

**МАТЕМАТИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ И ИНФОРМАЦИОННЫЕ
СИСТЕМЫ В ХИМИЧЕСКОЙ ТЕХНОЛОГИИ**

**MATHEMATICS METHODS AND INFORMATION
SYSTEMS IN CHEMICAL TECHNOLOGY**

ISSN 2410-6593 (Print), ISSN 2686-7575 (Online)

<https://doi.org/10.32362/2410-6593-2023-18-3-265-279>

УДК 54.05



НАУЧНАЯ СТАТЬЯ

**Реализация фармацевтической разработки
с применением многофакторного анализа
многокритериальной оптимизации на примере
этапа очистки гидросукцината олигогексаметиленгуанидина**

**Д.О. Шаталов^{1,✉}, К.Н. Трачук¹, А.В. Айдакова², Д.А. Ахмедова¹, И.С. Иванов²,
Д.С. Миненков³, И.Ю. Блажевич⁴, С.А. Кедик^{1,2}**

¹МИРЭА – Российский технологический университет (Институт тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова), Москва, 119571 Россия

²Институт фармацевтических технологий, Москва, 121353 Россия

³Институт проблем механики им. А.Ю. Ишлинского Российской академии наук, Москва, 119526 Россия

⁴Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, Москва, 119234 Россия

✉ Автор для переписки, e-mail: shat-05@mail.ru

Аннотация

Цели. Данное исследование посвящено использованию математического моделирования, в частности метода многофакторного анализа многокритериальной оптимизации (МAMO), в фармацевтической разработке.

Методы. В ходе исследования была предложена алгоритмическая последовательность эксперимента и проведены необходимые испытания. Полученные данные были интерпретированы при помощи МAMO.

Результаты. Изучена возможность применения МAMO для решения прикладной проблемы очистки гидросукцината олигогексаметиленгуанидина (ОГМГ-ГС), рассматриваемого в качестве фармацевтической субстанции для создания лекарственных средств.

Выводы. Были выявлены зависимости влияния условий очистки на конечное содержание примесей в целевом продукте и доказана целесообразность использования предложенного алгоритма в качестве инструмента фармацевтической разработки.

Ключевые слова: фармацевтическая разработка, математическое моделирование, антибиотикорезистентность, олигогексаметиленгуанидины

Для цитирования: Шаталов Д.О., Трачук К.Н., Айдакова А.В., Ахмедова Д.А., Иванов И.С., Миненков Д.С., Блажевич И.Ю., Кедик С.А. Реализация фармацевтической разработки с применением многофакторного анализа многокритериальной оптимизации на примере этапа очистки гидросукцината олигогексаметиленгуанидина. *Тонкие химические технологии*. 2023;18(3):265–279. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2023-18-3-265-279>

RESEARCH ARTICLE

Implementation of pharmaceutical development using multivariate analysis of multi-criteria optimization on the example of the stage of purification of oligohexamethyleneguanidine hydrosuccinate

Denis O. Shatalov^{1,✉}, Kirill N. Trachuk¹, Anna V. Aydakova², Diana A. Akhmedova¹, Ivan S. Ivanov², Dmitry S. Minenkov³, Igor Yu. Blazhevich⁴, Stanislav A. Kedik^{1,2}

¹MIREA – Russian Technological University (M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies), Moscow, 119571 Russia

²Institute of Pharmaceutical Technologies, Moscow, 121353 Russia

³Ishlinsky Institute for Problems of Mechanics, Russian Academy of Sciences, Moscow, 119526 Russia

⁴M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, 119234 Russia

✉Corresponding author, e-mail: shat-05@mail.ru

Abstract

Objectives. The study set out to use mathematical modeling, in particular the method of multifactorial analysis of multicriteria optimization (MAMO), in the development of a pharmaceutical product.

Methods. After carrying out experimental tests based on the proposed algorithmic sequence, the obtained data were interpreted using MAMO.

Results. The possibility of using MAMO to solve the applied problem of purifying oligohexamethyleneguanidine hydrosuccinate (OHMG-HS), considered as a pharmaceutical precursor for the creation of medicines, was demonstrated.

Conclusions. The expediency of using the proposed algorithm as a tool for pharmaceutical development is substantiated by identifying dependencies of the influence of purification conditions on the final content of admixtures in the target product.

Keywords: pharmaceutical development, mathematical modeling, antibiotic resistance, oligohexamethyleneguanidines

For citation: Shatalov D.O., Trachuk K.N., Aydakova A.V., Akhmedova D.A., Ivanov I.S., Minenkov D.S., Blazhevich I.Yu., Kedik S.A. Implementation of pharmaceutical development using multivariate analysis of multi-criteria optimization on the example of the stage of purification of oligohexamethyleneguanidine hydrosuccinate. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2023;18(3):265–279 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2023-18-3-265-279>

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире число смертей, вызванных лекарственно-устойчивыми микроорганизмами, превышает 50000 в год. В настоящее время устойчивость к противомикробным препаратам рассматривается как одна из основных проблем. Сложная и многофакторная природа устойчивости к противомикробным препаратам недостаточно изучена, особенно с точки зрения взаимодействия людей, животных и окружающей среды. Отсутствие достоверной информации, медленная разработка новых противомикробных препаратов и высокие показатели заболеваемости еще больше ухудшают данную ситуацию. Возникновение и распространение устойчивости к противомикробным препаратам требует немедленного внимания как со стороны медицинских работников, так и со стороны разработчиков новых соединений, которые могут проявлять антимикробное действие [1].

В связи с этим, устойчивость микроорганизмов к лекарственным препаратам и дезинфекционным средствам снижает эффективность профилактики и лечения инфекционных болезней человека, что приводит к увеличению тяжести и длительности течения этих заболеваний, а также повышению смертности среди населения. Всемирная организация здравоохранения ожидает, что устойчивость к антибиотикам станет самой большой угрозой здоровью человека до 2050 г. [2]. Для решения вышеописанной проблемы, в целях обеспечения реализации Стратегии национальной безопасности Российской Федерации и Основ государственной политики в области обеспечения химической и биологической безопасности Российской Федерации на период до 2025 г. и дальнейшую перспективу, в 2017 г. Правительством Российской Федерации утверждена Стратегия предупреждения и преодоления устойчивости микроорганизмов и вредных организмов растений к лекарственным препаратам, химическим и биологическим средствам на период до 2030 г. и дальнейшую перспективу [3]. В рамках данной Стратегии реализуется направление, связанное с поиском новых путей синтеза веществ, обладающих антимикробной активностью, которые способны преодолевать сформированные механизмы резистентности.

Ранее были предложены различные способы синтеза солей олигогексаметиленгуанидина (ОГМГ) [4, 5], которые, как было показано в работах [6, 7], проявляли достаточную эффективность против различных патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, а также против грибов и вирусов. В связи с этим, производные ОГМГ в настоящее время активно применяются для создания лекарственных препаратов на их основе [8, 9].

Процесс получения производных поли- и олигогексаметиленгуанидов заключается в поликонденсации гексаметилендиамина (ГМДА) и солей гуанидина с последующим переводом в необходимую соль ОГМГ. Основной проблемой в этом процессе является содержание достаточно большого количества остаточных примесей в целевом соединении. В недавнем исследовании [10] показано, что использование микрофлюидного синтеза позволяет добиться низкого содержания примесей мономеров по сравнению с объемным синтезом, однако полученные результаты не соответствуют требованиям Государственной Фармакопеи Российской Федерации (ГФ РФ)¹. Цель настоящей работы найти наиболее оптимальные условия очистки целевого соединения от примесей с помощью математического моделирования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В экспериментах были использованы следующие реактивы: ГМДА (99.5%, *Acros Organics*, Бельгия), гидрокарбонат гуанидина (ГГК) (99.5%, *Sigma-Aldrich*, США), хлороформ (99.5%, *ЭКОС-1*, Россия), ацетон (99.75%, *ЭКОС-1*, Россия), тетрахлорметан (99.6%, *ЭКОС-1*, Россия), метиленхлорид (99.5%, *ЭКОС-1*, Россия).

Основные способы очистки полимеров состоят из нескольких циклов растворения с последующим осаждением и промывкой различными растворителями [11]. Для поли- и олигогуанидинов [12] в качестве растворителей используют, например, хлороформ, тетрахлорметан и подобные им растворители. Однако для установления оптимального времени процесса очистки, соотношения компонентов и зависимостей между исходными параметрами и значениями остаточных примесей необходимо проводить множество экспериментов с разными вариациями и комбинациями исходных значений. Это существенно повышает расход как реагентов, так и времени, что не дает гарантии быстрого получения удовлетворительных результатов. В связи с этим необходим инструмент для улучшения параметров процесса и экономии ресурсов, каким может стать математическое

¹ Государственная фармакопея Российской Федерации изд. XIV. ОФС.1.1.0006.15 Фармацевтические субстанции. URL: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/xiv-izdanie-gosudarstvennoy-farmakopei-rossiyskoy-federatsii>. Дата обращения 15.02.2023 г. [State Pharmacopeia of the Russian Federation, 14th ed. OFS.1.1.0006.15 Pharmaceutical substances. URL: <https://minzdrav.gov.ru/poleznye-resursy/xiv-izdanie-gosudarstvennoy-farmakopei-rossiyskoy-federatsii>. Accessed February 15, 2023 (in Russ.).]

моделирование, а именно, многокритериальный анализ многофакторной оптимизации (МАО) [13]. Нами была предложена следующая алгоритмическая последовательность с учетом применения методов МАО:

- 1) поиск информации в зарубежных и отечественных литературных источниках;
- 2) проведение предварительных экспериментов при отсутствии достоверных литературных данных;
- 3) формулирование гипотезы зависимости критериев от факторов и определение верифицирующих параметров, подтверждающих валидность гипотезы;
- 4) нахождение аппроксимирующей функции в соответствии с п. 3 по данным экспериментов;
- 5) поиск оптимальных значений;
- 6) проведение проверочных экспериментов на соответствие верификационным параметрам, определенным в п. 3;
- 7) выбор наиболее подходящего соотношения времени-растворителя из всех посчитанных.

В работе описаны подходы применения математического моделирования по предложенной выше алгоритмической последовательности на примере очистки гидросукцината ОГМГ (ОГМГ-ГС) (рис. 1).

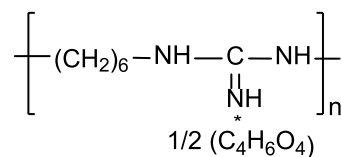


Рис. 1. Формула ОГМГ-ГС.

Fig. 1. Formula of oligohexamethyleneguanidine hydrosuccinate (OHMG-HS).

На основе литературных данных [5] для проведения процесса очистки были выбраны следующие растворители: хлороформ, тетрахлорметан, метилхлорид и ацетон. Наиболее важными и контролируемыми факторами являлись количество добавленного растворителя и время отстаивания образца в выбранном растворителе.

В качестве критериев приемлемости к целевому продукту были выбраны следующие показатели: содержание родственных примесей – ГМДА и ГГК, сульфатной золы, тяжелых металлов, остаточных растворителей (ацетона, хлороформа, метилхлорида, тетрахлорметана). Соответствующие данные взяты из Государственной фармакопии Российской Федерации XIV издания и приведены в табл. 1 (см. сноску 1).

Таблица 1. Критерии качества, предъявляемые к целевому продукту ОГМГ-ГС

Table 1. Quality criteria for the OHMG-HS target product

Показатель Indicator	Требование по содержанию остаточных примесей, не более % Requirement for the content of residual admixtures, no more %
Примесь ГМДА Hexamethylenediamine (HMDA) admixture	0.0500
Примесь ГГК Guanidine hydrocarbonate (GHC) admixture	0.0500
Сульфатная зола Sulfate ash	0.1000
Тяжелые металлы Heavy metals	0.0010
Хлороформ Chloroform	0.0060
Ацетон Acetone	0.5000
Тетрахлорметан Carbon tetrachloride	0.0004
Метилхлорид Methylene chloride	0.0600

Поскольку информация о взаимовлиянии факторов не была найдена, то мы предположили, что взаимовлияние присутствует, то есть имеется нелинейная зависимость от факторов, а именно наличие квадратичных слагаемых вида x^2 . Поэтому для расширения диапазона мы построили эксперименты по полному факторному плану (содержащему все возможные комбинации всех факторов на определенном числе уровней равное число раз) (табл. 2). Для проверки правильности выбора гипотезы использовался коэффициент извлечения (R), который должен лежать в пределах 10% для проверочных экспериментальных точек [14]. При выбранном оптимальном способе очистки относительное стандартное отклонение для показателей качества ОГМГ-ГС (табл. 1), полученных в ходе измерений 5 образцов, должно составлять не более 5%.

В процессе эксперимента были приготовлены 20%-ные водные растворы соли ОГМГ-ГС с последующим добавлением необходимого количества одного из растворителей в соответствии с табл. 2 при комнатной температуре (25 °C). Растворы тщательно перемешивали и оставляли отстаиваться. После этого целевые растворы декантировались и выпаривались на ротаторном испарителе Laborota 4000 (Heidolph, Германия) при 100 °C.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенных предварительных экспериментов были получены следующие данные о содержании примесей в образцах ОГМГ-ГС (табл. 3).

Для проведения математических расчетов необходимо провести нормировку полученных данных. Данные о количестве растворителей (x) и времени отстаивания смеси (y) нормируются по формуле (1):

$$x_{\text{norm}} = \frac{x - x_{\min}}{x_{\max} - x_{\min}}, y_{\text{norm}} = \frac{y - y_{\min}}{y_{\max} - y_{\min}}. \quad (1)$$

Данные об остаточных примесях (z) нормируются таким образом (2), чтобы значение 0 совпадало с фактическим значением 0, и чтобы значение 1 соответствовало предельно допустимой концентрации (на графиках все, что ниже линии $y = 1$, является допустимым):

$$z_{\text{norm}} = \frac{z}{z_{\text{maximum allowed}}}. \quad (2)$$

Нормированные данные представлены в табл. 4.

Таблица 2. Условия проведения процесса очистки соли ОГМГ-ГС

Table 2. Conditions of the salt purification process of OHMG-HS

№	Растворитель Solvent	Добавлено, мл Added, mL	Время отстаивания, ч Settling time, h
1	Хлороформ Chloroform	30	8
2		35	12
3		40	18
4		45	24
5	Тетрахлорметан Carbon tetrachloride	30	8
6		35	16
7		40	24
8		45	28
9	Метиленхлорид Methylene chloride	30	16
10		35	24
11		40	28
12		45	36
13	Ацетон Acetone	40	1.5
14		45	1
15		50	2
16		55	2.5

Таблица 3. Количественные значения показателей качества после очистки
Table 3. Quantitative values of quality indicators after cleaning

№	Растворитель Solvent	Кол-во после очистки, % Amount after cleaning, %	ГМДА, % HMDA, %	ГГК, % GHC, %	Сульфатная зола, % Sulfate ash, %	Тяжелые металлы, % Heavy metals, %
1	Хлороформ Chloroform	0.016	0.212	0.150	0.02	0.0017
2		0.007	0.138	0.076	0.04	0.0011
3		0.008	0.094	0.048	0.03	0.0008
4		0.006	0.066	0.091	0.03	0.0009
5	Тетрахлорметан Carbon tetrachloride	0.076	0.212	0.149	0.03	0.0013
6		0.059	0.178	0.110	0.04	0.0012
7		0.043	0.121	0.076	0.04	0.0009
8		0.032	0.177	0.092	0.14	0.0010
9	Метиленхлорид Methylene chloride	0.094	0.146	0.171	0.02	0.0014
10		0.059	0.112	0.057	0.03	0.0008
11		0.061	0.060	0.054	0.05	0.0005
12		0.058	0.051	0.046	0.02	0.0006
13	Ацетон Acetone	0.067	0.092	0.05	0.02	0.0009
14		0.024	0.062	0.048	0.04	0.0006
15		0.015	0.047	0.051	0.03	0.0008
16		0.013	0.049	0.046	0.03	0.0007

Далее осуществляли построение поверхности отклика (аппроксимацию). В соответствии с полным факторным планом зависимость критериев от факторов имеет вид (3):

$$F(x,y) = A + Bx + Cy + Dxy, \quad (3)$$

где x – количество растворителя, y – время отстаивания, A, B, C, D – коэффициенты регрессии. Слагаемое Dxy отвечает взаимовлиянию факторов.

По экспериментальным данным можно точно определить значение коэффициентов A, B, C и D . Для зависимости $F(x,y)$ считали среднеквадратичное отклонение, после чего дифференцировали по каждому из коэффициентов. Получившуюся систему приравнивали к нулю и решали относительно коэффициентов A, B, C и D . Таким образом, была построена аппроксимация зависимости количества каждой из остаточных примесей от нормированных факторов x и y . График этой аппроксимирующей функции является поверхностью отклика.

Обработка экспериментальных данных и математическое моделирование методом многофакторного анализа многокритериальной оптимизации проводилось при помощи программного обеспечения Wolfram Mathematica (Wolfram Research, США).

Тетрахлорметан

По данным расчетов для растворителя тетрачлорметан были получены следующие зависимости (F) остатков примесей от количества добавленного растворителя (x) и времени отстаивания (y). На рис. 2 изображены линии уровня для каждой примеси. Сплошной линией обозначено предельное значение, пунктиром – допустимые значения. Оптимальные точки должны располагаться в области пересечения линий всех цветов:

$$\begin{aligned} 1. F_{\text{растворитель}}(x,y) &= \\ &= (341.25 - 191.25x - 109.375y + 39.375xy) \cdot 0.0004\%; \\ 2. F_{\text{ГМДА}}(x,y) &= \\ &= (-18.19 + 40.77x - 11.795y - 7.245xy) \cdot 0.05\%; \end{aligned}$$

Таблица 4. Нормированные данные эксперимента

Table 4. Normalized experimental data

№	Растворитель Solvent	Нормированный добавленный объем Normalized added volume	Нормированное время отстаивания Normalized settling time
1	Хлороформ Chloroform	0.67	0.33
2		0.78	0.50
3		0.89	0.75
4		1.00	1.00
5	Тетрахлорметан Carbon tetrachloride	0.67	0.29
6		0.78	0.57
7		0.89	0.86
8		1.00	1.00
9	Метиленхлорид Methylene chloride	0.68	0.44
10		0.78	0.67
11		0.89	0.78
12		1.00	1.00
13	Ацетон Acetone	0.73	0.60
14		0.82	0.40
15		0.91	0.80
16		1.00	1.00

$$3. F_{ГГК}(x,y) = (-1.49 + 9.63x - 7.875y + 1.575xy) \cdot 0.05\%;$$

$$4. F_{\text{сульфатная зола}}(x,y) = (-11.5 + 20.25x - 6.125y - 1.575xy) \cdot 0.1\%;$$

$$5. F_{\text{тяжелые металлы}}(x,y) = (-3.8 + 9x - 1.05y - 3.15xy) \cdot 0.001\%.$$

Как видно из графиков остаточных примесей, при нужном соотношении растворителя и времени количество остатков после очистки может опуститься ниже предельных допустимых значений. Эта область на графике обозначена темно-синим и фиолетовым цветом, ограничена красным, розовым и зеленым сплошными графиками. Внутри этой допустимой области были найдены 3 оптимальные точки для проведения реакции (красные точки на графике) с целыми значениями добавленного количества растворителя (мл) и времени отстаивания (ч, мин):

1. $x = 57$ мл, $y = 47$ ч;
2. $x = 55$ мл, $y = 49$ ч 20 мин;
3. $x = 57$ мл, $y = 51$ ч.

Метиленхлорид

Аналогичные расчеты были проведены для растворителя метиленхлорид (рис. 3):

$$1. F_{\text{растворитель}}(x,y) = (4.1 - x - 8.3y + 6.17xy) \cdot 0.06\%;$$

$$2. F_{ГМДА}(x,y) = (13.6 - 19x + 0.67y + 5.8xy) \cdot 0.05\%;$$

$$3. F_{ГК}(x,y) = (15.1 - 7.82x - 30.88y + 24.53xy) \cdot 0.05\%;$$

$$4. F_{\text{сульфатная зола}}(x,y) = (-4.17 + 7.84x + 1.16y - 4.63xy) \cdot 0.1\%;$$

$$5. F_{\text{тяжелые металлы}}(x,y) = (7.8 - 9x - 6.3y + 8.1xy) \cdot 0.001\%.$$

Графики остаточных примесей показывают, что при нужном соотношении растворителя и времени количество остатков после очистки может опуститься ниже предельных допустимых значений (фиолетовая область, ограниченная оранжевым, зеленым и красным сплошными графиками). Внутри этой допустимой области 3 красные точки характеризуют оптимальные (целочисленные) значения добавленного количества растворителя и времени отстаивания для проведения реакции:

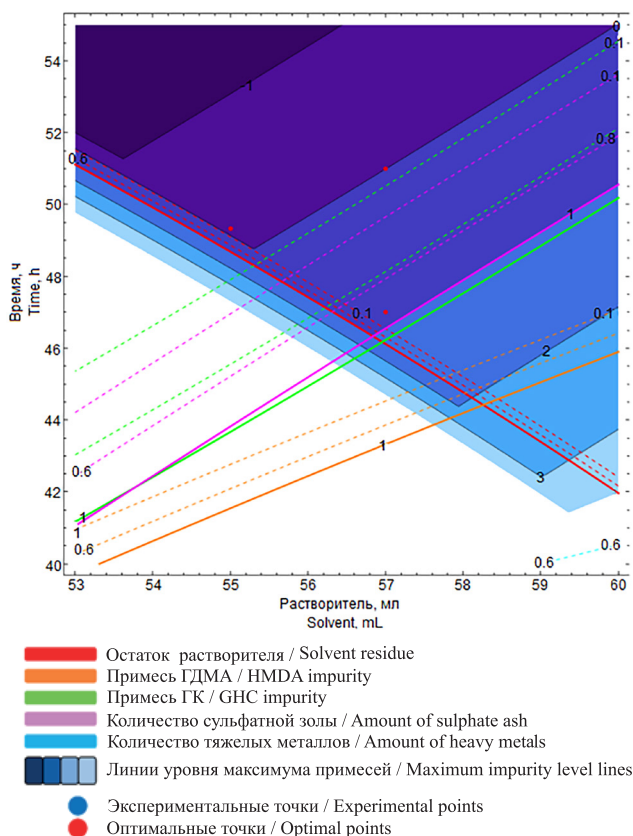


Рис. 2. Результаты оптимизации ОГМГ-ГС с тетрахлорметаном.

Fig. 2. Results of OHMG-HS optimization with carbon tetrachloride.

1. $x = 44$ мл, $y = 34$ ч;
2. $x = 43$ мл, $y = 32$ ч 20 мин;
3. $x = 45$ мл, $y = 35$ ч 40 мин.

Хлороформ

На рис. 4 приведены зависимости (F) остатков примесей от количества добавленного растворителя (x) и времени отстаивания (y) для растворителя хлороформ в соответствии с расчетами:

1. $F_{\text{растворитель}}(x,y) = (26 - 48x + 32y - 9xy) \cdot 0.006\%$;
2. $F_{\text{ГДМА}}(x,y) = (17.28 - 21.24x - 0.48y + 5.76xy) \cdot 0.05\%$;
3. $F_{\text{ГК}}(x,y) = (16.4 - 17.1x - 23.04y + 25.56xy) \cdot 0.05\%$;
4. $F_{\text{сульфатная зола}}(x,y) = (-3.6 + 8.1x - 6y + 1.8xy) \cdot 0.1\%$;
5. $F_{\text{тяжелые металлы}}(x,y) = (6.9 - 7.2x - 6y + 7.2xy) \cdot 0.001\%$.

Синим треугольником (самым темным из присутствующих), ограниченным оранжевым, зеленым и розовым сплошными графиками, на рис. 4 обозначена область, где количество остатков после очистки может опуститься ниже предельных допустимых значений при нужном соотношении растворителя и времени. Внутри этой допустимой

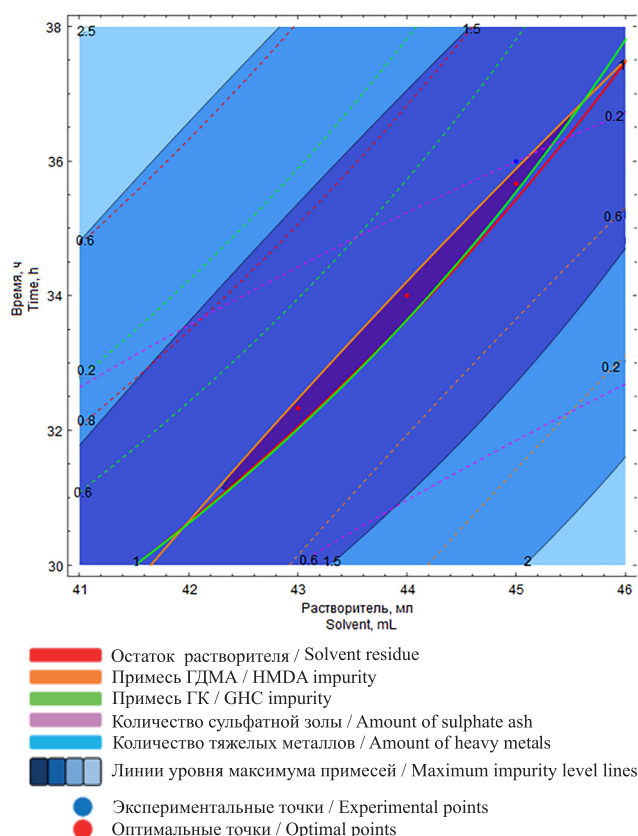


Рис. 3. Результаты оптимизации ОГМГ-ГС с метиленхлоридом.

Fig. 3. Results of OHMG-HS optimization with methylene chloride.

области оптимальные (целочисленные) значения добавленного количества растворителя и времени отстаивания обозначены красной точкой:

$$x = 41 \text{ мл, } y = 15 \text{ ч } 20 \text{ мин.}$$

Ацетон

Аналогичные расчеты для растворителя ацетон показаны на рис. 5:

1. $F_{\text{растворитель}}(x,y) = (1.05 - 1.27x - 0.62y + 0.86xy) \cdot 0.5\%$;
2. $F_{\text{ГДМА}}(x,y) = (11.32 - 12.41x - 8.3y + 10.37xy) \cdot 0.05\%$;
3. $F_{\text{ГК}}(x,y) = (-0.71 + 1.92x + 2.7y - 2.99xy) \cdot 0.05\%$;
4. $F_{\text{сульфатная зола}}(x,y) = (-0.3 + 1.1x - 0.5y) \cdot 0.1\%$;
5. $F_{\text{тяжелые металлы}}(x,y) = (-0.29 + 0.63x + 3.5y - 3.14xy) \cdot 0.001\%$.

Как видно из графиков остаточных примесей, ацетон является наилучшим растворителем, так как требует меньше времени отстаивания, по сравнению с хлороформом, тетрахлорметаном и метиленхлоридом. Были предложены и аппроксимированы 4 оптимальные точки:

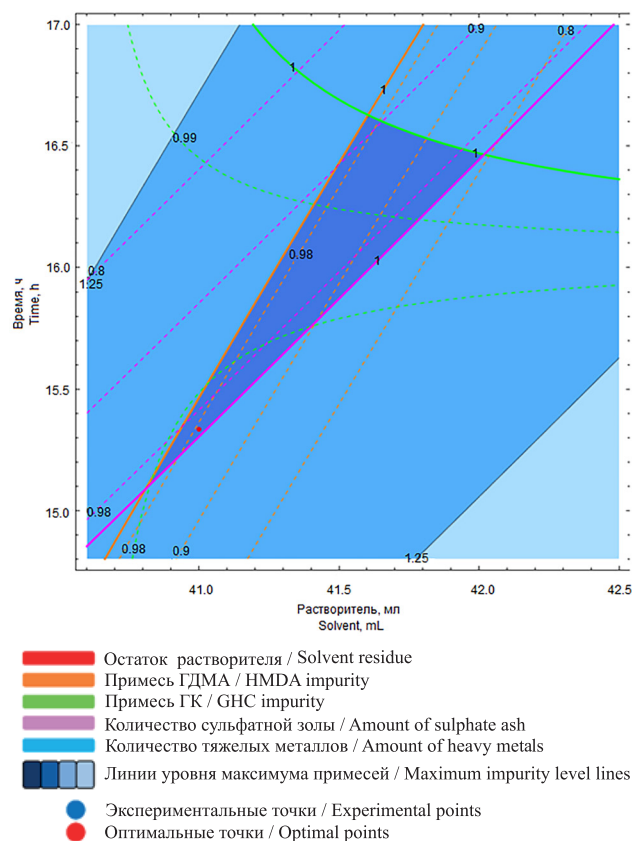


Рис. 4. Результаты оптимизации ОГМГ-ГС с хлороформом.

Fig. 4. Results of OHMG-GS optimization with chloroform.

1. $x = 55$ мл, $y = 108$ мин;
2. $x = 60$ мл, $y = 120$ мин;
3. $x = 71$ мл, $y = 156$ мин;
4. $x = 70$ мл, $y = 140$ мин.

Для точек, удовлетворяющих критериям, были рассчитаны значения критериев приемлемости (табл. 5).

Из полученных данных МАМО видно, что оптимальные точки для ОГМГ-ГС и растворителей хлороформ и метилхлорид находятся на границе критериев приемлемости по показателям примесей ГМДА и ГГК. Из расположения оставшихся предложенных точек для растворителей тетрахлорметан и ацетон видно, что при использовании ацетона время отстаивания смеси сокращается в разы в сравнении с тетрахлорметаном, который при этом относится к 1 классу опасности – высокотоксичные растворители (согласно Государственной фармакопии Российской Федерации применяемые в фармацевтическом производстве в исключительных случаях, когда нельзя отказаться от их использования). В связи с чем наиболее оптимальным способом

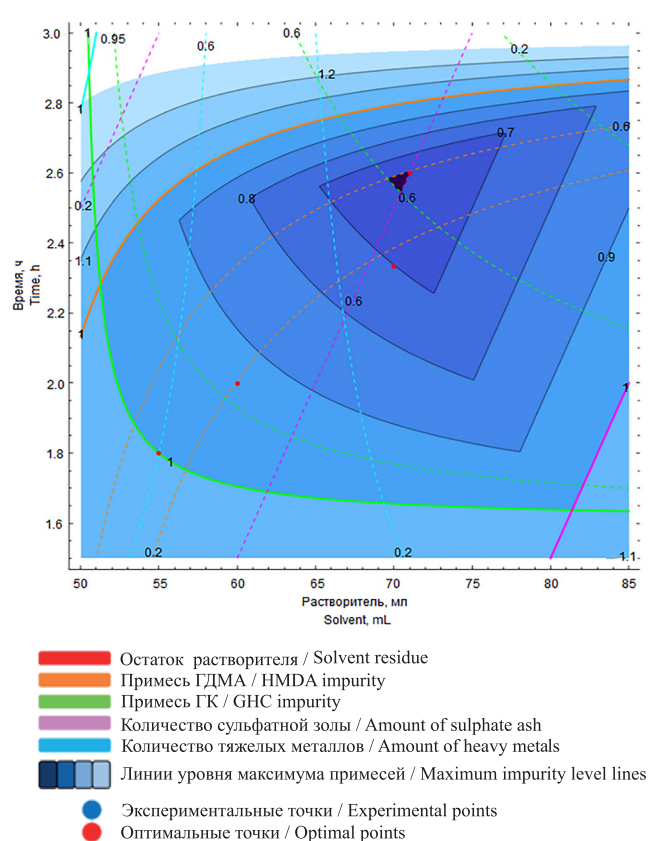


Рис. 5. Результаты оптимизации ОГМГ-ГС с ацетоном.

Fig. 5. Results of optimization of OHMG-GS with acetone.

очистки ОГМГ-ГС является переосаждение ацетоном при следующих соотношениях добавленного растворителя и времени отстаивания смеси:

1. 55 мл – 108 мин;
2. 60 мл – 120 мин;
3. 71 мл – 156 мин;
4. 70 мл – 140 мин.

После проведения математических расчетов было решено воспроизвести контрольные эксперименты, проверяющие верность полученных данных (оптимальных точек) (рис. 6 и 7). Полученные экспериментальные данные представлены в табл. 6.

Таким образом, на основе сопоставления экспериментальных данных с данными МАМО, можно сделать вывод о том, что гипотеза была выбрана правильно, так как для методик количественного определения коэффициент извлечения (R) соответствует интервалу от 90% до 110%.

Прецизионность методики определяли по параметру сходимости (повторяемости). Для ОГМГ-ГС была выбрана одна наиболее оптимальная точка, далее проведено необходимое количество экспериментов, рассчитано стандартное

Таблица 5. Критерии приемлемости в оптимальных точках для ОГМГ-ГС
 Table 5. Acceptance criteria at the optimal points for the OHMG-HS

Растворитель Solvent	Количество растворителя, мл, и время отстаивания смеси Amount of solvent, mL, and settling mixture time	Кол-во растворителя после очистки, % Amount of solvent after cleaning, %	ГМДА, % HMDA, %	ГГК, % GHC, %	Сульфатная зола, % Sulphate ash, %	Тяжелые металлы, % Heavy metals, %
Хлороформ Chloroform	41 мл, 15 ч 20 мин 41 mL, 15 h 20 min	0.0000	0.0490	0.0490	0.0990	0.0007
Метиленхлорид Methylene chloride	44 мл, 34 ч 44 mL, 34 h	0.0590	0.0480	0.0700	0.0320	0.0005
	43 мл, 33 ч 20 мин 43 mL, 33 h 20 min	0.0590	0.0490	0.0470	0.0390	0.0005
	45 мл, 35 ч 40 мин 45 mL, 35 h 40 min	0.0590	0.0480	0.0490	0.0230	0.0006
Тетрахлорметан Carbon tetrachloride	57 мл, 47 ч 57 mL, 47 h	0.0000	0.0100	0.0430	0.0870	0.0001
	55 мл, 49 ч 20 мин 55 mL, 49 h 20	0.0000	0.0160	0.0210	0.0170	0.0003
	57 мл, 51 ч 57 mL, 51 h	0.0000	0.0110	0.0110	0.0120	0.0004
Ацетон Acetone	55 мл, 108 мин 55 mL, 108 min	0.0000	0.0200	0.0500	0.0440	0.0006
	60 мл, 120 мин 60 mL, 120 min	0.0000	0.0090	0.0470	0.0500	0.0005
	71 мл, 156 мин 71 mL, 156 min	0.0000	0.0290	0.0280	0.0600	0.0000
	70 мл, 140 мин 70 mL, 140 min	0.0000	0.0050	0.0350	0.0630	0.0000

Таблица 6. Экспериментальные (практ.) и математически полученные (теор.) данные при очистке ОГМГ-ГС в ацетоне
 Table 6. Experimental (practical) and calculated (theoretical) data obtained during the OHMG-HS purification of in acetone

Характеристики Specifications	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	Коэффициент извлечения R теор./практ. Recovery factor R theor./pract.
Объем добавленного растворителя (мл) и время отстаивания (мин) Volume of added solvent (mL) and settling time (min)	55 мл, 108 мин 55 mL, 108 min	60 мл, 120 мин 60 mL, 120 min	71 мл, 156 мин 71 mL, 156 min	70 мл, 140 мин 70 mL, 140 min	—
Количество растворителя после очистки, теор., % Amount of solvent after cleaning, theor., %	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	100%
Количество растворителя после очистки, практ., % Amount of solvent after cleaning, pract., %	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	
ГМДА, теор., % HMDA, theor., %	0.0200	0.0090	0.0050	0.0290	91.3%
ГМДА, практ., % HMDA, pract., %	0.0210	0.0070	0.0090	0.0320	

Таблица 6. Окончание
Table 6. Continued

Характеристики Specifications	№ 1	№ 2	№ 3	№ 4	Коэффициент извлечения R теор./практ. Recovery factor R theor./pract.
ГГК, теор., % GHC, theor., %	0.0500	0.0470	0.0280	0.0350	98.2%
ГГК, практ., % GHC, pract., %	0.0410	0.0390	0.0420	0.0410	
Сульфатная зола, теор., % Sulphate ash, theor., %	0.0440	0.0500	0.0600	0.0630	96.4%
Сульфатная зола, практ., % Sulphate ash, pract., %	0.0460	0.0510	0.0630	0.0650	
Тяжелые металлы, теор., % Heavy metals, theor., %	0.0006	0.0005	0.0000	0.0000	100%
Тяжелые металлы, практ., % Heavy metals, pract., %	0.0005	0.0003	0.0002	0.0001	

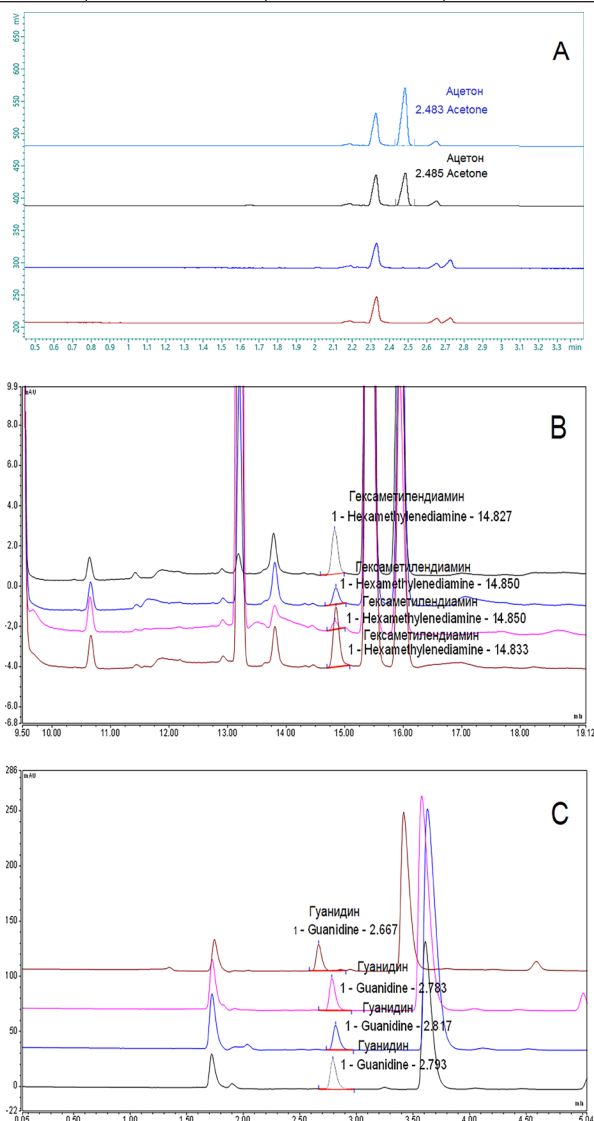


Рис. 6. Результаты анализа ВЭЖХ на содержание примесей ацетона (А), ГМДА (В) и ГГК (С) для образцов № 1–2 ОГМГ-ГС.
Fig. 6. HPLC analysis results for the content of acetone (A), HMDA (B), and GHC (C) admixtures for OHMG-HS samples No. 1–2.

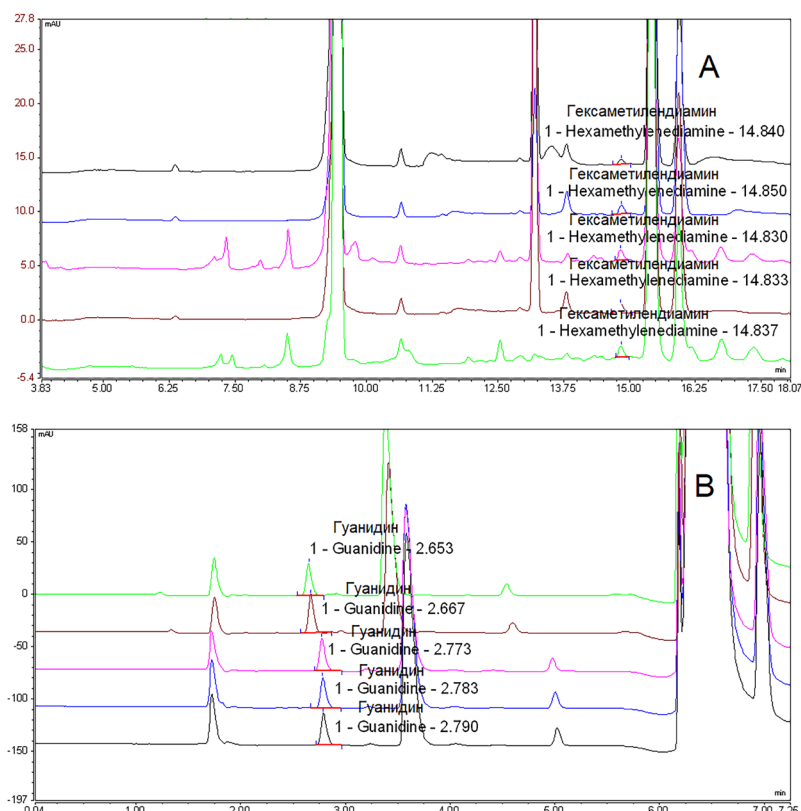


Рис. 7. Результаты анализа ВЭЖХ на содержание примесей ГМДА (А) и ГГК (В) для ОГМГ-ГС, полученные для исследования на сходимость (5 повторов).

Fig. 7. HPLC analysis results for the content of HMDA (A) and GHC (B) admixtures for OHMG-HS obtained in the convergence study (5 repeats).

Таблица 7. Результаты проверки методики на сходимость

Table 7. Results of the convergence method checking

№	Условия проведения очистки Cleaning conditions		Критерии качества Quality criteria			
	Объем добавленного растворителя, мл Volume of added solvent, mL	Время отстаивания, мин Settling time, min	ГМДА, % HMDA, %	ГГК, % GHC, %	Сульфатная зола, % Sulphate ash, %	Тяжелые металлы, % Heavy metals, %
1	70	140	0.011	0.045	0.063	0.0002
2			0.012	0.044	0.059	0.0001
3			0.007	0.043	0.062	0.0003
4			0.008	0.042	0.063	0.0001
5			0.009	0.041	0.061	0.0002
$\bar{A} \pm \sigma$			0.009 ± 0.002	0.043 ± 0.002	0.061 ± 0.002	0.0002 ± 0.0001

* $\bar{A} \pm \sigma$ – Стандартное отклонение и дисперсия. / $\bar{A} \pm \sigma$ – Standard deviation and dispersion.

отклонение и дисперсия для результатов примесей ГМДА, ГГК, сульфатной золы и тяжелых металлов (табл. 7).

Представленные в таблице характеристики свидетельствуют о соответствии полученных результатов установленным критериям приемлемости (табл. 1) и о воспроизводимости

технологического этапа очистки ОГМГ-ГС при выбранных с помощью МАМО условиях.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты были интерпретированы с применением МАМО по описанному

алгоритму. В результате были выявлены зависимости влияния соотношения добавленного количества растворителя и времени отстаивания смеси на конечное содержание примесей в целевом продукте. Было установлено, что для максимально качественной очистки ОГМГ-ГС целесообразно использовать ацетон, поскольку время процесса сокращается до нескольких часов, при этом количество примесей минимально. Также с помощью статистических методов была обоснована правильность и повторяемость выдвинутой алгоритмической модели. Использование МАМО для прогнозирования результатов и построения зависимостей параметров и критериев реакции подтвердило целесообразность его использования для сокращения временных и материальных затрат на эксперименты.

Вклад авторов

Д.О. Шаталов – создание концепции исследования;

К.Н. Трачук – написание и редактирование статьи, реализация аналитического этапа экспериментальных исследований, анализ литературных источников;

А.В. Айдакова – проведение экспериментальных исследований;

Д.А. Ахмедова – проведение экспериментальных исследований, написание и редактирование статьи;

И.С. Иванов – проведение экспериментальных исследований;

Д.С. Миненков – обработка экспериментальных данных;

И.Ю. Блажевич – обработка экспериментальных данных;

С.А. Кедик – разработка технологической базы для проведения исследования.

Authors' contributions

D.O. Shatalov – study concept;

K.N. Trachuk – writing and editing the text of the article, implementation of the analytical stage in the experimental studies, literature review;

A.V. Aydakova – conducting experiments;

D.A. Akhmedova – conducting experiments, writing and editing the text of the article;

I.S. Ivanov – conducting experiments;

D.S. Minenkov – processing experimental data;

I.Yu. Blazhevich – processing experimental data;

S.A. Kedik – developing a technological base for research.

Авторы заявляют об отсутствии фактических или потенциальных конфликтов интересов в отношении данной статьи.

The authors declare no actual or potential conflicts of interest in relation to this article.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Singh K.S., Anand S., Dholpuria S., Sharma J.K., Shouche Y. Antimicrobial Resistance Paradigm and One-Health Approach. In: Panwar H., Sharma C., Lichtfouse E. (Eds.). *Sustainable Agriculture Reviews 46. Mitigation of Antimicrobial Resistance*. 2020. V. 46. P. 1–32. https://doi.org/10.1007/978-3-030-53024-2_1
2. La-Rosa R., Johansen H.K., Molin S. Persistent Bacterial Infections, Antibiotic Treatment Failure, and Microbial Adaptive Evolution. *Antibiotics*. 2022;11(3):419. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11030419>
3. Давыдов Д.С. Национальная стратегия Российской Федерации по предупреждению распространения устойчивости патогенных микроорганизмов к антимикробным препаратам: трудности и перспективы сдерживания одной из глобальных биологических угроз XXI века. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение*. 2018;18(1):50–56. <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2018-18-1-50-56>
4. Кедик С.А., Шаталов Д.О., Норин А.М., Беляков С.В., Иванов И.С., Айдакова А.В. Способ получения солей разветвлённого олигогексаметиленгуанидина для их применения в качестве фармацевтических субстанций (варианты): пат. 2750869 РФ. Заявка № 20201195; заявл. 12.06.2020; опуб. 05.07.2021. Бюл. № 19.

REFERENCES

1. Singh K.S., Anand S., Dholpuria S., Sharma J.K., Shouche Y. Antimicrobial Resistance Paradigm and One-Health Approach. In: Panwar H., Sharma C., Lichtfouse E. (Eds.). *Sustainable Agriculture Reviews 46. Mitigation of Antimicrobial Resistance*. 2020. V. 46. P. 1–32. https://doi.org/10.1007/978-3-030-53024-2_1
2. La-Rosa R., Johansen H.K., Molin S. Persistent Bacterial Infections, Antibiotic Treatment Failure, and Microbial Adaptive Evolution. *Antibiotics*. 2022;11(3):419. <https://doi.org/10.3390/antibiotics11030419>
3. Davydov D.S. The National Strategy of the Russian Federation for Preventing the Spread of Antimicrobial Resistance: Challenges and Prospects of Controlling One of the Global Biological Threats of the 21st Century. *BIOpreparaty. Profilaktika, diagnostika, lechenie = BIOpreparations. Prevention, Diagnostics, Treatment*. 2018;18(1):50–56 (in Russ.). <https://doi.org/10.30895/2221-996X-2018-18-1-50-56>
4. Kedik S.A., Shatalov D.O., Norin A.M., Belyakov S.V., Ivanov I.S., Aidakova A.V. *Method for the separation of branched oligohexamethylenguanidine salts for their use as pharmaceutical substances (variants)*: RF Pat. RU2750869. Publ. 07.05.2021 (in Russ.).

5. Шаталов Д.О., Кедик С.А., Беляков С.В., Иванов И.С., Айдакова А.В., Седисhev И.П. *Способ получения солей разветвленного олигогексаметиленгуанидина, имеющих степень чистоты, достаточную для их применения в качестве фармацевтической субстанции*: пат. 2729421 РФ. Заявка № 2019122256; заявл. 15.07.2019; опуб. 06.08.2020. Бюл. № 22.

6. Shatalov D.O., Kedik S.A., Ivanov I.S., *et al.* Development of a Promising Method for Producing Oligomeric Mixture of Branched Alkylene Guanidines to Improve Substance Quality and Evaluate their Antiviral Activity Against SARS-CoV-2. *Molecules*. 2021;26(11):3472. <https://doi.org/10.3390/molecules26113472>

7. Беляков С.В., Кедик С.А., Крупенченкова Н.В., Деменюк П.Ю., Шаталов Д.О. Влияние разветвленного олигогексаметиленгуанидина гидрохлорида на клинически значимые патогенные микроорганизмы. *Биофармацевтический журнал*. 2019;11(6):28–37.

8. Кедик С.А., Шаталов Д.О., Панов А.В., Айдакова А.В., Иванов И.С., Беляков С.В. *Комбинированное лекарственное средство в виде раствора для получения спрея для лечения заболеваний ротовой полости*: пат. 2687745 РФ. Заявка № 2018109980; заявл. 21.03.2018; опуб. 16.05.2019. Бюл. № 14.

9. Кедик С.А., Шаталов Д.О., Коваленко А.В., Айдакова А.В. *Офтальмологический препарат в форме глазных капель для профилактики и лечения инфекционных конъюнктивитов, вызванных бактериями и вирусами*: пат. 2699377 РФ. Заявка № 2019113050; заявл. 26.04.2019; опуб. 05.09.2019. Бюл. № 25.

10. Ахмедова Д.А., Шаталов Д.О., Иванов И.С., Айдакова А.В., Гербст А., Грайнер Л., Каплун А.П., Журбенко А.С., Кедик С.А. Применение микрофлюидного аппаратного оснащения в синтезе производных олигогексаметиленгуанидина. *Тонкие химические технологии*. 2021;16(4):307–317. <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-4-307-317>

11. Браун Д., Шердрон Г., Керн В. *Практическое руководство по синтезу и исследованию свойств полимеров*: пер. с нем. М.: Химия; 1976. 256 с.

12. Ефимов К.М., Гембицкий П.А., Мартыненко С.В. *Способ очистки полигуанидинового дезинфицирующего средства от исходных мономеров*: пат. 2237682 РФ. Заявка № 2003117422/04; заявл. 16.06.2003; опуб. 10.10.2004.

13. Antony J. *Design of Experiments for Engineers and Scientists*. First edition. Elsevier Science & Technology Books; 2003. 156 p.

14. Гржибовский А.М. Выбор статистического критерия для проверки гипотез. *Экология человека*. 2008;11:48–57.

5. Shatalov D.O., Kedik S.A., Belyakov S.V., Ivanov I.S., Aidakova A.V., Sedishev I.P. *Method of producing branched oligohexamethylene guanidine salts having degree of purity sufficient for use thereof as pharmaceutical substance*: RF Pat. RU2729421. Publ. 06.08.2020 (in Russ.).

6. Shatalov D.O., Kedik S.A., Ivanov I.S., *et al.* Development of a Promising Method for Producing Oligomeric Mixture of Branched Alkylene Guanidines to Improve Substance Quality and Evaluate their Antiviral Activity Against SARS-CoV-2. *Molecules*. 2021;26(11):3472. <https://doi.org/10.3390/molecules26113472>

7. Belyakov S.V., Kedik S.A., Krupenchenkova N.V., Demenyuk P.Yu., Shatalov D.O. The effect of branched oligo(hexamethylene)guanidine hydrochloride against clinically significant pathogens. *Biofarmatsevticheskii zhurnal* = *Russ. J. Biopharm.* 2019;11(6):28–37 (in Russ.).

8. Kedik S.A., Shatalov D.O., Panov A.V., Aidakova A.V., Ivanov I.S., Belyakov S.V. *Combined drug preparation in form of solution for preparing spray for treating diseases of oral cavity*: RF Pat. RU2687745. Publ. 16.05.2019 (in Russ.).

9. Kedik S.A., Shatalov D.O., Kovalenko A.V., Aidakova A.V. *Ophthalmic preparation in the form of eye drops for preventing and treating infectious conjunctivitis caused by bacteria and viruses*: RF Pat. RU2699377. Publ. 09.05.2019 (in Russ.).

10. Akhmedova D.A., Shatalov D.O., Ivanov I.S., Aidakova A.V., Herbst A., Greiner L., Kaplun A.P., Zhurbenko A.S., Kedik S.A. The use of microfluidic hardware in the synthesis of oligohexamethylene guanidine derivatives. *Tonk. Khim. Tekhnol. = Fine Chem. Technol.* 2021;16(4):307–317 (Russ., Eng.). <https://doi.org/10.32362/2410-6593-2021-16-4-307-317>

11. Braun D., Sherdrone G., Kern V. *Praktischesoe rukovodstvo po sintezu i issledovaniyu svoystv polimerov* (A Practical Guide to the Synthesis and Study of the Properties of Polymers): transl. from German. Moscow: Khimiya; 1976. 256 p. (in Russ.).

[Brown D., Sherdrone G., Kern V. *Praktikum der Makromolekularen Organischen Chemie*. Heidelberg: Alfred Huthig, 1971.]

12. Efimov K.M., Gembitskii P.A., Martynenko S.V. *Method for purification polyguanidine disinfecting agent from parent monomers*: RF Pat. RU2237682. Publ. 10.10.2004 (in Russ.).

13. Antony J. *Design of Experiments for Engineers and Scientists*. First edition. Elsevier Science & Technology Books; 2003. 156 p.

14. Grzhibovsky A.M. The choice of a statistical criterion for testing hypotheses. *Ekologiya cheloveka* = *Human Ecology*. 2008;(11):48–57 (in Russ.).

Об авторах:

Шаталов Денис Олегович, к.фарм.н., доцент, доцент кафедры биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: shat-05@mail.ru. ResearcherID H-9408-2013, Scopus Author ID 57060435900, SPIN-код РИНЦ 3453-9987, <https://orcid.org/0000-0003-4510-1721>

Трачук Кирилл Николаевич, студент, кафедра биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86); E-mail: trachuk98@yandex.ru. SPIN-код РИНЦ 9210-8024, <https://orcid.org/0000-0002-2061-0274>

Айдакова Анна Викторовна, технолог, АО «Институт фармацевтических технологий» (121353, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: ann.reznikova2012@yandex.ru. SPIN-код РИНЦ 9925-5381, <https://orcid.org/0000-0002-2560-5028>

Ахмедова Диана Александровна, аспирант, кафедра биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: akhmedova.diana.a@gmail.com. Scopus Author ID 57218775331, <https://orcid.org/0000-0002-0951-939X>

Иванов Иван Сергеевич, технолог, АО «Институт фармацевтических технологий» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: ivan.ivanov1994@gmail.com. Scopus Author ID 57372716000, SPIN-код РИНЦ 1899-6495, <https://orcid.org/0000-0002-1346-7588>

Миненков Дмитрий Сергеевич, к.ф.-м.н., старший научный сотрудник, Институт проблем механики им. А.Ю. Ишлинского Российской академии наук (119526, Россия, Москва, пр. Вернадского, 101, к. 1) E-mail: minenkov.ds@gmail.com. ResearcherID M-8037-2015, Scopus Author ID 36010696700, SPIN-код РИНЦ 6424-1334, <https://orcid.org/0000-0001-6432-8134>

Блажевич Игорь Юрьевич, студент, механико-математический факультет ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова» (119234, Россия, Москва, ул. Колмогорова, 1). E-mail: blazhevich-igor@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3217-473X>

Кедик Станислав Анатольевич, д.т.н., профессор, заведующий кафедрой биотехнологии и промышленной фармации Института тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова ФГБОУ ВО «МИРЭА – Российский технологический университет» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86); Генеральный директор АО «Институт фармацевтических технологий» (119571, Россия, Москва, пр-т Вернадского, д. 86). E-mail: doctorkedik@yandex.ru. Scopus Author ID 7801632547, <https://orcid.org/0000-0003-2610-8493>

About the authors:

Denis O. Shatalov, Can. Sci. (Pharm.), Associate Professor, Department of Biotechnology and Industrial Pharmacy, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: shat-05@mail.ru. ResearcherID H-9408-2013, Scopus Author ID 57060435900, RSCI SPIN-code 3453-9987, <https://orcid.org/0000-0003-4510-1721>

Kirill N. Trachuk, Student, Department of Biotechnology and Industrial Pharmacy, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: trachuk98@yandex.ru. RSCI SPIN-code 9210-8024, <https://orcid.org/0000-0002-2061-0274>

Anna V. Aydakova, Technologist, Institute of Pharmaceutical Technologies (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: ann.reznikova2012@yandex.ru. RSCI SPIN-code 9925-5381, <https://orcid.org/0000-0002-2560-5028>

Diana A. Akhmedova, Postgraduate Student, Department of Biotechnology and Industrial Pharmacy, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: akhmedova.diana.a@gmail.com. Scopus Author ID 57218775331, <https://orcid.org/0000-0002-0951-939X>

Ivan S. Ivanov, Technologist, Institute of Pharmaceutical Technologies (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: ivan.ivanov1994@gmail.com. Scopus Author ID 57372716000, RSCI SPIN-code 1899-6495, <https://orcid.org/0000-0002-1346-7588>

Dmitry S. Minenkov, Cand. Sci. (Phys.-Math.), Ishlinsky Institute for Problems in Mechanics, Russian Academy of Sciences (101, Vernadskogo pr., Moscow, 119526, Russia). E-mail: minenkov.ds@gmail.com. ResearcherID M-8037-2015, Scopus Author ID 36010696700, RSCI SPIN-code 6424-1334, <https://orcid.org/0000-0001-6432-8134>

Igor Yu. Blazhevich, Student, Faculty of Mechanics and Mathematics, Lomonosov Moscow State University (1, Kolmogorova ul., Moscow, 119234, Russia). E-mail: blazhevich-igor@mail.ru. <https://orcid.org/0000-0002-3217-473X>

Stanislav A. Kedik, Dr. Sci. (Eng.), Professor, Head of the Department of Biotechnology and Industrial Pharmacy, M.V. Lomonosov Institute of Fine Chemical Technologies, MIREA – Russian Technological University (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia); General Director of the Institute of Pharmaceutical Technologies (86, Vernadskogo pr., Moscow, 119571, Russia). E-mail: doctorkedik@yandex.ru. Scopus Author ID 7801632547, <https://orcid.org/0000-0003-2610-8493>

Поступила: 15.12.2022; получена после доработки: 12.01.2023; принята к опубликованию: 24.05.2023.
The article was submitted: December 15, 2022; approved after reviewing: January 12, 2023; accepted for publication: May 24, 2023.