

Комплексный подход в лечении пациента с синегнойной инфекцией после санлирующей операции на среднем ухе

Е. Ю. Миронова¹, А. В. Лямин¹, И. О. Чернышенко¹, Е. В. Петровская¹,
Л. В. Филева¹, О. С. Нурдина¹

¹ Самарский государственный медицинский университет Минздрава России,
г. Самара, 443099, Россия
(Ректор – академик РАН, проф. Г. П. Котельников)

An integrated approach to the treatment of a patient with pseudomonal infection after sanitizing middle ear surgery

E. Yu. Mironova¹, A. V. Lyamin¹, I. O. Chernyshenko¹, E. V. Petrovskaya¹,
L. V. Fileva¹, O. S. Nurdina¹

¹ Samara State Medical University Ministry of Health of Russia,
443099, Samara, Russia

В клиническом наблюдении приведены результаты успешного лечения пациента по поводу хронического гнойного среднего отита, эпитимпанита (состояние после радикальной операции на правое ухо, 2009 г.), осложненного серозным лабиринтитом и фистулой лабиринта. Возбудителем хронического гнойного среднего отита у пациента была *P. aeruginosa*. Лечение пациента проводилось в несколько этапов, а также с учетом данных микробиологических исследований клинического материала из правого уха с определением чувствительности к антимикробным препаратам и при участии клинического фармаколога и врача-бактериолога. Продемонстрировано, что междисциплинарный подход к лечению, назначение системной антибактериальной терапии в комбинации 2–3 препаратов с учетом чувствительности, регулярный контроль микрофлоры уха обеспечили возможность полной элиминации синегнойной палочки и успех в лечении данного пациента.

Ключевые слова: хронический гнойный средний отит, синегнойная палочка.

Для цитирования: Миронова Е. Ю., Лямин А. В., Чернышенко И. О., Петровская Е. В., Филева Л. В., Нурдина О. С. Комплексный подход в лечении пациента с синегнойной инфекцией после санлирующей операции на среднем ухе. *Российская оториноларингология*. 2019;18(4):97–102. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-4-97-102>

The clinical observation presents the results of successful treatment of a patient with chronic suppurative otitis media, epitimpanitis (condition after radical right ear surgery (2009), complicated with serous labyrinthitis and labyrinth fistula. The causative agent of chronic purulent otitis media in the patient was *P.aeruginosa*. The treatment of the patient was carried out in several stages, taking into account the data of microbiological examination of clinical material from the right ear with the determination of sensitivity to antimicrobial drugs, as well as with the participation of a clinical pharmacologist and bacteriologist. It has been demonstrated that an interdisciplinary approach to the treatment, the indication of systemic antibiotic therapy in combination of 2-3 drugs, taking into account the sensitivity, regular monitoring of ear microflora provided complete elimination of *Pseudomonas aeruginosa* and successful treatment of this patient.

Keywords: chronic suppurative otitis media, *Pseudomonas aeruginosa*.

For citation: Mironova E. Yu., Lyamin A. V., Chernyshenko I. O., Petrovskaya E. V., Fileva L. V., Nurdina O. S. An integrated approach to the treatment of a patient with pseudomonal infection after sanitizing middle ear surgery. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2019;18(4):97–102. <https://doi.org/10.18692/1810-4800-2019-4-97-102>.

Хирургическое лечение хронического гнойного среднего отита является основным методом лечения этого заболевания, однако после проведенных операций не всегда удается добиться стойкой

ремиссии заболевания [1–6]. Сохранение инфекции в среднем ухе способствует не только сохранению гноетечения из него, но и может приводить к распространению инфекции во внутреннее ухо.

Это может привести к невриту слухового нерва и лабиринтиту. Причинами продолжающегося воспаления трепанационной полости после хирургического лечения хронического воспаления среднего уха могут быть нарушение функции слуховой трубы, антибиотико-резистентные возбудители, технические погрешности операции, неполное удаление холестеатомы [1, 7].

Наиболее часто возбудителями хронического гнойного среднего отита являются *Pseudomonas aeruginosa*, которая может выделяться в монокультуре в 31–98% случаев, вторым по значимости является *Staphylococcus aureus*, описанный в качестве этиологического фактора в 15–30% случаев [8–10].

Синегнойная палочка является грамотрицательной бактерией, ее отличительными особенностями считаются значительная гетерогенность свойств, очень ограниченная потребность в питательных веществах, что обеспечивает сохранение ее жизнеспособности при почти полном отсутствии источников питания. Она может сохраняться во многих дезинфицирующих растворах. Эта бактерия образует биопленки, что приводит к плохой проницаемости антибактериальных препаратов, снижению потребности в питательных веществах и кислороде, повышенной экспрессии генов устойчивости и к дистанционным взаимодействиям между микроорганизмами биопленки. Эти взаимодействия включают межклеточную передачу молекул и генетической информации, которая позволяет быстро реагировать на изменения условий окружающей среды (в том числе макроорганизма). Все эти свойства способствуют формированию антибиотикорезистентности и устойчивости к механизмам иммунной защиты организма-хозяина [11–14]. Вышеперечисленные особенности, с одной стороны, могут быть причиной диссоциации популяции *Pseudomonas aeruginosa* в результате которой в одном локусе могут быть выявлены штаммы с различными морфологическими свойствами колоний (морфотипы), дающие различную антибиотикорезистентность (антибиотиковары), выявление которых может значительно влиять на выбор схем антибактериальной терапии. С другой стороны, формирование биопленок может приводить к так называемой индуцированной антибиотикорезистентности, которая реализуется за счет сложной организации популяции микроорганизмов в биопленке, приводящей в конечном итоге к формированию устойчивости к антибактериальным препаратам в течение курса терапии. Особенно ярко популяционная гетерогенность реализуется при хронических инфекциях.

Приводим клинический случай лечения пациента с диагнозом правосторонний хронический гнойный средний отит, эпитимпанит с кариезом

и холестеатомой, обострение; правосторонний серозный лабиринтит; состояние после радикальной операции справа (2009) с неполной эпидермизацией; фистула правого лабиринта.

Пациент С., 42 лет, поступил в оториноларингологическое отделение Клиник Самарского государственного медицинского университета по экстренной помощи. Предъявлял жалобы на вращательное головокружение, сильную тошноту, выраженную шаткость походки, гнойные выделения из правого уха, снижение слуха на правое ухо. Из анамнеза известно, что пациент болен с 2009 года, когда впервые возникло гноеетечение и снижение слуха на правое ухо, по поводу чего в этом же году выполнена радикальная операция на правое ухо. После операции не наблюдался. Гноеетечение после операции продолжалось. В течение последних трех дней перед госпитализацией появилось головокружение вращательного характера, сопровождалось сильной тошнотой. Объективные данные при осмотре: состояние средней степени тяжести, пациент в сознании, артериальное давление 110 и 70 мм рт. ст., пульс 77 ударов в минуту. Спонтанный нистагм III степени, горизонтально-ротаторный влево. В позе Водака–Фишера руки отклоняются вправо. В позе Ромберга отклоняется вправо. Походка не устойчивая. Правое ухо – область сосцевидного отростка при пальпации и перкуссии безболезненная, в заушной области послеоперационный рубец без признаков воспаления. Наружный слуховой проход широкий, имеется слизисто-гнойное отделяемое в умеренном количестве. Барабанная полость Г-образно переходит в полость сосцевидного отростка, имеются остатки барабанной перепонки. В трепанационной полости в задних отделах слизистая оболочка гиперемирована, отечна, имеется слизисто-гнойное отделяемое (рис. 1). Имеется высокая шпора. Другие ЛОР-органы без признаков воспалительных изменений. Острота слуха AD/AS III 3 м/6 м, PP 6 м/ >6 м. В общем анализе крови лейкоцитоза нет – $6,0 \cdot 10^3/\text{л}$. На компьютерной томограмме из особенностей выявлены дефект костной стенки канала лицевого нерва и фистула лабиринта (рис. 2). В день поступления собран материал на микрофлору и чувствительность к антибиотикам из правого уха. В этот же день начато лечение по поводу лабиринтита (противоотечные и противовоспалительные препараты, средства, улучшающие микроциркуляцию) и обострения гнойного процесса в среднем ухе (промывание правого уха раствором фурацилина, турунды с диоксидином 0,05% в правый наружный слуховой проход). Мазок из правого уха на микрофлору и чувствительность к антибиотикам был получен на вторые сутки с момента поступления: *Pseudomonas aeruginosa* 10^6 . Выделенная культура характеризовалась чувствительностью

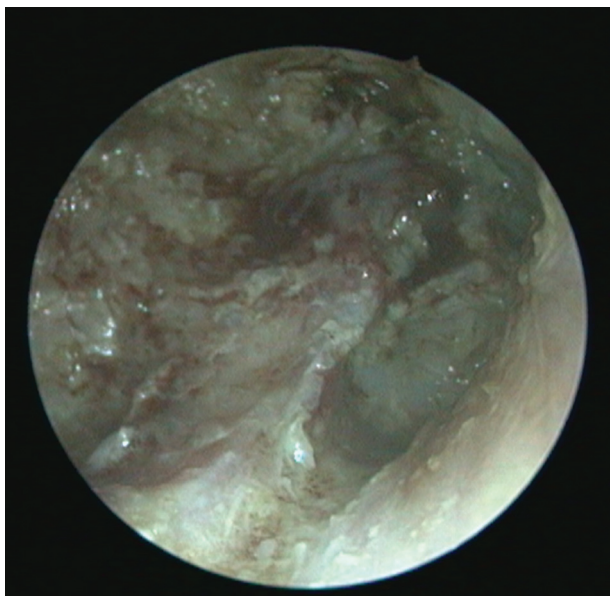


Рис. 1. Эндоскопическая картина правого среднего уха до лечения.

Fig. 1. Endoscopic image of the right middle ear before treatment.

к цефалоспорином с антисинегнойной активностью, карбапенемам, фторхинолонам, аминогликозидам. К этому моменту головокружение у пациента уменьшилось, а гнойное отделяемое из правого уха сохранялось. С учетом полученных данных бактериологического анализа отделяемого из правого уха к лечению добавлена системная антибиотикотерапия – цефепим 2,0 внутривенно капельно 2 раза в день и кларитромицин 500 мг по 1 таблетке 1 раз в день. Кларитромицин не обладает антисинегнойной активностью, однако, по данным литературы [11], добавление его в схему лечения способствует нарушению целостности биопленок. Местно пациенту выполнялось промывание наружного слухового прохода октенидином дигидрохлоридом + феноксизтанолом 1 раз в день, закапывали ушные капли с ципрофлоксацином 2 раза в день. Через 6 дней взят повторный мазок из правого уха на микрофлору и чувствительность к антибиотикам, результаты получены на вторые сутки (8-й день госпитализации) – *Pseudomonas aeruginosa* 10⁴, не чувствительная к

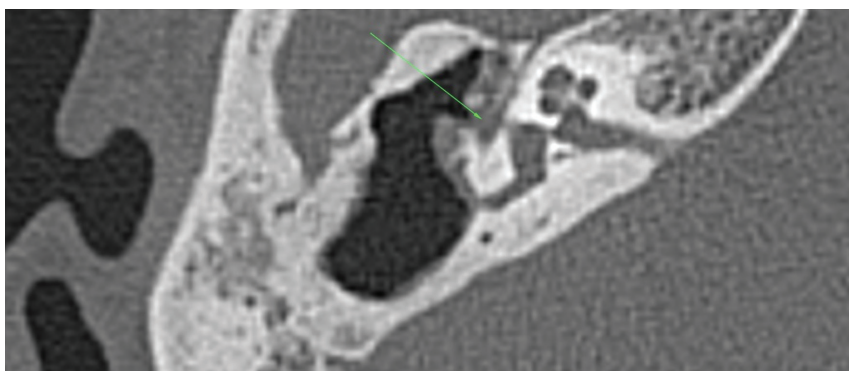


Рис. 2. Компьютерная томография правой височной кости, аксиальный срез. Стрелкой указан дефект костной стенки канала лицевого нерва.

Fig. 2. Computer-aided tomography of the right temporal bone, axial section. The arrow points to a defect of the bone wall of the facial nerve canal.

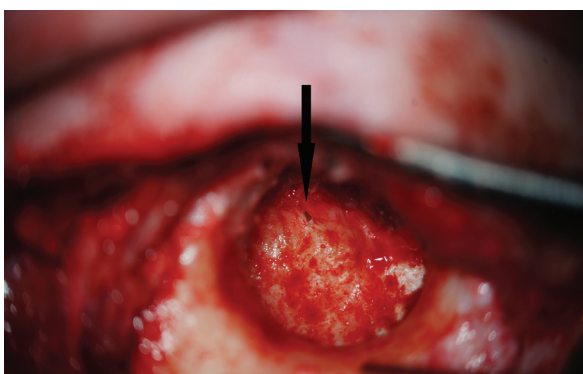


Рис. 3. Интраоперационная картина. Стрелкой показана фистула лабиринта.

Fig. 3. Intraoperative image. The arrow points to a labyrinth fistula.

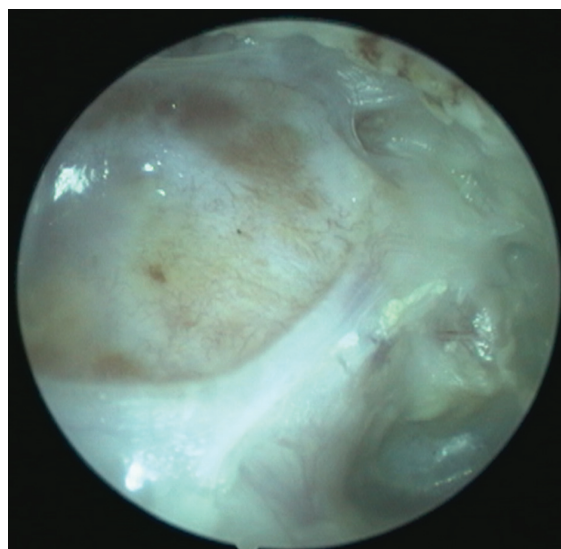


Рис. 4. Эндоскопическая картина правого среднего уха после лечения.

Fig. 4. Endoscopic image of the right middle ear after treatment.

антисинегнойным цефалоспорином, фторхинолоном, выявлена чувствительность к ингибитор-защищенным цефалоспорином, аминогликозидам и карбапенемам. По решению консилиума проведена смена антибактериальной терапии на амикацин 0,5 мг внутривенно капельно 2 раза в день, цефоперазон+сульбактам 4,0 внутривенно капельно 2 раза в день. Кларитромицин 500 мг в сутки пациент продолжал получать. На седьмые сутки после смены антибактериальной терапии (15-е сутки госпитализации) гноетечение из правого уха полностью прекратилось, слизистая оболочка барабанной и сосцевидной полостей стала бледной, неотечной. В мазке на микрофлору из правого уха роста микрофлоры не выявлено. Головокружение не беспокоило. Сохранялся положительный фистульный симптом справа. Пациент был выписан в удовлетворительном состоянии с рекомендацией через 3 месяца провести реоперацию на правое ухо в целях закрытия фистулы лабиринта и установки оссикулярного протеза.

Через 3 месяца пациент был госпитализирован на хирургическое лечение. Операция проводилась под общим обезболиванием. Ход операции: операция проводилась заушным доступом с мониторингом лицевого нерва. Гнойного отделяемого нет. Были обнаружены фистула лабиринта (рис. 3) и дефект костного канала лицевого нерва. Наконья отсутствуют, рукоятка молоточка и стремя сохранены. Круглое окно закрыто рубцами, после их удаления появился рефлекс Хилова. Была сглажена шпора. Фистула закрыта хрящом, взятым из ушной раковины. На головку стремени установлен частичный протез CliPTM Dresden, на основание протеза уложен хрящ. Края барабанной перепонки освежены. Под нее уложена височная фасция. Уложены полоски силикона 0,5×3 см, полость затампонирована. Рана послойно ушита, наложены швы на кожу. Резиновый дренаж. Наложена асептическая повязка. Ранний после-

перационный период протекал без осложнений. После выписки на 10-е сутки из стационара пациент пришел на осмотр через 2 недели. В правом ухе вновь появилось обильное отделяемое. Был взят посев на микрофлору и чувствительность к антибиотикам – *Pseudomonas aeruginosa* 10⁵, чувствительная к ингибитор-защищенным цефалоспорином, фторхинолоном, аминогликозидам, карбапенемам. С учетом того что пациент находился на амбулаторном лечении, были назначены левофлоксацин 500 мг по 1 таблетке 2 раза в день 14 дней, кларитромицин 500 мг по 1 таблетке 2 раза в день 14 дней, местно – капли с офлоксацином в течение 14 дней в правое ухо. На контрольном осмотре через 2 недели гноетечение прекратилось. Неотимпанальная мембрана состоятельная (рис. 4). Острота слуха: AD /AS ШПР 5 м/бм, PP > 6 м/ >6 м. В мазке на микрофлору и чувствительность к антибиотикам – *Staphylococcus epidermidis* 10³. При осмотре через 1 и 3 месяца роста микрофлоры не выявлено. Пациент отправлен под амбулаторное наблюдение ЛОР-врача поликлиники.

Данное клиническое наблюдение наглядно демонстрирует развитие рецидива после хирургического лечения, обусловленное персистенцией синегнойной инфекции, быстрое формирование антибиотикорезистентности и устойчивости синегнойной палочки, а также сложности, которые могут возникать при лечении хронической синегнойной инфекции у пациентов с хроническим гнойным средним отитом. Успешное лечение нашего пациента стало возможным благодаря междисциплинарному подходу к лечению, активному участию не только оториноларинголога, но и врача-бактериолога и клинического фармаколога, антибактериальной терапии с учетом фенотипа резистентности выделенных штаммов.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Оториноларингология: национальное руководство; под ред. В. Т. Пальчуна. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 960 с.
2. Тос М. Руководство по хирургии среднего уха: пер. с англ. А. В. Давыдова. Т. 2. Томск, 2005. 399 с.
3. Косяков С. Я. Избранные вопросы практической отохирургии. М.: МЦФЭР, 2012. 224 с.
4. Brackmann D., Shelton C., Arriaga M. Otolologic Surgery. Philadelphia: Saunders, 2010. 832 p.
5. Аникин И. А., Бокучава Т. А., Хамгушкеева Н. Н., Ильин С. Н., Мустивый И. Ф. Ревизионное хирургическое вмешательство у больных с хроническим гнойным средним отитом с холестеатомой, перенесших санлирующую операцию с тимпанопластикой. *Российская оториноларингология*. 2017;1:9–20. doi: 10.18692/1810-4800-2017-1-9-20
6. Джафек Б. У., Старк Э. К. Секреты оториноларингологии: пер. с англ. Б. В. Шеврыгина. СПб.: Невский диалект, 2001. 624 с.
7. Гуров А. В., Гусева А. Л. Микробиологические особенности хронического гнойного среднего отита и их влияние на течение заболевания. *Вестник оториноларингологии*. 2007;2:7–11.
8. Sattar A., Alamgir A., Hussain Z., Sarfraz S., Nasir J., E-Alam B. Bacterial spectrum and their sensitivity pattern in patients of chronic suppurative otitis media. *Jurn. Coll. Physicians. Surg. Pak*. 2012;22;2:128–129.

9. Шпотин В. П., Проскурин А. И., Еремина Н. В., Галимзянов Х. М. Сапрофитирующая микрофлора в период ремиссии эпитимпанита после санирующих операций. *Вестник оториноларингологии*. 2007;5 (приложение):132–133.
10. Аабд Н., Ситников В. П., Окулич В. К. Микробный спектр и чувствительность к антибиотикам штаммов, выделенных от больных, перенесших радикальную операцию на среднем ухе. *Иммунопатология, аллергология и инфектология*. 2000;1:116–120. <http://www.immunopathology.com/ru/article.php?carticle=745>
11. Лямин А. В., Боткин Е. А., Жестков А. В. Проблемы в медицине, связанные с бактериальными плёнками. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2012;14(4):268–275. <http://www.antibiotic.ru/ctmac/pdf/ctmac.2012.t14.n4.p268.pdf>
12. Харченко Л. А. Синегнойная палочка – современные реальности антибактериальной терапии. *Медицина неотложных состояний*. 2015;1(64):164–168. <http://www.mif-ua.com/archive/article/40240>
13. Гудкова Е. И., Красильников А. П. Распространение устойчивых к дезинфектантам вариантов среди *Pseudomonas spp.* *Гигиена и санитария*. 1993;8:62–65.
14. Мулюкин А. Л., Козлова А. Н., Сорокин В. В. Формы выживания *pseudomonas aeruginosa* при антибиотической обработке. *Микробиология*. 2015;84(6):645–659.

REFERENCES

1. *Otorinolaringologiya: nacionalnoe rukovodstvo*; pod red. V. T. Palchun [Otorhinolaryngology: national guidelines]. М.: GEHOTAR-Media, 2008. 960 (in Russ.).
2. Tos M. *Rukovodstvo po khirurgii srednego ukha*; tr. angl. A. V. Davydov. Т. 2. Tomsk, 2005. 399 p. (in Russ.).
3. Kosyakov S. Ya. *Izbrannye voprosy prakticheskoi otokhirurgii*. М.: MTSFER, 2012. 224 (in Russ.).
4. Brackmann D., Shelton C., Arriaga M. *Otologic Surgery*. Philadelphia: Saunders, 2010. 832.
5. Anikin I. A., Bokuchava T. A., Khamgushkeeva N. N., Il'in S. N., Mustivy I. F. Revision surgical intervention in patients with chronic suppurative otitis media with cholesteatoma after sanitation operations with tympanoplasty. *Rossiiskaya otorinolaringologiya*. 2017;1:9–20 (in Russ.). doi: 10.18692/1810-4800-2017-1-9-20
6. Dzhafek B. U. Stark E. K. *Sekretory otorinolaringologii*; tr. angl. B. V. Shevrygin. SPb: Nevskii dialekt, 2001. 624 p. (in Russ.).
7. Gurov A. V., Guseva A. L. Microbiological features of chronic purulent otitis media and their influence on the course of the disease. *Vestnik otorinolaringologii*. 2007;2:7–11 (in Russ.).
8. Sattar A., Alamgir A., Hussain Z., Sarfraz S., Nasir J., E-Alam B. Bacterial spectrum and their sensitivity pattern in patients of chronic suppurative otitis media. *Jurn. Coll. Physicians. Surg. Pak*. 2012;22(2):128–129.
9. Shpotin V. P., Proskurin A. I., Yeremina N. V., Galimzyanov Kh. M. Saprophytic microflora during epitympanitis remission after sanitizing operations. *Vestnik otorinolaringologii*. 2007;5 (prilozheniye):132–133 (in Russ.).
10. Aabd N., Sitnikov V. P., Okulich V. K. The microbial spectrum and sensitivity to antibiotics of strains, derived from patients after radical middle ear surgery. *Immunopatologiya, allergologiya i infektologiya*. 2000;1:116–120 (in Russ.). <http://www.immunopathology.com/ru/article.php?carticle=745>
11. Lyamin A. V., Botkin E. A., Zhestkov A. V. Medical Problems Associated with Bacterial Biofilms. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya*. 2012;14(4):268–275 (in Russ.). <http://www.antibiotic.ru/ctmac/pdf/ctmac.2012.t14.n4.p268.pdf>
12. Kharchenko L. A. Sinegnoynaya palochka – sovremennyye real'nosti antibakterial'noi terapii. *Meditsina neotlozhnykh sostoyanii*. 2015;64(1):164–168 (in Russ.). <http://www.mif-ua.com/archive/article/40240>
13. Gudkova E. I., Krasil'nikov A. P. Rasprostraneniye ustoichivykh k dezinfektantam variantov sredi *Pseudomonas spp.* *Gigiena i sanitariya*. 1993;8:62–65 (in Russ.).
14. Mulyukin A. L., Kozlova A. N., Sorokin V. V. *Pseudomonas aeruginosa* survival forms for antibiotic treatment. *Mikrobiologiya*. 2015;84(6):645–659 (in Russ.).

Информация об авторах

✉ **Миронова Елена Юрьевна** – кандидат медицинских наук, больничный ординатор отделения оториноларингологии, Самарский государственный медицинский университет Минздрава России (443079, Россия, г. Самара, пр. Карла Маркса, д. 165Б); тел.: +7-917-127-15-80, e-mail: vostok777elena@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8981-6150>

Лямин Артем Викторович – кандидат медицинских наук, доцент, заведующий бактериологическим отделом ЦКДЛ Клиник, Самарский государственный медицинский университет Минздрава России (443079, Россия, г. Самара, пр. Карла Маркса, д. 165Б); тел.: +7-927-696-88-29, e-mail: avlyamin@rambler.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5905-1895>

Чернышенко Инна Олеговна – кандидат медицинских наук, ассистент кафедры оториноларингологии имени академика И. Б. Солдатова, Самарский государственный медицинский университет Минздрава России (443099, Россия, г. Самара, Чапаевская ул., д. 89); тел.: +7-905-305-17-76, e-mail: inna_chernysh@inbox.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2781-2733>

Петровская Евгения Васильевна – кандидат медицинских наук, заведующая отделом клинической фармакологии Клиник, Самарский государственный медицинский университет Минздрава России (443079, Россия, г. Самара, пр. Карла Маркса, д. 165Б); тел.: +7-927-601-76-09, e-mail: kfo2018@mail.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0603-6341>

Филева Любовь Вадимовна – ассистент кафедры оториноларингологии имени академика И. Б. Солдатова, Самарский государственный медицинский университет Минздрава России (443099, Россия, г. Самара, Чапаевская ул., д. 89); тел.: +7-905-303-62-64, e-mail: s-amor@inbox.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6458-1914>

Нурдина Ольга Сергеевна – клинический ординатор кафедры оториноларингологии имени академика И. Б. Солдатова, Самарский государственный медицинский университет Минздрава России (443099, Россия, г. Самара, Чапаевская ул., д. 89); тел.: +7-927-002-67-62, e-mail: ol.xoroshewa2014@yandex.ru
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4504-0132>

Information about the authors

✉ **Elena Yu. Mironova** – MD Candidate, hospital resident physician of the Department of Otorhinology, Samara State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (Russia, 443079, Samara, 165B, Karla Marksa ave.); tel.: +79171271580, e-mail: vostok777elena@yandex.ru

ORCID 0000-0001-8981-6150

Artem V. Lyamin – MD Candidate, Associate Professor, Head of Bacteriological Department of the Central Clinical Hospital Klinik of Samara State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (Russia, 443079, Samara, 165B, Karla Marksa ave.); tel.: +79276968829, e-mail: avlyamin@rambler.ru

ORCID 0000-0002-5905-1895

Inna O. Chernyshenko – MD Candidate, teaching assistant of the Chair of Otorhinology named after Academician I. B. Soldatov, Samara State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (Russia, 443099, Samara, 89, Chapaevskaia str.); tel.: +79053051776, e-mail: inna_chernysh@inbox.ru

ORCID 0000-0002-2781-2733

Evgenia V. Petrovskaya – MD Candidate, Head of the Department of Clinical Pharmacology Klinik Samara State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (Russia, 443079, Samara, 165B, Karla Marksa ave.); tel.: +79276017609, e-mail: kfo2018@mail.ru

ORCID 0000-0002-0603-6341

Lyubov' V. Fileva – teaching assistant of the Chair of Otolaryngology named after Academician I. B. Soldatov, Samara State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (Russia, 443099, Samara, 89, Chapaevskaia str.); tel.: +79053036264, e-mail: s-amor@inbox.ru

ORCID 0000-0001-6458-1914

Olga S. Nurdina – resident medical practitioner of the Chair of Otolaryngology named after Academician I. B. Soldatov, Samara State Medical University of the Ministry of Healthcare of Russia (Russia, 443099, Samara, 89, Chapaevskaia str.); tel.: +79270026762, e-mail: ol.xoroshewa2014@yandex.ru

ORCID 0000-0002-4504-0132