

МЕТОД ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ВЫСОКОЙ СТЕПЕНИ ВЫРАЖЕННОСТИ ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА У ДЕТЕЙ С ОСТРЫМИ ВНЕГОСПИТАЛЬНЫМИ ПНЕВМОНИЯМИ

Парфёнова И. В., Максимович Н. А.

Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь.

Цель исследования. Выявить комплекс независимых факторов и разработать метод прогнозирования высокой степени выраженности воспалительного процесса у детей с острыми внегоспитальными пневмониями.

Материал и методы. Обследована когорта из 100 детей с острыми пневмониями с дисфункцией эндотелия ($n=70$) и без дисфункции эндотелия ($n=30$). Всем детям проводили комплексное исследование, включавшее клинический осмотр, лабораторные анализы по общепринятым методикам. Исследование функции внешнего дыхания проводили с использованием спирографа "Спиро-спектр". Определение содержания оксида азота в сыворотке крови осуществляли с помощью спектрофотометрического метода с использованием кадмия и реактива Грисса, циркулирующие эндотелиальные клетки – методом микроскопии.

Результаты. Построена регрессионная модель прогнозирования вероятности развития высокой степени выраженности воспалительного процесса у детей с сегментарными и долевыми пневмониями (чувствительность 96,4%, специфичность 93,3%).

Выводы. Разработан метод прогнозирования вероятности развития высокой степени выраженности воспалительного процесса у детей с сегментарными и долевыми пневмониями.

Ключевые слова: внегоспитальная пневмония, диагностика, дети.

Для цитирования: Парфёнова, И. В. Метод прогнозирования развития высокой степени выраженности воспалительного процесса у детей с острыми внегоспитальными пневмониями / И. В. Парфёнова, Н. А. Максимович // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2020. Т. 18, № 4. С. 452-456. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2020-18-4-452-456>.

Введение

Пневмонии у детей по-прежнему являются заболеванием, сопровождающимся высокой смертностью и развитием разных осложнений, однако в изучении этиологии, патогенеза и методов лечения пневмонии достигнуты определенные успехи [1]. На протяжении последних лет в Республике Беларусь ежегодно заболевают острой пневмонией от 15 000 до 24 000 детей и подростков, при этом заболеваемость не имеет тенденции к снижению. Среди болезней органов дыхания доля пневмонии составляет 1,2-1,8% у детей до 1 года, 1,0-1,2% в возрасте 1-4 года, 0,5-1,2% в возрасте 5-14 лет, 0,3-0,7% у подростков, 0,8-1,2% – у детей 0-17 лет [2].

В патогенезе пневмоний на выраженность воспалительного ответа влияют медиаторы воспаления. Один из таких медиаторов – оксид азота (NOx). Оксид азота играет важную роль в регуляции функций лёгких и в патогенезе заболеваний системы дыхания [3]. Оксид азота – важнейший регулятор физиологических процессов, осуществляющий в норме регуляцию внутри- и межклеточных процессов, обеспечивая стабильность гомеостаза организма. Синтез оксида азота осуществляется с помощью трех изоферментов, кодируемых разными генами: нейрональная, эндотелиальная (eNOS) и индуцибельная (iNOS) NO-синтазы. Последняя была выделена из макрофагов, стимулированных медиаторами воспаления [4].

Равновесие между индуцибельной и эндотелиальной NO-синтазой обеспечивает «физиологичность» протекания воспалительных процессов в организме, а критическое повышение активности iNOS может приводить к формиро-

ванию деструктивных нарушений в органах и тканях.

Гиперпродукция оксида азота фагоцитами влияет на процесс нейтрализации возбудителей. Оксид азота вызывает гибель многих типов патогенных микроорганизмов.

С одной стороны, оксид азота вызывает апоптотическую гибель клеток, которая ограничивает благоприятную среду для размножения микроорганизмов и распространенности инфекционного процесса, с другой – связан с выделением токсичных для патогена субстанций [5].

Антимикробный эффект связан со способностью промежуточных продуктов оксида азота вызывать нитрозилирование и дезаминирование белков, окислительное повреждение и нарушение системы репарации ДНК [6]. Помимо прямого антимикробного действия, оксид азота принимает участие в механизмах воспаления. Как известно, развитие асептического воспаления носит двухфазный характер, при этом каждая фаза ассоциирована с определенными изоформами NO-синтазы.

В настоящее время оксид азота макрофагального происхождения признан одним из достоверных маркером воспаления у детей при бронхиальной астме и хронической обструктивной болезни лёгких [7].

При пневмонии в очаге воспаления в большом количестве накапливается супероксидный радикал, который является продуктом частичного восстановления кислорода. Супероксид-анион в присутствии железосодержащих ферментов подвергается быстрому радикал-радикальному взаимодействию с образованием сильного окислителя (пероксинитрит), образование которого

приводит к повреждению сосудистого эндотелия, белков и липидов клеточных мембран, повышению агрегации тромбоцитов и развитию эндотелиальной дисфункции [8, 9]. Экспрессия индуцибельной NO является пусковым механизмом в развитии ранней стадии воспалительной реакции – формирования воспалительного отека и последующей лейкоцитарной инфильтрации [9].

Все изложенное выше свидетельствует о большом медицинском и социальном значении острой пневмонии и необходимости разработки новых методов раннего прогнозирования высокой выраженности воспалительного процесса у детей с острыми пневмониями, влияющего на клиническое течение и исход заболевания.

Создание метода прогнозирования развития высокой степени выраженности воспалительного процесса у детей с внегоспитальными пневмониями позволит отнести этих пациентов в группу риска по течению острых пневмоний со своевременным включением препаратов противовоспалительного и цитопротекторного действия.

Цель исследования – выявить комплекс независимых факторов и разработать метод прогнозирования высокой степени выраженности воспалительного процесса у детей с острыми внегоспитальными пневмониями.

Материал и методы

Обследование проводилось на базе учреждения здравоохранения «Гродненская областная детская клиническая больница», 4-го педиатрического отделения. В период с 2015 по 2018 гг. были обследованы 100 детей в возрасте от 10 до 18 лет, из них 43 (43%) мальчика, 57 (57%) девочек. Медиана (Me) возраста обследуемых пациентов была равна 12,0 лет, интерквартильный размах (Q25-Q75) – 10-14 лет.

Диагноз внегоспитальной пневмонии устанавливали на основании клинико-рентгенологических и лабораторных данных в соответствии с Международной классификацией болезней, травм и причин смерти X пересмотра (МКБ-10, 1992). Пациентов включали в исследование при рентгенологической верификации диагноза. Все дети с острой внегоспитальной пневмонией (ВП) были разделены на две группы в зависимости от рентгенологических изменений в лёгких. В первую группу вошли 70 детей с сегментарной и долевыми ВП. Вторую группу составили 30 пациентов с очаговой ВП.

Всем детям проводили комплексное обследование, включавшее клинический осмотр, лабораторные исследования (общие клинические анализы крови, мочи, биохимический анализ крови) по общепринятым методикам. Оценку функции внешнего дыхания проводили с использованием спирографа «Спиро-спектр» (РФ).

Дополнительно в сыворотке крови определяли уровень продуктов дегградации оксида азота, циркулирующих эндотелиальных клеток, уровень продуктов перекисного окисления липидов (диеновые конъюгаты, малоновый диальдегид), а также уровень факторов антиоксидантной за-

щиты (каталазы, церулоплазмина, восстановленного глутатиона).

Содержание оксида азота в сыворотке крови определяли по концентрации нитритов и нитратов в плазме крови (NOx) общепринятым спектрофотометрическим методом («Spectrum», Германия) с использованием кадмия и реактива Грисса. Уровень диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, а также концентрации каталазы, восстановленного глутатиона и церулоплазмина определяли спектрофотометрическим методом. Циркулирующие эндотелиальные клетки исследовали методом микроскопии.

Статистический анализ данных выполнялся с помощью программ «Statistica 10» (серийный номер «AXAR207F394425FA-Q») и «RStudio 1.2» [10]. Описательные статистики метрических переменных были представлены в виде Me (Q1; Q3) – медиана (1-й квартиль; 3-й квартиль), категориальных – в виде абсолютных и относительных частот встречаемости категорий. Статистической обработке подвергались количественные и качественные показатели. Сравнение уровней метрических признаков при разных градациях переменной выполнялось с помощью непараметрического критерия Вилкоксона-Манна-Уитни [11]. Сравнение распределений категориальных показателей выполнялось с помощью критерия χ^2 -Пирсона [11] или точного теста Фишера [12].

Построение регрессионных моделей выполнено с помощью программы «RStudio 1.2» с версией языка «R» 3.4 [13]. Характеристики моделей определялись с помощью стандартного пакета «stats» и расширения языка «R». ROC-анализ проводился с помощью пакетов расширения «pROC» [14] и «ROCR» [15]. Пороговое значение уровня значимости было принято равным 0,05.

Результаты и обсуждение

На первом этапе для достижения поставленной цели все дети 1 группы (n=70) с сегментарными и долевыми пневмониями и 2 группы (n=30) с очаговыми пневмониями были объединены в общую группу (n=100). Пациенты исследуемых групп были сопоставимы между собой по возрасту и полу. В таблице 1 приведены характеристики пациентов исследуемых групп.

Таблица 1. – Сравнительная характеристика исследуемых групп пациентов
Table 1. – Comparative characteristics of the studied groups of patients

Показатель	Группа 1 (n=70)	Группа 2 (n=30)	p
Возраст, лет	12,5 (10-13)	12,8 (10-14)	p>0,05
Мальчики, n (%)	30 (43%)	13 (43%)	p>0,05
Девочки, n (%)	40 (57%)	17 (57%)	p>0,05
Масса тела, кг	44,5 (34-55)	46 (34-54)	p>0,05
Рост, см	156 (137-164)	155 (138-167)	p>0,05

С целью разработки метода прогнозирования высокой степени выраженности воспалительного процесса у детей с острой внегоспитальной

пневмонией проведен логистический регрессионный анализ всей совокупности полученных данных. В модель множественной регрессии были включены следующие показатели, характеризующие: пол, возраст, время с момента заболевания (гипертермии), уровень пульсового кровотока в тесте с реактивной гиперемией, жизненную емкость лёгких (ЖЕЛ), объем форсированного выдоха (ОФВ1), уровень продуктов деградации оксида азота (NOx), циркулирующих эндотелиальных клеток (ЦЭК), СОЭ, СРБ; содержание эндотелиальной и индуцибельной синтазы оксида азота (eNOS, iNOS), а также уровень диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, каталазы, церулоплазмина, восстановленного глутатиона, – полученные в первые сутки после госпитализации пациентов в стационар.

Для выявления независимых факторов из числа всех анализируемых и влияющих на развитие высокой степени выраженности воспалительного процесса у детей с острой пневмонией был проведен многофакторный анализ с определением признаков, которые статистически значимо различаются в 1 и 2 группах. На следующем этапе определили значения коэффициентов корреляции или ассоциации для всех пар из признаков, выделенных на первом этапе.

В результате выбора лучшей комбинации предикторов с наивысшим предсказательным потенциалом и с наименьшими значениями информационного критерия Акаике и оптимальными значениями чувствительности и специфичности в модель бинарной логистической регрессии были внесены следующие 5 переменных: ЖЕЛ, NOx, ЦЭК, СОЭ, СРБ. Оценки коэффициентов модели и соответствующие значения отношения шансов представлены в таблице 2.

В процессе анализа рассчитано регрессионное уравнение для оценки вероятности развития высокой степени выраженности воспалительного процесса при внегоспитальных острых пневмониях на фоне эндотелиальной дисфункции у детей:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1 \cdot X_1 + b_2 \cdot X_2 + b_3 \cdot X_3 + b_4 \cdot X_4 + b_5 \cdot X_5)}}$$

где p – вероятность развития высокой степени выраженности воспалительного процесса у детей при сегментарных и долевыми пневмониях на фоне эндотелиальной дисфункции, коэффици-

циенты регрессионного уравнения: $b_1 = -4,7339$; $b_2 = 0,5466$; $b_3 = -0,4523$; $b_4 = 0,2677$; $b_5 = 0,259$; b_0 – свободный член данного уравнения, $b_0 = -4,1952$; численные значения предикторов: X1 – объем ЖЕЛ (в % к должному), X2 – концентрация в плазме крови продуктов деградации оксида азота (NOx, мкмоль/л), X3 – концентрация в плазме крови ЦЭК (в мкл), X4 – уровень СОЭ (мм/час), X5 – уровень СРБ (мг/л) в сыворотке крови, e – основание натурального логарифма.

В ходе ROC-анализа выявлено, что комплекс факторов, включающий параметры ЖЕЛ, ЦЭК, NOx, СОЭ, СРБ, с вероятностью 0,495 определяет прогноз развития высокой степени выраженности воспалительного процесса или сегментарных и долевыми пневмоний у детей (AUC=0,980; 95% ДИ [0,955-1,000]), что свидетельствует об удовлетворительной предсказательной способности построенной модели.

Результаты ROC-анализа представлены в виде графика кривой на рисунке.

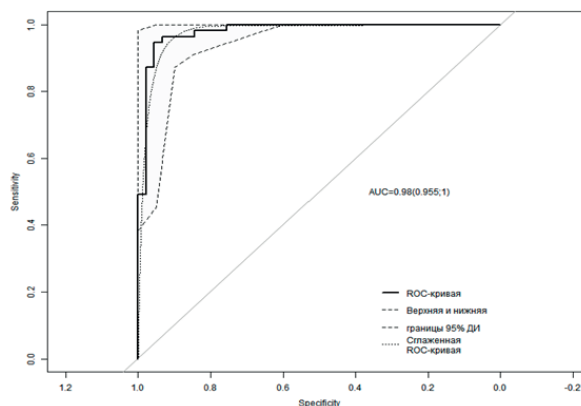


Рисунок – ROC-анализ параметров модели, определяющих прогноз развития высокой степени выраженности воспалительного процесса у детей при сегментарных и долевыми пневмониях

Figure – ROC curve of the model

Значение $p < 0,495$ свидетельствует о низкой степени риска развития сегментарной и долевыми пневмонии с высокой степенью воспалительного процесса; значение p, превышающее 0,495 – о высокой степени риска развития воспалительного процесса или сегментарной и долевыми пневмонии. Чувствительность метода составляет 96,4%, специфичность – 93,3%.

Таблица 2. – Оценка коэффициентов регрессионной модели
Table 2. – Estimates of the coefficients of the regression model

Предиктор	Оценка предиктора	Стандартная ошибка предиктора	z-значение	p-значение	ОШ	95% доверительный интервал	
						левая граница	правая граница
	$b_0 = -4,1952$	3,0725	-1,3654	0,1721			
ЖЕЛ	$b_1 = -4,7339$	1,6546	-2,861	0,0042	0,0088	0,0002	0,1501
NOx	$b_2 = 0,5466$	0,1727	3,1647	0,0016	1,7274	1,3095	2,6141
ЦЭК	$b_3 = -0,4523$	0,1637	-2,7637	0,0057	0,6361	0,4339	0,8387
СОЭ	$b_4 = 0,2677$	0,123	2,1757	0,0296	1,3069	1,0607	1,7461
СРБ	$b_5 = 0,259$	0,0964	2,6861	0,0072	1,2956	1,1092	1,63

Выводы

1. На основании статистического анализа впервые установлен комплекс независимых факторов риска, включающих такие показатели, как ЖЕЛ, циркулирующие эндотелиальные клетки, продукты деградации оксида азота, СОЭ и СРБ, сочетание и уровень которых позволяет прогнозировать развитие высокой степени выраженности воспалительного процесса и формирования сегментарных и долевых пневмоний у детей.

2. Разработанный метод прогнозирования, включающий перечисленные выше критерии,

обладает высокой чувствительностью (96,4%) и специфичностью – (93,3%), позволит на ранних этапах установить вероятность формирования сегментарных и долевых пневмоний у детей.

3. Метод раннего прогнозирования высокой степени выраженности воспалительного процесса у пациентов с острой внегоспитальной пневмонией позволит на ранних этапах госпитализации включить в протоколы лечения пациентов лекарственные средства с противовоспалительным и цитопротекторным действием.

Литература

1. Лебедева, М. Н. Новые подходы к прогнозированию технологии внебольничных пневмоний у лиц молодого возраста / М. Н. Лебедева // Пульмонология. – 2005. – № 3. – С. 48-51.
2. Бобровнический, В. И. Пневмония у детей: эпидемиологические аспекты / В. И. Бобровнический // Медицинский журнал. – 2018. – № 2. – С. 27-30.
3. Сомова, Л. М. Оксид азота как медиатор воспаления / Л. М. Сомова, Н. Г. Плеханова // Вестник Дальневосточного отделения Российской академии наук. – 2006. – № 2. – С. 77-80.
4. Zamora, R. Inducible nitric oxide synthase and inflammatory diseases / R. Zamora, V. Vodovotz, T. R. Billiar // *Molec. Med.* – 2000. – Vol. 6, № 5. – P. 347-373.
5. Extensive nitration of protein tyrosines in human atherosclerosis detected by immunohistochemistry / J. S. Beckmann [et al.] // *Biol. Chem. Hoppe-Seyler.* – 1994. – Vol. 375, iss. 2. – P. 81-88. – doi: 10.1515/bchm3.1994.375.2.81.
6. Beckmann, J. S. Nitric oxide, superoxide and peroxynitrite: the good, the bad and ugly / J. S. Beckmann, W. H. Koppenol // *Am. J. Physiol.* – 1996. – Vol. 271, № 5. – P. 1424-1437. – doi: 10.1152/ajpcell.1996.271.5.C1424.
7. Рыбкин, А. И. Патогенетические механизмы респираторных дисфункций при бронхиальной астме у детей / А. И. Рыбкин, Н. С. Побединская, Т. Г. Глазова // Медицинский альманах. – 2016. – № 2. – С. 80-83.
8. Lowenstein, C. J. Nitric oxide: a physiologic messengers / C. J. Lowenstein, J. L. Dinerman, S. H. Snyder // *Ann. intern. Med.* – 1994. – Vol. 120, iss. 3. – P. 227-237. – <https://doi.org/10.7326/0003-4819-120-3-199402010-00009>.
9. Попович, О. М. Эффективность ингибиторов NO-синтазы при воспалении / О. М. Попович, Е. А. Стратум, Я. В. Корецкий // Вестник современной науки. – 2016. – № 10. – С. 104-108.
10. RStudio Team (2018). RStudio: Integrated Development Environment for R [Electronic resource]. – Mode of access: <http://www.rstudio.com/>. – Data of access: 10.03.2019.
11. Hollander, M. Nonparametric statistical methods / M. Hollander, D. A. Wolfe. – New York : John Wiley & Sons, 1973. – 503 p.
12. Clarkson, D. B. A Remark on Algorithm 643: FEXACT: An Algorithm for Performing Fisher's Exact Test in R x C Contingency Tables / D. B. Clarkson, Y. Fan, H. Joe // *ACM Trans. Math. Softw.* – 1993. – Vol. 19, № 4. – P. 484-488. – doi: 10.1145/168173.168412.
13. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing R [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.r-project.org/about.html>. – Data of access: 01.05.2019.

14. pROC: Display and Analyze ROC Curves [Electronic resource]. – Mode of access: <https://CRAN.R-project.org/package=pROC>. – Data of access: 10.09.2019.
15. ROCR: Visualizing the Performance of Scoring Classifiers [Electronic resource]. – Mode of access: <https://CRAN.R-project.org/package=ROCR>. – Data of access 10.09.2019.

References

1. Lebedeva, MN. Novye podhody k prognozirovaniyu tehnologii vnebolnichnyh pnevmonij u lic mladogo vozrasta [New approaches to predicting the technology of community-acquired pneumonia in young people]. *Pulmonologija* [Pulmonology]. 2005;3:48-51. (Russian).
2. Bobrovnichij VI. Pnevmonija u detej: jepidemiologicheskie aspekty [Pneumonia in children: epidemiological aspects]. *Medicinskij zhurnal* [Medical journal]. 2018;2:27-30. (Russian).
3. Somova LM, Plehanova NG. Oksid azota kak mediator vospalenija [Nitric oxide as a mediator of inflammation]. *Vestnik Dalnevostochnogo otdelenija Rossijskoj akademii nauk.* 2006;2:77-80. (Russian).
4. Zamora R, Vodovotz V, Billiar TR. Inducible nitric oxide synthase and inflammatory diseases. *Molec. Med.* 2000;6(5):347-373.
5. Beckmann JS, Ye YZ, Anderson PG, Accavitti MA, Tarpey MM, White CR. Extensive nitration of protein tyrosines in human atherosclerosis detected by immunohistochemistry. *Biol. Chem. Hoppe-Seyler.* 1994;375(2):81-88. doi: 10.1515/bchm3.1994.375.2.81.
6. Beckmann JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide and peroxynitrite: the good, the bad and ugly. *Am. J. Physiol.* 1996;271(5):1424-1437. doi: 10.1152/ajpcell.1996.271.5.C1424.
7. Rybkin AI, Pobedinskaja NS, Glazova TG. Patogeneticheskie mehanizmy respiratornyh disfunkcij pri bronhialnoj astme u detej [Pathogenetic mechanisms of respiratory dysfunctions in children with bronchial asthma]. *Medicinskij almanah* [Medical Almanac]. 2016;2:80-83. (Russian).
8. Lowenstein CJ, Dinerman JL, Snyder SH. Nitric oxide: a physiologic messengers. *Ann. intern. Med.* 1994;120(3):227-237. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-120-3-199402010-00009>.
9. Popovich OM, Stratum EA, Koreckij JaV. Jeffektivnost inhibitorov NO-sintazy pri vospalenii [Effectiveness of NO-synthase inhibitors in inflammation]. *Vestnik sovremennoj nauki* [Bulletin of modern science]. 2016;10:104-108 (Russian).
10. RStudio Team (2018). RStudio: Integrated Development Environment for R [Internet]. Available from: <http://www.rstudio.com/>.
11. Hollander M, Wolfe DA. Nonparametric statistical meth-

- ods. New York: John Wiley & Sons; 1973. 503 p.
12. Clarkson DB, Fan Y, Joe H. A Remark on Algorithm 643: FEXACT: An Algorithm for Performing Fisher's Exact Test in R x C Contingency Tables. *ACM Trans. Math. Softw.* 1993;19(4):484-488. doi: 10.1145/168173.168412.
 13. R Core Team. R: A Language and Environment for Statistical Computing R [Internet]. Available from: <https://www.r-project.org/about.html>.
 14. pROC: Display and Analyze ROC Curves [Internet]. Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=pROC>.
 15. ROCR: Visualizing the Performance of Scoring Classifiers [Internet]. Available from: <https://CRAN.R-project.org/package=ROCR>.

METHOD FOR PREDICTING THE DEVELOPMENT OF A HIGH DEGREE OF SEVERITY OF THE INFLAMMATORY PROCESS IN CHILDREN WITH ACUTE PNEUMONIA

Parfionova I. V., Maksimovich N. A.

Grodno State Medical University, Grodno, Belarus.

Aim of study. To identify a set of independent factors and develop a method for predicting the high degree of severity of the inflammatory process in children with acute community-acquired pneumonia.

Material and methods. A cohort of 100 patients was examined, including children with acute pneumonia with ($n=70$) and without ($n=30$) endothelial dysfunction. All children underwent a comprehensive study, which included a clinical examination, laboratory studies according to generally accepted methods. The study of the function of external respiration was carried out using the spirometer "Spiro-spectrum". Determination of the content of nitric oxide in blood serum was performed by spectrophotometric method using cadmium and Griss reagent, circulating endothelial cells by microscopy.

Results. A regression model was created that enables to predict the probability of a high degree of inflammatory process in children with segmental and lobar pneumonia (sensitivity 96.4%, specificity 93.3%).

Conclusions. The use of the regression equation enabled to develop a method for predicting the probability of a high degree of inflammatory process in children with segmental and lobar pneumonia that have signs of endothelial dysfunction, and as a result – to choose the optimal management strategy for such patients.

Keywords: community-acquired pneumonia, diagnostics, children.

For citation: Parfionova IV, Maksimovich NA. Method for predicting the development of a high degree of severity of the inflammatory process in children with acute pneumonia. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2020;18(4):452-456. <http://dx.doi.org/10.25298/2221-8785-2020-18-4-452-456>.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проводилось без спонсорской поддержки.

Financing. The study was performed without external funding.

Соответствие принципам этики. Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee.

Об авторах / About the authors

*Парфёнова Инна Владимировна / Parfionova Inna, e-mail: meblomax@mail.ru, ORCID: 0000-0001-5578-8833.

Максимович Николай Андреевич / Maksimovich Nikolay, e-mail: drmaximovich@mail.ru, ORCID: 0000-0002-5907-5942.

* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 15.06.2020

Принята к публикации / Accepted for publication: 01.07.2020