УДК 616.322-002:616.995.122.21
https://doi.org/10.18692/1810-4800-2023-1-30-34

О микробном пейзаже небных миндалин у больных хроническим тонзиллитом, ассоциированным с хронической описторхозной инвазией

А. И. Извин[1], А. В. Рудзевич[1,2]

[1] *Тюменский государственный медиицинский университет, Тюмень, 625023, Россия*

[2] *Областная клиническая больница № 2, Тюмень, 625039, Россия*

Небные миндалины как в норме, так и при хроническом тонзиллите (ХТ) могут быть носителями разнообразной, в том числе и патогенной, флоры, которая становится вирулентной под влиянием различных неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды. Бактериологические исследования, проведенные больным ХТ, показывают большое разнообразие вегетирующей флоры в небных миндалинах, однако, по мнению многих исследователей, ведущим микробным агентом является В-гемолитический стрептококк группы А. Цель исследования. Изучить микробный пейзаж небных миндалин у пациентов с хроническим тонзиллитом, ассоциированным с хроническим описторхозом и без последнего. Пациенты и методы. Авторами изучен микробный пейзаж у 106 пациентов хроническим тонзиллитом в возрасте от 20 до 55 лет, которые были рандомизированы на 2 группы (основную 56 человек с ХТ, ассоциированным с хронической описторхозной инвазией, ХОИ) и контрольную (50 пациентов без наличия последней. Выводы. Установлено, что микробный пейзаж небных миндалин у больных ХТ тонзиллитом в ассоциации с ХОИ характеризуется значительным полиморфизмом с преобладающей ролью стафилококков и стрептококков, при этом лакунарная микрофлора имеет более вирулентный характер, тогда как микрофлора небных миндалин у пациентов без наличия ХОИ значимо не отличалась от таковой в контрольной группе, однако она была менее вирулентной.
Ключевые слова: хронический тонзиллит, микробный пейзаж небных миндалин, хронический описторхоз.

Для цитирования: Извин А. И., Рудзевич А. В. О микробном пейзаже небных миндалин у больных хроническим тонзиллитом, ассоциированным с хронической описторхозной инвазией. *Российская оториноларингология.* 2023;22(1):30–34. https://doi.org/10.18692/1810-4800-2023-1-30-34

On microbial landscape of palatine tonsils in patients with chronic tonsillitis associated with chronic opisthorchiasis invasion

A. I. Izvin[1], A. V. Rudzevich[1,2]

[1] *Tyumen State Medical University, Tyumen, 625023, Russia*

[2] *Regional Clinical Hospital No. 2, Tyumen, 625039, Russia*

The palatine tonsils, both in normal conditions and in chronic tonsillitis (CT), can be carriers of a diverse, including pathogenic, flora, which becomes virulent under the influence of various adverse factors of the external and internal environment. Bacteriological studies carried out by CT patients show a wide variety of vegetative flora in the palatine tonsils. However, according to many researchers, the leading microbial agent is group A B-hemolytic streptococcus. Objective. To study the microbial landscape of palatine tonsils in patients with chronic tonsillitis associated with chronic opisthorchiasis and without the latter. Patients and methods. The authors studied the microbial landscape in 106 patients with chronic tonsillitis aged 20 to 55 years who were randomized into 2 groups (the main 56 people with CT associated with chronic opisthorchiasis invasion (COI)) and the control group (50 patients without the presence of the latter). Conclusions. It was established that the microbial landscape of the palatine tonsils in patients with chronic tonsillitis in association with COI is characterized by significant polymorphism with the predominant role of staphylococci and streptococci, with the lacunar microflora being more virulent, while the microflora of the palatine tonsils in patients without COI did not significantly differ from the same as in the control group, but it was less virulent.
Keywords: chronic tonsillitis, microbial landscape of palatine tonsils, chronic opisthorchiasis.

For citation: Izvin A. I., Rudzevich A. V. On microbial landscape of palatine tonsils in patients with chronic tonsillitis associated with chronic opisthorchiasis invasion. *Russian Otorhinolaryngology*. 2023;22(1):30-34. https://doi.org/10.18692/1810-4800-2023-1-30-34

© Коллектив авторов, 2023

Актуальность

Хронический тонзиллит (ХТ) занимает лидирующее место в структуре патологии ЛОР-органов, заболеваемость которым не имеет отчетливой тенденции к снижению [1–4]. Наряду с этим ХТ часто является и взаимосвязанным заболеванием и эта связь ХТ разнообразна [5–8]. К настоящему времени в литературе описано свыше ста заболеваний, связанных с ХТ, которые взаимоотягощают течение заболевания, приводят к синдрому взаимного утяжеления, трудностям своевременного распознавания этих заболеваний и сложностям в верификации диагноза.

Однако, если зависимость поражений сердца, суставов, почек от очага инфекции в миндалинах можно считать непреложной истиной, то убедительных факторов, касающихся связи ХТ с хронической описторхозной инвазией (ХОИ), нет или они носят единичный характер [9]. Данное обстоятельство, очевидно, обусловлено тем, что Обь-Иртышский бассейн, являясь мировым центром циркуляции описторхисов – возбудителей описторхоза, который широко распространен среди жителей Тюменской области, особенно ее северных территорий [10], пока еще не попал в сферу исследователей и клиницистов федерального уровня. Тем не менее в настоящее время доказано, что ХОИ оказывает механическое, аллерготоксическое и нервно-рефлекторное действие, оказывает существенное влияние на формирование патологических состояний и способствует развитию различных воспалительных реакций в организме [11, 12].

Принимая во внимание, что ХТ, являясь полиэтиологическим заболеванием, развивается в результате нарушения нормального биоциноза на уровне слизистой оболочки ротоглотки в виде дисбиоза, проявляющегося изменением микрофлоры миндалин путем увеличения обсемененности микроорганизмами в патологическом количестве, и сменой нормальной микрофлоры на условно-патогенную и патогенную. Ранее проведенными бактериологическими исследованиями многих авторов у больных ХТ выявлено большое разнообразие вегетирующей флоры в небных миндалинах [13–20]. В этой связи представляют большой интерес вопросы изучения характера микрофлоры у больных ХТ, сопряженным с хронической описторхозной инвазией.

Цель исследования

Изучить микробный пейзаж небных миндалин у пациентов хроническим тонзиллитом, ассоциированным с хроническим описторхозом и без последнего.

Пациенты и методы исследования

Под наблюдением находилось 106 больных хроническим тонзиллитом в возрасте от 20 до 55 лет, среди которых мужчин было 56 (52,8%), женщин – 50 (47,2%). Все обследованные больные рандомизированы по клинической картине ХТ, тяжести течения, полу, возрасту и были распределены на 2 презентативные группы. В первую (основную) группу включено 56 больных хроническим тонзиллитом, ассоциированным с хронической описторхозной инвазией (ХОИ), во вторую (контрольную) – 50 больных без наличия у них этой инфекции. Форму ХТ дифференцировали в соответствии с рекомендациями VII Всесоюзного съезда врачей оториноларингологов (Солдатов И. Б., 1975), согласно которым выделяли компенсированную и декомпенсированную форму заболевания. Согласно данной классификации у 25 (23,6%) наших пациентов диагностирована декомпенсированная форма, у 81 (76,4%) – компенсированная форма ХТ. В основной группе наблюдаемых пациентов было 40 (71,4%) с компенсированной формой и 15 (60%) – с декомпенсированной формой заболевания. В контрольной группе наблюдений соответственно 21 (25,9%) и 10 (40%). ХТ является полиэтиологическим заболеванием и развивается в результате нарушения нормального биоциноза в виде дисбиоза, который проявляется изменением микрофлоры миндалин в виде увеличения обсемененности микроорганизмами в патологическом количестве и сменой нормальной флоры на условно-патогенную и патогенную.

Характер микробной флоры небных миндалин изучали по общепринятой унифицированной методике, утвержденной Приказом министра здравоохранения СССР № 535 от 22 апреля 1985 года «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, применяемых в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений». Посевы осуществляли на сахарный бульон и кровяной агар. Материал из ротоглотки забирали стерильным ватным тампоном, увлажненным стерильным физиологическим раствором, а также аспирацией стерильного физиологического раствора, который вводился посредством стерильной канюли тонзиллярного шприца для промывания лакун НМ непосредственно в полость тонзиллярных лакун. Сразу после взятия материала ватный тампон или физиологический раствор, полученный при аспирации из лакуны, погружали на транспортную среду для доставки материала в лабораторию. Время от забора материала до доставки в лабораторию составляло не более 40 мин, после чего производили предварительную инкубацию в термостате в течение 3 часов и рассеивали на плотные питательные среды с последующей инкубацией в течение 24–72 часов при температуре 37 °С. Далее выделяли собственно чистую культуру микроорганизмов на скошен-

ном агаре и проводили идентификацию выделенных микроорганизмов с помощью систем API. Выделенные микроорганизмы идентифицировали и определяли чувствительность их к антибиотикам методом диффузии в агаре с применением стандартных бумажных дисков. Проводили оценку количественного роста микроорганизмов (степень обсемененности). У выделенных штаммов бактерий изучали патогенные свойства.

Результаты и обсуждения

Видовой состав микрофлоры небных миндалин изучен у всех 106 наблюдаемых больных, было произведено 112 исследований. Кроме этого, проводили оценку количественного роста микроорганизмов (степень обсемененности). Результаты микробиологических исследований представлены в таблице.

Согласно результатам бактериологического исследования (таблица) из лакун небных миндалин были высеяны различные группы микроорганизмов как в составе монокультуры, так и в ассоциации их. В основной группе в 40 наблюдениях (71,4%) выделена монокультура, в 14 (25%) – ассоциациях 2 микроорганизмов. В 2 случаях (3,8%) роста микрофлоры не получено, что может быть связано с обсемененностью небных миндалин, требующей специальных условий для забора и культивирования. Чаще всего из лакун миндалин высевали грамположительную кокковую флору стафилококковой природы (60,7% всех положительных посевов). Из них половину случаев составляли посевы *Staphylococcus aureus*. Вторую половину почти в равных пропорциях составляли *Staphylococcus epidermidis* и *Staphylococcus hemoliticus* (9 и 10 наблюдений). 2-е место по распространенности занимали представители также грамположительной флоры рода *Streptococcus pyogenes* (27,2% всех посевов). Средняя обсемененность в кокковой монокультуре составила 10^5 КОЕ/тампон. На третьем месте выявлялся рост грибковой флоры в виде *Candida albicans* (7 наблюдений, 12,5%). Здесь степень обсемененности колебалась в больших пределах (от 10^1 до $10^8 \cdot$ КОЕ/тампон). Причем в большинстве случаев подобная флора входила в состав ассоциации со стафилококками. Средняя степень обсемененности по всем выявленным микробным культурам составила от 10^1 до 10^5 КОЕ/тампон микробных тел.

В контрольной группе рост различной микрофлоры выявлен в 47 (94%) наблюдениях. Как и в основной группе, в большинстве случаев (36, 72%) выявлялась монокультура патогенных микроорганизмов, реже (11, 22%) – микробные ассоциации. В 3 (6,0%) случаях роста значимой флоры не обнаружено. В этой группе также чаще всего высевали грамположительные кокки (30, 60,0%) от всех посевов), где наибольшее число наблюдений приходилось на *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis* (12 и 8 наблюдений), реже высевали *Staphylococcus hemoliticus* (в 10 наблюдениях). Средняя степень обсемененности кокковой флоры в контрольной группе составила $1 \cdot 10^5$ КОЕ/тампон. Второе место по обсемененности занимали микроорганизмы рода *Streptococcus pyogenes* (20,0% всех посевов). В 7 наблюдениях (14,0%) у этой группы пациентов выявили рост грибковой флоры (*Candida albicans*), обсемененность которой, как и у пациентов основной группы, колебалась в больших пределах (от 10^1 до 10^8 КОЕ/тампон).

В то же время следует отметить, что сравнительный анализ видового состава микробной флоры, высеваемой из лакун миндалин в основной и контрольной группах, не выявил их значимых различий ($x^2 = 3{,}74$; $p > 0{,}05$). Хотя у пациентов основной и контрольной групп чаще встречались ассоциации микроорганизмов в виде: *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes*

Таблица

Микробный пейзаж небных миндалин пациентов основной и контрольной групп

Table

Microbial landscape of palatine tonsils of patients main and control groups

Виды микроорганизма	Частота выявления микрофлоры			
	Основная группа (n = 56)		Контрольная группа (n = 50)	
	абс.	%	абс.	%
Staphylococcus aureus	15	26,8	12	24
Staphylococcus epidermidis	9	16,1	8	16
Staphylococcus haemoliticus	10	17,8	10	20,0
Streptococcus pyogens	13	23,2	10	20,0
Candida albicans	7	12,5	7	14,0
Роста не получено	2	3,6	3	6,0
Всего	56	100,0	50	100,0

(33,1%), *Streptococcus pyogenes* и *Staphylococcus epidermidis* (19,5%), *Staphylococcus aureus* и *Candida albicans* (7,2%).

Выводы

Хроническая описторхозная инвазия, являясь природно-очаговой инфекцией, оказывает отрицательное влияние на защитные силы организма, усиливает его сенсибилизацию, вызывает вторичный иммунодефицит и увеличивает обсемененность небных миндалин, что ведет к развитию патологического процесса в последних.

Микробный пейзаж небных миндалин у больных хроническим тонзиллитом в ассоциации с ХОИ характеризуется значительным полиморфизмом с преобладающей ролью стафилококков и стрептококков, при этом лакунарная микрофлора имеет более вирулентный характер, в то же время микрофлора небных миндалин у пациентов без наличия ХОИ значимо не отличалась от таковой в контрольной группе, однако она была менее вирулентной.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пальчун В. Т. Развитие проблемы хронического тонзиллита. *Вестник оториноларингологии.* 2006;4:7–8.
2. Завалий М. А., Кедровский Д. М., Орел А. Н., Крылова Т. А., Асанова Л. Д. Коморбидные состояния у пациентов с хроническим тонзиллитом. *Российская оториноларингология.* 2022;21(6):44–53. https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-6-44-53
3. Карпищенко С. А., Лавренова Г. В., Баранская С. В. Тонзиллит и тонзиллогенные заболевания. *Вестник оториноларингологии.* 2016;4:69–73. https://doi.org/10.17116/otorino201681469-71
4. Izvin A. I., Khatskelevich D. M. Prevalence of Chronic Tonsillitis and Peculiarities of its Clinical Current in Residents of the Tyumen Region. *Sch J. Oto.* 2020;3. https://doi.org/10.32474/SJO.2020.03.000170
5. Машкова Т. А., Сорокина М. С., Мальцев А. Б. Клинико-лабораторные и патоморфологические особенности воспаления червеобразного отростка у больных хроническим тонзиллитом. *Российская оториноларингология.* 2022;21(4):59–65. https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-4-59-65
6. Волчок Н. В., Дражина О. Г. Хронические тонзиллиты у беременных: микробный спектр и его чувствительность. *Медицинский журнал.* 2015;2:42–44. http://rep.bsmu.by/handle/BSMU/6131
7. Легкова Ю. В., Колесникова О. М., Карпищенко С. А. Тактика лечения хронического тонзиллита у пациентов с IgA-нефропатией. *Folia otorhinolaryngologiae et pathologiae respiratoriae.* 2022;2(28):4–10. https://doi.org/10.33848/foliorl23103825-2022-28-2-4-10
8. Барышевская Л. А., Владимирова Т. Ю., Зелева О. В., Колдова Е. В. Хроническое воспаление небных миндалин, ассоциированное с вирусом Эпштейна–Барр. *Наука и инновации в медицине.* 2018;1(9):6–10. https://doi.org/10.35693/2500-1388-2018-0-1-6-10
9. Извин А. И. Влияние описторхозной инфекции на заболеваемость ЛОР-органов. Международный симпозиум «Медицина и охрана здоровья»: тез. докл. Тюмень, 1995. С. 95.
10. Зуевский В. П., Солтис Т. В., Лаптина В. И. Ультраструктурные изменения гепатоцитов в хронической фазе описторхозной инвазии. Актуальные теоретические и практические аспекты восстановления и сохранения здоровья человека. Т. 5. Тюмень, 2002. С. 88–89.
11. Генис Д. Е. Медицинская паразитология. М.: Медицина, 1991. 239 с.
12. Фаттахов Р. Г. Экология паразитарных систем описторхоза Обь-Иртышского бассейна в условиях антропопрессии: автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Тюмень, 1996. 50 с.
13. Brook I. The role of anaerobic bacteria in tonsillitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2005;69:9-19. https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2004.08.007
14. Крюков А. И., Товмасян А. С., Драбкина И. В., Сухина М. А., Жуховицкий В. Г. Роль микрофлоры в этиологии хронического тонзиллита. *Вестник оториноларингологии.* 2010;3:4-6.
15. Анготоева И. Б., Магомедова М. М. Анализ микробиоты с поверхности небных миндалин у пациентов с ларингофарингеальным рефлюксом. *Российская оториноларингология.* 2022;21(2):8–15. https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-1-8-15
16. Енин И. П., Батурин В. А., Щетинин Е. В. Микрофлора небных миндалин при хроническом тонзиллите. *Вестник оториноларингологии.* 2013;4:21-22.
17. Гофман В. В., Дворянчиков В. В. Бактериологические и иммунологические показатели у больных хроническим тонзиллитом в современных условиях. *Российская оториноларингология.* 2014;19-23. https://elibrary.ru/item.asp?id=21338638&ysclid=le40eawu39761407964
18. Мальцева Г. С., Бурова Л. А. О роли β-гемолитических стрептококков в этиологии хронического тонзиллита. *Медицинский Совет.* 2014;(15):48-51. https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-15-48-51
19. Рыбак Н. А., Цыркунова В. М., Рыбак Р. Ф. Микробиоценоз небных миндалин при хроническом тонзиллите. *Здравоохранение*. 2014:12:2-7
20. Fiedler T., Köller T., Kreikemeyer B. Streptococcus pyogenes bio films formation, biology, and clinical relevance. *Frontiers in cellular and infection microbiology.* 2015;5:11-15.

REFERENCES

1. Palchun V. T. Development of the problem of chronic tonsillitis. *Vestnik otorhinolaryngologii*. 2006;4:7-8. (In Russ.)
2. Zavalii M. A., Kedrovskii D. M., Orel A. N., Krylova T. A., Asanova L. D. Comorbid conditions in patients with chronic tonsillitis. *Rossiiskaya otorinolaringologiya.* 2022;21(6):44-53. (In Russ.) https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-6-44-53
3. Karpishchenko S. A., Lavrenova G. V., Baranskaya S. V. Tonsillitis and tonsillogenic conditions. *Vestnik Oto-Rino-Laringologii.* 2016;81(4):69-71. (In Russ.) https://doi.org/10.17116/otorino201681469-71
4. Izvin A. I., Khatskelevich D. M. Prevalence of Chronic Tonsillitis and Peculiarities of its Clinical Current in Residents of the Tyumen Region. *Sch J. Oto.* 2020;3. https://doi.org/10.32474/SJO.2020.03.000170
5. Mashkova T. A., Sorokina M. S., Mal'tsev A. B. Clinical laboratory and pathological features of appendix inflammation in patients with chronic tonsillitis. *Rossiiskaya otorinolaringologiya.* 2022;21(2):59–65 (in Russ.)] https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-4-59-65
6. Volchok N. V., Drazina O. G. Chronic tonsillitis in pregnant women: microbial spectrum and its sensitivity. *Medical journal.* 2015;2: 42- 44. (In Russ). http://rep.bsmu.by/handle/BSMU/6131
7. Legkova Yu.V., Kolesnikova O.M., Karpishchenko S.A. Tactics of treatment of chronic tonsillitis in patients with IgA nephropathy. *Folia otorhinolaryngologiae et pathologiae respiratoriae.* 2022;2(28):4-10. (In Russ.)] https://doi.org/10.33848/foliorl23103825-2022-28-2-4-10
8. Baryshevskaya L. A., Vladimirova T. Yu., Zeleva O. V., Koldova E. V. Chronic inflammation of the palatine tonsils associated with the Epstein-Barr virus. *Science and Innovations in Medicine.* 2018;1(9):6-10. (In Russ). https://doi.org/10.35693/2500-1388-2018-0-1-6-10
9. Izvin A. I. Influence of opisthorchiasis infection on the incidence of ENT-organs International Symposium „Medicine and Health Care“: Abstracts of reports, Tyumen, 1995: 95. (In Russ).
10. Zuevsky V. P., Soltis T. V., Laptina V. I. Ultrastructural changes in hepatocytes in the chronic phase of opisthorchiasis invasion. Actual theoretical and practical aspects of restoration and preservation of human health, t. 5. Tyumen, 2002;88-89. (In Russ).
11. Genis D. E. Medical parasitology. Moscow: Medicine, 1991. 239 p. (In Russ).
12. Fattakhov R. G. Ecology of parasitic systems of opisthorchiasis in the Ob-Irtysh basin under anthropopressive conditions. Abstract thesis .... Doct. of Biological Sciences. Tyumen, 1996. 50 p. (In Russ).
13. Brook I. The role of anaerobic bacteria in tonsillitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2005;69:9-19. https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2004.08.007
14. Kryukov A. I., Tovmasyan A. S., Drabkina I. V., Sukhina M. A., Zhukhovitsky V. G. The role of microflora in the etiology of chronic tonsillitis. *Vestnik otorhinolaryngologii.* 2010:3:4-6. (In Russ).
15. Angotoeva I. B., Magomedova M. M. Analysis of the microbiota from the surface of the tonsils in patients with laryngopharyngeal reflux. *Rossiiskaya otorinolaringologiya.* 2022;21(1):8-15. https://doi.org/10.18692/1810-4800-2022-1-8-15. (In Russ).
16. Enin I. P., Baturin V. A., Shchetinin E. V. Microflora of palatine tonsils in chronic tonsillitis. *Vestnik otorhinolaryngologii*. 2013;4:21-22. (In Russ).
17. Goffman V. V., Dvoryanchikov V. V. Bacteriological and immunological parameters in patients with chronic tonsillitis in modern conditions. *Russian otorhinolaryngology.* 2014:19-23. (In Russ). https://elibrary.ru/item.asp?id=21338638&ysclid=le40eawu39761407964
18. Maltseva G. S., Burova L. A. The role of β-hemolytic streptococci in the etiology of chronic tonsillitis. *Meditsinskiy sovet = Medical Council.* 2014;(15):48-51. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/2079-701X-2014-15-48-51
19. Rybak N. A., Tsyrkunova V. M., Rybak R. F. Microbiocenosis of palatine tonsils in chronic tonsillitis. *Healthcare*. 2014;12:2-7. (In Russ).
20. Fiedler T., Köller T., Kreikemeyer B. Streptococcus pyogenes bio films formation, biology, and clinical relevance.*Frontiers in cellular and infection microbiology.* 2015;5:11-15.

Информация об авторах

Извин Александр Иванович – заслуженный врач России, доктор медицинских наук, профессор кафедры оториноларингологии, Тюменский государственный медиицинский университет (625023, Тюмень, Одесская ул., д. 54); e-mail: izvin.a41@mail.ru

Рудзевич Александр Викторович – заведующий ЛОР-отделением, Областная клиническая больница № 2 Тюмени (625039, Тюменская область, Тюмень, ул. Мельникайте, д. 75); ассистент кафедры оториноларингологии, Тюменский государственный медицинский университет (625023, Тюмень, Одесская ул., д. 54); e-mail: rudzevich.1@yandex.ru

Information about authors

Aleksandr I. Izvin – Honored Doctor of Russia, MD, Professor of the Department of Otorhinolaryngology, Tyumen State Medical University (54, Odesskaya str., Tyumen, 625023); e-mail: izvin.a41@mail.ru

ORCID: https://orcid.org/0000-0001-73504865

Aleksandr V. Rudzevich – Head of the ENT Department, Regional Clinical Hospital No. 2 (75, str. Melnikaite, Tyumen region, Tyumen, 625039); Assistant of the Department of Otorhinolaryngology, Tyumen State Medical University of the Ministry of Health of Russia (54, Odesskaya str., Tyumen, 625023); e-mail: rudzevich.1@yandex.ru

ORCID: https://orcid.org/0000-0003-4334-0198

Статья поступила 13.12.2022
Принята в печать 25.01.2023