

Исследование влияния ванкомицина на слуховую функцию неполовозрелых ЖИВОТНЫХ

И.Н.Дьяконова³, И.В.Рахманова², Д.С.Бурмистрова¹, Ю.С.Ишанова²

¹Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра оториноларингологии педиатрического факультета, Москва (зав. кафедрой — чл.-кор. РАМН, проф. М.Р.Богомилский);

²Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, НИЛ клинической и экспериментальной детской оториноларингологии, Москва (зав. лабораторией — проф. И.В.Рахманова);

³Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова, кафедра физиологии медико-биологического факультета, Москва (зав. кафедрой — проф. А.Г.Камкин)

В исследовании двумя электрофизиологическими методами (регистрацией коротколатентных слуховых вызванных потенциалов и отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения) оценивали слуховую функцию неполовозрелых кроликов на фоне введения терапевтических доз ванкомицина (15 мг/кг в сутки, 7 дней). Установлено повреждающее действие введенных доз препарата на периферический отдел слухового анализатора, которое при регистрации коротколатентных стволомозговых вызванных потенциалов проявилось в повышении порогов I пика и укорочении периферического времени проведения, при регистрации отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения — в снижении амплитуды вызванного акустического ответа на частоте 4 кГц и в изменении скорости созревания функционирования наружных волосковых клеток на частотах 2, 4 и 6 кГц.

Ключевые слова: ванкомицин, неполовозрелые кролики, орган слуха, коротколатентные слуховые вызванные потенциалы, отоакустическая эмиссия на частоте продукта искажения

Investigation of the Influence of Vancomycin on the Auditory Function of Immature Animals

I.N.Diakonova³, I.V.Rakhmanova², D.S.Burmistrova¹, Yu.S.Ishanova²

¹Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Otorhinolaryngology of Pediatric Faculty, Moscow (Head of the Department — Corr. Member of RAMS, Prof. M.R.Bogomilskiy);

²Pirogov Russian National Research Medical University, Research Laboratory of Clinical and Experimental Pediatric Otorhinolaryngology, Moscow (Head of the Laboratory — Prof. I.V.Rakhmanova);

³Pirogov Russian National Research Medical University, Department of Physiology of Medical-Biological Faculty, Moscow (Head of the Department — Prof. A.G.Kamkin)

In our research, using two electrophysiological methods (registration of auditory brainstem response, distortion product otoacoustic emission) we were estimating auditory function of immature rabbits in response of introduction of therapeutic doses of vancomycin (15 mg/kg daily, 7 days). Damaging action was reflected in a functional condition of peripheral department of the acoustic analyzer. According to the brainstem auditory evoked potentials it expressed in elevation of thresholds of the first peak of ABR and shortening of peripheral time of carrying out. According to distortion product otoacoustic emission — a decreased amplitude caused the acoustic answer to frequency of 4 kHz and change of speed of maturing of functioning of outer hair cells on frequencies of 2, 4, 6 kHz.

Key words: vancomycin, immature rabbits, the organ of hearing, brainstem auditory evoked potentials, distortion product otoacoustic emission

Для корреспонденции:

Ишанова Юлия Сергеевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИЛ клинической и экспериментальной детской оториноларингологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова

Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Телефон: (499) 236-4538

E-mail: ishanova@hotmail.com

Статья поступила 23.09.2013, принята к печати 29.10.2013

В последние годы существенно возросла частота развития тяжелой госпитальной инфекции (сепсис, пневмония, трахеобронхит) у новорожденных и недоношенных детей, обусловленной грамположительными штаммами стафилококков (*Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus haemolyticus*), полирезистентными к антибиотикам группы бета-лактамов (пенициллины,

цефалоспорины), макролидам, аминогликозидам. Высока также частота встречаемости неонатальных инфекционно-воспалительных заболеваний, вызванных грамположительными микроорганизмами — энтерококками, обладающими природной устойчивостью к перечисленным выше антибиотикам. В этой связи в неонатальной практике для лечения тяжелых инфекционно-воспалительных заболеваний (сепсис, пневмония), обусловленных грамположительными кокками, стали чаще применять гликопептидный антибиотик ванкомицин. Нередко это единственный доступный препарат, к которому сохраняет чувствительность возбудитель, особенно госпитальной инфекции [1, 2].

В проведенном ранее ретроспективном клиническом исследовании было показано, что среди недоношенных детей со сроком гестации менее 28 нед ванкомицин в родильном доме получали 7,1% детей, со сроком гестации 29–32 нед — 11,4%, 33–38 нед — 4,3% детей [3].

Однако, несмотря на быстрый положительный микробиологический и клинический эффекты ванкомицина, его широкое использование ограничено из-за высокой токсичности. Так, известно, что при его применении возможны нефро- и ототоксические (вплоть до глухоты) повреждения, которые возникают преимущественно при нарушении выделительной функции почек [3]. Применение ванкомицина у новорожденных в 10% случаев влечет нарушение слуха в отдаленные сроки [4]. Существуют факты, согласно которым применение ванкомицина у недоношенных детей может влиять на формирование слуховой нейропатии [5, 6]. Наряду с этим, есть мнение, что введение ванкомицина новорожденным детям независимо от возраста гестации не является фактором риска в формировании нарушения слуха [7, 8].

Противоречивость данных литературных источников и отсутствие экспериментальных исследований по изучению терапевтических доз ванкомицина на незрелый слуховой анализатор определило цель настоящего исследования — изучение влияния терапевтических доз ванкомицина на слуховую функцию неполовозрелых кроликов.

Материалы и методы

Исследования проводили в двух группах неполовозрелых кроликов породы шиншилла — контрольной и опытной. Контрольную группу составили 12 интактных животных разного пола, которых наблюдали от 12 дней до состояния половозрелости (3 мес жизни). В опытную группу вошли 7 животных (14 ушей), которым, начиная с 12-го дня жизни,

после контрольного обследования слуховой функции вводили ванкомицин (Руссель, Франция) по 15 мг/кг в сутки в течение 7 дней при ежедневном контроле массы тела.

Для оценки влияния ванкомицина на проводящие структуры слухового пути использовали метод регистрации коротколатентных стволомозговых вызванных потенциалов (КСВП), функциональную способность рецепторного аппарата оценивали методом регистрации вызванной отоакустической эмиссии на частоте продукта искажения (ПАОАЭ). Критерии включения, методика проведения обследования, технические характеристики соответствовали стандартной схеме, описанной в наших исследованиях ранее [9, 10]. Исследования одобрены Этическим комитетом РНИМУ им. Н.И.Пирогова (протокол № 635 от 27.11.2010).

Результаты исследования и их обсуждение

Наблюдение за динамикой массы тела у кроликов контрольной и опытной групп выявило статистически значимо меньшую массу тела животных опытной группы только в 26 и 35 дней жизни, что может свидетельствовать об обратимом и кратковременном общетоксическом воздействии вводимой дозы ванкомицина на растущий организм.

Введение терапевтических доз ванкомицина привело к статистически достоверному повышению порогов регистрации I пика КСВП. Следует отметить, что пороговые значения, зарегистрированные в 35 дней жизни у кроликов опытной группы, в дальнейшем не претерпевали существенных изменений до 3 мес (табл. 1). В ходе исследования только у одного кролика и только в 3 мес жизни по данным регистрации КСВП зафиксировали глухоту на одно ухо. Поскольку обнаруженная патология была единична, полученные от глухого уха показатели не учитывали.

Далее, у опытных кроликов был проведен анализ изменения латентных периодов I пика (т.е. времени от момента подачи звукового стимула до появления разряда импульсов в нейронах спирального ганглия) в зависимости от интенсивности раздражителя. Результаты для разных сроков наблюдения представлены на рис. 1 в виде аппроксимированных полиномов.

У кроликов опытной группы, начиная с 26 дня жизни и до половозрелости, было изменение периферического времени проведения.

Как видно на графике, наибольшее расхождение (сдвиг влево) произошло в интервале от 26 до 35 дней жизни, т.е. сразу после окончания введения препарата. Это свидетель-

Таблица 1. Данные регистрации КСВП у экспериментальных кроликов в различные сроки жизни

Срок наблюдения	Пороги появления I пика КСВП, дБ		Время сдвига значений латентного периода I пика КСВП при интенсивности раздражителя от 100 до 30 дБ, мс		Время проведения возбуждения от II до IV пика при интенсивности раздражителя 60 дБ, мс	
	контрольная группа	опытная группа	контрольная группа	опытная группа	контрольная группа	опытная группа
26 дней	18,0 ± 2,6	24,3 ± 2,5*	1,10 ± 0,04	0,72 ± 0,03*	1,86 ± 0,10	1,73 ± 0,05
35 дней	17,1 ± 2,2	30,0 ± 3,8*	1,10 ± 0,05	0,64 ± 0,03*	1,75 ± 0,19	1,76 ± 0,03
45 дней	14,6 ± 1,8	31,4 ± 2,7*	1,11 ± 0,05	0,69 ± 0,03*	1,74 ± 0,22	1,68 ± 0,03
2 мес	15,2 ± 1,5	29,4 ± 2,2*	1,12 ± 0,04	0,63 ± 0,02*	1,73 ± 0,12	1,67 ± 0,02
3 мес	18,3 ± 1,4	32,1 ± 4,9*	1,11 ± 0,05	0,66 ± 0,03*	1,72 ± 0,07	1,64 ± 0,03

* — $p < 0,05$ при сравнении с соответствующим показателем контрольной группы

ствовало об укорочении периферического времени проведения во всем диапазоне интенсивностей. В последующем происходило возвращение кривой вправо (см. рис. 1).

На рис. 2 представлена зависимость латентности I пика интенсивности раздражения в 45 дней жизни у кроликов контрольной (сплошная линия) и опытной (пунктирная линия) групп. При высоких интенсивностях стимула достоверных различий не отмечено, при низких (после 50 дБ) — различия достоверны. Таким образом, сравнение с контрольной группой показывает, что ванкомицин затрагивает восприятие звука, когда необходима активная работа наружных волоковых клеток (НВК). По-видимому, можно предполагать, что страдает активный механизм «раскачивания» базилярной мембраны, который необходим для нормального звуковосприятия при уровне сигнала ниже 40–50 дБ. Аналогичные данные были получены при введении терапевтических доз другого антибиотика — нетромицина [10].

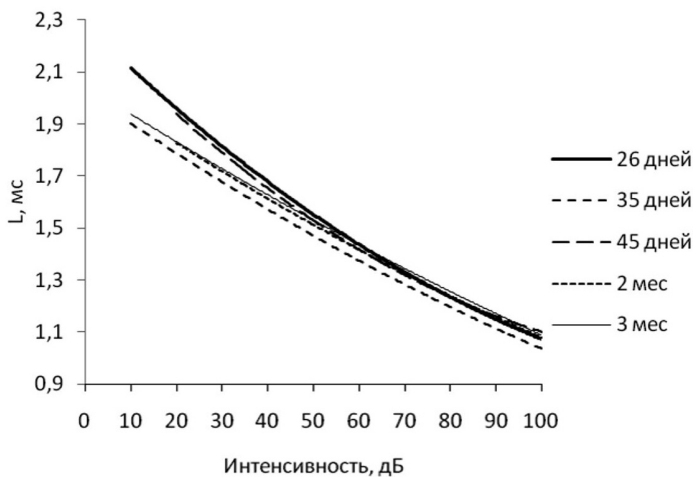


Рис. 1. Зависимость латентного периода I пика КСВП от интенсивности раздражителя у кроликов опытной группы в 26, 35, 45 дней, 2 и 3 мес жизни. Статистические разбросы не приведены.

Факт негативного влияния ванкомицина на периферические структуры слухового пути кроликов в процессе созревания анализатора был подтвержден достоверно меньшей величиной сдвига латентного периода I пика при интенсивностях от 100 до 30 дБ ($p < 0,05$) (см. табл. 1), что свидетельствовало об ускоренном проведении возбуждения. Сокращение временной разницы латентных периодов между максимальным и минимальным значениями, наряду со сдвигом влево кривой зависимости латентного периода от интенсивности раздражителя, известны в клинической литературе как объективное электрофизиологическое подтверждение наличия феномена ускорения нарастания громкости [11].

В отличие от негативной реакции периферических структур на вводимый препарат, изменения в центральном времени проведения после введения ванкомицина не происходит (см. табл. 1).

Для оценки влияния ванкомицина на функцию НВК и скорость их созревания был проведен сравнительный анализ результатов прохождения теста при вызванной отоакустической эмиссии и отдельных показателей ПИОАЭ у кроликов контрольной и опытной групп (мощность ответа, амплитуды ответа в зависимости от частоты искажения).

Ответ «Тест пройден» на оба уха был зарегистрирован практически у всех животных на каждом этапе обследования. Исключение составило одно опытное животное, у которого в 3 мес жизни тест не был пройден на одно ухо (у него же не регистрировались пики КСВП).

Сравнительная оценка мощности ответа улитки в двух группах не выявила различий ($p > 0,05$) на протяжении всего срока наблюдения. Эти данные указывали на то, что функциональная активность самих НВК в целом не пострадала.

Для оценки влияния ванкомицина на НВК различных участков базилярной мембраны были рассчитаны амплитуды ответов для каждой частоты. Так, достоверное ($p < 0,05$) снижение амплитуды ответа было получено только на частоте 4 кГц в 3 мес жизни (рис. 3).

Расчет коэффициентов прироста мощности ответа у кроликов контрольной и опытной групп в течение всего

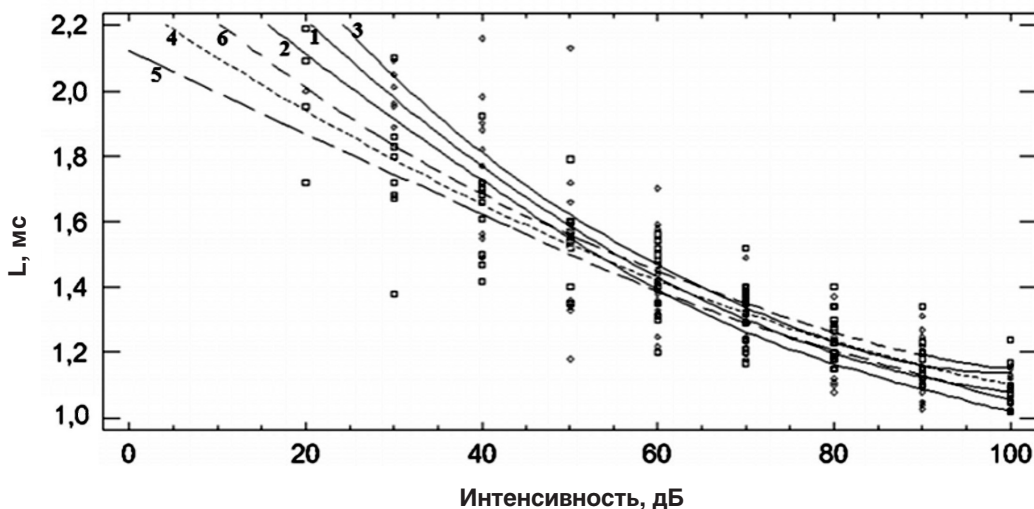
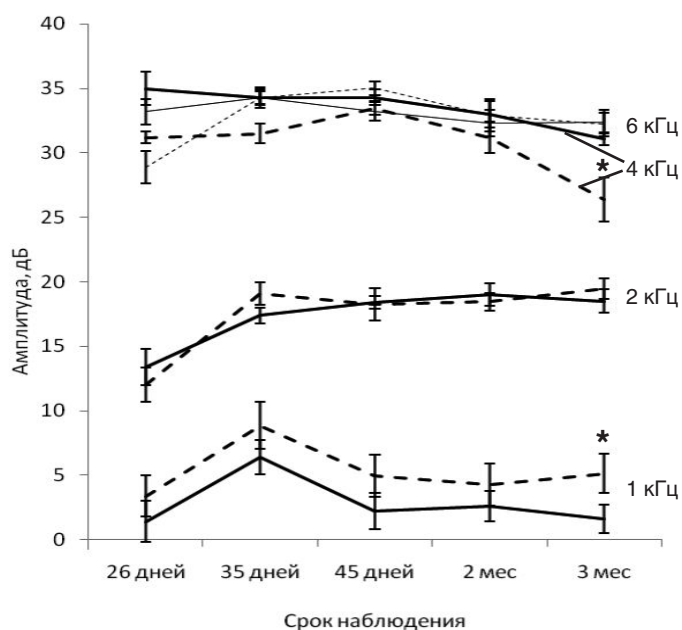


Рис. 2. Зависимость латентного периода I пика КСВП от интенсивности раздражителя в 45 дней жизни у кроликов контрольной (линия 1) и опытной (линия 4) групп. Линии 2, 3 (контрольная группа) — границы аппроксимации с достоверностью 95%, экспериментальные точки — ромбы; линии 5, 6 (опытная группа) — границы аппроксимации с достоверностью 95%, экспериментальные точки — квадраты.

Таблица 2. Коэффициенты прироста акустического ответа у кроликов контрольной и опытной групп в различные интервалы времени

Интервал времени	Коэффициент прироста, дБ											
	мощности ответа		1 кГц		2 кГц		4 кГц		6 кГц			
			контрольная группа	опытная группа	контрольная группа	опытная группа	контрольная группа	опытная группа	контрольная группа	опытная группа		
26–35 дней	за 1 день	0,26 ± 0,11	0,48 ± 0,12	0,55 ± 0,24	0,6 ± 0,3	0,44 ± 0,17	0,8 ± 0,16*	-0,09 ± 0,16	-0,03 ± 0,9	0,12 ± 0,13	0,6 ± 0,16*	
	за весь период	2,3 ± 1,03	4,3 ± 1,12	5 ± 2,1	5,5 ± 2,7	3,9 ± 1,5	7,1 ± 1,4*	-0,8 ± 1,04	-0,3 ± 0,8	1,12 ± 1,16	5,4 ± 1,5*	
35–45 дней	за 1 день	-0,13 ± 0,04	-0,04 ± 0,07	-0,49 ± 0,5	-0,4 ± 0,2	0,11 ± 0,05	-0,08 ± 0,06*	-0,03 ± 0,04	0,2 ± 0,05*	-0,11 ± 0,66	0,07 ± 0,03*	
	за весь период	-1,3 ± 0,43	-0,45 ± 0,7	-4,9 ± 1,5	-3,9 ± 2,14	1,09 ± 0,47	-0,84 ± 0,6*	-0,28 ± 0,36	1,98 ± 0,49*	-1,1 ± 0,66	0,7 ± 0,3*	
45 дней — 2 мес	за 1 день	-0,004 ± 0,04	-0,096 ± 0,06	0,07 ± 0,0087	-0,06 ± 0,11	0,04 ± 0,05	0,019 ± 0,07	-0,06 ± 0,05	-0,16 ± 0,07	-0,06 ± 0,07	-0,15 ± 0,07	
	за весь период	-0,05 ± 0,7	-1,44 ± 0,9	1,12 ± 1,3	-0,7 ± 1,64	0,54 ± 0,82	0,25 ± 1,06	-0,95 ± 0,74	-2,29 ± 1,03	-0,93 ± 1,04	-2,13 ± 1,04	
2–3 мес	за 1 день	-0,02 ± 0,03	-0,03 ± 0,03	-0,026 ± 0,058	0,03 ± 0,07	0,0065 ± 0,034	0,02 ± 0,02	-0,069 ± 0,044	-0,15 ± 0,03	-0,0046 ± 0,052	-0,02 ± 0,03	
	за весь период	-0,7 ± 0,9	-0,9 ± 0,9	-0,78 ± 1,7	0,98 ± 2,13	0,19 ± 1,03	0,7 ± 0,8	-2,09 ± 1,32	-4,6 ± 1,1	-0,14 ± 1,57	-0,6 ± 0,9	

* — $p < 0,05$ при сравнении с соответствующим показателем контрольной группыРис. 3. Показатели амплитуды ответа на тестируемых частотах в течение всего периода наблюдения у кроликов контрольной (сплошные линии) и опытной (пунктирные линии) групп. * — $p < 0,05$ при сравнении с соответствующим показателем контрольной группы.

срока наблюдения показал, что введение терапевтических доз ванкомицина не повлияло на скорость функционального созревания НВК в целом (табл. 2).

При расчете коэффициента прироста на отдельных частотах отмечено неравномерное функциональное созревание НВК под воздействием введенного препарата по сравнению с контрольной группой (см. табл. 2). Через 2 нед после окончания введения препарата происходит увеличение скорости нарастания ответа на частотах 2 и 6 кГц. Между 35 и 45 днями жизни достоверно высокие показатели прироста амплитуды получены на частотах 4, 6 кГц у кроликов опытной группы, а на частоте 2 кГц коэффициент прироста достоверно меньше, чем в группе контроля ($p < 0,05$). Следовательно, ванкомицин в ранние сроки оказывает ускоряющее действие на функциональное созревание отдельных участков базилярной мембраны (НВК), о чем свидетельствуют большие значения рассчитанных коэффициентов прироста у кроликов опытной группы. В более поздние сроки подобного эффекта ускорения не обнаружено. Таким образом, введение ванкомицина на стадии функционального созревания НВК (до 26 дней жизни) приводит к ускорению процесса зрелости на частотах 4 и 6 кГц, затем — к замедлению на частоте 2 кГц.

В ранее проведенных исследованиях при изучении влияния терапевтических доз препаратов аминогликозидного ряда (гентамицина, амикацина, нетромицина) на орган слуха в процессе его созревания были определены локализация и степень ототоксического влияния препаратов. Выявлено повреждающее действие всех исследованных препаратов, которое проявлялось в повышении порогов регистрации пиков КСВП и снижении амплитуды I пика без существенного изменения периферического времени проведения. Введение гентамицина по данным ПИОАЭ вызывало временное нега-

тивное влияние на участки улитки, ответственные за ответ на частотах 2, 4, 6 кГц. Амикацин и нетромицин приводили к стойкому снижению амплитуды вызванных акустических ответов на частотах 2 и 4 кГц. При этом мощность ответа в целом и коэффициент прироста мощности ответа не отличались от показателей группы интактных кроликов. Полученные результаты не исключали повреждения самих клеток спирального ганглия, и/или «мишенями» могли быть ленточные синапсы волосковых клеток [9, 10].

В ходе проведенной работы по изучению воздействия терапевтических доз ванкомицина на орган слуха было выявлено его повреждающее воздействие на периферический отдел слухового анализатора, что выражалось в повышении пороговых значений I пика КСВП, укорочении периферического времени проведения. Одновременно по данным ПИОАЭ происходило отсроченное (к 3-му месяцу жизни) снижение амплитуды вызванного акустического ответа на частоте 4 кГц без изменения общей мощности ответа улитки (суммарного значения амплитуд). При определении скорости нарастания акустического ответа (коэффициента прироста акустического ответа) на каждой тестируемой частоте получено, что введенные дозы ванкомицина все же оказывают ускоряющее влияние на частотах 4, 6 кГц и двоякое действие на частоте 2 кГц. Однако оказанное воздействие носило обратимый характер.

Полученные данные при изучении ванкомицина совпадают с экспериментальными данными других исследователей. Так, после внутривенного введения 216 мг/кг ванкомицина и более морским свинкам отмечено повышение порогов регистрации пиков КСВП без изменения амплитуды пиков [12, 13]. При проведении сканирующей и трансмиссионной микроскопии видимых изменений наружных и внутренних волосковых клеток (ВВК) обнаружено не было [12], аналогичные результаты получены и К.Ли (2013) после введения гентамицина.

В последнее время благодаря использованию современных технологий (иммуногистохимии, молекулярной биологии, электронной томографии) стало возможным понимание более тонких механизмов повреждающего эффекта терапевтических доз ототоксических антибиотиков. По современным представлениям ототоксический эффект аминогликозида гентамицина может быть связан с повреждением синаптических тел в синапсах ленточного типа, которые передают информацию от ВВК к клеткам спирального ганглия. При этом не отмечено грубых морфологических изменений НВК, ВВК и клеток спирального ганглия [10, 14]. Повреждение синаптических тел в пресинапсах ленточных синапсов может сопровождаться уменьшением количества выделяемого медиатора и замедлением синаптической передачи между ВВК и окончанием слухового нерва. В итоге нарушения этих физиологических процессов могут стать причиной снижения слуха.

Таким образом, на основании проведенного исследования необходимо рекомендовать детям, получавшим в неонатологической практике ванкомицин, в обязательном порядке проходить объективное исследование слуха с использованием методов стволовых вызванных потенциалов и вызванной отоакустической эмиссии, а также длительно наблюдаться у оториноларинголога-сурдолога.

Литература

1. Кушнарева М.В., Дементьева Г.М. Пневмония у новорожденных, обусловленная грамположительными микроорганизмами, и современные методы их лечения // Вестн. педиатр. фармакол. и нутрициол. 2008. Т.5 (2). С.46–50.
2. Мархулия Х.М., Кушнарева М.В., Дементьева Г.М. и др. Этиология ИВЛ-ассоциированных пневмоний у недоношенных новорожденных // Педиатрия. 2005. №3. С.36–39.
3. Рахманова И.В., Дьяконова И.Н., Бурмистрова Д.С. Слуховая функция у недоношенных детей, получавших лечение ототоксическими антибиотиками // Педиатрия. 2013. Т.92 (2). С.174–175.
4. Robertson C.M., Tyebkhan J.M., Peliowski A. et al. Ototoxic drugs and sensorineural hearing loss following severe neonatal respiratory failure // Acta Paediatr. 2006. V.95 (2). P.214–223.
5. Coenraad S., Goedegebure A., van Goudoever J.B., Hoeve L.J. Risk factors for auditory neuropathy spectrum disorder in NICU infants compared to normal-hearing NICU controls // Laryngoscope. 2011. V.121 (4). P.852–855.
6. Xoinis K., Weirather Y., Mavoori H. et al. Extremely low birth weight infants are at high risk for auditory neuropathy // J Perinatol. 2007. V.27 (11). P.718–723.
7. De Hoog M., van Zanten B.A., Hop W.C. et al. Newborn hearing screening: tobramycin and vancomycin are not risk factors for hearing loss // J Pediatr. 2003. V.142 (1). P.41–46.
8. Vella-Brincat J.W., Begg E.J., Robertshaw B.J. et al. Are gentamicin and/or vancomycin associated with ototoxicity in the neonate? A retrospective audit // Neonatology. 2011. V.100 (2). P.186–193.
9. Дьяконова И.Н., Рахманова И.В., Ишанова Ю.С. Влияние амикацина на созревание слухового анализатора у кроликов // Бюл. exper. биол. и мед. ЦАЭИ. 2011. Т.5 (151). С.536–539.
10. Дьяконова И.Н., Рахманова И.В., Ишанова Ю.С. Влияние нетилмицина на слуховой анализатор (экспериментальное исследование) // Педиатр. фармакол. 2011. Т.5 (8). С.70–75.
11. Сагалович Б.М., Климов В.П. Раннее выявление различных форм нарушения функций слухового рецептора и слухового нерва с помощью КСВП: Метод. рекоменд. М., 1990. С.9–10.
12. Gao W., Zhang S., Liu H. et al. Ototoxicity of a new glycopeptide, norvancomycin with multiple intravenous administrations in guinea pigs // J Antibiot (Tokyo). 2004. V.57 (1). P.45–51.
13. Lutz H., Lenarz T., Weidauer H. et al. Ototoxicity of vancomycin: an experimental study in guinea pigs // ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec. 1991. V.53 (5). P.273–278.
14. Liu K., Jiang X., Shi C. et al. Cochlear Inner Hair Cell Ribbon Synapse is the Primary Target of Ototoxic Aminoglycoside Stimuli // Mol Neurobiol. 2013. V.48 (3). P.647–654.

Информация об авторах:

Дьяконова Ирина Николаевна, доктор медицинских наук, профессор кафедры физиологии медико-биологического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (499) 236-4538
E-mail: i-dyak@mail.ru

Рахманова Ирина Викторовна, доктор медицинских наук, заведующая НИЛ клинической и экспериментальной детской оториноларингологии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (499) 236-4538
E-mail: irenalor@gmail.com

Бурмистрова Дарья Сергеевна, аспирант кафедры оториноларингологии педиатрического факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И.Пирогова
Адрес: 117997, Москва, ул. Островитянова, 1
Телефон: (499) 236-4538
E-mail: 5342748@mail.ru