновых кислот (84,70 %) позволяет отнести выделенный комплекс к классу гликуроногликанов типа пектиновых веществ [2].

Введение формалина животным контрольной группы приводило к гиперемии и нарастанию отека конечности с максимумом через 4 часа. В последующие сроки наблюдения отек постепенно уменьшался и объем конечности достигал нормы на 7-е сутки опыта. Воспалительная реакция сопровождалась лейкоцитозом, количество лейкоцитов через 4 часа после введения флогогенного агента возросло в 3 раза по сравнению с уровнем у интактных животных ($p < 0,05$). Максимальный подъем СОЭ на 133,3 % по сравнению с данными интактных животных ($p < 0,05$) наблюдали на 3-е сутки исследования.

У животных, получавших ПСП, через 4 часа после введения формалина отек воспаленной конечности уменьшился на 8,97 % ($p < 0,05$) по сравнению с серией контроля патологии. Восстановление объема конечности отмечалось на пятые сутки опыта. Через 4 часа после введения ПСП снижался уровень лейкоцитов на 38,67 % ($p < 0,05$) и СОЭ ($p > 0,05$) по сравнению с контролем. Нормализация показателей СОЭ и количества лейкоцитов наблюдалась на 7 сутки эксперимента. Полученные данные представлены в табл. 1.

У животных, получавших диклофенак натрия, через 4 часа после введения формалина интенсивность отека снизилась на 7,24 % ($p < 0,05$), уровень лейкоцитов на 52,79 % ($p < 0,05$), величина СОЭ не менялась по сравнению с контролем патологии. Возвращение всех показателей к норме наблюдалось на пятые сутки эксперимента.

Лечение экссудативного воспаления комбинацией ПСП и диклофенака натрия существенно не меняло динамику отека конечности по сравнению с данными животных, получавших диклофенак натрия и ПСП раздельно. Уровень лейкоцитов и СОЭ был сопоставим с показателями животных, получавших диклофенак натрия.

У интактных животных содержание МДА в лизате эритроцитов составило 8,48 ± 1,06 нмоль/мг белка, тиоловых групп – 154,14 ± 44,8 мкмоль/мг белка, активность GST – 1,24 ± 0,19 нмоль ХДБН/мин·мг белка, GPx – 2,90 ± 0,43 нмоль НАДФ/мин·мг белка.

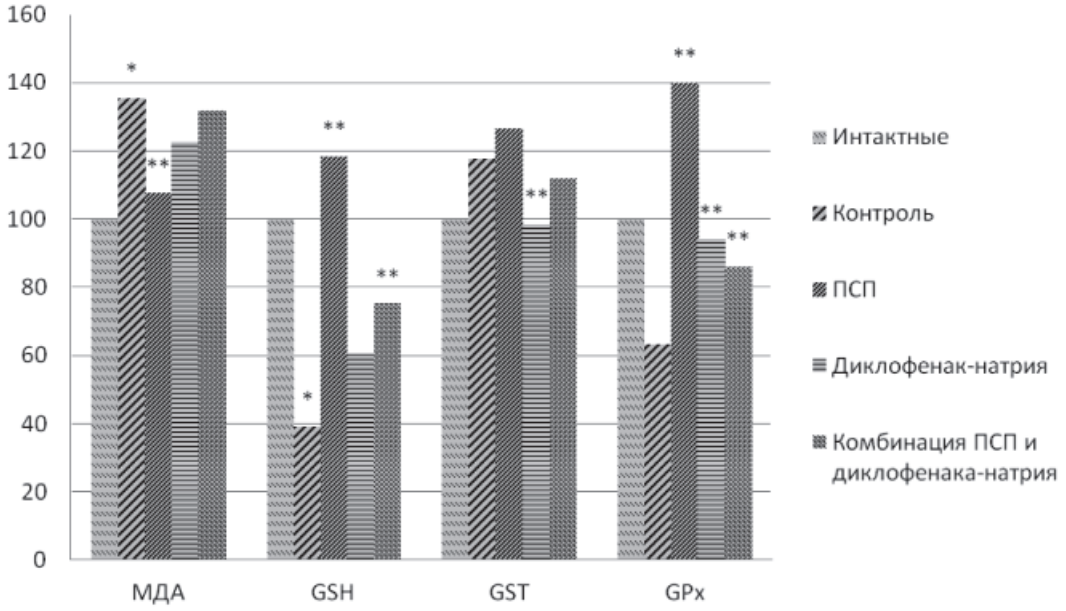
У контрольных животных через 4 часа после введения флогогенного агента уровень МДА в гемолизате эритроцитов увеличился на 35,29 % ($p < 0,05$), активность GST повысилась на 27,41 % ($p > 0,05$), содержание тиоловых групп снизилось на 19,41 % ($p < 0,05$), активность GPx – на 50,69 % ($p > 0,05$) по сравнению с данными интактных животных (рисунок).

Таблица 1

Уровень лейкоцитов и СОЭ у крыс с экспериментальным воспалением

Серия животных (n = 7)	Время после введения флогогенного агента	Уровень лейкоцитов	СОЭ
Интактные животные		11391,7 ± 292,0	1,5 ± 0,2
Контрольная группа	4 ч 3 сут 7 сут	34967,7 ± 793,7* 22557,0 ± 445,9* 15854,0 ± 154,7*	1,7 ± 0,1 3,5 ± 0,1* 1,8 ± 0,1
ПСП	4 ч 3 сут 7 сут	21445,0 ± 145,6** 13667,8 ± 274,4** 11408,8 ± 222,7**	1,6 ± 0,2 2,6 ± 0,1** 1,6 ± 0,1**
Диклофенак натрия	4 ч 3 сут 7 сут	16509,1 ± 227,1** 14452,8 ± 338,8** 11742,1 ± 516,2**	1,7 ± 0,1 2,2 ± 0,3** 1,4 ± 0,1**
Комбинация ПСП + диклофенак натрия	4 ч 3 сут 7 сут	16431,4 ± 133,8** 13943,9 ± 164,1** 12101,7 ± 788,9**	1,6 ± 0,1 2,5 ± 0,1** 1,4 ± 0,1**

Примечания: * – $p < 0,05$ – сравнение с интактными животными; ** – $p < 0,05$ – сравнение с контролем патологии.



Содержание (в процентах от нормы) МДА, тиоловых групп и ферментов в гемолизате эритроцитов через 4 часа после моделирования отека у животных контрольной серии и на фоне лечения.
Примечания: $p < 0,05$ – сравнение с интактными животными, $p < 0,05$** – сравнение с контролем патологии*

Содержание МДА в гемолизате эритроцитов у крыс, получавших ПСП, через 4 часа после введения формалина снизилось на 40,43 % ($p < 0,05$), содержание безбелковых тиоловых групп увеличилось на 202,57 % ($p < 0,05$), активность GST повысилась на 6,33 % ($p > 0,05$) и GPx на 127,97 % ($p < 0,05$). При сравнении полученных результатов с данными интактных животных выявлена нормализация уровня МДА и безбелковых тиоловых групп, активность GST и GPx увеличилась на 35,48 и 12,41 % соответственно, что можно расценивать как стимуляцию системы антиоксидантной защиты клетки.

Уровень МДА в гемолизате эритроцитов крыс, получавших диклофенак натрия, через 4 часа после введения формалина не изменялся, содержание тиоловых групп увеличилось на 39,97 % ($p > 0,05$), активность GST снизилась на 22,78 % ($p < 0,05$), GP – повысилась на 56,64 % ($p < 0,05$) по отношению к контролю патологии. При сравнении результатов данной серии с показателями интактных крыс наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) повышение уровня МДА на 22,35 % и снижение содержания безбелковых тиоловых групп на 45,23 %, активность GST и GPx была снижена ($p > 0,05$). Полученные результаты характеризуют прооксидантное действие диклофенака в раннем периоде воспалительной реакции.

При совместном введении ПСП и диклофенака через 4 часа после инъекции флогогенного агента уровень МДА не менялся, содержание тиоловых групп возросло на 92,15 % ($p < 0,05$), активность GPx повысилась на 36,00 % ($p < 0,05$), GST – не изменилась по отношению к контролю. По сравнению с данными интактных животных отмечалось достоверное ($p < 0,05$) повышение уровня МДА на 31,92 %, снижение содержания безбелковых тиоловых групп на 24,84 %, активность GST повышалась ($p > 0,05$), а GPx снижалась ($p > 0,05$).

На 7 сутки исследования как в контроле патологии, так и во всех сериях лечения экспериментального отека, изменений показателей ПОЛ и системы антиоксидантной защиты по сравнению с данными интактных животных выявлено не было.

Антиоксидантная активность ПСП связана, видимо, с активацией ферментов, отвечающих за распад перекисных соединений, образующихся в ходе воспалительной реакции. Наличие в молекуле ПСП свободных карбоксильных и гидроксильных групп позволяет связывать свободные радикалы. Кроме того, полисахаридный комплекс является поверхностно-активным веществом и способен образовывать защитный слой на поверхности молекул, взаимодействуя с гликопротеинами и протеогликанами гликокаликса [5, 8].

В эксперименте по изучению противоязвенной активности ПСП получены результаты, представленные в табл. 2. Двукратное введение индометацина в дозе 20 мг/кг массы приводило к образованию эрозивно-язвенных повреждений у 100 % животных всех групп. При макроскопическом исследовании желудка крыс контрольной группы деструкции дифференцировали на крупные (7,43 ± 4,79), полосовидные (5,00 ± 3,27) и точечные (10,71 ± 2,93), индекс Паулса составил 23,14.

Таблица 2

Влияние ПСП, омепразола и ранитидина на развитие эрозивно-язвенных поражений, вызванных введением индометацина

Группа животных (n = 7)	Количество деструкций на 1 животное			Индекс Паулса	Противоязвенная активность
	Крупные	Полосовидные	Точечные		
Контроль	7,43 ± 4,79	5,00 ± 3,27	10,71 ± 2,93	23,14	
ПСП	3,00 ± 1,63*	0,00 (0,00;0,00) **	6,71 ± 1,49*	10,00	2,31
Ранитидин	2,00 (0,00;2,00)*	0,00 (0,00;3,00)*	8,14 ± 2,91	10,29	2,25
Омепразол	1,14 ± 1,21*	0,00 (0,00;0,00) **	7,57 ± 1,99*	9,28	2,49

Примечания: * – $p < 0,05$, ** – $p < 0,005$ по сравнению с контролем.

У животных, получавших ПСП, количество деструкций достоверно снижалось по сравнению с данными контроля: количество крупных язв уменьшилось в 2,48 раза ($p < 0,05$), точечных – в 1,6 раза ($p < 0,05$), полосовидные язвы присутствовали у одного животного. Противоязвенная активность ПСП составила 2,31, что свидетельствует о выраженном гастропротекторном эффекте ПСП при профилактическом приеме.

У животных, получавших препараты сравнения – омепразол и ранитидин, также отмечено значительное снижение количества деструкций. Введение ранитидина уменьшало образование крупных изъязвлений в 3,72 раз ($p < 0,05$), омепразола –

в 6,52 раза ($p < 0,05$). Полосовидные язвы при введении ранитидина обнаружены у двух животных, при введении омепразола – у одного. Число точечных деструкций достоверно снижалось в 1,41 раза при введении омепразола, при назначении ранитидина данный показатель уменьшился недостоверно. Противоязвенная активность ранитидина составила 2,25; омепразола – 2,49.

Полученные результаты свидетельствуют, что ПСП уступает антисекреторным препаратам по предупреждению возникновения крупных язв, однако сопоставим по профилактике полосовидных и точечных язв. Сравнительный анализ по коэффициенту противоязвенной активности позволяет представить следующий ряд сравнительной эффективности исследуемых веществ: ранитидин < ПСП < омепразол.

Гастропротекторное действие ПСП, возможно, обусловлено его поверхностно-активными свойствами, обволакивающим действием, образованием защитной пленки на поверхности язв, а также стимуляцией регенерации слизистой оболочки желудка.

Выводы

1. Воспалительная реакция, вызванная введением формалина под апоневроз стопы крыс, сопровождается развитием системного окислительного стресса, повышением концентрации МДА, снижением содержания безбелковых тиоловых групп и активацией глутатионтрансферазы в лизате эритроцитов.

2. Полисахаридный комплекс цветков пижмы обыкновенной при пероральном введении в дозе 0,3 г/кг массы курсом 7 дней оказывает выраженное тормозящее действие на развитие экссудативного компонента воспалительной реакции, снижает лейкоцитоз и уровень СОЭ. Противовоспалительная активность полисахарида сравнима с диклофенаком натрия.

3. Полисахарид цветков пижмы обыкновенной проявляет выраженное антиоксидантное действие, вызывая снижение концентрации МДА, повышение содержания безбелковых тиоловых групп и активности глутатионпероксидазы в раннем периоде оксидативного стресса, вызванного воспалительной реакцией.

4. Одновременное введение полисахарида пижмы обыкновенной и диклофенака натрия существенно не меняет динамику развития отека конечности, количество лейкоцитов и СОЭ, однако повышает уровень антиоксидантной защиты, уменьшая прооксидантное действие диклофенака в раннем периоде воспалительной реакции.

5. Полисахаридный комплекс цветков пижмы обыкновенной при профилактическом введении в дозе 0,3 г/кг массы в течение 4-х дней оказывает выраженное гастропротекторное действие, снижая количество деструктивных эрозивно-язвенных поражений, вызванных введением индометацина. Противоязвенная активность полисахарида в эксперименте превосходит эффективность ранитидина и сравнима с омепразолом.

Список литературы

1. Денисов В.Е. Иммуномодулирующая и противовоспалительная активность производных ацилпировиноградной кислоты: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Пермь, 2006. – 23 с.

2. Кириченко Е.Е., Сычев И.А., Чекулаева Г.Ю. Выделение, физико-химическое исследование и определение солюбилизирующей активности полисахаридов цветков пижмы обыкновенной // Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. – 2012. – № 4. – С. 146–150.

3. Крылова С.Г. Экорсин – новый препарат для использования в комплексной терапии язвенной болезни желудка // Актуальный проблемы фармакологии. – Томск, 2004. – С. 77–79

4. Куркина А.В., Хусанкова А.И. Разработка новых подходов к стандартизации сырья и препаратов пижмы обыкновенной // Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции: сб. науч. трудов. – Пятигорск, 2010. – С. 338–341.

5. Лаксаева Е.А., Сычев И.А. Влияние полисахарида ирги обыкновенной на резистентность мембран эритроцитов // Рос. медико-биол. вестн. им. акад. И.П. Павлова. – 2013. – № 1. – С. 65–68.

6. Сергиенко А.В. Изучение гастропротекторного и гепатопротекторного действия активности лекарственных средств при моделированной патологии//Аллергология и иммунология. – 2011. – Т. 12, № 1. – С. 43–44.

7. Хотимченко Ю.С., Кропотов А.В., Хотимченко М.Ю. Фармакологические свойства пектинов // Эфферентная терапия. – 2001. – Т. 7, № 4. – С. 22–36.

8. Чекулаева Г.Ю. Изучение мембраностабилизирующего эффекта растительных полисахаридов // Фитофарм: сб. мат. VIII Междунар. съезда. – Финляндия: Миккели, 2004. – С. 182–184.

9. RezinG.T., Petronilho F.C., Araujo J.H., Goncalves C.L., Daufenbach J.F. Gastrin-releasing peptide receptor antagonist of N-acetylcysteine combined with Omeprasol protect against mitochondrial complex II inhibition in a rat model of gastritis. Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology. – 2010. – № 108. – P. 214–219.

References

1. Denisov V.E. Immunomodulating and anti-inflammatory activity of derivatives arilpirolilor acid. Dissertation author's abstract on scientific degree of candidate of medical sciences. Perm, 2006. 23 p.

2. Kirichenko E.E., Sychev I.A., Chekulaeva G.Yu. *Ros. Med.-biol.Vestnik,* 2012, no.4, pp. 146–150.

3. Krylova S.G. *AktualnyeVoprosyPharmakologii,* 2004, pp. 77–79.

4. Kurkina A.V., Khusankova A.I. *Sbornik nauchnyh trudov RazrabotkaIssledovanieIMarketingNovoyPharmacevticheskoyProdukcii,* 2010, pp. 338–341.

5. Laksaeva E.A., Sychev I.A. *Ros.Med.-biol.Vestnik,* 2013, no.1, pp. 65–68.

6. Sergienko A.V. *AllergologiyaIImmunologiya – Allergology and immunology*, 2011, vol. 12, no. 1, pp. 43–44.

7. Khotimchenko Yu.S., Kropotov A.V., Khotimchenko M. Yu. *EfferentnayaTerapiya- Effernt therapy*, 2001, vol. 7, no. 4, pp. 22–36.

8. Chekulaeva G.Yu. *Sbornik materialov VIII MezhdunarodnogoSezda «Fitofarm»* (Proc. 8th Int. Symp. «Fitofarm»). Finland, Mikkeli, 2004, pp. 182–184.

9. Rezin G.T., Petronilho F.C., Araujo J.H., Goncalves C.L., *Basic* J.F. *and Clinical Pharmacology and Toxicology*, 2010, no. 108, pp. 214–219.

Рецензенты:

Филиппенко Н.Г., д.м.н., профессор, зав. каф. клинической фармакологии, ГБОУ ВПО КГМУ Минздрава России, г. Курск;

Ушкалова Е.А., д.м.н., профессор, кафедры общей и клинической фармакологии медицинского факультета, ФГБОУ ВПО «Российский университет дружбы народов», г. Москва.

Работа поступила в редакцию 23.07.2014.