

Оригинальные исследования / Original research



© ПЕТРОВА А. И., ГАЙМОЛЕНКО И. Н., ТЕРЕШКОВ П. П.

УДК 616.233-007.271

DOI: 10.20333/2500136-2019-6-32-36

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ОБСТРУКТИВНОГО БРОНХИТА У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

А. И. Петрова, И. Н. Гаймоленко, П. П. Терешков

Читинская государственная медицинская академия, Чита 672000, Российская Федерация

Цель исследования. Изучение клинических данных и сывороточных концентраций MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES, CCL11, IL-8 у детей с острым обструктивным бронхитом.

Материалы и методы. Обследованы 53 ребенка в возрасте от 1 года до 5 лет с острым обструктивным бронхитом, в том числе 25 детей - с эпизодической вирусиндуцированной обструкцией, 28 - с мультитриггерной обструкцией. Контрольная группа была сформирована из 13 практически здоровых детей, сопоставимых с больными по возрасту и полу. Исследовали содержание хемокинов (MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES, CCL11, IL-8) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа.

Результаты. При оценке концентрации цитокинов в сыворотке периферической крови у больных с острым обструктивным бронхитом в целом (n = 53 человека) отмечался статистически значимо высокий уровень MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES, IL-8 в сравнении с группой контроля. Установлено, что концентрация MIP-1 α в группе детей с мультитриггерной обструкцией в два раза выше, чем у детей с эпизодической вирусиндуцированной обструкцией бронхов.

Заключение. У детей с острым обструктивным бронхитом отмечается статистически значимое повышение экспрессии хемокинов, инициирующих как Th2-, так и Th1-иммунный ответ. Высокий уровень MIP-1 α можно рассматривать, как дополнительный критерий мультитриггерного варианта бронхиальной обструкции у детей раннего возраста.

Ключевые слова: острый обструктивный бронхит, рецидивирующий синдром бронхиальной обструкции, дети раннего возраста, воспаление, хемокины, рецепторы хемокинов.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Для цитирования: Петрова АИ, Гаймоленко ИН, Терешков ПП. Клинико-иммунологические маркеры течения острого обструктивного бронхита у детей дошкольного возраста. *Сибирское медицинское обозрение*. 2019;(6):32-36. DOI: 10.20333/2500136-2019-6-32-36

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL MARKERS OF ACUTE OBSTRUCTIVE BRONCHITIS IN PRESCHOOL CHILDREN

A. I. Petrova, I. N. Gaymolenko, P. P. Tereshkov

Chita State Medical Academy, Chita 672000, Russian Federation

The aim of the research is the study of clinical data and serum concentrations of MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES, CCL11, IL-8 in children with acute obstructive bronchitis.

Material and methods. We examined 53 children aged from 1 to 5 with acute obstructive bronchitis, including 25 children with episodic virus-induced obstruction, 28 children with multi-trigger obstruction. The check group consisted of 13 practically healthy children compared with patients on the point of age and gender. The chemokines (MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES, CCL11, IL-8) in blood serum were studied by enzyme-linked immunosorbent assay.

Results. While assessing the concentration of cytokines in peripheral blood serum in patients with acute obstructive bronchitis in general (n = 53 people), statistically higher level of MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES, IL-8 was observed in comparison with the check group. It was found that MIP-1 α concentration in group of children with multi-trigger obstruction is twice higher than in group of children with episodic virus-induced bronchi obstruction.

Conclusion. In children with acute obstructive bronchitis, there is statistically significant increase in chemokines expression, initiating both Th2 and Th1 immune responses. A high level of MIP-1 α can be considered an extra criterion for multi-trigger type of bronchial obstruction in infants.

Key words: acute obstructive bronchitis, recurrent bronchial obstruction syndrome, infants, inflammation, chemokines, chemokine receptors.

Conflict of interest. The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

Citation: Petrova AI, Gaymolenko IN, Tereshkov PP. Clinical and immunological markers of acute obstructive bronchitis in preschool children. *Siberian Medical Review*. 2019;(6):32-36. DOI: 10.20333/2500136-2019-6-32-36

Введение

Заболевания органов дыхания остаются актуальной проблемой педиатрии, в связи с их ведущей ролью в структуре общей детской заболеваемости. Одной из нозологических форм поражения респираторного

тракта у детей дошкольного возраста являются острые бронхиты. По данным ряда авторов, частота бронхитов среди детей данной возрастной группы составляет от 70 до 220 случаев на 1000 детей [1, 2, 3]. Частота развития синдрома бронхиальной обструкции на фоне

респираторных заболеваний в раннем детском возрасте варьирует от 5 до 40 % [4]. Более чем у половины детей эпизоды заболевания рецидивируют.

В настоящее время уделяется большое внимание классификации и прогнозу рецидивирующей обструкции бронхов у детей дошкольного возраста. Согласно последней редакции Global Strategy for Asthma Management and prevention Reviset 2014г., рекомендовано разделение пациентов с рецидивирующей обструкцией бронхов на две группы: эпизодическая вирусиндуцированная обструкция бронхов и мульти-триггерная обструкция [5]. Следует отметить, что данные варианты рецидивирующей обструкции бронхов не являются окончательным диагнозом, и со временем ребенок с эпизодической вирусиндуцированной обструкцией может перейти в группу мультитриггерной обструкции и наоборот [1]. В исследовании A. Schultz et al. показано, что из 109 детей с рецидивирующей обструкцией, которые наблюдались в течение года, только у 46 % осталась исходно определенная группа; 32 % перешли из группы эпизодической в группу мультитриггерной обструкции, а 31 % детей с мультитриггерной обструкцией через год наблюдения были отнесены к эпизодической вирусиндуцированной обструкцией [6].

По данным литературы, для большинства пациентов дошкольного возраста основным этиологическим фактором возникновения бронхообструктивного синдрома являются вирусные инфекции, реже - вирусно-бактериальные ассоциации. Основными возбудителями в развитии данного синдрома считаются: риновирусы С- и D-серотипов, аденовирус, человеческий метапневмовирус, коронавирусы (HCoV-NL63, HCoV-229E, HCoV-OC43), бокавирус, вирус парагриппа, респираторно-сенцитиальный вирус и др. [1, 7].

Известно, что клиническая картина и особенности течения инфекционных заболеваний зависят от уровней продукции провоспалительных медиаторов, цитокинов и хемокинов. Хемокины – это группа биологически активных пептидов, которые объединены в отдельный подкласс цитокинов. Все хемокины подразделяются на четыре группы: 1) CXС (альфа-хемокины); 2) СС (бета-хемокины); 3) С (гамма-хемокины); 4) CX3С (дельта-хемокины). Ветвь С-С включает полипептиды, объединенные названием «RANTES/SIS». К ним относятся RANTES (regulated on activation, normal T expressed and secreted), MCP-1-5 (макрофагальный хемотаксический протеин), MIP-1 α , -1 β , -3 α , -3 β (макрофагальный белок воспаления), а также Eotaxin-1-3 [8]. Наиболее хорошо изученными среди них являются хемокины группы эотаксинов, в частности эотаксин-1/CCL11 - медиатор аллергического воспаления. Хемокинами, характеризующие и аллергическое и клеточно-опосредованное воспаление, являются CCL3/MIP-1 α и CCL5/RANTES. К хемокинам, характеризующим клеточно-опосредованное воспаление, относятся CCL4/MIP-1 β и CXCL8/IL-8 [8, 9].

В последние годы внимание уделяется изучению прогностической роли хемокинов в развитии аллергопатологии [10, 11]. В проспективном когортном клиническом исследовании Н.Д. Савенковой с соавт. при изучении иммунного ответа 101 ребенка дошкольного возраста с рецидивирующим синдромом бронхиальной обструкции (СБО), показано, что у детей с персистирующим СБО обнаружены высокие сывороточные концентрации цитокина (IL-4) и альфа-хемокина (IL-8) в сравнении с группой детей с транзиторным СБО [12]. В работе Л.Р. Пахновой с соавт. при изучении значения фракталкина (CX3CL1) у детей с атопическим дерматитом, выявлено повышенное содержание данного хемокина, уровень которого коррелирует с тяжестью атопического дерматита [13].

В настоящее время продолжает обсуждаться диагностическая значимость оценки уровня хемокинов у детей с респираторными заболеваниями в сопоставлении с клинической картиной [14]. Исследования, посвященные определению прогностической роли хемокинов, в развитии рецидивирующего СБО у детей, единичны, что определяет актуальность дальнейшего изучения иммунопатогенеза СБО у детей раннего возраста для выявления маркеров течения заболевания.

В связи с этим, целью данного исследования было изучение клинических данных и сывороточных концентраций MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES, CCL11, IL-8 у детей с острым обструктивным бронхитом.

Материал и методы

Работа проводилась на базе ГУЗ Краевой детской клинической больницы г. Читы с сентября 2017 по март 2018 гг. Под наблюдением находилось 53 ребенка, получавших стационарное лечение в отделении пульмонологии, в возрасте от 1 года до 5 лет. Диагноз острого обструктивного бронхита установлен в соответствии с критериями общепринятой Классификации клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей (2009). На основании анамнестических данных были сформированы группы сравнения: 25 детей (47,2 %) – с эпизодической вирусиндуцированной обструкцией – 1 группа, 10 (40 %) - мальчиков, 15 (60 %) – девочек, средний возраст 2,8 \pm 1,3 лет; 28 (52,8 %) – с мультитриггерной обструкцией – 2 группа, 14 (50 %) - мальчиков, 14 (50 %) – девочек, средний возраст 2,7 \pm 1,5 лет. Критерии включения детей во вторую группу: количество эпизодов обструкции более трех в год и (или) между эпизодами респираторной инфекции имеются клинические признаки неспецифической гиперреактивности бронхов. Критерии исключения - нежелание пациента и (или) его родителей принимать участие в исследовании; дети, имеющие сопутствующие хронические заболевания других органов и систем. На условиях добровольного информированного согласия родителей осуществлялся забор крови из локтевой вены в остром периоде заболевания (1 - 2 день госпитализации). Уровень хемокинов определяли в сыворотке крови

методом иммуноферментного анализа набором серии Multiplex (BioLegend, США). Группу контроля составили 13 практически здоровых детей, сопоставимых по возрасту и полу (средний возраст – 3,4±0,9 лет).

Статистическая обработка данных проведена с использованием программы Statistica 6.0. Данные представлены в виде медианы и 25 - 75 перцентилей. Для оценки различий между двумя группами в количественных признаках применялся непараметрический U-критерий Манна – Уитни. Оценка межгрупповых различий по качественным признакам проводилась с использованием критерия χ^2 . Достоверными считались различия при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

В предыдущем исследовании мы изучили значимость факторов риска острого обструктивного бронхита и обнаружили, что статистически значимыми триггерами развития мультитриггерной бронхиальной обструкции у детей дошкольного возраста являются отягощенный семейный анамнез по аллергическим заболеваниям, наличие сопутствующей аллергопатологии у пациентов [15].

При оценке анамнеза заболевания выявлено, что у детей с ООБ (n=53) манифестация заболевания в большинстве случаев начиналась с катаральных явлений в носоглотке – у 31 (58,5 %). У большинства детей (66 %) отмечалось повышение температуры тела, чаще до субфебрильных цифр. Длительность лихорадочного периода в среднем составила 4,1±0,15 дня. На 3 – 5-е сутки от начала заболевания госпитализированы 11 (20,8 %) детей, основная часть - 42 (79,2 %) госпитализированы после 5-го дня.

Клиническая картина у детей двух групп, в большинстве случаев 47 (88,7 %), характеризовалась среднетяжелым течением заболевания, у 6 (11,3 %) детей отмечалось тяжелое течение. У детей наблюдалось разной степени выраженности экспираторная одышка, аускультативно большое количество сухих свистящих хрипов на фоне удлинённого выдоха, нередко влажных средне-пузырчатых хрипов. На обзорной рентгенограмме органов грудной клетки определялось обогащение сосудистого рисунка, повышение прозрачности легочных полей.

Анализ результатов гемограмм показал, что в 22 (41,5 %) случаях у детей с острым обструктивным бронхитом (n=53) имелись изменения воспалительного характера (средний уровень лейкоцитов составил 13,4±2,5x10⁹/л), у большинства из них - 16 (72,7 %) отмечался лейкоцитоз, со сдвигом формулы влево, у 6 (27,3 %) – вправо, ускорение СОЭ - у 7 (31,8 %) (20,4±3,2 мм/час). Следует отметить, что в группе детей с мультитриггерной бронхиальной обструкцией достоверно чаще регистрировалась эозинофилия - у 10 (35,7 %), в группе с эпизодической обструкцией данные изменения выявлены только у двух детей ($\chi^2=5,8$; $p=0,02$).

Сравнительная характеристика сывороточной концентрации исследуемых хемокинов в остром периоде у детей с ООБ представлена в таблице.

В ходе настоящего исследования показано, что концентрации MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES, IL-8 в сыворотке крови у детей с острым обструктивным бронхитом в целом (n=53) статистически значимо выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$; критерий Манна - Уитни). Уровень MIP-1 α увеличен в 35 раз ($p < 0,0001$), MIP-1 β

Таблица

Концентрация хемокинов в сыворотке крови у детей с острым обструктивным бронхитом, Me (Q0,25-Q0,75)

Table

Serum chemokines concentration in children with acute obstructive bronchitis, Me (Q0.25-Q0.75)

Показатель	1 группа, n=25	2 группа, n=28	Контроль, n=13	Уровень значимости, p
CCL3/MIP-1 α (пг/мл)	111,4 (59,5; 225,2)	199,1 (131,7; 524,5)	4,6 (3,8; 10,4)	p1 < 0,001 p2 < 0,001 p3 = 0,01
CCL4/MIP-1 β (пг/мл)	32,2 (16,3; 49,8)	38,7 (28,6; 60,5)	4,9 (2,7; 8,3)	p1 < 0,001 p2 < 0,001 p3 = 0,1
CCL5/RANTES (пг/мл)	4008,1 (3616,8; 4440,9)	4374,2 (3942,5; 4487,2)	3208,6 (1219,1; 3494,7)	p1 = < 0,001 p2 = < 0,001 p3 = 0,1
CCL11/эотаксин (пг/мл)	45,1 (31,5; 65,8)	34,9 (14,9; 64,5)	46,9 (26,5; 52,2)	p1 = 0,5 p2 = 0,7 p3 = 0,1
CXCL8/IL-8 (пг/мл)	1656,1 (646,5; 2743,6)	975,8 (487,8; 2875,1)	64,5 (23,9; 200,5)	p1 < 0,001 p2 < 0,001 p3 = 0,3

Примечание: p1 – значимость различий между первой группой детей и контрольной группой; p2 – значимость различий между второй группой и контролем; p3 - значимость различий между детьми первой и второй групп.

Note: p1 - the significance of differences between the first and the control group; p2 - significance of differences between the second and the control; p3 - significance of differences between the first and second group of children.

- в 7 раз ($p < 0,0001$), RANTES - в 1,3 раза ($p < 0,0001$), IL-8 - в 19 раз ($p < 0,0001$). Известно, что хемоаттрактантом для эозинофилов является эотаксин/CCL11, действующий через рецептор CCR3, находящийся на мембранах этих клеток. В результате проведенного исследования установлено, что показатель CCL11 в обеих группах был близок к контрольному ($p > 0,05$). При парном сравнении между первой и второй группами выявлено статистически значимое различие по показателю MIP-1 α ($p = 0,01$). MIP-1 α и MIP-1 β участвуют в привлечении мононуклеаров в очаг воспаления. MIP-1 α является более мощным аттрактантом, чем MIP-1 β , потому что MIP-1 α связывается с рецепторами CCR1 и CCR5, а MIP-1 β - только с CCR5, соответствие рецепторам и обуславливает участие MIP-1 β только в клеточно-опосредованном иммунном ответе, а MIP-1 α - и в клеточно-опосредованном, и в гуморальном иммунном ответе [17]. Достоверно высокий уровень MIP-1 α у детей с мультитриггерным вариантом обструкции поддерживает гуморальное воспаление, что подтверждает значимость Th2-пути в патогенезе рецидивирующей бронхиальной обструкции.

Заключение

У детей с острым обструктивным бронхитом отмечается статистически значимое повышение экспрессии хемокинов, инициирующих как Th2- (MIP-1 α , RANTES) так и Th1- (MIP-1 β , IL-8) иммунный ответ. Это свидетельствует о вовлечении в патологический процесс двух иммунных механизмов. Высокий уровень MIP-1 α можно рассматривать, как дополнительный критерий мультитриггерного варианта бронхиальной обструкции у детей раннего возраста.

Литература/References

1. Иванова НА. Рецидивирующая обструкция бронхов и бронхиальная астма у детей первых пяти лет жизни. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;61(5):64–69. [Ivanova NA. Recurrent bronchial obstruction and asthma in children during the first five years of life. *Russian Bulletin of perinatology and pediatrics*. 2016;61(5):64–69. (In Russian)] DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-64-69
2. Закиров ИИ, Сафина АИ, Шагиахметова ДС. Дифференциальная диагностика рецидивирующего бронхита у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2016;61(5):141–148. [Zakirov II, Safina AI, Shagiahmetova DS. Differential diagnosis of recurrent bronchitis in children. *Russian Bulletin of perinatology and pediatrics*. 2016;61(5):141–148 (In Russian)] DOI: 10.21508/1027-4065-2016-61-5-141-148
3. Таточенко ВК. Болезни органов дыхания у детей. Практическое руководство. М: ПедиатрЪ. 2012; 482 с. [Tatochenko VK. Respiratory diseases in children. A practical guide. Moscow: Peditr; 2012. 482 p. (In Russian)]
4. Павловская ЛВ, Бораева ТТ. Рецидивирующий обструктивный бронхит как фактор риска развития бронхиальной астмы. *Владикавказский медико-биоло-*

гический вестник. 2014;20(30):78–82. [Pavlovskaya LV, Boraeva TT. Relapsing obstructive bronchitis as risk factor for asthma. *Vladikavkazskij Mediko-biologicheskij Vestnik*. 2014;20(30):78–82. (In Russian)]

5. Global Strategy for Asthma Management and prevention; 2014. 148p.

6. Schultz A, Devadason SG, Savenije OE, Sly PD, Le Souëf PN, Brand PL. The transient value of classifying preschool wheeze into episodic viral wheeze and multiple trigger wheeze. *Acta Paediatr*. 2010;99(1):56–60.

7. Харитоновна НА. Этиологическая структура и факторы риска развития острых респираторных вирусных инфекций с поражением нижних дыхательных путей у детей раннего возраста. *Вопросы диагностики в педиатрии*. 2012;(3):45–51. [Kharitonova NA. The etiological structure and risk factors for the development of acute respiratory viral infections with lower respiratory tract infection in young children. *Current Pediatrics*. 2012;(3):45–51. (In Russian)]

8. Бибкова АА, Сысоев КА, Семенов АВ, Любимова НС, Арсентьева НА, Трофимов ВИ, Тотолян АА. Значимость определения некоторых хемокинов и их рецепторов у больных бронхиальной астмой. *Медицинская иммунология*. 2012;14(1):109–118. [Bibkova AA, Syssoev KA, Semenov AV, Lubimova NS, Arsentieva NA, Trofimov VI, Totolian AA. Evaluation and clinical significance of chemokines and their specific receptors in patients with bronchial asthma. *Medical Immunology*. 2012;14(1):109–118. (In Russian)]

9. Москалёв АВ, Рудой АС, Апчел ВЯ. Роль хемокинов в развитии противовирусного иммунного ответа. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2017;3(59):183–188. [Moskalev AV, Rudoy AS, Apchel VYa. Role chemokines in development of the immune answer. *Vestnik Rossijskoj voenno-medicinskoj akademii*. 2017;3(59):183–188. (In Russian)]

10. Landgraf-Rauf K, Anselm B, Schaub B. The puzzle of immune phenotypes of childhood asthma. *Molecular and Cellular Pediatrics*. 2016;3(1): 27. DOI: 10.1186/s40348-016-0057-3

11. Kim H, Ellis AK, Fischer D, Noseworthy M, Olivenstein R, Chapman KR, Jason L. Asthma biomarkers in the age of biologics. *Allergy, Asthma and Clinical Immunology*. 2017;(13):48. DOI: 10.1186/s13223-017-0219-4

12. Савенкова НД, Джумагазиев АА, Безрукова ДА, Райский ДВ. Маркеры транзиторного и персистирующего фенотипов синдрома бронхиальной обструкции у детей. *Доктор.Ру*. 2019;5(160):11–14. [Savenkova ND, Djumagaziev AA, Bezrukova DA, Raiskiy DV. Markers of Transient and Persistent Bronchial Obstruction Syndrome Phenotype in Children. *Doctor.Ru*. 2019;5(160):11–14. (In Russian)] DOI: 10.31550/1727-2378-2019-160-5-11-14

13. Пахнова ЛР, Башкина ОА, Сомотруева МА, Касымова ЕБ. Прогностическая значимость уровня

фракталкина у детей с атопическим дерматитом. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2019;14(1.1):91-94. [Pakhnova LR, Bashkina OA, Samotrueva MA, Kasymova EB. The prognostic significance of level fractalkine in children with atopic dermatitis. *Medical News of the North Caucasus*. 2019;14(1.1):91-94. (In Russian)]

14. Van de Kant KD, Klaassen EM, Jöbbsis Q, Koers K, Rijkers GT, van der Grinten CP. Wheezing in preschool children is associated with increased levels of cytokines/chemokines in exhaled breath condensate. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2010;26(3):669–71. DOI: 10.1016/j.jaci.2010.07.013

15. Петрова АИ, Гаймоленко ИН. Факторы риска развития острой бронхиальной обструкции у детей дошкольного возраста. *Забайкальский медицинский вестник*. 2019;(1):70-75. [Petrova AI, Gaymolenko IN. Risk factors of acute bronchial obstruction in children of preschool age. *The Transbaikalian Medical Bulletin*. 2019;(1):70-75. (In Russian)]

Сведения об авторах

Петрова Анжелика Игоревна, аспирант, Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 672000, г. Чита, ул. Горького 39а; тел.: +7(3022)354324; e-mail: anzhelika_petrova_1992@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1796-2711>

Гаймоленко Инесса Никандровна, д.м.н., профессор, Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 672000, г. Чита, ул. Горького 39а; тел.: +7(3022)354324; e-mail: ingaim@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8771-5230>

Терешков Павел Петрович, к.м.н., старший научный сотрудник НИИ медицинской экологии, Читинская государственная медицинская академия; адрес: Российская Федерация, 672000, г. Чита, ул. Горького 39а; тел.: +7(3022)323071; e-mail: tpp69156@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8601-3499>

Author information

Anzhelika I. Petrova, graduate student, Chita State Medical Academy, Address: 39a, Gorkiy Str., Chita, Russian Federation 672000; Phone: +7(3022)354324; e-mail: anzhelika_petrova_1992@mail.ru, <http://orcid.org/0000-0002-1796-2711>

Inessa N. Gaymolenko, Dr.Med.Sci., Professor, Chita State Medical Academy, Address: 39a, Gorkiy Str., Chita, Russian Federation 672000; Phone: +7(3022)354324; e-mail: ingaim@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8771-5230>

Pavel P. Tereshkov, Cand.Med.Sci., Senior Researcher, Institute of Medical Ecology, Chita State Medical Academy, Address: 39a, Gorkiy Str., Chita, Russian Federation 672000; Phone: +7(3022)323071; e-mail: tpp69156@mail.ru, <https://orcid.org/0000-0002-8601-3499>

Поступила 05.09.2019 г.

Принята к печати 11.10.2019 г.

Received 05 September 2019

Accepted for publication 11 October 2019



This work is licensed under the Creative Commons Attribution 4.0 International License. To view a copy of this license, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.