



СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВЛИЯНИЙ КУРСОВЫХ ДОЗ ВАНКОМИЦИНА + ГЕНТАМИЦИНА И ВАНКОМИЦИНА + АМИКАЦИНА НА НЕЗРЕЛЫЙ СЛУХОВОЙ АНАЛИЗАТОР

Бурмистрова Д. С., Дьяконова И. Н., Ишанова Ю. С., Камкина О. В., Рахманова И. В.

ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова»
Минздрава России, 117997, Москва, Россия

COMPARATIVE ASSESSMENT OF THE EFFECT OF COURSE DOSES OF VANCOMYCIN + GENTAMYCIN AND VANCOMYCIN + AMIKACIN ON IMMATURE HEARING ANALYZER

Burmistrova D. S., D'yakonova I. N., Ishanova Yu. S., Kamkina O. V., Rakhmanova I. V.

Federal State Budgetary Institution Higher Vocational Education "Pirogov Russian National
Research Medical University" of the Ministry of Healthcare of Russia, Moscow, Russia

Цель работы состояла в сравнительном изучении слуховой функции неполовозрелых животных после последовательного введения терапевтических доз ванкомицина и гентамицина (1-я группа) и ванкомицина и амикацина (2-я группа). Общетоксический эффект был выявлен в первой группе животных. Более выраженное ототоксическое действие, по данным КСВП и ПИОАЭ, обнаружено во второй группе животных, что проявилось в более значительном повышении порогов 1-го пика КСВП. Сравнение центрального времени проведения не выявило достоверных различий. Введение ванкомицина и гентамицина привело к снижению вызванного ответа ПИОАЭ на частоте 4 кГц, ванкомицина и амикацина – на частоте 6 кГц.

Ключевые слова: кролики, амикацин, гентамицин, ванкомицин, слух.

Библиография: 11 источников.

The objective of the work is the comparative study of acoustic function of immature animals after subsequent injection of therapeutic doses of vancomycin and gentamycin (group 1) and vancomycin and amikacin (group 2). The general toxic effect was observed in the first group of animals. More expressed ototoxic effect, according to ABR and DPOAE, was observed in the second group of animals which manifested itself in a more significant rise of ABR 1st peak thresholds. The comparison of the central conduction time did not reveal any significant differences. The injection of vancomycin and gentamycin has resulted in the reduction of DPOAE evoked response at the frequencies of 4 kHz, and the injection of vancomycin and amikacin provided such reduction at the frequency of 6 kHz.

Key words: rabbits; amikacin; gentamycin; vancomycin; hearing.

Bibliography: 11 sources.

У детей с глубокой степенью недоношенности в 100% случаев диагностируется внутриутробная инфекция, проявляющаяся в 70% случаев пневмонией, в 15% – некротизирующим энтероколитом, 5% – сепсисом [1, 2]. Купирование этих серьезных патологических процессов требует назначения антибиотиков, обладающих широким спектром антимикробной активности. Эффективным в лечении указанных патологических состояний оказывается назначение не одного, а нескольких вводимых последовательно антибиотиков, причем каждый из них может обладать потенциально ототоксическим действием. Проведенный ранее ретроспективный анализ частоты использования ототоксичных антибиотиков выявил частоту назначения ванкомицина с последующим введе-

нием гентамицина в 20% случаев новорожденным детям со сроком гестации менее 28 недель; в 21% случаев – детям, рожденным со сроком 29–32 недели, в 12% случаев – детям со сроком гестации 33–38 недель [3]. При этом в клинике, как правило, сочетают последовательное введение ванкомицина с гентамицином или же введение ванкомицина с последующими инъекциями амикацина [2, 4]. Такое сочетание оправдано, поскольку ототоксичность гликопептида ванкомицина, по литературным данным, встречается редко. Считается, что данный побочный эффект развивается, как правило, при увеличении концентрации препарата в крови свыше 80 мг/мл [5]. Тем не менее существуют данные о возможности развития ототоксического проявления ван-

комицина у пациентов, которые одновременно или ранее получали антибиотики группы аминогликозидов [5], т. е. проявление отсроченного (накопительного) эффекта. Обширной группой, лечение которой происходит ототоксическими препаратами, являются недоношенные дети. Как известно, недоношенные дети рождаются с незрелым слуховым анализатором, созревание которого продолжается после рождения [6]. Исходя из этого была поставлена цель: экспериментально сравнить степень ототоксического влияния при последовательном введении терапевтических доз ванкомицина+гентамицина и ванкомицина+амикацина в период созревания слуховой функции.

Материалы и методы исследования. 1-я группа – 15 кроликов (30 ушей), с 12-го дня жизни парентерально получали в течение 7 дней ванкомицин 15 мг/кг/сут, затем в течение последующих 7 дней – гентамицин 5 мг/кг/сут,

2-я группа – 15 кроликов (30 ушей), начиная с 12-го дня жизни в течение 7 дней вводили ванкомицин 15 мг/кг/сут, затем в течение последующих 7 дней – амикацин 15 мг/кг/сут.

Исследования проводили в 26, 35 и 45, 60 и 90 дней жизни. Перед обследованием каждому животному в целях миорелаксации п/к вводился 2% раствор рометара в дозе 0,1 мл/кг, проведение эксперимента не подразумевало выполнения болезненных процедур, умерщвления животных.

Полученные данные сравнивали с полученными ранее результатами контрольной (интактной) группы животных [3, 7].

Слуховую функцию оценивали методами регистрации отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения (ПИОАЭ), регистрацией коротколатентных слуховых вызванных потенциалов (КСВП). Методика проведения и технические параметры проведения тестов представлены в работах ранее.

Все результаты подверглись статистической обработке с использованием методов вариационной статистики с применением программы

Statgraphics Centurion XV. Достоверными считались различия $p < 0,05$.

Результаты исследования. Для сравнительной оценки общего резорбтивного действия препаратов было проведено сопоставление прироста массы тела в двух группах за одни и те же сроки.

У животных 1-й группы, начиная с 26-го дня жизни масса тела достоверно оказалась ниже, чем у животных второй группы. Исключение составляет интервал между 35-м и 60-м днями жизни, где массы тел кроликов обеих групп практически не различались. Следовательно, последовательное введение ванкомицина и гентамицина оказывает более выраженный общетоксический эффект по сравнению с введением ванкомицина и амикацина.

Сравнительный анализ пороговых значений I пика КСВП (табл. 1) показал достоверно более высокие показатели для кроликов второй группы начиная с 45-го дня наблюдения. Полученные результаты выявили преобладание ототоксического действия для кроликов, получавших ванкомицин с последующим введением амикацина. Следует отметить, что ототоксический эффект в обеих группах при введении антибиотиков проявился уже к 26-му дню, о чем свидетельствовало значительное повышение порогов воспроизведения пиков КСВП по сравнению с нормой. Что касается различий в степени этих проявлений у двух групп животных, то они выявлялись не сразу, а только после 45-го дня жизни и сохранялись в течение всего срока наблюдения, т. е. до периода половозрелости животных. Так, в 90 дней жизни для кроликов 1-й группы пороговые значения составили $33,0 \pm 4,1$ дБ, для кроликов 2-й группы – $42,0 \pm 1,8$ дБ.

Построенные графики полиномиальной аппроксимации, отражающие характер зависимости латентного времени возникновения возбуждения в нейронах спирального ганглия от интенсивности звукового стимула, показало, как и ранее у интактных животных, наличие квадратичной зависимости в обеих группах вне зависимости от сроков обследования. Получение этих данных

Таблица 1

Пороговые значения I пика КСВП у кроликов различных групп

Сроки обследования	Контроль	1-я группа ванкомицин + гентамицин	2-я группа ванкомицин + амикацин
12 дней	42,0±4,1	40±2	42±2
26 дней	18,0±2,6	33±4	36±4
35 дней	17,1±2,2	36±3	35±4
45 дней	14,6±1,8	30±5	39±4*
60 дней	15,2±1,5	33±2	39±4*
90 дней	18,3±1,8	33±4	42±2*

* $p < 0,05$ между 1-й и 2-й группами.



указывает на отсутствие достоверных различий в процессе трансформации звукового стимула в импульсный ответ нейроцитов спирального ганглия при применении двух различных пар ототоксичных антибиотиков. Сопоставление полученных кривых с аналогичными данными интактных животных также свидетельствует об отсутствии существенных повреждений в этом процессе.

Расчет времени проведения по центральным слуховым путям после последовательного введения терапевтических доз антибиотиков не выявил достоверных различий по сравнению с контролем.

Таким образом, по данным КСВП можно сделать заключение, что ототоксический эффект, проявляющийся в виде повышения порогов появления первого пика КСВП, в большей степени выражен при введении ванкомицина и амикацина, чем при введении ванкомицина и гентамицина.

При сопоставлении полученных в данной работе пороговых значений первого пика КСВП у животных с незрелым слуховым анализатором с пороговыми значениями, зарегистрированными ранее в эксперименте после проведения одного курса ототоксичного антибиотика [3, 7, 8], можно констатировать, что все терапевтические дозы изучаемых препаратов (нетромицин, амикацин, гентамицин, ванкомицин), вызывают повышение порогов появления 1-го пика КСВП, которое сохраняется к периоду половозрелости. Степень ототоксичности антибактериальных препаратов, изученных нами ранее по данным КСВП, зарегистрированных на 3-м месяце жизни, располагается следующим образом (в порядке снижения): гентамицин (55 ± 4 дБ), ванкомицин+амикацин (42 ± 2 дБ) [9], амикацин (40 ± 3 дБ), ванкомицин+гентамицин (33 ± 4 дБ) [10], ванкомицин (32 ± 5 дБ) [8], нетромицин (28 ± 2 дБ) [3]. Последовательное введение двух антибиотиков, как видно из настоящего исследования, изменяет степень ототоксичности, наблюдаемой при введении одного антибиотика. Кроме того, как видно, при введении двух препаратов не происходит суммационного ототоксического эффекта, а наоборот, изолированное введение гентамицина оказалось наиболее токсичным.

Во всех случаях при записи ПИОАЭ было зарегистрировано прохождение теста, что в целом свидетельствует о достаточной функциональной активности НВК, несмотря на последовательно проведенные терапевтические курсы двух ототоксичных антибиотиков. Расчет мощности вызванного ответа показал обратимое ее снижение у животных, получавших ванкомицин + гентамицин. В табл. 2 представлены результаты мощности ответа, где видно, что у кроликов 1-й группы регистрируется достоверное понижение мощности в 90 дней жизни по сравнению со 2-й группой и группой контроля. К моменту половой зрелости

Таблица 2

Мощность ответа ПИОАЭ у кроликов на всех этапах обследования

Дни обследования	Контроль	1-я группа	2-я группа
26 дней	21 ± 1	22 ± 1	19 ± 1
35 дней	23 ± 1	21 ± 1	20 ± 1
45 дней	22 ± 1	$20,5 \pm 0,5$	21 ± 1
60 дней	22 ± 2	$18,9 \pm 0,5^*$	21 ± 1
90 дней	21 ± 1	20 ± 1	20 ± 1

* $p < 0,05$.

введение препаратов не отразилось на мощности ответа улитки.

Для выявления возможного локального повреждения НВК, определяющих частотно-специфические характеристики отдельных участков базилярной мембраны улитки, в каждый срок обследования были обработаны значения амплитуд ответов, полученные на каждой из тестируемых частот. Амплитуды ответов ПИОАЭ на тестируемых частотах изменялись по-разному: во 2-й группе после окончания введения препаратов по сравнению с кроликами 1-й группы в 26 дней регистрируется понижение амплитуды ответа на частотах 2, 4, 6 кГц и в 35 дней – на частоте 1 кГц. У кроликов 1-й группы активность НВК снижена по сравнению со 2-й группой в 60 дней на частоте 2 и 4 кГц и в 90 дней – на частоте 4 кГц.

В экспериментальных исследованиях, проведенных ранее, было показано, что отдельное введение терапевтических доз гентамицина в период созревания слухового анализатора вызвало обратимые изменения в деятельности НВК на частотах 2, 4, 6 кГц [11]. Введение же амикацина или нетромицина неполовозрелым животным сопровождалось к 3 мес. жизни снижением амплитуды ПИОАЭ для частот 2 и 4 кГц. Введение одного ванкомицина вызвало снижение амплитуды вызванного акустического ответа только на частоте 4 кГц в 3 мес. жизни [8]. Таким образом, из приведенных данных видно, что функциональное нарушение НВК происходит избирательно.

Другим показателем, свидетельствующим о локальных нарушениях функционирования НВК и отражающихся на слуховой функции в целом, является изменение соотношения значений амплитудных ответов на отдельных частотах, регистрируемых на ДР-грамме. У интактных животных это соотношение довольно постоянно и практически не меняется в процессе онтогенеза.

В табл. 3 приведены значения соотношений амплитуд на регистрируемых частотах (1 : 2 : 4 : 6) для двух опытных групп и интактных животных. Как видно из данной таблицы, доминантный (наибольший) пик регистрируется для кроликов 1-й группы, как и у интактных живот-

Таблица 3

Значения соотношения частот (1 : 2 : 4 : 6 кГц) у кроликов различных групп, зарегистрированные в 90 дней жизни ($M \pm m$)

Группа	Амплитуда 1 кГц Сумма амплитуд	Амплитуда 2 кГц Сумма амплитуд	Амплитуда 4 кГц Сумма амплитуд	Амплитуда 6 кГц Сумма амплитуд
Контроль	0,02 0,001	0,22 0,008	0,37 0,008	0,39 0,008
1-я	0,03 0,006	0,21 0,006	0,35 0,008*↓	0,40 0,012
2-я	0,04 0,02	0,24 0,009*↑	0,37 0,009	0,36 0,009*↓

* $p < 0,05$

ных, на частоте 6 кГц. Для кроликов 2-й группы доминантной частоты на выявлено, так как значения амплитуд в равной степени ($p = 0,961$) были зарегистрированы на 4 и 6 кГц.

Итак, активность НВК у кроликов 1-й группы снизилась после последовательного введения ванкомицина и гентамицина на частоте 4 кГц, у кроликов 2-й группы, получивших последовательно ванкомицин и амикацин, амплитуда ответа возросла на частоте 2 кГц и снизилась на частоте 6 кГц. Иными словами, гентамицин и амикацин оказывают разное влияние на активность НВК, затрагивая различные рецепторные зоны.

Полученные данные могут иметь практическое значение, поскольку неравномерное изменение

амплитуд ответов на разных частотах после раннего приема антибиотиков, когда слуховой анализатор еще не созрел, способно привести к нарушению восприятия речи, а именно ее разборчивости.

Таким образом, в ходе настоящего исследования были получены результаты изменения функционирования НВК (уменьшение амплитуды ответа на частотах, изменение характера ДР-граммы), ВВК и клеток спирального ганглия, а также не исключено изменение механизма передачи возбуждения в нейрональном (ленточном) синапсе при передаче возбуждения с рецептора на слуховой нерв, что проявилось повышением порогов регистрации I-го пика КСВП.

Выводы

Последовательное введение ванкомицина и гентамицина оказывает более выраженное общетоксическое действие на растущий организм, чем последовательное введение ванкомицина и амикацина.

Введение двух ототоксичных антибиотиков всегда сопровождается, по данным КСВП, повышением порогов звуковосприятия и локальными изменениями амплитуд вызванных ответов при проведении отоакустической эмиссии.

Слуховая функция, по данным КСВП, страдает в большей степени при введении ванкомицина и амикацина, чем при введении ванкомицина и гентамицина.

Мощность вызванного ответа, контролируемая по данным ПИОАЭ, в целом остается без изменений.

Выявлено неравномерное изменение активности НВК, соответствующее различным участкам базиллярной мембраны, после введения ототоксических антибиотиков.

Введение ванкомицина и гентамицина привело к снижению вызванного ответа ПИОАЭ на частоте 4 кГц, ванкомицина и амикацина – на частоте 6 кГц.

Последовательное введение двух ототоксических антибиотиков не приводит к суммационному ототоксическому эффекту.

ЛИТЕРАТУРА

- Garges H. P., Moody M. A., Cotton C. M., Smith P. B., Tiffany K. F., Lenfestey R. [et al.]. Neonatal meningitis: what is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters? // *Pediatrics*. 2006. Vol. 117, N 4. P. 1094–1100.
- Vella-Brincat J. W., Begg E. J., Robertshawe B. J., Lynn A. M., Borrie T. L., Darlow B. A. Are gentamicin and/or vancomycin associated with ototoxicity in the neonate? A retrospective audit // *Neonatology*. 2011. Vol. 100, N 2. P. 186–193.
- Дьяконова И. Н., Рахманова И. В., Тихомиров А. М., Ишанова Ю. С., Котов Р. В. Влияние нетилмицина на слуховой анализатор (экспериментальное исследование) // *Педиатрическая фармакология*. 2011. Т. 8. С. 70–75.
- Woynarowska M., Rutkowska M., Szamotulska K. Risk factors, frequency and severity of bronchopulmonary dysplasia (BPD) diagnosed according to the new disease definition in preterm neonates // *Med Wieku Rozwoj*. 2008. Vol. 12 (4 Pt. 1). P. 933–941.
- Белоусов Д. Ю. Клиническая фармакология. Кн. 3. М.: Практика, 2006. 345 с.



6. Гарбарук Е. С. Отоакустическая эмиссия в группе глубоконедоношенных младенцев // Рос. оториноларингология. 2006. № 1 (20). С. 48–51.
7. Дьяконова И. Н., Рахманова И. В., Ишанова Ю. С., Тихомиров А. М. Влияние амикацина на созревание слухового анализатора у кроликов // Бюл. экспер. биол. 2011. Т. 151, № 5. С. 536–539.
8. Дьяконова И. Н., Рахманова И. В., Бурмистрова Д. С., Ишанова Ю. С. Исследование влияния ванкомицина на слуховую функцию неполовозрелых животных // Вестн. РГМУ. 2013. № 4. С. 75–79.
9. Дьяконова И. Н., Камкина О. В., Рахманова И. В., Ишанова Ю. С., Бурмистрова Д. С. Влияние последовательного введения ванкомицина и амикацина на слуховую функцию неполовозрелых животных // Бюл. экспер. биол. 2016. Т. 162, № 10. С. 452–455.
10. Дьяконова И. Н., Камкина О. В., Ишанова Ю. С., Рахманова И. В., Бурмистрова Д. С. Слуховая функция у неполовозрелых животных при последовательном проведении двух курсов ототоксических антибиотиков // Бюл. экспер. биол. 2015. Т. 159, № 4. С. 400–405.
11. Дьяконова И. Н., Ишанова Ю. С., Рахманова И. В., Тихомиров А. М. Влияние гентамицина на слуховой анализатор неполовозрелых животных // Бюл. экспер. биол. 2014. Т. 158, № 7. С. 68–73.

REFERENCES

1. Garges H. P., Moody M.A., Cotton C.M., Smith P.B., Tiffany K.F., Lenfestey R. Et al. Neonatal meningitis: what is the correlation among cerebrospinal fluid cultures, blood cultures, and cerebrospinal fluid parameters? *Pediatrics*. 2006;117;4:1094-1100.
2. Vella-Brincat J. W., Begg E. J., Robertshawe B. J., Lynn A. M., Borrie T. L., Darlow B. A. Are gentamicin and/or vancomycin associated with ototoxicity in the neonate? A retrospective audit. *Neonatology*. 2011;100(2):186-193.
3. D'yakonova I. N., Rakhmanova I. V., Tikhomirov A. M., Ishanova Yu. S., Kotov R. V. Vliyanie netilmitsina na slukhovou analizator (eksperimental'noe issledovanie) [Effect of netilmicin on the auditory analyzer (experimental study)]. *Pediatricheskaya farmakologiya*. 2011;8:70-75 (in Russian).
4. Woynarowska M., Rutkowska M., Szamotulska K. Risk factors, frequency and severity of bronchopulmonary dysplasia (BPD) diagnosed according to the new disease definition in preterm neonates. *Med Wieku Rozwoj*. 2008;12 (4 Pt 1):933-941.
5. Belousov D. Yu. Klinicheskaya farmakologiya. Kniga tret'ya [Clinical pharmacology. Third book]. M.:Praktika, 2006. 345 (in Russian).
6. Garbaruk E. S. Otoakusticheskaya emissiya v gruppe glubokonedonoshennykh mladentsev [Otoacoustic emission in the group of deeply preterm infants]. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2006;1(20):48-51 (in Russian).
7. D'yakonova I. N., Rakhmanova I. V., Ishanova Yu. S., Tikhomirov A. M. Vliyanie amikatsina na sozrevanie slukhovogo analizatora u krolikov [Effects of amikacin on maturation of the auditory analyzer in rabbits]. *Byulleten' eksperimental'noi biologii*. 2011;151,5:536-539 (in Russian).
8. D'yakonova I. N., Rakhmanova I. V., Burmistrova D. S., Ishanova Yu. S. Issledovanie vliyaniya vankomitsina na slukhovuyu funktsiyu nepolovozrelykh zhivotnykh [Investigation of the influence of vancomycin on the auditory function of immature animals]. *Vestnik RGMU*;2013;4:75-79 (in Russian).
9. D'yakonova I. N., Kamkina O. V., Rakhmanova I. V., Ishanova Yu. S., Burmistrova D. S. Vliyanie posledovatel'nogo vvedeniya vankomitsina i amikatsina na slukhovuyu funktsiyu nepolovozrelykh zhivotnykh [The effect of subsequent injection of vancomycin and amikacin on auditory functions of neonate animals]. *Byulleten' eksperimental'noi biologii*. 2016;162;10:452-455.
10. D'yakonova I. N., Kamkina O. V., Ishanova Yu. S., Rakhmanova I. V., Burmistrova D. S. Slukhovaya funktsiya u nepolovozrelykh zhivotnykh pri posledovatel'nom provedenii dvukh kursov ototoksicheskikh antibiotikov [The auditory function in immature animals after two subsequent courses of ototoxic antibiotics]. *Byulleten' eksperimental'noi biologii*. 2015;159;4:400-405.
11. D'yakonova I. N., Ishanova Yu. S., Rakhmanova I. V., Tikhomirov A. M. Vliyanie gentamitsina na slukhovou analizator nepolovozrelykh zhivotnykh [The effect of gentamycin on the auditory analyzer of immature animals]. *Byulleten' eksperimental'noi biologii*. 2014;158;7:68-73.

Бурмистрова Дарья Сергеевна – аспирант, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова». Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1; тел. 8-926-534-27-48, e-mail: 5342748@mail.ru

Ишанова Юлия Сергеевна – старший научный сотрудник НИЛ клинической и экспериментальной детской оториноларингологии, ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова». Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1; тел. 8-916-185-01-56, e-mail: ishanova@hotmail.com

Камкина Ольга Васильевна – профессор кафедры физиологии МБФ ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова». Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1; тел. 8-495-434-35-21, e-mail: 5342748@mail.ru

Дьяконова Ирина Николаевна – доктор медицинских наук, профессор ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова», профессор физиологии МБФ, зав. учебной частью. Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1; тел. 8-495-434-35-21, e-mail: i-dyak@mail.ru

Рахманова Ирина Викторовна, профессор, зав. лабораторией НИЛ клинической детской оториноларингологии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова», профессор физиологии МБФ, зав. учебной частью. Россия, 117997, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: rakhmanova.iv@yandex.ru

Dar'ya Sergeevna Burmistrova – post-graduate student of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Pirogov Russian National Research Medical University. Russia, 117997, Moscow, 1, Otrovitiana str., tel.: 8-926-534-27-48, e-mail: 5342748@mail.ru

Yuliya Sergeevna Ishanova – senior research associate of Scientific Research Laboratory of Clinical and Experimental Children's Otorhinolaryngology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Pirogov Russian National Research Medical University. Russia, 117997, Moscow, 1, Otrovitiana str., tel.: 8-916-185-01-56, e-mail: ishanova@hotmail.com

Ol'ga Vasil'evna Kamkina – Professor of the Chair of Physiology of Medico-Biological Department of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Pirogov Russian National Research Medical University. Russia, 117997, Moscow, 1, Otrovitiana str., tel.: 8-495-434-35-21, e-mail: 5342748@mail.ru

Irina Nikolaevna D'yakonova – MD, Professor of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Pirogov Russian National Research Medical University. Russia, 117997, Moscow, 1, Otrovitiana str., tel.: 8-495-434-35-21, e-mail: i-dyak@mail.ru

Irina Viktorovna Rakhmanova – Professor, Head of Scientific Research Laboratory of Clinical and Experimental Children's Otorhinolaryngology, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Pirogov Russian National Research Medical University, Professor of Physiology of Medico-Biological Department, Director of Studies. Russia, 117997, Moscow, 1, Otrovitiana str., e-mail: rakhmanova.iv@yandex.ru