

Сведения об авторах:

Кит Олег Иванович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, генеральный директор;
тел.: 8(863)3000200 доб. 997; e-mail: onko-sekretar@mail.ru

Шлык Ольга Сергеевна, аспирант, врач-эндокринолог консультативно-диагностического отделения;
тел.: 8(863)3000200 доб. 208; 89185062167; e-mail: ol.s.shlyk@gmail.com

Ващенко Лариса Николаевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением опухолей костей, кожи, мягких тканей и молочной железы; тел.: 8(863)3000200 доб. 220; e-mail: ol.s.shlyk@gmail.com

Дашкова Ирина Рудольфовна, доктор медицинских наук, профессор, врач-хирург;
тел.: 8(863)3000200 доб. 222; e-mail: dashkovair@rnioi.ru

Тимошкина Наталья Николаевна, кандидат медицинских наук, заведующая лабораторией молекулярной онкологии;
тел.: 8(863)3000200 доб. 470; e-mail: timoshkinann@rnioi.ru

Пушкин Антон Андреевич, младший научный сотрудник лаборатории; тел.: 8(863)3000200 доб. 472; e-mail: anton.a.pushkin@gmail.com

Заикина Екатерина Владиславовна, младший научный сотрудник испытательного лабораторного центра;
тел.: 8(863)3000200 доб. 490; e-mail: katherine_bio@mail.ru

Черникова Елена Николаевна, кандидат медицинских наук, врач-онколог консультативно-диагностического отделения;
тел.: 8(863)3000200 доб. 205; e-mail: 79286065573@yandex.ru

© Коллектив авторов, 2022

УДК 616.15-07/616-005.1

DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17012>

ISSN – 2073-8137

АНГИОГЕНЕЗ КАК ТИПОВОЙ ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ НОСОВЫХ КРОВОТЕЧЕНИЯХ

Н. В. Бойко, И. В. Стагниева, В. В. Быкова

Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону,
Российская Федерация

ANGIOGENESIS AS A TYPICAL PATHOLOGIC PROCESS IN RECURRENT EPISTAXIS

Boiko N. V., Stagnieva I. V., Bykova V. V.

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russian Federation

Произведено гистологическое и ультраструктурное исследование биоптатов мукоперихондрия 17 больных в возрасте от 32 до 56 лет, страдающих рецидивирующими носовыми кровотечениями неясной этиологии. При гистологическом исследовании биоптатов обнаружены очаги утолщенного эпителия до ЭП 257±19,6 ммк при соотношении базального, промежуточного и поверхностного слоев 1:12,3:4,4. В эпителии отмечено присутствие клеток – маркеров папилломавирусной инфекции – койлоцитов. Выраженное увеличение толщины слоя эпителия сочетается с прорастанием сосудов в эту клеточную массу для обеспечения трофики эпителиального пласта. Вновь образованные сосуды извилисты, тонкостенны, очагово лишены базальной мембраны, с меняющимся на протяжении диаметром просвета. Эндотелий сосудов нередко слущен, дистрофически изменен, что приводит к их тромбозу и некрозу прилежащих тканей с формированием микроэрозий или более глубоких альтераций слизистой оболочки и развитию кровотечений. При ультраструктурном исследовании в цитоплазме эндотелиальных клеток обнаружены тельца Вейбеля – Паладе в большом количестве, что является признаком активации процессов ангиогенеза. Наши исследования показали возможность возникновения носового кровотечения при персистирующей вирусной инфекции в результате индуцированного ею ангиогенеза.

Ключевые слова: носовое кровотечение, морфологические изменения, слизистая оболочка носа, ангиогенез

A histological and ultrastructural study of mucoperichondrium biopsy specimens was carry out in 17 patients aged between 32 and 56, suffering from idiopathic recurrent epistaxis.

Histological study of mucoperichondrium biopsy specimens showed thickened epithelium foci of up to 257±19.6 mmc at a ratio of the basal, intermediate and upper layers of 1:12.3:4.4. The epithelium revealed a presence of the human papillomavirus infection marker cells – koilocytes. Evident thickening of the epithelium layer is associated with vascular invasion in this cell mass, thus providing trophism. Newly-formed vessels invade in the thickened epithelial layer as part of connective mammuli, they are tortuous, thin-walled, partly devoid of the basic membrane, with a variable luminal diameter. These vascular endothelium is at many places cast-off, dystrophic, which leads to thrombosis and necrosis of adjacent tissues with formation of microerosions or deeper mucosa alterations and hemorrhage development. The ultrastructural study

showed the endothelial cell cytoplasm contained a lot of Weibel – Palade bodies, which indicates activation of angiogenesis. Our investigation shows that persistent human papillomavirus infection might result in epistaxis due to angiogenesis induced in the nasal mucosa.

Keywords: epistaxis, morphological changes, nasal mucosa, angiogenesis

Для цитирования: Бойко Н. В., Стагниева И. В., Быкова В. В. АНГИОГЕНЕЗ КАК ТИПОВОЙ ПАТОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОЦЕСС ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ НОСОВЫХ КРОВОТЕЧЕНИЯХ. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2022;17(1):42-46. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17012>

For citation: Boiko N. V., Stagnieva I. V., Bykova V. V. ANGIOGENESIS AS A TYPICAL PATHOLOGIC PROCESS IN RECURRENT EPISTAXIS. *Medical News of North Caucasus*. 2022;17(1):42-46. DOI – <https://doi.org/10.14300/mnnc.2022.17012> (In Russ.)

ВПЧ – вирус папилломы человека
НГТ – наследственная геморрагическая телеангиэктазия
НК – носовое кровотечение

СОН – слизистая оболочка носа
ЭП – эпителиальный пласт

Формирование кровеносных сосудов осуществляется двумя путями: в процессе эмбриогенеза из клеток-предшественников – ангиобластов (васкулогенез), во взрослом организме – из предсуществующих сосудов (ангиогенез) [1]. Ангиогенез может быть проявлением репаративной или адаптивной реакции организма на воздействие различных факторов: гипоксии, функциональной нагрузки, повреждения. Стимуляция или ограничение ангиогенеза является ключевым моментом многих патологических процессов (опухолевых, воспалительных, дистрофических).

Изучение механизмов патологического ангиогенеза, вызывающего формирование сосудистых мальформаций, привело к пересмотру представлений о природе некоторых заболеваний. Так, в последние годы установлено, что наследственная геморрагическая телеангиэктазия (НГТ) является примером патологического ангиогенеза в результате мутации двух генов, которые непосредственно влияют на ангиогенез [2].

Имеются данные о влиянии бактериальной инфекции на новообразование сосудов в слизистой оболочке носа (СОН), приводящее к возникновению носовых кровотечений (НК) [3, 4]. При исследовании микрофлоры переднего отдела перегородки носа детей, страдающих идиопатическими рецидивирующими НК, в 86 % случаев выявляется колонизация *Staphylococcus aureus*, тогда как в норме *S. aureus* обнаруживается не более чем в 20 % случаев.

При гистологическом исследовании биоптатов детей, страдающих рецидивирующими НК неясной этиологии, выявлены признаки хронической воспалительной клеточной инфильтрации СОН и многочисленные расширенные тонкостенные капилляры [5], которые не являются артериальными микроаневризмами или варикозно-измененными венами, а скорее напоминают новообразованные сосуды, присущие диабетической ретинопатии. Эти данные позволяют сделать вывод, что колонизация полости носа *S. aureus* вызывает вялотекущее воспаление, стимулирующее новообразование патологических сосудов в СОН, что приводит к возникновению НК. Подтверждением такого предположения является хороший терапевтический эффект местного применения антисептических мазей, которое способствует эрадикации возбудителя и прекращению НК.

Целью нашего исследования было изучение особенностей строения СОН у больных с рецидивирующими НК неясной этиологии.

Материал и методы. Исследованы биоптаты мукоперихондрия 17 больных в возрасте от 32 до 56 лет,

взятые во время хирургических вмешательств, принятых с целью остановки и профилактики рецидивов НК: хирургической отслойки мукоперихондрия (12 больных) и септопластики (5 больных с выраженным искривлением перегородки носа, затрудняющим носовое дыхание). Кровотечения у больных повторялись «сериями» по несколько раз в год, в основном из передних отделов перегородки носа. При общеклиническом (развернутое исследование системы гемостаза, консультация гематолога) и эндоскопическом исследовании патологии, которая могла бы объяснить рецидивы НК (новообразования, расширенные сосуды СОН, видимые ангиомы и др.), обнаружено не было. Больные не страдали сахарным диабетом, аллергическим ринитом или артериальной гипертензией.

Забор биоптата площадью около 1 мм² производили по линии разреза мукоперихондрия. Биоптаты были подвергнуты гистологическому и ультраструктурному исследованию. Для светоптической микроскопии биоптаты и секционный материал фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина, проводили через спирты возрастающей концентрации. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином-эозином. Определяли толщину эпителиального слоя с помощью микрометра окулярного винтового МОВ-1-15, подсчитывали количество слоев эпителия и их соотношение. Гистологические препараты изучались и фотографировались с использованием тринокулярного микроскопа Carl Zeiss Primo Star.

Для выполнения электронной микроскопии биоптаты СОН измельчали в капле фиксатора (2,5 % раствор глутарового альдегида), кусочки дополнительно фиксировали на 0,1 М фосфатном буфере (рН 7,4) в течение 1 часа при температуре 4 °С, затем фиксировали в течение 1 часа в 1 % растворе четырехоксида осмия на том же буфере при температуре 4 °С. После обезвоживания в спиртах нарастающей концентрации материал заключали в ЭПОН 812. Срезы, полученные на ультрамикротоме LKB-8800, контрастировали уранилацетатом и цитратом свинца и просматривали в электронном микроскопе JEM-100В.

В качестве контроля использован аутопсийный материал 8 погибших во время автомобильных катастроф того же возраста. Забор материала проводился из перегородки носа в бюро судебно-медицинской экспертизы. При аутопсии погибших не было обнаружено признаков тяжелых соматических заболеваний.

Результаты и обсуждение. При гистологическом исследовании биоптатов мукоперихондрия передней трети перегородки носа больных с НК отмечено, что покровный эпителий СОН на протяже-

нии имеет различное строение: определяются очаги обычного по толщине и утолщенного (иногда значительно) эпителия, в неутолщенных участках эпителия сохранено типичное строение эпителиального пласта (ЭП) с вертикальной анизоморфностью, обусловленной хорошо выраженным базальным, промежуточным и поверхностным слоями. Толщина ЭП $257 \pm 19,6$ мкм, соотношение слоев 1:12,3:4,4. В препаратах контрольной группы толщина ЭП составляет 224 ± 28 мкм, соотношение слоев 1:9:3. Подлежащая соединительная ткань, прогибая подэпителиальную базальную мембрану, формирует редко расположенные, неглубокие соединительнотканые сосочки с сосудами, обеспечивающими трофику ЭП.

В утолщенных участках эпителия отмечается гипертрофия промежуточного и поверхностного слоев эпителиоцитов (рис. 1а) или формирование участков акантоза. В некоторых случаях выявлены очаги значительного утолщения ЭП, однако определяются эти очаги пролиферации многослойного плоского эпителия только микроскопически, в них также сохранена вертикальная анизоморфность эпителиоцитов (толщина ЭП $350 \pm 11,5$ мкм, соотношение слоев 1:17,3:6,2).

Обращает на себя внимание атипичское кровоснабжение пролифератов эпителия. Выраженное увеличение толщины эпителиального слоя сочетается с прорастанием сосудов в клеточную массу для обеспечения трофики, тогда как в норме сосуды в ЭП отсутствуют. Стимулированный значительной клеточной массой ангиогенез обуславливает формирование плоских кондилом. Сосуды вырастают в утолщенный эпителиальный пласт в составе соединительнотканых сосочков (рис. 1б), располагаются гнездно на небольшом расстоянии друг от друга (рис. 1с),

причем чем больше пролиферат, тем больше в него вырастает сосудов и тем меньше выражен паракаротоз. В каждом вырастающем сосочке сосуды в количестве 2–3–5 на поперечном срезе лежат «бок о бок» в виде «розеток», извилисты, тонкостенны, очагово лишены базальной мембраны, с меняющимся на протяжении диаметром просвета и минимальным количеством периваскулярной соединительной ткани.

В промежуточном и, в меньшей мере, в поверхностном слоях ЭП обнаружены патологические изменения в виде эпителиоцитов с гиперхромным, изюмовидным ядром и вакуолизацией цитоплазмы с формированием перинуклеарного «гало» (рис. 1ф). Эти клетки называются койлоцитами. Проведенные параллельные вирусологические и гистологические исследования позволяют считать койлоциты маркерами папилломавирусной инфекции [6].

Эндотелий этих сосудов нередко слущен, дистрофически изменен, что приводит к их тромбозу и некрозу прилежащих тканей с формированием микроэрозий (рис. 1д) или более глубоких альтераций слизистой оболочки и развития кровотечений. При достаточной функциональной активности подобных сосудов прилежащий сохранившийся эпителий пролиферирует, формируя «сосудисто-эпителиальные розетки» [6]. В серийных срезах можно найти погибшие сосудистые розетки с развитием на их месте лагун, заполненных кровью, стенка которых образована прилежащими эпителиоцитами (рис. 1е). При поверхностном расположении такие лагуны являются потенциальными источниками НК.

Электронно-микроскопическое исследование биоптатов в составе сосудисто-эпителиальных розеток и в собственной пластинке слизистой оболочки

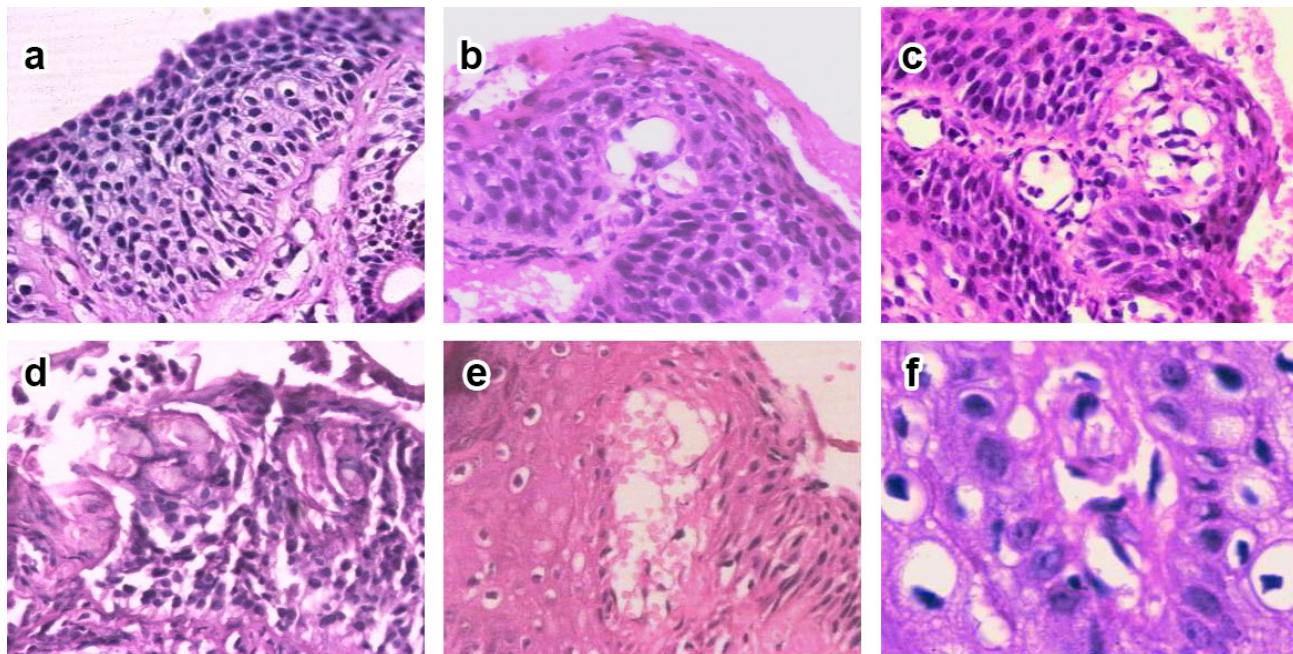


Рис. 1. Гистологическое исследование слизистой оболочки носа (СОН) у больных с рецидивирующими НК. Окраска гематоксилином-эозином:

- а – гипертрофия промежуточного и поверхностного слоя СОН в утолщенном участке эпителиального пласта. Ув. $\times 400$; б – формирование плоской кондиломы с участком паракаротоза и сосудистой розеткой. Койлоцитоз. Фибринозно-геморрагические наложения. Ув. $\times 200$; в – гнездное расположение сосудов и формирование сосудисто-эпителиальных розеток в гипертрофированном пласте эпителия (ПК). Койлоцитоз. Фибринозно-геморрагические наложения. Ув. $\times 200$; д – эрозия СОН, тромбоз сосудов, некроз сосудистой стенки. Ув. $\times 200$; е – лагуна, ограниченная уплощенными эпителиоцитами, в просвете лагуны – эритроциты и пикнотизированные ядра слущенных эндотелиоцитов. Койлоцитоз. Ув. $\times 200$; ф – перстневидные койлоциты с резко утолщенной цитолеммой. Сосудисто-эпителиальная розетка с пролиферацией периваскулярного эпителия. Ув. $\times 1000$

выявляет многочисленные капилляры с необычайно тонкой эндотелиальной выстилкой.

В цитоплазме эндотелиальных клеток обнаружены специфические структуры – так называемые тельца Вейбеля – Паладе (рис. 2), которые считаются специфическими маркерами ангиогенеза [7, 8]. Необходимо подчеркнуть, что они представляют собой довольно редкую для интактного эндотелия органеллу.

В биоптатах больных, страдающих рецидивирующими НК, количество телец Вейбеля – Паладе явно увеличено, и они регистрируются с большим постоянством. Удаётся заметить дислокацию их на периферию эндотелиоцита в районе люминальной плазмалеммы (рис. 2а) и даже выход в просвет сосуда путем микроклатоматоза в составе крошечного фрагмента цитоплазмы (на рис. 2b указано двойной стрелкой).

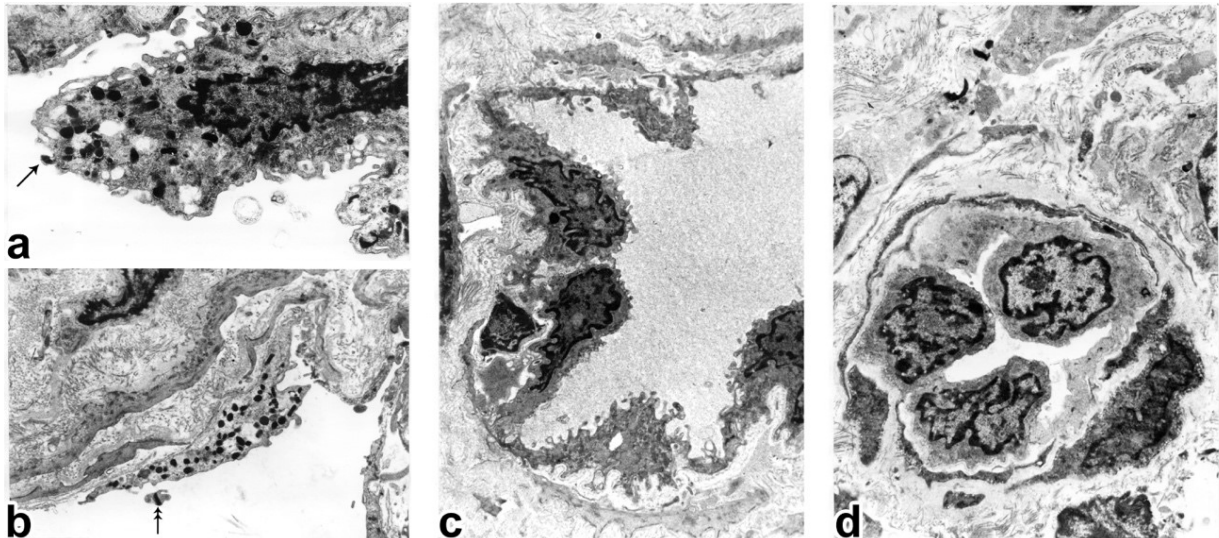


Рис. 2. Ультраструктурные исследования микроциркуляторного русла СОН больных с рецидивирующими НК: а, б – ультраструктура телец Вейбеля – Паладе в эндотелии венул у больного с рецидивирующими НК: а – смещение тельца Вейбеля – Паладе к апикальной плазмалемме эндотелиоцита (стрелка). Ув. $\times 8000$; б – микроклатоматоз участка цитоплазмы эндотелиоцита с тельцем Вейбеля – Паладе (двойная стрелка). Ув. $\times 3000$; с – образование выростов плазматической мембраны эндотелиальных клеток. Ув. $\times 3000$; d – капилляр с высоким кубическим эндотелием. Ув. $\times 3000$

Некоторые эндотелиальные клетки образуют выросты, ориентированные в люминальном и базальном направлениях (рис. 2с). Встречаются апоптозно измененные эндотелиоциты с глубокими инвагинациями кариолеммы и маргинацией хроматина. Отмечается появление мелких сосудов с высоким кубиче-

ским эндотелием (рис. 2d), что является признаком пролиферации эндотелия.

В подэпителиальной зоне периваскулярно обнаруживается большое количество тканевых базофилов (тучных клеток), многие из которых полностью деградированы (рис. 3 а, б, с).

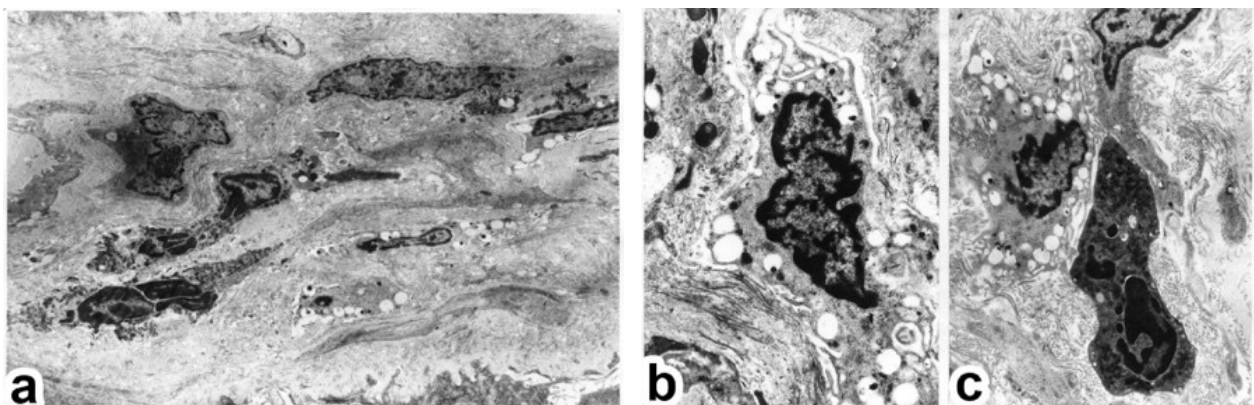


Рис. 3. Ультраструктура тканевых базофилов у больных с рецидивирующими НК: а – увеличение количества тканевых базофилов в периваскулярной области, появление в строме полиморфноядерных лейкоцитов. Ув. $\times 2000$; б – периваскулярная локализация деградированного тканевого базофила. Ув. $\times 6000$; с – контакт деградированного тканевого базофила и полиморфноядерного лейкоцита. Ув. $\times 3000$

Случаи рецидивирующего НК, как правило, требуют не только мероприятий по остановке кровотечения одним из известных способов, но и патогенетически обусловленной терапии [9]. В этой связи изучение патологических изменений в СОН у больных с рецидивирующими НК имеет большое практическое значение.

При гистологическом исследовании биоптатов мукперихондрия больных с рецидивирующими НК неясной этиологии обнаружены выраженные изменения в эпителиальном слое. Выявление утолщений эпителиального пласта за счет клеток промежуточного и поверхностного слоев с явлениями паракератоза, обязательным присутствием койлоцитов и очагов

атипического дефектного кровоснабжения, формированием сосудисто-эпителиальных или сосудистых розеток – позволяет констатировать кондиломатозный процесс в слизистой оболочке носа, вызываемый вирусом папилломы человека (ВПЧ).

Основным патоморфологическим эффектом ВПЧ, персистирующего в клетках базального эпителия, является нарушение роста, дифференцировки клеток и апоптоза, что приводит к неконтролируемому увеличению количества клеток. ВПЧ стимулирует не только процессы пролиферации, но и ангиогенез для обеспечения трофики пролифератов. В нескольких исследованиях [10, 11] было показано, что инфицированные ВПЧ клетки индуцируют выработку ангиогенных факторов, в частности повышение экспрессии гипоксия-индуцибельного фактора-1 (HIF-1), обеспечивающего усиление ангиогенеза при гипоксии. Индукция ангиогенеза свойственна как латентной, так и активной фазам папилломавирусной инфекции [11].

Обнаруженные в пролифератах эпителия СОН вновь образованные сосуды предрасположены к тромбозу вследствие дистрофических изменений в эндотелии и реологических нарушений, обусловленных неравномерностью диаметра сосудов на протяжении и их извитым ходом. Тромбоз этих сосудов приводит к формированию эрозий СОН и участков некроза, которые становятся источниками кровотечения.

Данные электронной микроскопии подтвердили наличие активации ангиогенеза в исследуемых участках мукосальной слизистой. В эндотелии сосудов СОН обнаружено значительное количество телец Вейбеля – Паладе. Тельца Вейбеля – Паладе содержат фактор Виллебранда, ангиопоэтин-2, который является агонистом эндотелиального фактора роста (VEGF) –

представителя семейства важнейших проангиогенных факторов, и другие биологически активные вещества [1, 8]. Высвобождение активных веществ из телец Вейбеля – Паладе происходит под действием гистамина, серотонина, тромбина и супероксидов. В свете вышеизложенного особое значение приобретает обнаруженная при ультраструктурном исследовании дегрануляция тканевых базофилов, следствием которой является высвобождение гистамина.

На основании результатов исследования и данных литературы можно заключить, что ангиогенез в слизистой оболочке полости носа, вызываемый различными факторами (персистирующей вирусной и бактериальной инфекцией, опухолевым процессом, генетически обусловленным повышением активности ангиогенных факторов), является типовым патологическим процессом, который вызывает рецидивирующие носовые кровотечения.

Выводы

1. Персистирующая папилломавирусная инфекция индуцирует ангиогенез в слизистой оболочке носа.

2. Вновь образованные сосуды предрасположены к тромбозу вследствие дистрофических изменений в эндотелии и реологических нарушений, обусловленных неравномерностью диаметра сосудов на протяжении и извитым ходом.

3. Тромбоз вновь образованных сосудов ведет к формированию очагов некроза, которые являются источниками рецидивирующих носовых кровотечений.

Разрешение локального независимого этического комитета получено 11 октября 2018 года, протокол № 15/18.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература/References

- Ribatti D., Nico B., Crivellato E. The development of the vascular system: a historical overview. *Methods Mol. Biol.* 2015;1-14. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1462-3_1
- Kühnel T., Wirsching K., Wohlgenuth W., Chavan A., Evert K. [et al.]. Hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Otolaryngol. Clin. North. Am.* 2018;51(1):237-254. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2017.09.017>
- Kamble P., Saxena S., Kumar S. Nasal bacterial colonization in cases of idiopathic epistaxis in children. *Int. J. Ped. Otorhinolar.* 2015;79(11):1901-1904. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2015.08.041>
- Montague M.-L., Whymark A., Howatson A., Kubba H. The pathology of visible blood vessels on the nasal septum in children with epistaxis. *Int. J. Ped. Otorhinolar.* 2011;75(8):1032-1034. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2011.05.011>
- Whymark A. D., Crampsey D. P., Fraser L., Moore Williams P. C. [et al.]. Childhood epistaxis and nasal colonization with *Staphylococcus aureus*. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2008;138(3):307-310. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2007.10.029>
- Бойко Н. В., Панченко С. Н. Обнаружение вируса папилломы человека при гиперпластических процессах в ЛОР органах. *Вестник оторинолар.* 2017;82(2):51-54. [Boiko N. V., Panchenko S. N. The detection of the human papilloma virus during hyperplastic processes in the nose, ears and throat. 2017. *Vestnik Otorinolaringologii. – Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2017;82(2):51-54. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/otorino201782251-54>
- Randi A. M. Endothelial dysfunction in von Willebrand disease: angiogenesis and angiodysplasia. *Thrombosis Research.* 2016;141:55-58. [https://doi.org/10.1016/s0049-3848\(16\)30366-8](https://doi.org/10.1016/s0049-3848(16)30366-8)
- Pergolizzi M., Bizzozero L., Riccitelli E., Pascal D., Samarelli A. V. [et al.]. Modulation of angiopoietin 2 release from endothelial cells and angiogenesis by the synaptic protein neuroligin 2. *Biochem. Biophys. Res. Communications.* 2018;501(1):165-171. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.04.204>
- Бойко Н. В., Шатохин Ю. В. Патогенез носовых кровотечений у больных с артериальной гипертензией. *Вестник оториноларингологии.* 2015;80(5):41-45. [Boiko N. V., Shatokhin Y. V. Pathogenesis of nasal bleeding in the patients presenting with arterial hypertension. *Vestnik otorinolaringologii. – Bulletin of Otorhinolaryngology.* 2015;80(5):41-45. (In Russ.)]. <https://doi.org/10.17116/otorino201580541-45>
- Li G., He L., Zhang E., Shi J., Zhang Q. [et al.]. Overexpression of human papillomavirus (HPV) type 16 oncoproteins promotes angiogenesis via enhancing HIF-1α and VEGF expression in non-small cell lung cancer cells. *Cancer Letters.* 2011;311:160-170. <https://doi.org/10.1016/j.canlet.2011.07.012>
- Nahand J. S., Esghaei M., Monavari S. H., Moghoofei M., Kiani S. J. [et al.]. The assessment of a possible link between YPV-mediated inflammation, apoptosis, and angiogenesis in prostate cancer. *Int. Immunopharm.* 2020;88:106913. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106913>

Поступила 23.11.2020

Сведения об авторах:

Бойко Наталья Владимировна, доктор медицинских наук, профессор кафедры болезней уха, горла, носа; тел.: 89034334113; e-mail: nvboiko@gmail.com

Стагниева Ирина Вениаминовна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой; тел.: 89034016908; e-mail: irinastagnieva@yandex.ru

Быкова Виктория Валентиновна, кандидат медицинских наук, доцент; тел.: 89289006280; e-mail: viktoriyb@mail.ru