

МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПРИ ДЕТСКОМ ГОРОДСКОМ БОЛЬНИЦЕ С ДИАГНОЗОМ КАНДИДОЗ

Вахидова А.М., Shukurbekov I. A. – (студент лечебного фак.)

Самаркандский медицинский университет

Аннотация. Представлены сведения о клинической картине кандидоза у новорожденных, путях передачи, средствах лечения. Ключевые слова: кандидоз, клиника болезни, противогрибковые средства, уход. Кандидоз как инфекционный процесс, обусловленный грибами рода *Candida*, известен давно.

Ключевые слова: грибы, рода *Candida*, новорожденные, кандидоз, условно-патогенной инфекции, внутриутробный, постнатальный.

Цель исследования. Выделить кандидоз из слизистых оболочки полости рта у новорожденных.

Материалы и методы исследований. Клинические проявления грибкового поражения кожи, слизистых оболочек и желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) отмечаются у 30–33% поступающих в стационар детей в возрасте первых часов или дней жизни, а у внешне здоровых новорожденных, находящихся в домашних условиях, кандидоз регистрируется в 13–16% случаев. У новорожденных дерма и эпидермис тоньше, чем у взрослых; из-за меньшего количества клеточных слоев основные структурные компоненты кожи и слизистые оболочки – рыхлые, что способствует более слабой механической защите кожи и слизистых оболочек. Несовершенство секреторной функции кожи сопровождается недостаточностью ее бактерицидной активности и более высоким уровнем рН. Слизистые оболочки полости рта у новорожденных характеризуются низкой способностью к слюноотделению и сниженной противогрибковой активностью содержащихся в слюне лизоцима и аполактоферрина. Особенности строения слизистой оболочки ЖКТ, его секреторной и защитной функций, наличие «физиологического» дисбиоза кишечника способствуют большей восприимчивости ЖКТ у новорожденных к любой условно-патогенной инфекции и грибковой, в частности. Развитию кандидоза также способствуют определенные особенности реактивности организма новорожденного. Это – низкая опсонизирующая и фагоцитарная активность клеток крови, функциональная недостаточность Т- и В-клеточного звеньев иммунитета, более низкий уровень белков острой фазы воспаления и неспецифических микотических ингибиторов, других медиаторов иммунного ответа (интерферон- γ , интерлейкин-1 α , фактор некроза опухоли- α), что повышает угрозу развития грибковой инфекции. Очевидно, что в период новорожденности

из-за физиологических особенностей строения кожи и слизистых оболочек и несовершенства защитных реакций организма создаются благоприятные условия для грибкового инфекционного процесса, который включает в себя колонизацию эпителия слизистой оболочки и/или эпидермиса кожи грибами и создание условий для проникновения грибов внутрь тканей. У новорожденных выделяют 2 пути инфицирования грибами рода *Candida*: внутриутробный и постнатальный. При внутриутробном пути инфицирования развивается врожденный кандидоз, который является результатом трансплацентарного или восходящего инфицирования плода. При исследовании методом полимеразной цепной реакции на грибы рода *Candida* у больных кандидозом рожениц околоплодных вод, плаценты, а также артериальной крови пуповины плодов получен положительный результат, что свидетельствует о возможности развития врожденного кандидоза (Буслаева Г.Н., 2000). По нашим данным, первичный меконий обсеменен грибами рода *Candida* у 4,6% новорожденных. Постнатальный путь инфицирования чаще реализуется на фоне антибактериальной терапии новорожденного, но инфекция может передаться новорожденному через руки медицинского персонала, матери или в результате наличия инфекции в ЖКТ ребенка. Клинически отмечается поражение кожи и/или слизистых оболочек, ЖКТ (обычно – на 6–11-й день жизни). Таким образом, очевидно, что у новорожденных чаще всего грибок поражает кожу, видимые слизистые оболочки и ЖКТ. Висцеральные формы кандидоза, кроме кандидоза ЖКТ, встречаются редко. При врожденном кандидозе кожи наиболее часто процесс обусловлен *S. albicans*; описаны единичные случаи, вызванные *S. parapsilosis*, *S. glabrata* и *S. tropicalis*. Чаще заболевание проявляется на 1-е или 2-е сутки жизни, хотя ребенок может и родиться с поражением кожи. Характерны распространенные множественные пустулы с подрытыми краями. Лихорадочной реакции не бывает. Поскольку обычно имеет место головное предлежание плода, кожные проявления захватывают голову, лицо, верхние конечности, спину. Кожа живота практически не страдает, интактны и слизистые оболочки. В анализе периферической крови могут определяться лейкоцитоз и нейтрофилез. Приобретенный кандидоз кожи у новорожденных лишь в 60–65% случаев вызывается *S. albicans*. В остальных случаях кандидоз кожи, особенно складок на туловище детей, вызывают в основном *S. tropicalis* и *S. parapsilosis*. Приобретенный кандидоз кожи, как правило, сочетается с кандидозом полости рта. Вначале высыпания появляются в подмышечных и пахово-бедренных складках; далее, при отсутствии лечения, в процесс вовлекаются кожные покровы внутренней и задней поверхности бедер вплоть до голеней, складки шеи. Кандидоз может захватывать и половые органы ребенка. В запущенных случаях в процесс вовлекаются кожные покровы живота и спины. Так

называемый интертригинозный дерматит поражает всю кожу ребенка, на которой определяются сливающиеся, эритематозные, отечные участки с мелкими пузырьками и пустулами. Они быстро вскрываются с образованием эрозий. Эрозивные поверхности сливаются в крупные очаги с четко контурированными, фестончатыми краями и подрытым эпидермальным венчиком. Поверхность эрозий – темно-красного цвета, гладкая, блестящая, лаковая, напряженная. Местами имеются участки мацерации кожи с наличием белесоватых, крошковатых наслоений. По периферии эрозий рассеяны точечные пузырьки, небольшие пустулы и эритематозные шелушащиеся пятна. Другой вариант поражения кожи – кандидозный пеленочный дерматит. Обычно он развивается у детей – носителей грибов *Candida* в кишечнике. Развитию пеленочного дерматита способствуют влажность кожи, непроницаемые для воздуха пеленки или памперсы, которые создают оптимальную среду для роста грибов. Видны многочисленные папулы и везикулы, которые затем сливаются с образованием эритематозных бляшек с бахромчатой границей и четко выраженным краем. Обычно в процесс вовлекается кожа перианальной, межягодичной областей, паховых складок, промежности и нижней части брюшной стенки. У мальчиков может быть поражена кожа мошонки и полового члена с развитием эрозивного баланита, у девочек – половые губы и влагалище. Воспалительные изменения в виде отечности и гиперемии слизистой оболочки с четкими фестончатыми краями сочетаются с серовато-белыми пленками или творожистыми наслоениями. Возможны зуд, затруднение и болезненность при мочеиспускании, дизурия. Таким образом, особенности приобретенного кандидоза кожи: темно-красный цвет и лаковый блеск элементов, влажная, а не мокнувшая поверхность кожи, отчетливые границы и фестончатые очертания, наличие вокруг основных больших эрозий свежих пузырьков, пустул и мелких эрозий. Степень поражения кожных покровов у детей колеблется от единичных элементов (по нашим данным, у 86% детей) до почти тотального поражения всей поверхности тела (у 14%). В первом случае состояние ребенка не страдает, нет температурной реакции, изменений в анализах периферической крови, во втором нарушено общее состояние (беспокойство, плач, снижение аппетита). Температурной реакции, как правило, тоже нет, но в анализах крови появляется тенденция к лейкоцитозу и нейтрофилезу. В случае присоединения бактериальной инфекции состояние ухудшается из-за признаков инфекционного токсикоза. Дифференциальную диагностику проводят со стрептококковой и стафилококковой опрелостью, для которой характерны мокнутие (не свойственное кандидозу кожи), импетигозные элементы с образованием корок, незначительная или полностью отсутствующая периферическая мацерация кожи. В ряде случаев приобретенного кандидоза (особенно когда

заболевание запущено) необходимо лабораторное подтверждение диагноза, особенно – у детей первых дней жизни, так как клиническая картина врожденного кандидоза кожи сходна с таковой при других дерматозах у новорожденных. С этой целью берут соскоб и цитологические мазки из очага поражения. Диагноз подтверждается обнаружением псевдомицелия гриба, почкующегося гриба или выделением культуры возбудителя. Кроме того, делают соскоб со слизистой оболочки полости рта и исследуют под микроскопом каловые массы с целью выявления грибов рода *Candida* и кандидоносительства. Кандидоз видимых слизистых оболочек, как уже говорилось, встречается у новорожденных довольно часто.

Результаты исследований. Эти микроорганизмы были обнаружены в большом количестве, случаев его вызывает *C. albicans*. Этот вид грибов обнаруживается в полости рта, по крайней мере, у 25–40% новорожденных уже в 1-е сутки жизни, поскольку новорожденный в процессе родов как бы облизывает родовые пути матери, по которым проходит. Но у женщин наличие грибов в гениталиях – обычное явление. Дети, родившиеся от женщин, страдающих урогенитальным кандидозом, заболевают кандидозом полости рта в 20 раз чаще, чем родившиеся от матерей – здоровых носителей грибов в гениталиях. В последующем *C. albicans* передаются ребенку через руки матери и медперсонала, и если обычное носительство переходит в воспалительный процесс, развивается кандидоз полости рта (у 5–10% новорожденных). Способствуют развитию кандидоза полости рта: антисанитарные условия выхаживания новорожденных; заболевания, снижающие резистентность организма ребенка; наличие пороков развития полости рта; сосание пальцев; массивная антибиотикотерапия (Rossie K., Guggenheimer J., 1997). У новорожденных преобладает псевдомембранозная форма кандидоза полости рта, известная как молочница. Она может поражать слизистую оболочку щек, языка, реже нёба и остальных отделов полости рта. Клинические признаки молочницы чаще всего проявляются на 5–14-й день жизни. Вначале видны точечные налеты, затем появляются крупные налеты, безболезненные, напоминающие свернувшееся молоко, имеющие творожистый вид, легко снимающиеся при поскабливании. Чаще отмечаются отдельные очаги поражения слизистой оболочки полости рта, но возможно и тотальное поражение. В первом случае состояние ребенка не страдает, во втором отмечаются беспокойство, нарушение сна, отказ от еды, срыгивание. При эрозиях появляется болезненность, обусловленная присоединением бактериальной флоры. При кандидозе полости рта, особенно массивном, возможно поражение ЖКТ и дыхательной системы. Среди всех случаев кандидоза у новорожденных кандидоз ЖКТ занимает, по нашим наблюдениям, 3-е место по частоте после кандидоза кожи и кандидоза

видимых слизистых оболочек. Главный возбудитель кандидоза ЖКТ – *C. albicans*. Грибы рода *Candida* в ЖКТ встречаются довольно часто в качестве транзиторных микроорганизмов, не вызывающих сколько-нибудь серьезных воспалительных изменений. Нередко отмечается довольно длительное их носительство. Мы наблюдали, например, кандидоносительство в ЖКТ у 14% здоровых детей на протяжении всего 1-го года жизни. Наряду с этим грибы рода *Candida* могут вызывать в ЖКТ патологический процесс и играть определенную роль в генезе гастроэнтерологических заболеваний – эзофагита, гастродуоденита, эрозивного гастрита, энтерита, энтероколита (Bonacini M. et al., 1991). Поскольку наличие грибов в кишечнике отмечается у значительного числа здоровых новорожденных, в патогенезе кандидозного поражения кишечника основную роль играет равновесие между колонизацией грибами и защитными факторами, противостоящими колонизации и инвазии. Инвазия грибов в слизистую оболочку происходит при массивности обсеменения ими кишечного содержимого. А фактором, способствующим колонизации грибами кишечника новорожденного, является терапия антибиотиками: эрадикация кишечных бактерий с поверхности слизистой оболочки кишечника открывает грибам рецепторы адгезии, вследствие чего и развиваются колонизация грибами и воспалительный процесс. Для кандидозного эзофагита характерно начало заболевания на 2-е сутки жизни ребенка. У матери, как правило, выявляется вагинальный кандидоз. У ребенка резко снижается аппетит, вплоть до отказа от груди, наблюдаются обильное срыгивание беловатым или слизисто-беловатым содержимым, интоксикация при быстро нарастающем обезвоживании, рвота. Помогают диагностике эзофагогастроскопия и посевы рвотных масс на среду Сабуро для выявления *Candida spp*. Кандидозный гастрит, энтерит, энтероколит не имеют типичных клинических проявлений. Можно лишь отметить, что во всех случаях кишечного кандидоза у новорожденных характерны: отсутствие выраженного инфекционного токсикоза, несмотря на нарушение аппетита вплоть до полного отказа ребенка от еды; срыгивание и рвота; вздутие живота; «урчание» по ходу кишечника; диарея; беспокойство во время еды из-за болевого синдрома. Рвотные массы, как правило, имеют примесь слизи, могут быть беловатого или зеленоватого цвета. Стул преимущественно носит колитический характер, слизистый, желтовато-зеленоватой окраски, с белыми комочками, учащенный, со значительной примесью слизи и умеренной смачиваемостью, с обычным запахом. При микроскопическом исследовании рвотных масс и кала обнаруживаются дрожжеподобные грибы или мицелий гриба. Грибы рода *Candida* выделяются из фекалий при посевах в количествах, превышающих 10⁴-5 КОЕ/мл. У большинства новорожденных (по нашим данным, у 73%) кандидоз ЖКТ сочетается с кандидозом кожи ягодиц и кожи вокруг анального отверстия

и молочницей полости рта. Лечение В лечении кандидоза кожи, видимых слизистых оболочек ЖКТ используют препараты местного и системного действия. Местные препараты представлены в неонатологии значительно большим числом классов химических веществ, чем системные антимикотики. Это связано с тем, что токсичность, свойственная многим из них, при наружном применении минимальна, и их можно использовать для лечения новорожденных. Долгое время местная терапия кандидоза у новорожденных состояла лишь в обработке зон поражения антисептиками. Видимые слизистые оболочки обрабатывали растворами буры в глицерине, кожу – растворами анилиновых красителей, кожу и слизистые оболочки – растворами натрия гидрокарбоната и калия перманганата. В настоящее время для обработки видимых слизистых оболочек широко используют 0,1% раствор гексетидина (гексорал); при поражении кожи применяют анилиновые красители; натрия гидрокарбонат и калия перманганат практически не используют. При кандидозе кожи применяют большое количество противогрибковых мазей и кремов 2 групп. К 1-й группе относят мази и кремы на основе полиеновых макролидов – нистатиновую, левориновую и амфотерициновую мази и крем натамицина, ко 2-й – производные азолов: крем бифоназола (микоспор), крем изоконазола (травоген), крем кетоконазола (низорал), крем клотримазола, крем эконазола (певарил, экалин, экодакс), крем сертаконазола. Надо сказать, что мази и кремы 1-й группы в последние годы используют все реже в связи с их низкой эффективностью. Широко применяют крем клотримазола, изокеназола. Эффективен появившийся недавно крем сертаконазола. Антимикотиков, назначаемых при кандидозе новорожденных, – всего 3. Это полиеновые макролиды нистатин и амфотерицин В и триазольный препарат флуконазол, причем применение нистатина, обладающего низкой биодоступностью (3–5%) и сравнительно низкой эффективностью, в настоящее время очень ограничено: его назначают при поражении кишечника и тем новорожденным, у которых отсутствует риск развития тяжелых форм висцерального кандидоза (доношенные новорожденные, родившиеся от матерей, не страдающих вагинальным кандидозом, не получающие антибактериальную или иммуносупрессивную терапию, не находящиеся в ургентном состоянии и не получающие искусственной вентиляции легких, парентерального питания и др., не страдающие нейтропенией). Амфотерицин В назначают редко, так как вводится он только внутривенно и обладает высокой токсичностью. Системный антимикотик флуконазол вводится как внутрь, так и внутривенно всего 1 раз в сутки; он обладает высокой биодоступностью – 90%. Единственным слабым местом терапии флуконазолом является то, что он активен главным образом против *S. albicans*, *S. tropicalis* и *S. parapsilosis*, но малоэффективен в отношении *S. crusei*

и *C. glabrata*; отмечается также его высокая активность в отношении *Cryptococcus neoformans*, *Microsporum* spp., *Trichophyton* spp. При локализованном кандидозе слизистой оболочки полости рта показано только местное лечение: обработка пораженных участков слизистой оболочки 0,1% раствором гексетидина (гексорала) или 2% раствором натрия гидрокарбоната. Но при рецидивировании даже локализованного кандидоза слизистой оболочки показан прием внутрь нистатина по 50 000–100 000 ЕД/сут в 3 приема или флуконазола – 5–8 мг/кг/сут однократно. Длительность курса определяется клинической картиной поражения полости рта, но не менее 1 нед. При распространенном кандидозе полости рта целесообразно начинать с назначения системного антимикотика флуконазола из расчета 5–8 мг/кг/сут однократно в сутки внутрь или, если новорожденный находится дома и у него отсутствуют факторы риска развития тяжелых форм кандидоза, возможно назначение нистатина из расчета 100 000 ЕД/кг/сут в 3 приема. При врожденном кандидозе кожи лечение также преимущественно местное. Назначают мази или кремы с антимикотиками. Но при сочетании врожденного кандидоза кожи с тяжелым состоянием новорожденного, обусловленным гипоксическим поражением центральной нервной системы, респираторным дистресс-синдромом и другими патологическими состояниями, показано назначение флуконазола из расчета 8–10 мг/кг однократно в сутки. Длительность курса определяется состоянием новорожденного, в частности выраженностью кожного поражения. Лечение локализованного приобретенного кандидоза кожи также главным образом местное. Наиболее часто применяют мази и кремы. Их используют и для обработки кожного покрова полового члена и мошонки у мальчиков и вульвы у девочек при кандидозе половых органов. Детям с локализованным кандидозом кожи, находящимся в стационаре и имеющим факторы риска развития тяжелых форм висцерального кандидоза, назначают флуконазол внутрь из расчета 5–8 мг/кг однократно. Длительность курса антимикотика определяется клинической картиной заболевания. Препарат отменяют через 1–2 дня после исчезновения кожных проявлений. При распространенном кандидозе кожи показано сразу назначение системного антимикотика флуконазола в дозе 8–10 мг/кг однократно в сутки. Препарат назначают внутрь, но при нарушении функции ЖКТ возможно внутривенное его введение в той же дозе. При отсутствии эффекта в течение 6–7 дней на фоне терапии, о чем свидетельствуют сохраняющиеся изменения на коже и в кожных складках, показан амфотерицин В в возрастающих дозах внутривенно 1 раз в 3 дня. Отсутствие эффекта может быть связано с тем, что приобретенный кандидоз кожи у новорожденных лишь в 60–65% случаев вызывают *C. albicans*, чувствительные к флуконазолу. Длительность курса системных антимикотиков определяется так же, как и при локализованном кандидозе кожи, клинической

картиной заболевания. Обычно она составляет 7–14 дней. Параллельно назначают местную терапию мазями или кремами. Флуконазол назначают внутрь в суточной дозе 5–8 мг/кг однократно в сутки, нистатин – в дозе 75 000 – 100 000 ЕД/ кг/сут в 3–4 приема. Длительность курса терапии определяется клинической картиной, но обычно – 7–14 дней. Детям группы риска развития тяжелого кандидоза, при кандидозе ЖКТ в сочетании с распространенным кандидозом кожи и/или слизистых оболочек показан флуконазол внутрь в дозе 8–10 мг/кг/сут или внутривенно (в первые 3–5 дней). Длительность терапии – не менее 2 нед. При неэффективности терапии в течение 7–10 дней, особенно если речь идет о детях, находящихся в стационаре и в первую очередь – в отделении реанимации и интенсивной терапии, рекомендуется переход на амфотерицин В (или его липосомальную форму), который вводят внутривенно капельно 1 раз в 3–4 дня. Начальная доза препарата – 100 Ед/кг, при необходимости дозу увеличивают на 50–100 Ед/кг до 250–500 Ед/кг.

Выводы: Исследования показывают, что одновременно проводят коррекцию нарушений микрофлоры кишечника назначением пробиотиков (примадофилюс, бифидумбактерин, линекс и др.), по показаниям назначают иммунокорректирующую терапию. При кандидозном эзофагите назначают флуконазол в суточной дозе 5–8 мг/кг однократно. Длительность курса – 7 дней, но она может быть и больше при тяжелом процессе. При тяжелом поражении возможно внутривенное назначение флуконазола в первые 2–3 дня терапии с последующим переходом на пероральный прием препарата. При нетяжелом кишечном кандидозе возможно использование флуконазола или нистатина, оказался практически постоянным.

Литературы:

1. Г.А. Абдухалик-заде, Н.И. Закирова, О.В. Ким, А.М. Вахидова. Прогностическая оценка состояния новорожденных при внутриутробном инфицировании грибами рода *Raecilomyses* в зависимости от степени перинатальной отягощенности. Журнал Проблемы экол., здоровья, фармации и паразитол./М. Страницы 88-90. 2008 .
2. Буслаева Г.Н. Кандидоз новорожденных и детей первых месяцев жизни. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – М., 2000. – 38 с.
3. Самсыгина Г.А. Грибы рода *Candida* в этиологии гнойно-воспалительных заболеваний новорожденных // Вест. дерматологии. – 1997; 4: 46–50.
4. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Кандидоз. Природа инфекции, механизмы агрессии, диагностика, клиника и лечение. – М.: ТРИАДА-Х, 2000. – 470 с. 1567–1572.
5. ГА Абдухалик-заде, НИ Закирова, АМ Вахидова. Показатели гуморального противопепиломикозного иммунитета у новорожденных, подвергшихся внутриутробному инфицированию грибом рода *Raecilomyses*. Журнал Проблемы экол., здоровья, фармации и паразитол./М. Стр.86-8. 2008.

6. Boltaev K. S., Vakhidova A.M., Oripova P.A., Bobokhandova M. F. The Change In The Concentration Of Phospholipids In Experimental Infection Of Lambs With Echinococcosis And Paecilomyces. *The American Journal of Applied Sciences*, 2(10), 50-52. 2020.
7. Худоярова Г. Н., Вахидова А. М., Маматова О. Б.. Местная терапия кандидозного стоматита. Конференция.– 2023.
8. Худоярова Г. Н., Баротов И. Свойства выделенных из эхинококковой жидкости штаммов белых стафилококков при грибов рода *paecilomyces* инфекции //best scientific research-2023. – 2022. – т. 1. – №. 1. – с. 235-237.
9. Вахидова А.М., Худоярова Г.Н., Абдурахимова А. Камариддин-заде М. (2017). Сравнения местной тканевой реакции строения капсулы хозяина, вокруг инфицированных и стерильных в бактериологическом отношении жизнеспособных эхинококковых пузырей. Профессиональное становление личности XXI века в системе непрерывного образования: теория, практика и перспективы. Ташкент 2017 г с- 107.
10. Вахидова А.М., Балаян Э.В. (2017) Грибы рода *Paecilomyces* и их роль в развитии эхинококкоза. Актуальные научные исследования в современном мире. № 3-3 (23). С. 43-50.
11. Вахидова А.М., Мурадова Э.В., Худоярова Г.Н. (2019) Экспериментальный эхинококкоз у поросят. В сборнике: Молодежь и медицинская наука в XXI веке. Сборник трудов XX Всероссийской научной конференции студентов и молодых ученых с международным участием. С. 165-166.
12. Вахидова А. М. и др. Бактериологическая характеристика эхинококковой жидкости //OPEN INNOVATION. – 2018. – С. 250-252.
13. Muratova Z. T. Early diagnosis and development of methods and means of preventing trace element diseases in cows, as well as dyspepsia in calves of neonatal etiology //Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences. – 2022. – Т. 2. – №. 6. – С. 440-442.
14. Худжанова М., Вахидова А. Этиология профилактика микроэлементозов у сухостойных коров и диспепсия телят //Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences. – 2022. – Т. 2. – №. 6. – С. 437-439.
15. Muratova Z. T. Early diagnosis and development of methods and means of preventing trace element diseases in cows, as well as dyspepsia in calves of neonatal etiology //Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences. – 2022. – Т. 2. – №. 6. – С. 440-442.
16. Худжанова М., Вахидова А. Этиология профилактика микроэлементозов у сухостойных коров и диспепсия телят //Eurasian Journal of Medical and Natural Sciences. – 2022. – Т. 2. – №. 6. – С. 437-439.
17. [Vakhidova A.M. Nematodofauna of retain plants and their seasonal dynamics](#) Журнал Annals of R.S.C.B., ISSN:1583-6258, Vol. 25, Issue 4, 2021, P Том 25 Номер 4 Страницы5455 - 5462Received 05 March 2021; Accepted 01 April 2021.