

© МАХМУТОВ Р. Ф.

УДК 616.523+576-053.3:615.37-036.8

DOI: 10.20333/25000136-2021-6-74-78

Оценка эффективности использования индуктора интерферона у детей при Эпштейна-Барр вирусной инфекции

Р. Ф. Махмутов

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк 283003, Донецкая Народная Республика

Цель исследования. Оценить эффективность использования синтетического низкомолекулярного индуктора интерферона у детей при Эпштейна-Барр вирусной инфекции.

Материал и методы. В исследование было включено 68 детей в возрасте от 7 до 17 лет с первичной формой Эпштейна-Барр вирусной инфекции: 38 детей основной группы получали базисную терапию первичной формы Эпштейна-Барр вирусной инфекции в возрастных дозировках в сочетании с приемом синтетического низкомолекулярного индуктора интерферона; 30 детей контрольной группы получали общепринятую базисную терапию в возрастных дозировках.

Результаты. Установлено, что в основе клинической манифестации Эпштейна-Барр вирусной инфекции лежит иммунопатологическое воспаление, опосредованное факторами клеточного иммунитета. В результате проведенной терапии у 78,95 % детей основной группы был нормальный темп функционального восстановления печени, тогда как у 60,00 % детей контрольной группы он был замедленный, быстрое восстановление было отмечено лишь в основной группе.

Прием синтетического низкомолекулярного индуктора интерферона в дополнение к базисной симптоматической терапии способствовал сокращению сроков проявления интоксикации на $4,7 \pm 1,9$ суток ($p < 0,05$) и длительности желтушного периода - на $5,3 \pm 0,9$ суток ($p < 0,05$), а также более ранней - на $5,1 \pm 1,3$ суток нормализации размеров печени ($p < 0,05$).

Заключение. Таким образом, использование синтетического низкомолекулярного индуктора интерферона в сочетании с базисной терапией при первичной форме Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей способствует более быстрому восстановлению функционального состояния печени. Проведенные клинико-биохимические исследования свидетельствуют о высокой эффективности синтетического низкомолекулярного индуктора интерферона в комплексной терапии Эпштейна-Барр вирусной инфекции у детей.

Ключевые слова: дети, индуктор интерферона, функциональное состояние печени, Эпштейна-Барр вирусная инфекция.

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

Для цитирования: Махмутов Р.Ф. Оценка эффективности использования индуктора интерферона у детей при Эпштейна-Барр вирусной инфекции. *Сибирское медицинское обозрение.* 2021;(6):74-78. DOI: 10.20333/25000136-2021-6-74-78

Estimation of the efficiency of using interferon inducer in children with Epstein-Barr viral infection

R. F. Makhmutov

M. Gorki Donetsk National Medical University, Donetsk 283003, Donetsk People's Republic

The aim of the research. To evaluate the effectiveness of synthetic low-molecular interferon inducers in children with Epstein-Barr viral infection.

Material and methods. The study included 68 children aged 7 to 17 years with primary Epstein-Barr viral infection: 38 children in the main group received basic therapy against the primary form of Epstein-Barr viral infection in age-specific dosages in combination with a synthetic low-molecular interferon inducer; 30 children of the control group received the conventional basic therapy with age-specific dosages.

Results. It has been established that clinical manifestation of Epstein-Barr viral infection is based on immunopathological inflammation mediated by the factors of cellular immunity. As a result of the therapy, 78.95 % of children in the main group had a normal rate of functional recovery of the liver. In the control group, however, the recovery was delayed in 60.00 % of children: rapid recovery was only noted in the main group. Administration of synthetic low-molecular weight interferon inducers in addition to basic symptomatic therapy facilitated the reduction of intoxication symptoms duration by 4.7 ± 1.9 days ($p < 0.05$) and the duration of the icteric period by 5.3 ± 0.9 days ($p < 0.05$), as well as 5.1 ± 1.3 days earlier normalisation of liver size ($p < 0.05$).

Conclusion. Thus, the use of synthetic low molecular weight interferon inducers in combination with basic therapy against the primary form of Epstein-Barr viral infection in children contributes to a faster restoration of the functional state of the liver. The conducted clinical and biochemical studies indicate high efficiency of synthetic low molecular weight interferon inducers in the complex therapy of Epstein-Barr viral infection in children.

Key words: children, interferon inducer, liver functional state, Epstein-Barr viral infection.

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

Citation: Makhmutov RF. Estimation of the efficiency of using interferon inducer in children with Epstein-Barr viral infection. *Siberian Medical Review.* 2021;(6):74-78. DOI: 10.20333/25000136-2021-6-74-78

Введение

Одна из наиболее актуальных проблем современной педиатрии – отрицательное влияние вирусных инфекций с поражением печени на состояние здоро-

вья детей и подростков. В частности, высокая частота заболеваемости детей Эпштейна-Барр вирусной инфекцией (ЭБВИ) определяет, прежде всего, необходимость оценки иммунного статуса ребенка и углу-

бленного понимания иммунопатогенеза в контексте использования иммуноактивных препаратов в педиатрической практике [1, 2].

Известно, что интерферон продуцируется сразу после попадания вируса в организм, в то же время, для предупреждения развития инфекционного заболевания концентрация эндогенного интерферона недостаточна, причем, ряд вирусов могут угнетать его продукцию [3-5].

Для лечения заболеваний вирусной этиологии, помимо введения экзогенного интерферона, применяется метод индукции собственного (эндогенного) интерферона, что является патогенетически обоснованным, поскольку по сравнению с введением экзогенных интерферонов концентрация индуцированного интерферона сохраняется более длительное время, а его синтез контролируется организмом [2, 3, 5, 6].

Таким образом, целесообразность клинического использования индукторов интерферона для активирования иммунной системы, в настоящее время представляет серьезный научный и практический интерес.

Цель исследования. Оценить эффективность использования синтетического низкомолекулярного индуктора интерферона у детей при Эпштейна-Барр вирусной инфекции.

Задачи исследования

1. Дать клиническую характеристику ведущих синдромов Эпштейна-Барр вирусной инфекции в остром периоде и в периоде обострения у 68 детей в возрасте от 7 до 17 лет.

2. Изучить биохимические показатели состояния печени у детей с первичной формой Эпштейна-Барр вирусной инфекцией.

3. Изучить темпы функционального восстановления печени у детей с первичной формой Эпштейна-Барр вирусной инфекцией при применении (в возрастных дозировках) базисной терапии и при сочетании базисной терапии с приемом синтетического низкомолекулярного индуктора интерферона.

Материал и методы

В проспективное когортное исследование было включено 68 детей в возрасте от 7 до 17 лет включительно с первичной формой Эпштейна-Барр вирусной инфекции (инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна-Барр, МКБ-10: В 27.0), у которых были изучены клинические особенности ведущих синдромов изучаемой патологии в остром и в периоде обострения.

Критерии включения в исследование: возраст 7-17 лет, первичная форма Эпштейна-Барр вирусной инфекции (инфекционный мононуклеоз, вызванный вирусом Эпштейна-Барр, МКБ-10: В 27.0); в письменном виде добровольное информированное согласие родителей (законных представителей) ребенка.

Критерии исключения: дети и подростки с инфекционными заболеваниями с лимфопролиферативным синдромом; гиперчувствительность к лекарственным препаратам; отказ родителей или законных представителей от участия в исследовании.

Родители или законные представители пациентов были информированы о целях, характере исследования, диагностических и лечебных процедурах, а также о возможных неблагоприятных эффектах лечения и дали добровольное информированное согласие на участие в нем.

Пациенты в зависимости от проводимой терапии были разделены на 2 группы. По возрасту и половому составу сравниваемые группы были сопоставимы между собой. Средний возраст пациентов на начало исследования составил $12,33 \pm 4,62$ года. Основная группа включала 38 детей, концепция лечения которых предусматривала сочетание базисной терапии первичной формы ЭБВИ в возрастных дозировках с приемом синтетического низкомолекулярного индуктора интерферона (тилорон («Амиксин[®] IC», ООО «Интерхим», Украина)) по схеме: первый день по 0,06 г после еды, затем каждые 48 часов по 0,06 г. Курсовая доза – 10 таблеток – 0,6 г. Группа сравнения была сформирована из 30 детей, которые получали общепринятую базисную терапию в возрастных дозировках.

У пациентов сравниваемых групп при поступлении, на 7, 14 сутки пребывания в стационаре и в катамнезе на 28 сутки от начала заболевания оценивали основные и дополнительные клинические симптомы и синдромы. Обращали внимание на вялость, снижение аппетита, тошноту (рвоту), боль в правом подреберье; а также показатели объективного исследования (иктеричность кожных покровов и склер) и инструментального исследования – УЗИ (размеры печени, селезенки и лимфатических узлов).

В числе биохимических показателей изучали уровни трансаминаз АлАТ (норма 5-20 мкмоль/л) и АсАТ (норма 5-20 мкмоль/л), концентрацию общего билирубина (норма 1,7-20,5 ммоль/л), непрямого билирубина (норма 0,01–15,4 ммоль/л) и прямого билирубина (норма 0,4–5,1 ммоль/л), активность фруктозо-1-фосфатаальдозазы (норма 0-1 усл.ед.), концентрацию митохондриального фермента глутаматдегидрогеназы (ГлДГ) (норма 0-4 МЕ/л), концентрацию β -липопротеида (норма 0-2,59 ммоль/л).

Поскольку при одной и той же форме болезни имеет место большое количество вариантов выраженности клинических симптомов и биохимических показателей, для оценки эффективности различных терапевтических подходов анализировали темпы функционального восстановления печени.

Оценку функционального восстановления печени осуществляли, используя интегральный подход, при

котором комплексный анализ тяжести болезни обобщал определенный набор клинических и биохимических показателей, представленный клиническим и биохимическим индексами [7].

Расчет клинического индекса (Фк) осуществляется по формуле [7]:

$$\text{Фк} = 0,25 \times [B + A + P_{\text{п}} + И + P_{\text{в}} + P_{\text{с}} + B],$$

где: B – вялость (2 балла), A – снижение аппетита (2 балла), P_п – размер печени (3 балла), И – иктеричность кожных покровов и склер (3 балла), P_в – рвота (2 балла), P_с – размеры селезенки (1 балл), B – боли в правом подреберье (2 балла).

$$\text{Фк} = 0,25 \times [2 + 2 + 3 + 3 + 2 + 1 + 2].$$

Максимальное значение клинического индекса (Фк) в остром периоде и во время обострения достигало 3,75 балла.

Расчет биохимического индекса (Фб) осуществляется по формуле [7]:

$$\text{Фб} = 1 \times [0,1 \times (P - 1,5) + 0,02 \times (f - 1,2) + 0,005 \times (\text{ГлДГ} + 40)] + 1 \times [20 / \beta + (v + B / 220)],$$

где: P = v + 3B – нарушение пигментной функции печени; B – количество непрямого билирубин; v – количество прямого билирубин; f – активность фруктозо-1-фосфатацальдозы; концентрация ГлДГ; концентрация β – липопроteid.

Значение биохимического индекса (Фб) в остром периоде и во время обострения достигало 7,90 балла.

Биохимический индекс, как количественный метод характеристики функционального состояния печени, позволяет оценить темп восстановления данного органа в динамике болезни. Для этого методом сравнительного нормирования вычисляли относительные биохимические индексы как отношение значения показателя в динамике заболевания к его величине в разгар болезни. Полученный ряд чисел дает представление о динамике и темпах функционального восстановления печени по отношению к наибольшему функциональному нарушению в период разгара болезни [7].

Индекс тяжести (Фт) рассчитывался из совокупности разных клинических симптомов и тяжести функционального состояния печени. Данные о темпе функционального восстановления печени у каждого пациента заносили в специально разработанный бланк «Функциональное восстановление печени» с заранее выделенной зоной нормального темпа восстановления [7].

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью вариационного, непараметрического, корреляционного, одно- и многофакторного дисперсионного анализа (табличный редактор Microsoft Excel и пакет анализа Statistica Stat Soft). Оценивали нормальность распределения (тест Шапиро-Уилка), применяли метод относительного нормирования, вычисляли средние значения и

их стандартные ошибки, частоту признака, достоверность статистических показателей оценивали критериями Стьюдента (t) и χ^2 .

Результаты и обсуждение

Клиническое обследование показало, что у 45 (66,18 %) детей и подростков с первичной формой ЭБВИ температура тела была умеренно фебрильной (38-39°C); тогда как в 23 (33,82 %) случаях температура тела была субфебрильной (37-38°C) (p<0,05). При этом, у 55 (80,88 %) детей продолжительность лихорадки достигала 9,5±1,2 дня; более продолжительное повышение температуры имело место у 13 (19,12 %) детей (p<0,05). Субфебрилитет наблюдался при легкой форме болезни; повышение температуры 38-39,0°C – при среднетяжелой форме, причем, максимальные показатели лихорадки и ее продолжительность были наиболее выражены у подростков (35 (51,47 %)).

Постепенное нарастание симптомов болезни, сопровождающееся значительной продолжительностью температуры тела до 16,3±3,2 суток, интермиттирующий характер, свидетельствовали о наличии в обследуемых группах детей типичной для первичной формы ЭБВИ температурной реакции.

Наряду с этим, у 50 (73,53 %) детей в течение 6,7±1,7 суток наблюдались дополнительные клинические симптомы: слабость, общее недомогание и затруднение носового дыхания из-за значительного увеличения небных миндалин.

Синдром ангины имел место у 36 (73,47 %) ребенка школьного возраста и у 6 (31,58 %) подростков. Преимущественно (у 38 (90,48 %)) – это была лакунарная форма, значительно реже (9,52 %) – фолликулярная. При этом наблюдалось значительное увеличение и болезненность лимфатических узлов, выраженный аденоидит.

В подавляющем большинстве случаев – у 57 (83,82 %) детей – начало заболевания проявлялось одновременным увеличением разных групп лимфатических узлов. Преимущественное увеличение заднешейных лимфатических узлов, по данным УЗИ, в виде «пакетов», диаметром до 4,4±0,6 см, позади и над кивательной мышцей в верхней ее трети выявлено у 15 (22,06 %) пациентов; резкое увеличение паховых лимфатических узлов до 2,5±0,9 см в диаметре – у 35 (51,47 %) детей. Спаек между пораженными лимфатическими узлами выявлено не было, при пальпации лимфатические узлы мягкие или слегка уплотненные, безболезненные, кожа над ними не изменена.

У всех детей и подростков с первичной формой ЭБВИ постоянно наблюдался гепатолиенальный синдром. Увеличение размеров печени больше возрастной нормы, по данным УЗИ и при глубокой пальпации, до 2,5±0,7 см было при легкой форме болезни у 32 (47,06 %) детей; до 3,7±0,9 см – при среднетяжелой форме у 21 (30,88 %); до 4,9±1,2 см – при

тяжелой форме у 15 (22,06 %). При этом, размеры печени больше возрастной нормы увеличивались с первых дней болезни, достигая максимума к 4-10 дню. При пальпации: край правой доли печени безболезненный, плотный, закруглен или острый. В среднем, на $28,7 \pm 7,3$ сутки от начала болезни наблюдалась нормализация размеров печени.

Наряду с гепатомегалией в первые 3 дня болезни, по данным УЗИ и при глубокой пальпации, имело место увеличение селезенки, что является одним из ранних симптомов: в пределах $3,3 \pm 0,5$ см – у 16 (23,53 %); $4,1 \pm 0,6$ см – у 36 (52,94 %); $4,5 \pm 0,3$ см – у 16 (23,53 %) детей. Максимальные размеры селезенки выявлялись на 4–10 день болезни. Размеры селезенки нормализовались в среднем на $6,7 \pm 2,3$ дня раньше по сравнению с нормализацией размеров печени.

Для разгара болезни был характерен желтушный синдром, частота которого не коррелировала с размерами печени, и который исчезал параллельно с другими симптомами проявления болезни.

Поражение печени сопровождалось цитолитическим синдромом с повышением уровня АлАТ, АсАТ не более чем в 2,6 раза ($p < 0,05$). Холестаз имел место у детей в возрасте $10,6 \pm 3,7$ лет на фоне предшествующего паразитарного поражения желчевыводящих путей (лямблиоз кишечника, аскаридоз, энтеробиоз) и был выражен незначительно. Уровень общего билирубина в сыворотке крови колебался в пределах $28,2 \pm 5,1$ мкмоль/л, в 25 (36,76 %) случаях регистрировались атипичные мононуклеары более 20 %. Повышение АлАТ до $52,04 \pm 0,05$ мкмоль/л наблюдалось в 35 (51,47 %) случаях – это было 14 (20,59%) детей в возрасте 7–11 лет и 21 (30,88 %) 12–17-ти летних подростков ($p > 0,05$).

В связи с вышеизложенным, в лечении больных ЭБВИ основное место занимает базисная симптоматическая терапия. При высокой лихорадке всем детям назначали, чередуя, жаропонижающие препараты (парацетамол[®] 10–15 мг/кг до 4 раз в сутки или ибупрофен[®] 5–10 мг/кг до 3 раз в сутки). При выраженных болях в горле, независимо от температуры – ибупрофен[®] в той же дозе 3 раза в день. Полоскание рта – кипяченой водой после каждого приема пищи. Детям основной группы ($n=38$) с целью скорейшего восстановления функционального состояния печени был предложен дополнительный прием синтетического низкомолекулярного индуктора интерферона.

Расчет индекса тяжести функционального состояния печени у пациентов сравниваемых групп показал его превышение в исследуемой группе (10,3 балла) относительно нормы (7,90 балла), что отражало факт наличия клинических симптомов при отсутствии изменений биохимических показателей поражения печени.

Анализ темпов функционального восстановления печени при первичной форме ЭБВИ у пациентов срав-

ниваемых групп спустя 4 недели от начала болезни показал, что у подавляющего большинства детей основной группы (30 (78,95 %)) он был нормальным, в группе контроля – только в 12 (40,00 %) случаях ($p < 0,05$). Замедленный – в пять раз чаще регистрировался у детей контрольной группы (18 (60,00%)), в основной группе – 5 (13,16 %), ($p < 0,05$), тогда как быстрое восстановление было отмечено лишь в основной группе (3 (7,89 %) случая, $p < 0,05$). Причем, среди больных с затяжным течением ЭБВИ замедленный темп функционального восстановления печени наблюдался в каждом втором случае (у 9 (30,00%) детей) в контрольной группе и лишь у 3 (7,89 %) пациентов основной группы ($p < 0,05$).

Таким образом, в основе клинической манифестации ЭБВИ лежит иммунопатологическое воспаление, опосредованное факторами клеточного иммунитета. Преимущественно заболевание протекает благоприятно и самостоятельно заканчивается выздоровлением. Применение антибиотиков должно быть обоснованным. В тяжелых случаях и при осложнениях терапия дополняется назначением короткого курса глюкокортикостероидов.

Контроль динамики функционального восстановления печени позволяет своевременно акцентировать внимание на случаях его замедления, выявить их возможные причины, а также оценить влияние проводимой терапии на темп функционального восстановления печени, при первичной ЭБВИ у детей. Так, дети с замедленным темпом функционального восстановления печени в сочетании с замедленным темпом клинического выздоровления спустя 4 недели от начала болезни ЭБВИ, требуют самого пристального внимания в контексте использования дополнительных клинико-лабораторных исследований.

У пациентов основной группы, которым в дополнение к базисной симптоматической терапии был предложен прием синтетического низкомолекулярного индуктора интерферона, в сравнении с пациентами контрольной группы длительность проявления интоксикации сокращалась на $4,7 \pm 1,9$ суток ($p < 0,05$) (в группе контроля с 12 суток с момента заболевания), нормализация размеров печени отмечалась на $5,1 \pm 1,3$ суток раньше ($p < 0,05$) в группе контроля с 21 суток с момента заболевания), а длительность желтушного периода сократилась на $5,3 \pm 0,9$ суток ($p < 0,05$) (в группе контроля с 17 суток с момента заболевания). Что касается лабораторных данных, то у пациентов основной группы спустя $12,0 \pm 1,2$ суток прослеживалась более четкая положительная динамика показателей пигментного обмена. При этом, у пациентов основной и контрольной групп в указанные сроки общий билирубин крови уменьшался соответственно в 1,50 и в 1,36 раза ($p < 0,05$), АлАТ – в 1,70 и в 1,55 раза ($p < 0,05$), АсАТ – нормализовался в обеих группах.

Заключение

Использование синтетического низкомолекулярного индуктора интерферона, в сочетании с базисной терапией при первичной форме Эпштейна–Барр вирусной инфекции у детей, способствует более быстрому восстановлению функционального состояния печени.

Проведенные клинико-биохимические исследования свидетельствуют о высокой эффективности включения синтетического низкомолекулярного индуктора интерферона в комплексную терапию Эпштейна–Барр вирусной инфекции у детей.

Литература / References

1. Дроздова НФ, Фазылов ВХ. Инфекционный мононуклеоз, обусловленный вирусом Эпштейна–Барр: клинико-патогенетические аспекты (обзор литературы). *Вестник современной клинической медицины*. 2018;11(3):59-61. [Drozdova NF, Fazylov VKh. Infectious mononucleosis caused by the Epstein-Barr virus: clinical and pathogenetic aspects (literature review). *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2018;11(3):59-61. (In Russian)] DOI: 10.20969/VSKM.2018.11(3).59-65
2. Greifer M, Santiago M, Tsirilakis K, Cheng J, Smith LP. Pediatric Patients with chronic cough and recurrent croup: the case for a multidisciplinary approach. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2015;79(5):749-52. DOI: 10.1016 / j.ijporl.2015.03.007
3. Balfour NH, Odumade OA, Schmeling DO, Mullan BD, Ed JA, Knight JA. Behavioral, virologic, and immunologic factors associated with acquisition and severity of primary Epstein-Barr virus infection in university students. *The Journal of Infectious Diseases*. 2013;(207):80-8. DOI: 10.1093 / infdis / jis646
4. Лобзин ЮВ, Горячева ЛГ, Рогозина НВ, Ефремова НА, Котив МЯ, Мукомолова АЛ. Новые возможности диагностики и перспективы лечения поражений печени у детей. *Журнал инфектологии*. 2010;2(2):6-13. [Lobzin YuV, Goryacheva LG, Rogozina NV, Yefremova NA, Kotiv MYa, Mukomolova AL. New diagnostic possibilities and prospects for the treatment of

liver lesions in children. *Zhurnal Infektologii*. 2010;2(2):6-13. (In Russian)]

5. Махмутов РФ, Голубова ТФ, Бобровицкая АИ, Махмутова АР. Некоторые клинико-лабораторные особенности у детей, имеющих частые и длительные заболевания с мононуклеозоподобным синдромом. *Таврический медико-биологический вестник*. 2019;22(2):40-4. [Makhmutov RF, Golubova TF, Bobrovitskaya AI, Makhmutova AR. Some clinical and laboratory features in children with frequent and long-term illnesses with mononucleosis-like syndrome. *Tavrisheskiy Mediko-Biologicheskij Vestnik*. 2019;22(2):40-4. (In Russian)]

6. Ma X, Conrad T, Alchikh M, Reiche J, Schweiger B, Rath B. Can we distinguish respiratory viral infections based on clinical features? A prospective pediatric cohort compared to systematic literature review. *Reviews in Medical Virology*. 2018;28(5):e1997. DOI: 10.1002 / RMV.1997

7. Махмутов РФ, Бобровицкая АИ, Махмутова АР. Математический метод оценки эффективности тилорона при Эпштейна–Барр вирусной инфекции у детей. *Здоровье матери и ребёнка*. 2020;12(3-4):29-34. [Makhmutov RF, Bobrovitskaya AI, Makhmutova AR. Mathematical method for evaluating the effectiveness of tilorone in the case of Epstein-Barr viral infection in children. *Mother And Child Health*. 2020;12(3-4):29-34. (In Russian)]

Сведения об авторах

Махмутов Равил Фаткулисламович, к. м. н., доцент, Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького; адрес: Донецкая Народная Республика 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16; тел.: +38-050-7533202; e-mail: ravil@dkt.dn.ua, <https://orcid.org/0000-0002-4562-7515>

Author information

Ravil F. Makhmutov, Cand. Med. Sci., Associate Professor, M. Gorki Donetsk national medical university; Address: av. Ilyich, 16, Donetsk, Donetsk People's Republic 283003; Phone: +38-050-7533202; e-mail: ravil@dkt.dn.ua, <https://orcid.org/0000-0002-4562-7515>

Дата поступления 14.07.2021

Дата рецензирования 11.09.2021

Принята к печати 11.11.2021

Received 14 July 2021

Revision Received 11 September 2021

Accepted 11 November 2021