

СИСТЕМНЫЙ ПОДХОД К РАЗРАБОТКЕ ГЕЛЕОБРАЗНЫХ КОМПОЗИЦИЙ КОМПЛЕКСНОГО ДЕЙСТВИЯ

О.С. Кудряшова, Г.А. Александрова

Ольга Станиславовна Кудряшова*, Галина Арсентьевна Александрова

Естественнаучный институт, Пермский государственный национальный исследовательский университет, ул. Генкеля, 4, Пермь, Российская Федерация, 614990

E-mail: oskudr@psu.ru *

Предложен и практически апробирован системный подход к разработке гелеобразных композиций комплексного действия. В основе научного подхода лежит физико-химический анализ поликомпонентных систем, содержащих основные компоненты композиций. Такой подход позволяет при рациональном использовании сырья добиваться максимального результата. Изучена растворимость в системе Вилагин – поверхностно-активное вещество «Прогресс» – цитрат натрия – корилат – вода при 25 °С. Компоненты системы подбирались таким образом, чтобы их смеси проявляли дезинфицирующие и дезактивационные свойства. Препарат Вилагин является высокоэффективным бактерицидом, но его низкая растворимость в воде значительно ограничивает область его применения. Установлено, что поверхностно-активное вещество «Прогресс» является достаточно хорошим гомогенизатором расслаивающейся системы Вилагин – вода и не влияет негативно на его бактерицидную активность. Цитрат натрия и корилат способны связывать радиоизотопы щелочноземельных и тяжелых металлов в растворимые комплексные анионы, удаляемые с обрабатываемой поверхности вместе с раствором. Установлено, что величина гомогенной области системы в большей степени зависит от концентрации Вилагина и солей, т.к. первый компонент нерастворим в воде, а соли – ограничено растворимы. Вязкость полученных гелей зависит от соотношения Вилагина и ПАВ. Установлены интервалы концентраций компонентов, при которых существуют стабильные гели, обладающие не только дезинфицирующими, но и дезактивационными свойствами. Гелеобразные смеси, составы которых располагаются вблизи бинадальной кривой, могут быть разбавлены водой в широком интервале концентраций с получением растворов с заданным содержанием Вилагина и солей. Доказано, что разработанные гелеобразные композиции эффективны в небольших концентрациях в короткие сроки, обладают низкой токсичностью, многофункциональностью, хорошей растворимостью в воде, длительным сроком хранения концентратов.

Ключевые слова: растворимость, водно-органические системы, поверхностно-активные вещества, дезинфицирующие композиции, Вилагин

SYSTEMIC APPROACH TO DESIGN OF GEL COMPOSITIONS OF COMBINED ACTION

O.S. Kudryashova, G.A. Aleksandrova

Olga S. Kudryashova *, Galina A. Aleksandrova

Natural Science Institute, Perm State National Research University, Genkelya st., 4, Perm, 614990, Russia

E-mail: oskudr@psu.ru *

A systematic approach to design gel compositions of combined action has been proposed and practically tested. The scientific approach is based on the physical and chemical analysis of polycomponent systems containing the main components of the compositions. This approach allows achieving the maximum result with rational use of raw materials. Solubility in the Vilagin – Surfactant "Progress" – Sodium citrate – Coriolate – water system at 25 °C was studied. The components of the system were selected in such a way that their mixtures showed disinfectant and deactivation properties. Vilagin is a highly effective bactericide, but its low solubility in water significantly limits its application. It is found that the surfactant "Progress" is a fairly good homogenizer of the

Vilagin-water stratifying system, and does not negatively affect on its bactericidal activity. Sodium citrate and corylate are capable of binding radioisotopes of alkaline earth and heavy metals to soluble complex anions that are removed from the surface to be treated together with the solution. It is found that the value of the homogeneous region of the system depends to a greater extent on the concentration of Vilagin and salts. The first component is insoluble in water, and the salts are sparingly soluble. The viscosity of the obtained gels depends on the ratio of Vilagin and surfactant. The components concentration intervals at which there are stable gels that possess not only disinfectant, but also deactivation properties are found. Gel mixtures, which compositions are located near the binodal curve, can be diluted with water over a wide range of concentrations to obtain solutions with a specified content of Vilagin and salts. It is proved that the developed gel compositions are effective in small concentrations in a short time, have low toxicity, multifunctionality, good solubility in water, and a long shelf life of concentrates.

Key words: solubility, water-organic systems, surface-active substances, disinfectant compositions, Vilagin

Для цитирования:

Кудряшова О.С., Александрова Г.А. Системный подход к разработке гелеобразных композиций комплексного действия. *Изв. вузов. Химия и хим. технология*. 2019. Т. 62. Вып. 5. С. 56–61

For citation:

Kudryashova O.S., Aleksandrova G.A. Systemic approach to design of gel compositions of combined action. *Izv. Vyssh. Uchebn. Zaved. Khim. Khim. Tekhnol.* 2019. V. 62. N 5. P. 56–61

ВВЕДЕНИЕ

Разработка рецептур препаратов, обладающих заданными физико-химическими и функциональными свойствами при оптимальном содержании активных компонентов, является важной и актуальной задачей. В настоящее время чаще всего применяют препаративный метод, который не предполагает изучения свойств композиций в зависимости от концентрации компонентов, так как каждая рецептура разрабатывается для весьма ограниченного концентрационного интервала. Использование данного метода не гарантирует получения оптимальных по составу и свойствам композиций, и не исключает возможности появления препаратов с нежелательными свойствами. В основе научного подхода к разработке жидких композиций лежит физико-химический анализ поликомпонентных систем, содержащих основные компоненты средств [1-3]. Такой подход позволяет при рациональном использовании сырья добиваться максимального результата. Кроме того, появляется возможность замены компонентов с сохранением потребительских свойств препаратов.

В настоящее время в быту и в различных отраслях промышленности используются чистящие, дезинфицирующие, дезактивирующие средства в различных формах. Практика показывает, что наиболее удобными в применении являются гели, т. к. легко наносятся на обрабатываемую поверхность, создавая пленку для защиты от неблаго-

приятного воздействия патогенных микроорганизмов, лучше очищают от загрязнений и хорошо смываются водой. Поверхностно-активные вещества (ПАВ) в гелях находятся в жидком состоянии, поэтому являются более активными. В отличие от порошков гели реже вызывают аллергические реакции. Обзор литературных данных показал, что разработка очищающих композиций комплексного действия в гелевой форме является актуальной задачей [4-7].

В Естественнонаучном институте ПГНИУ на протяжении многих лет разрабатывают жидкие дезинфицирующие композиции, где в качестве бактерицида используется высокоэффективный не содержащий хлора препарат Вилагин [8-12]. Однако низкая растворимость в воде значительно ограничивает область его применения. Установлено, что гомогенные водные смеси с Вилагином можно получить в присутствии ПАВ. Концентрация Вилагина в смеси может изменяться в достаточно широких пределах в зависимости от гомогенизирующей способности ПАВ.

Проблемы, связанные с радиационным загрязнением, особенно остро стоят на предприятиях ядерной энергетики [13-15]. Основными источниками загрязнения являются: рабочая среда контуров ядерной энергетической установки, жидкие и твердые радиоактивные отходы. Загрязненные поверхности и спецодежду необходимо дезактивировать. При проведении дезактивационных работ с помощью растворов очищающих средств исполь-

зуют вещества, которые позволяют повысить эффективность удаления радиоактивных частиц: ПАВ и комплексообразователи [16-18]. Образование комплексных соединений с катионами щелочноземельных и тяжелых металлов имеет особое значение для процесса дезактивации, т. к. радиоизотопы щелочноземельных и тяжелых металлов связываются в растворимый комплексный анион, удаляемый с обрабатываемой поверхности вместе с дезактивирующим раствором.

С целью универсализации гелеобразных очищающих композиций представляет интерес изучение растворимости в системе Вилагин – «Прогресс» – цитрат натрия – корилат – вода и установление интервалов концентраций компонентов, при которых существуют стабильные гели, обладающие не только дезинфицирующими, но и дезактивационными свойствами.

МЕТОДИКА ЭКСПЕРИМЕНТА

В работе использованы следующие вещества:

- анионное ПАВ «Прогресс» (натрий вторалкилсульфаты на основе α -олефинов фракции 100-320 °С, $C_nH_{2n+1}CH(CH_3)OSO_3Na$, где $n = 6-16$, ТУ 38-10719-92) (содержание, мас.% основного вещества – 35,1; Na_2SO_4 – 6,0; изопропиловый спирт – 4,0). Порог раздражающего и сенсибилизирующего действия на кожу – 3% [19];

- бактерицидный препарат Вилагин – 2-метил-5-[ди(трифторметил)оксиметил] фуран (ТУ 9392-001-53502084-02). Обладает ингибирующим действием в отношении бактерий (в том числе микобактерий туберкулеза), грибов (дрожжеподобных, плесневых, дерматофитов), вирусов (гепатитов, ВИЧ, ОРВИ, гриппа);

- цитрат натрия – тринатриевая соль 2-оксипропантрикарбоновой кислоты $C_3H_4(OH)(CO_2Na)_3$ (ТУ 2499-005-00343237-2002);

- корилат – тринатриевая соль нитрилотриметилфосфоновой кислоты, дигидрат (ТУ 6-09-20-243-94);

- дистиллированная вода $n_D^{25^\circ} = 1,3325$.

Растворимость определена методом сечения, основанным на измерении показателя преломления жидкой фазы смеси известного состава при заданной температуре. Смеси располагаются в определенной последовательности на выбранных сечениях треугольника состава. На основании полученных данных строят зависимости показателя преломления жидкой фазы от содержания одного из компонентов, и по изломам на графике определяют составы, отвечающие фазовым переходам. Навески компонентов набирали на аналитических

весах с точностью $\pm 0,15$ мг. Показатель преломления жидкой фазы измеряли на рефрактометре ИРФ-454Б с точностью $\pm 10^{-4}$.

Исследование бактерицидной способности проведено в соответствии с [20]. Бактерицидная активность смесей – количество колониеобразующих единиц (КОЕ), оставшихся после обеззараживания, изучалась на модельной поверхности – нержавеющей стали, площадь пластины 100 см^2 ; тест-культуры – *E. coli*, штамм 1257 и *Staphylococcus aureus*, штамм 906; микробная нагрузка – 500 млн. на 1 мл; время экспозиции – 3 и 5 мин. Забор проб произведен путем протирания поверхностей влажной стерильной марлевой салфеткой 5×5 см. Салфетку отмывали в стерильной водопроводной воде, отмывную жидкость (0,5 и 0,1 мл) засеивали в две чашки Петри, содержащие питательную среду, и термостатировали при 37 °С. Результат обеззараживания определяли через 48 ч.

Для определения бактерицидной эффективности композиций при обеззараживании белья использовали бязевые тест-объекты размером 2×2 см с органическим загрязнением (40% инактивированная сыворотка). Белье, в разные слои которого закладывали мешочки с тест-объектами, обсемененными тест-культурой, замачивали в испытуемом растворе. Тест-объекты через определенные интервалы времени извлекали из мешочков, обрабатывали в растворе нейтрализатора, помещали в пробирки с питательными средами и инкубировали в термостате при 37 °С. Результаты обеззараживания фиксировали через 7 сут. Число повторностей 3.

Тестируемые композиции разбавлялись водой для получения различных концентраций Вилагина в рабочих смесях. Исходя из величины бактерицидной активности, смеси подразделяют на две группы: моющие средства (эффективностью обеззараживания не менее 60%) и дезинфицирующие средства (эффективностью обеззараживания не менее 99,99%).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С целью разработки рецептуры универсального дезактивирующего и дезинфицирующего средства в гелеобразной форме, содержащего бактерицидный компонент Вилагин, «Прогресс» и соли комплексообразователи (цитрат натрия и корилат) определена взаимная растворимость компонентов системы Вилагин – «Прогресс» – цитрат натрия – корилат – вода при 25 °С. Определены границы области расслаивания в трех разрезах системы: (10% Вилагин + 90% «Прогресс») – (54,5%

цитрат натрия + 45,5% корилат) – вода; (20% Вилагин + 80% «Прогресс») – (54,5% цитрат натрия + 45,5% корилат) – вода; (30% Вилагин + 70% «Прогресс») – (54,5% цитрат натрия + 45,5% корилат) – вода. Установлены концентрационные интервалы существования гелей и изучена бактерицидная активность двух гелеобразных композиций. Фазовый состав системы сложный, но исходя из конечных задач исследования, изучение полной диаграммы растворимости системы не потребовалось. Проведенные эксперименты позволили выбрать составы гелеобразной формы с оптимальным содержанием компонентов.

Все изученные системы, в состав которых входит ПАВ, являются условно двойными и условно тройными, т.к. «Прогресс» – это водный раствор смеси гомологов и технологических примесей. Растворимость цитрата натрия и корилата в воде и «Прогрессе» составляет 43,8 и 22,0, 15,4 и 2,8 мас.% соответственно. Растворимость цитрата натрия значительно выше, чем корилата, однако совместное присутствие солей в растворах позволяет несколько повысить концентрацию корилата.

Установлено, что смеси Вилагина и «Прогресса», содержащие до 30 мас.% Вилагина, образуют различные по вязкости гели в зависимости от соотношения компонентов. Расслаивание в системе наблюдается в интервале концентраций Вилагина от 37 до 85%. Изучение растворимости в системе Вилагин – «Прогресс» – вода и разрезах системы Вилагин – «Прогресс» – цитрат натрия – корилат – вода при 25 °С показало, что процесс гелеобразования наблюдается у смесей вблизи бинадальной кривой.

Установлено, что гелеобразные смеси Вилагина и «Прогресса» смешиваются с водой без расслаивания при содержании Вилагина до 25% (рис. 1). При концентрации Вилагина выше 25% наблюдается расслоение смесей. С увеличением концентрации Вилагина область расслаивания в разрезах системы Вилагин – «Прогресс» – цитрат натрия – корилат – вода увеличивается (рис. 2). Величина гомогенной области в большей степени зависит от концентрации Вилагина и солей, т.к. первый компонент нерастворим в воде, а соли – ограничено растворимы. Вязкость полученных гелей зависит от соотношения Вилагина и ПАВ. Гелеобразные гомогенные смеси, составы которых располагаются вблизи бинадальной кривой, могут быть разбавлены водой в широком интервале концентраций с получением растворов с заданным содержанием Вилагина и солей.

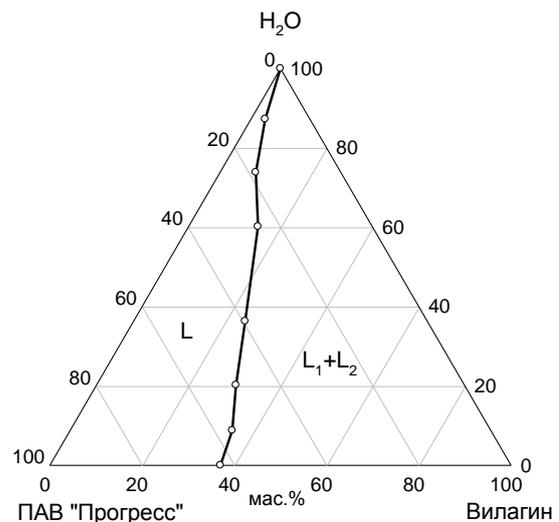


Рис. 1. Диаграмма растворимости системы Вилагин – «Прогресс» – вода

Fig. 1. The solubility diagram of the Vilagin – "Progress" – water system

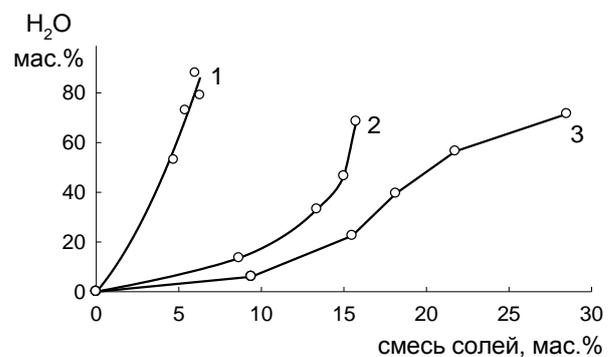


Рис. 2. Границы области расслаивания при 25 °С в разрезах: 1 - (30% Вилагин + 70% «Прогресс») - (54,5% цитрат натрия + 45,5% корилат) – вода; 2 - (20% Вилагин + 80% «Прогресс») - (54,5% цитрат натрия + 45,5% корилат) – вода; 3 - (10% Вилагин + 90% «Прогресс») - (54,5% цитрат натрия + 45,5% корилат) – вода

Fig. 2. The boundaries of the stratifying area at 25 °C in the sections: 1 - (30% Vilagin + 70% "Progress") - (54.5% sodium citrate + 45.5% coralate) - water; 2 - (20% Vilagin + 80% "Progress") - (54.5% sodium citrate + 45.5% carrageenate) - water; 3 - (10% Vilagin + 90% "Progress") - (54.5% sodium citrate + 45.5% coralate) - water

Исследование дезинфицирующей активности проведено для двух композиций, которые представляют собой стабильные прозрачные гели (табл.). Установлен дезинфицирующий эффект композиции №1 при обработке металлических поверхностей в концентрации по активно действующему веществу (АДВ) 0,12% при экспозиции 3 мин в отношении культуры *Escherichia coli* и в концентрации 0,06% при экспозиции 5 мин в отношении культуры *Staphylococcus aureus*. Композиция №2 показала дезинфицирующий эффект при концентрации по АДВ 0,21% при экспозиции 3 мин.

Таблица

Состав композиций (мас.%)
Table. Composition of compositions (mas.%)

Компоненты	№1	№2
Вилагин	7,55	6,80
ПАВ «Прогресс»	68,17	61,41
Цитрат натрия	4,59	4,14
Корилат	3,83	3,45
Вода	15,84	24,18

Минимальная концентрация по АДВ композиции №1, при которой достигается дезинфицирующий эффект при обработке белья, составляет 0,06%, а для композиции №2 – 0,05%, время обработки в обоих случаях составило 60 мин.

ВЫВОДЫ

Изучение растворимости в системе Вилагин – «Прогресс» – цитрат натрия – корилат – вода

ЛИТЕРАТУРА

1. Крутихин Е.В., Кудряшова О.С. Новый метод разработки жидких очищающих композиций. *Хим. технология*. 2008. № 9(12). С. 621-625.
2. Кудряшова О.С. Системный подход к разработке жидких очищающих композиций и практическая реализация метода. *Журн. неорг. химии*. 2017. Т. 62. № 10. С. 1404-1412. DOI: 10.7868/S0044457X17100166.
3. Кудряшова О.С., Александрова Г.А. Разработка дезинфицирующих композиций на основе систем ПАВ - Вилагин – вода. *Гигиена и санитария*. 2017. Т. 96. № 2. С. 127-131. DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-2-127-131.
4. Дезинфицирующие средства: справочник. М.: Торговая компания «Бинго Гранд». 2008. 440 с.
5. Дзябко А.Н. Преимущества многокомпонентных дезинфицирующих препаратов. *Медицин. альманах*. 2010. № 2 (11). С. 280-283.
6. Манькович Л.С. Кудрявцева Е.Е., Лебедев А.А. Новые отечественные дезинфектанты и их применение в практическом здравоохранении. *Поликлиника*. 2005. № 4. С. 18-19.
7. Чижов А.И. Новый подход к созданию дезинфицирующих средств. *Медицин. алфавит. Больница*. 2005. № 11. С. 22-23.
8. Александрова Г.А., Прохорова Т.С., Бегисhev В.П. Патент РФ № 2152804. 2000.
9. Александров М.Ю., Александрова Г.А. Патент РФ № 2354405. 2009.
10. Ильин А.Н., Александрова Г.А., Иванова Л.М. Патент РФ № 2196771. 2003.
11. Крылова И.О., Александрова Г.А., Семериков В.В., Злыгостева М.В., Кудрявцева Л.Г., Сергеев В.И. Оценка эффективности действия некоторых дезинфицирующих средств на штаммы плесневых грибов, выделенных из больничной среды. *Дезинфекцион. дело*. 2009. № 2. С. 51-54.
12. Баландина С.Ю., Чарушина И.П., Александрова Г.А., Маркович Н.И. Сравнительная оценка эффективности дезинфицирующих средств при проведении текущей

при 25 °С позволило установить концентрационные интервалы гелеобразования и выбрать стабильные гелевые композиции, разбавление которых водой не приводит к их расслаиванию.

Исследование бактерицидной способности композиций показало, что они обладают высокой дезинфицирующей способностью и могут быть использованы в качестве высокоэффективных обеззараживающих средств. Испытания дезактивационной активности композиций к настоящему времени не проведены. Однако использование в их составе ПАВ и комплексообразователей, которые входят в состав известных дезактивационных средств, предопределяет их дезактивационную активность.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (задания 4.5947.2017/6.7 и 5.6881.2017/8.9).

REFERENCES

1. Krutikhin E.V., Kudryashova O.S. A new method of liquid cleaning compositions development. *Khim. Tekhnol.* 2008. N 9(12). P. 621-625 (in Russian).
2. Kudryashova O.S. Systemic approach to design liquid cleaning compositions and practical implementation of the method. *Russ. J. Inorg. Chem.* 2017. V. 62. N 10. P. 1399-1407. DOI: 10.1134/S0036023617100114.
3. Kudryashova O.S., Aleksandrova G.A. Development of disinfecting compositions based on SAS - Vilagin - water systems. *Gigiena Sanitar.* 2017. V. 96. N 2. P. 127-131 (in Russian). DOI: 10.18821/0016-9900-2017-96-2-127-131.
4. Disinfectants: a reference book. M.: Torgovaya kompaniya «Bingo Grand». 2008. 440 p. (in Russian).
5. Dzyabko A.N. Advantages of multi-component disinfectants. *Medicin. Al'manakh.* 2010. N 2 (11). P. 280-283 (in Russian).
6. Man'kovich L.I.C. Kudryavtseva E.E., Lebedev A.A. New domestic disinfectants and their application in practical public health services. *Poliklinika.* 2005. N 4. P. 18-19 (in Russian).
7. Chizhov A.I. A new approach to the creation of disinfectants. *Medicin. Alfavit. Bol'nitsa.* 2005. N 11. P. 22-23 (in Russian).
8. Aleksandrova G.A., Prokhorova T.S., Begishev V.P. RF Patent N 2152804. 2000 (in Russian).
9. Aleksandrov M.Yu., Aleksandrova G.A. RF Patent N 2354405. 2009 (in Russian).
10. Il'in A.N., Aleksandrova G.A., Ivanova L.M. RF Patent N 2196771. 2003 (in Russian).
11. Krylova I.O., Aleksandrova G.A., Semerikov V.V., Zlygosteva M.V., Kudryavtseva L.G., Sergevnik V.I. Evaluation of the effectiveness of certain disinfectants on mold fungi strains isolated from the hospital environment. *Dezinfeksion. Delo.* 2009. N 2. P. 51-54 (in Russian).
12. Balandina S.Yu., Charushina I.P., Aleksandrova G.A., Markovich N.I. Comparative evaluation of the effectiveness

- дезинфекции в стационаре для ВИЧ-инфицированных пациентов. *Профилактич. и клинич. медицина*. 2017. №1. С. 1-5.
13. ГОСТ Р 51966-2002. Загрязнение радиоактивное. Технические средства дезактивации. Общие технические требования. М.: ИПК Издательство стандартов. 2003.
 14. СанПиН 2.2.8.46-03. Санитарные правила по дезактивации средств индивидуальной защиты.
 15. Новый справочник химика и технолога. Радиоактивные вещества. Вредные вещества. СПб.: Мир и Семья. 2004. 1142 с.
 16. **Захарченко М.П., Хавинсон Б.Х., Оникиенко С.Б., Новожилов Г.И.** Радиация, экология, здоровье. СПб.: Гуманистика. 2003. С. 189-207.
 17. **Kulagina T.A., Shelenkova V.V.** Methods of decontamination of surfaces contaminations. *J. Sib. Fed. Univ. Eng. technol.* 2017. N 10(3). P. 352-363. DOI: 10.17516/1999-494X-2017-10-3-352-363.
 18. **Shelenkova V.V., Kormich A.I., Kozin O.A., Kulagina T.A.** Decontamination of the equipment from radioactive contamination of water after cavitation treatment. *J. Sib. Fed. Univ. Eng. technol.* 2018. N 11(6). P. 732-743. DOI: 10.17516/1999-494X-0088.
 19. **Плетнев М.Ю.** Поверхностно-активные вещества и композиции. М.: ООО «Фирма Кламель». 2002. 768 с.
 20. Р 4.2.2643-10 Методы лабораторных исследований и испытаний дезинфекционных средств для оценки их эффективности и безопасности. 1998.
13. GOST R 51966-2002. Radioactive contamination. Technical means of decontamination. General technical requirements. M.: IPK Izdatel'stvo standartov. 2003 (in Russian).
 14. SanPiN 2.2.8.46-03. Sanitary rules for the decontamination of personal protective equipment. (in Russian).
 15. New Handbook of chemist and technologist. Radioactive substances. Harmful substances. SPb.: Mir i Sem'ya. 2004. 1142 p. (in Russian).
 16. **Zaharchenko M.P., Khavinson B.H., Onikienko S.B., Novozhilov G.I.** Radiation, ecology, health. SPb.: Gumanistika. 2003. P. 189-207 (in Russian).
 17. **Kulagina T.A., Shelenkova V.V.** Methods of decontamination of surfaces contaminations. *J. Sib. Fed. Univ. Eng. Tekhnol.* 2017. N 10(3). P. 352-363 (in Russian). DOI: 10.17516/1999-494X-2017-10-3-352-363.
 18. **Shelenkova V.V., Kormich A.I., Kozin O.A., Kulagina T.A.** Decontamination of the equipment from radioactive contamination of water after cavitation treatment. *J. Sib. Fed. Univ. Eng. Tekhnol.* 2018. N 11(6). P. 732-743 (in Russian). DOI: 10.17516/1999-494X-0088.
 19. **Pletnev M.Yu.** Surfactants and compositions. M.: ООО«Firma Klavel'». 2002. 768 p. (in Russian).
 20. Р 4.2.2643-10. Methods for testing disinfectants to assess their safety and effectiveness. 1998 (in Russian).

Поступила в редакцию 16.05.2018

Принята к опубликованию 11.02.2019

Received 16.05.2018

Accepted 11.02.2019