

УДК 615.1

DOI 10.24412/2312-2935-2024-3-147-158

## УПРАВЛЕНИЕ РИСКАМИ И ИХ ОЦЕНКА В ТЕХНОЛОГИИ ПОЛУЧЕНИЯ РАСТВОРА ДЛЯ ИНГАЛЯЦИОННОГО ВВЕДЕНИЯ НА ОСНОВЕ РИАМИЛОВИРА

*Ю.С. Приходько<sup>1</sup>, А.Ю. Петров<sup>1</sup>, О.И. Кныш<sup>1</sup>, М.Ю. Кинев<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Тюмень

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Екатеринбург

**Введение.** Технологический процесс производства того или иного лекарственного препарата может сопровождаться воздействием опасных факторов и рисков, в следствии которых возникает вероятность получения недоброкачественной продукции, которая будет небезопасна для здоровья потребителя. Для того чтобы правильно определить критические точки, нужно провести подробный анализ производства лекарственного препарата, определить основные источники опасности на конкретном промышленном производстве и разработать предупреждающие и корректирующие мероприятия для их устранения. В исследованиях известен метод ХАССП (англ. Hazard Analysis and Critical Control Points (НАССР)), разработкой которого обычно занимаются на предприятиях, связанных с изготовлением какой-либо пищевой ил фармацевтической продукции. Данный метод является наиболее подходящим для оценки рисков с учетом вероятности их возникновения и значимости последствий. Данный метод позволяет выявить опасные факторы на всех этапах технологического процесса и определить меры, которые будут направлены на поддержание безопасности и качества создаваемой продукции. Соблюдение принципов ХАССП позволит промышленному предприятию производить лекарственные препараты высокого качества.

**Цель исследования** – определить с помощью инструмента управления рисками (метод ХАССП) опасные факторы и критические контрольные точки для разработки предупреждающих и регулирующих технологический процесс мероприятий.

**Материалы и методы исследования.** Исследование проводилось с использованием раствора для ингаляционного введения на основе действующего вещества «риамиловир», на опытно-промышленной схеме Лаборатории отработки технологий и масштабирования НОИЦ химико-фармацевтических технологий УрФУ. Для достижения поставленной цели применяли: метод ХАССП, аналитический, структурный и компьютерных технологий.

**Результаты.** Была проанализирована технологическая схема производства раствора на основе действующего вещества «риамиловир» и подготовлена производственная блок-схема, с помощью которой выделены критические контрольные точки и их пределы. Определены стадии с наибольшим риском получения некачественной продукции при производстве раствора для ингаляционного введения и разработана бальная система для оценки степени риска. Также для каждой степени риска разработаны предупреждающие и регулирующие мероприятия для их устранения и налаживания технологического процесса производства лекарственного препарата.

**Выводы.** Таким образом на основе применения инструмента управления рисками (метод ХАССП) были разработаны мероприятия, которые позволяют усовершенствовать и отрегулировать важные этапы технологического процесса.

**Ключевые слова:** ингаляционная лекарственная форма; метод ХАССП; противовирусный лекарственный препарат; раствор; риамиловир; технологический процесс; производство лекарственного препарата

## **RISK MANAGEMENT AND THEIR ASSESSMENT IN THE TECHNOLOGY FOR PRODUCING A SOLUTION FOR INHALATION BASED ON RIAMILOVIR**

*Ju.S. Prihod'ko<sup>1</sup>, A.Yu. Petrov<sup>1</sup>, O.I. Knysh<sup>1</sup>, M.Yu. Kinev<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> Tyumen State Medical University, Russian Federation, Tyumen

<sup>2</sup> Ural State Medical University, Russian Federation, Yekaterinburg

**Introduction.** The technological process of drug production may be accompanied by exposure to dangerous factors. In order to correctly identify critical points, it is necessary to analyze the entire production cycle, identify the main sources of danger and develop preventive measures to eliminate them. Risk assessment is carried out using the HACCP method (Hazard Analysis and Critical Control Points), which allows you to identify dangerous factors at all stages of the technological process, as well as to establish measures to maintain the quality of the resulting product. Compliance with the principles of HACCP will allow an industrial enterprise to produce safe drugs.

**The purpose** of the study is to identify, using a risk management tool (HACCP method), dangerous factors and critical control points for the development of preventive and regulatory measures for the technological process.

**Materials and methods.** The study was conducted using a solution for inhalation administration based on the active substance riamilovir, on the experimental industrial scheme of the Laboratory of Technology Development and Scaling of the UrFU Chemical and Pharmaceutical Technologies Research Center. In order to achieve goal the HACCP method, analytical, structural and computer technologies were used.

**Results and discussion.** The technological scheme for the production of a solution based on riamilovir was analyzed and a block diagram was developed, with the help of which critical transition and control points were identified. The stages at which the greatest risk is observed in the production of the solution have been identified and a scoring system has been developed to assess the degree of risk. For each degree of risk, preventive measures have been developed to eliminate possible risks and adjust the technological process of drug production.

**Conclusion.** Thus, based on the use of a risk management tool (method HACCP) measures have been developed that allow you to modify and adjust important stages of the technological process..

**Key words:** inhalation dosage form; antiviral drug product; HACCP method; riamilovir; solution; technological process; production of drugs

**Введение.** Современный фармацевтический рынок Российской Федерации (РФ) представлен большим разнообразием лекарственных препаратов (ЛП) и лекарственных форм (ЛФ), но их производство влечет за собой определенные риски, которые необходимо предотвращать на самых начальных этапах для увеличения уровня защиты потребителя [1]. Эффективное и оперативное выявление, а также точная оценка рисков в рамках любого

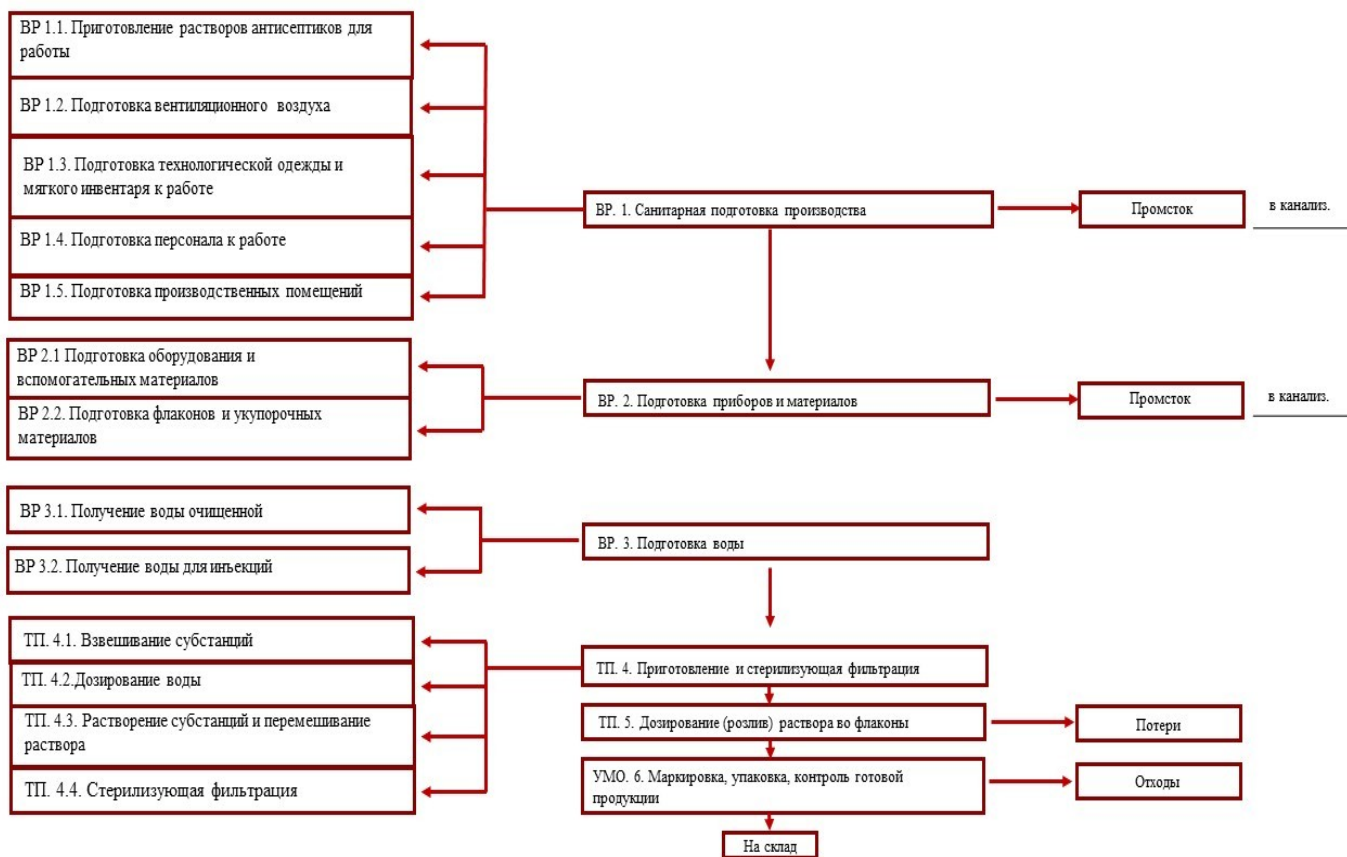
технологического процесса крайне важны и для производителя, так как невыявленные вовремя угрозы могут привести к финансовым убыткам предприятия и потери готовой продукции [2-4].

Вредные и опасные факторы, оказывающие негативное воздействие на производственный процесс, при получении раствора для ингаляционного введения на основе действующего вещества «риамиловир», можно выявить с помощью метода ХАССП (англ. Hazard Analysis and Critical Control Points (НАССП)). Данный метод позволяет идентифицировать наиболее уязвимые стадии технологического процесса, провести оценку и предпринять необходимые меры для предотвращения неблагоприятных факторов, которые могут оказать значительное влияние на качество и безопасность получаемой продукции [5,6]. Основной составляющей метода ХАССП является не проверка полученного продукта, а мониторинг критических точек и снижение рисков, путем формирования системы контроля на протяжении всего трудоемкого производственного процесса [7]. Данный способ по результатам анализа позволяет предприятию, отвечающему за производство ЛП, проконтролировать и оценить все этапы изготовления в аспекте возникновения риска. Также используя инструменты ХАССП можно провести идентификацию наиболее опасных и недопустимых зон риска, зафиксировать долю выявленных факторов риска и предложить превентивные меры по их предотвращению [8]. Данная система является экономически эффективной и уместно применимой к фармацевтическому производству.

**Цель исследования** – определить с помощью инструмента управления рисками (метод ХАССП) опасные факторы и критические контрольные точки для разработки предупреждающих и регулирующих технологический процесс мероприятий.

**Материалы и методы исследования.** Исследование проводилось с использованием раствора для ингаляционного введения на основе действующего вещества «риамиловир», на опытно-промышленной схеме Лаборатории отработки технологий и масштабирования НОИЦ химико-фармацевтических технологий УрФУ. Для достижения поставленной цели применяли: метод ХАССП, аналитический, структурный и компьютерных технологий.

**Результаты.** В целях получения качественного раствора на основе действующего вещества «риамиловир» для ингаляционного введения, на первом этапе для выявления представляющих опасность факторов, была проанализирована технологическая схемы производства, представленная на рисунке 1.



**Рисунок 1.** Технологическая схема производства раствора для ингаляционного введения на основе действующего вещества «риамиловир»

В представленной технологической схеме присутствуют общие стадии производства, которые свойственны для любого технологического процесса, касающегося изготовления ЛП. Данные стадии охватывают такие этапы как: санитарная подготовка производства (BP1.1. Приготовление дезинфицирующих растворов и антисептиков; BP 1.2. Подготовка вентиляционного воздуха; BP 1.3. Подготовка технологической одежды; BP 1.4. Подготовка персонала к работе; BP 1.5. Подготовка производственных помещений), подготовка оборудования (BP 2.1. Подготовка оборудования и вспомогательных веществ), маркировка, упаковка и контроль готовой продукции (УМО 6.). Имеются и специфические стадии, которые характерны только для исследуемой нами ЛФ – раствор: подготовка материалов для упаковки (BP 2.2. Подготовка флаконов и укупорочных материалов), подготовка воды с необходимым уровнем чистоты (BP 3.1. Получение воды очищенной; BP 3.2. Получение воды для инъекций), приготовление и стерилизующая фильтрация раствора (ТП 4.1 Взвешивание субстанций; ТП 4.2. Дозирование воды для инъекций; ТП 4.3. Растворение субстанций и перемешивание

раствора; ТП 4.4 стерилизующая фильтрация). Каждая из данных стадий технологического процесса важна для конечного продукта и тщательно контролируется технологами на производстве.

На основе описанной технологической схемы получения раствора для ингаляционного введения была разработана блок-схема. (рисунок 2).



**Рисунок 2.** Производственная блок-схема раствора для ингаляционного введения на основе действующего вещества «риамиловир»

С помощью предложенной блок-схемы был проведен анализ критических переходных и контрольных точек. Выявлено, что наиболее опасные риски могут возникнуть на стадиях: получение воды очищенной и воды для инъекций, дозирование (розлив) раствора во флаконы. Также потенциальные риски могут возникнуть на этапах: взвешивания фармацевтической субстанции риамиловира и меглюмина, дозирования воды для инъекций, перемешивания раствора, стерилизации и фильтрации, подготовки флаконов и укупорочных материалов.

Для оценки воздействия различных рисков на качество раствора была использована десятибалльная система оценки, где:

- 0 – отсутствие риска;
- 1-4 – минимальный уровень риска;

- 4-6 – средний уровень риска;  
 7-9 – высокий уровень риска;  
 10 – очень высокий уровень риска.

Данная бальная система была положена в основу разработки предупреждающих и регулирующих технологический процесс мероприятий по устранению возможных рисков, что позволило наладить технологический процесс при производстве раствора (таблица 1).

**Таблица 1**

Критические операции, факторы риска, предупреждающие и регулирующие мероприятия, степень риска при производстве раствора для ингаляционного введения на основе действующего вещества «риамиловир»

<i>Наименование критической операции</i>	<i>Фактор риска</i>	<i>Степень риска</i>	<i>Описание риска</i>	<i>Предупреждающие и регулирующие мероприятия</i>
Получение воды очищенной и воды для инъекций	Микробиологический, химический	9	Контаминация микроорганизмами оборудования и дополнительного инвентаря, загрязнение фильтров, недостаточная очистка, помещения неподходящего класса чистоты, контаминация микроорганизмами технологической одежды	Контроль подготовки оборудования и дополнительного инвентаря, контроль чистоты и целостности фильтров, тщательная очистка оборудования и инвентаря, контроль чистоты помещения, контроль очистки воздуха, контроль подготовки персонала
Взвешивание фармацевтической субстанции Риамиловира и Меглюмина	Микробиологический, физический, химический	7	Контаминация микроорганизмами, попадание в сырье частиц других субстанций, несоответствие сырья, недостаточная очистка оборудования, неточная калибровка весов	Контроль очистки оборудования, контроль субстанции на механические включения, посторонние примеси, а также условия хранения и транспортировки, поверка весов

Дозирование воды для инъекций	Микробиологический, химический	7	Контаминация микроорганизмами (недостаточная очистка трубопроводов от микроорганизмов), химические загрязнения (недостаточная очистка трубопроводов от моющих средств)	Контроль тщательной очистки трубопроводов от микроорганизмов и моющих средств, контроль чистоты помещения, контроль очистки воздуха
Растворение субстанций и перемешивание раствора	Микробиологический	7	Несоответствие приготовления НД, возможность микробной контаминации, неоднородность, осадок	Контроль режима приготовления раствора, герметизация, дополнительное перемешивание
Стерилизующая фильтрация	Микробиологический, химический	8	Загрязнение фильтров микроорганизмами и веществами, механические включения в растворе	Замена фильтрующих материалов, контроль целостности фильтра
Подготовка флаконов и укупорочных материалов	Микробиологический, химический, физический	9	Контаминация микроорганизмами, остатки моющих средств	Контроль мойки и ополаскивания, контроль на соответствие требованиям НД
Дозирование (розлив) раствора во флаконы	Микробиологический, физический	10	Контаминация микроорганизмами, механические включения	Контроль очистки оборудования, контроль чистоты помещения, контроль на соответствие требованиям НД

Из таблицы 1 видно, что наиболее распространенными и встречающимися практически на всех критических стадиях промышленного производства раствора являются микробиологический фактор риска, обусловленный контаминацией персонала, помещения, оборудования или компонентов, входящих в состав ЛП такими патогенными микроорганизмами как: бактерии, вирусы и грибы, а также химический фактор риска, вызванный пренебрежительным использованием дезинфицирующих и моющими средств, в

состав которых входят опасные для производства вещества. Кроме того, на стадиях подготовки флаконов, укупорочных материалов и дозирования раствора во флаконы наблюдается физический фактор риска, возникающий в результате невнимательности и несоблюдения требований НД персоналом, данный фактор при несвоевременном устранении также может повлиять на качество получаемого ЛП.

На основе выявленных факторов риска и определении их степени имеется возможность представить предупреждающие и регулирующие мероприятия по их устранению (таблица 1). Контроль соответствия НД, подготовки и очистки оборудования, контроль чистоты помещений, очистки воздуха и контроль персонала (в частности, подготовки к работе, целостности технологической одежды и соблюдения правил работы в помещениях любого класса) необходим практически на всех критических операциях производства раствора для ингаляционного введения. Также немаловажным мероприятием по устранению потенциальных рисков в производстве является контроль целостности фильтров и их замена на стадиях получения воды и стерилизующей фильтрации, контроль фармацевтической субстанции (в частности, условия хранения и транспортировки) и поверка весов на стадии взвешивания.

**Выводы.** Таким образом на основе применения инструмента управления рисками (метод ХАССП) был проведен анализ технологического процесса получения раствора для ингаляционного введения на основе «риамиловира». Выявлены наиболее критические стадии в производстве и произведена оценка степени рисков, оказывающих наибольшее влияние на качество раствора. Разработанные предупреждающие и регулирующие технологический процесс мероприятия могут способствовать повышению качества ЛП, за счет чего будет влиять на увеличение роста конкурентоспособности на фармацевтическом рынке, а также избежать потерь готовой продукции и денежных ресурсов. В дальнейшем полученные данные будут использованы для разработки программы валидации и проведения валидационных мероприятий технологического процесса препарата в виде ЛФ - раствор для ингаляционного введения.

### Список литературы

1. Кинев М.Ю., Петров А.Ю. Оценка рисков в технологии производства назального спрея «Триазавирин спрей» и валидация критических стадий. Современные проблемы



науки и образования. 2015; 1 (1). [Электронный ресурс]. URL: <https://scienceeducation.ru/ru/article/view?id=18331> (дата обращения: 15.01.2024)

2. Задворная О.Л., Восканян Ю.Э., Шикина И.Б., Борисов К.Н. Социально-экономические аспекты последствий медицинских ошибок в медицинских организациях. МИР (Модернизация. Инновации. Развитие). 2019;10(1):99-113. <https://doi.org/10.18184/2079-4665.2019.10.1.99-113>

3. Люцко В.В., Макарошкина М.В., Березовская Г.Р. Проблемы учета нежелательных событий при осуществлении медицинской деятельности (по результатам анкетирования руководителей медицинских организаций). Научно-практический рецензируемый журнал "Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики". 2023; 3; URL: <http://healthproblem.ru/magazines?text=1125>

4. Voskanyan Y., Shikina I., Kidalov F., Andreeva O., Makhovskaya T. Impact of Macro Factors on Effectiveness of Implementation of Medical Care Safety Management System. In: Antipova T. (eds) Integrated Science in Digital Age 2020. ICIS 2020. Lecture Notes in Networks and Systems, vol 136. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-49264-9\\_31](https://doi.org/10.1007/978-3-030-49264-9_31)

5. Алмакаева Л.Г., Науменок Л.Г., Бегунова Н.В., Доля В.Г., Алмакаев М.С. Оценка и управление рисками для качества препарата "Хондроитин сульфат натрия, раствор для инъекций 100 мг/мл в ампулах по 2 мл" с помощью метода ХАССП. Вестник фармации. 2017; 4 (78). [Электронный ресурс]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-i-upravlenie-riskami-dlya-kachestva-preparata-hondroitin-sulfat-natriya-rastvor-dlya-inektsiy-100-mg-ml-v-ampulah-po-2-ml-s> (дата обращения: 07.01.2024)

6. ГОСТ Р 51705.1-2001 Системы качества. Управление качеством пищевых продуктов на основе принципов ХАССП. Общие требования. [Электронный ресурс]. URL: <http://gostinform.ru/gosty/gost-r-51705.1-2001.shtml> (дата обращения: 15.01.2024)

7. Татарникова А.А., Дворянинова О.П., Клейменова Л.Н. Оценка потенциальных рисков при производстве лекарственных препаратов. Материалы МСНК "Студенческий научный форум 2024". 2020; 2: 74–75. [Электронный ресурс]. URL: <https://publish2020.scienceforum.ru/ru/article/view?id=98> (дата обращения: 21.01.2024)

8. Васильева Ю.А. Управление рисками: классификация и методы управления. Общество: политика, экономика право. 2020; 12: 106–110. Doi: 10.24158/per.2020.12.17.

### References

1. Kinev M. YU., Petrov A. YU. Otsenka riskov v tekhnologii proizvodstva nazal'nogo spreya «Triazavirin sprej» i validatsiya kriticheskikh stadij. *Sovremennyye problemy nauki i obrazovaniya*. 2015; 1 (1). [Elektronnyy resurs]. URL: <https://scienceeducation.ru/ru/article/view?id=18331> (data obrashcheniya: 15.01.2024) (In Russian)
2. Zadvornay O.L., Voskanian Yu.E., Shikina I.B., Borisov K.N. Socio-economic aspects of the consequences of medical errors in medical organizations. [Social'no-ekonomicheskie aspekty posledstviy medicinskih oshibok v medicinskih organizatsiyah]. *Peace (Modernization. Innovation. Development)*. [MIR (Modernizatsiya. Innovatsii. Razvitiye)] 2019;10(1):99-113. <https://doi.org/10.18184/2079-4665.2019.10.1.99-113>(In Russian)
3. Liutsko V.V., Makarochkina M.V., Berezovskaya G.R. Problems of accounting for adverse events in medical activities (Based on the results of questionnaire survey of heads of medical organizations). *Sovremennyye problemy zdravoohraneniya i medicinskoj statistiki*. [Current health and medical statistics issues]. 2023: 3; URL: <http://healthproblem.ru/magazines?text=1125> (In Russian)
4. Voskanyan Y., Shikina I., Kidalov F., Andreeva O., Makhovskaya T. Impact of Macro Factors on Effectiveness of Implementation of Medical Care Safety Management System. In: Antipova T. (eds) *Integrated Science in Digital Age 2020. ICIS 2020. Lecture Notes in Networks and Systems*, vol 136. Springer, Cham. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-49264-9\\_31](https://doi.org/10.1007/978-3-030-49264-9_31)
5. Almakayeva L.G., Naumenok L.G., Begunova N.V., Dolya V.G., Almakayev M.S. Otsenka i upravleniye riskami dlya kachestva preparata "Khondroitin sul'fat natriya, rastvor dlya in'yektsiy 100 mg/ml v ampulakh po 2 ml" s pomoshch'yu metoda KHACCP. *Vestnik farmatsii*. 2017; 4 (78). [Elektronnyy resurs]. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/otsenka-i-upravlenie-riskami-dlya-kachestva-preparata-hondroitin-sulfat-natriya-rastvor-dlya-inektsiy-100-mg-ml-v-ampulakh-po-2-ml-s> (data obrashcheniya: 07.01.2024) (In Russian)
6. GOST R 51705.1-2001 Sistemy kachestva. Upravleniye kachestvom pishchevykh produktov na osnove printsipov HACCP. Obshchiye trebovaniya. [Elektronnyy resurs]. URL: <http://gostinform.ru/gosty/gost-r-51705.1-2001.shtml> (data obrashcheniya: 15.01.2024) (In Russian)
7. Tatarnikova A.A., Dvoryaninova O.P., Kleymenova L.N. Otsenka potentsial'nykh riskov pri proizvodstve lekarstvennykh preparatov. *Materialy MSNK "Studencheskiy nauchnyy forum 2024"*. 2020; 2: 74-75. [Elektronnyy resurs]. URL:

<https://publish2020.scienceforum.ru/ru/article/view?id=98> (data obrashcheniya: 21.01.2024) (In Russian)

8. Vasil'yeva YU.A. Upravleniye riskami: klassifikatsiya i metody upravleniya. Obshchestvo: politika, ekonomika pravo. 2020; 12: 106–110. Doi: 10.24158/пер.2020.12.17 (In Russian)

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Acknowledgments.** The study did not have sponsorship.

**Conflict of interests.** The authors declare no conflict of interest.

### Информация об авторах

**Приходько Юлия Сергеевна** – аспирант кафедры фармацевтических дисциплин, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54, e-mail: 2690-1998@mail.ru, ORCID 0000-0002-5553-4814; SPIN-код: 5020-7287

**Петров Александр Юрьевич** – доктор фармацевтических наук, профессор, профессор кафедры фармацевтических дисциплин, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54, e-mail: uniitmp@yandex.ru, ORCID 0000-0002-6199-9319; SPIN-код: 6297-2619

**Кныш Ольга Ивановна** – доктор фармацевтических наук, профессор, заведующая кафедрой фармацевтических дисциплин, ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 625023, Россия, г. Тюмень, ул. Одесская, 54, e-mail: Knysh@tyumsmu.ru, ORCID 0000-0001-6150-1683; SPIN-код: 4895-9550

**Кинев Михаил Юрьевич** – кандидат фармацевтических наук, доцент кафедры фармации и химии, ФГБОУ ВО «Уральский государственного медицинского университет» Министерство здравоохранения Российской Федерации, 620028, Россия, г. Екатеринбург, ул. Репина, 3, e-mail: 79630315545@yandex.ru, ORCID 0000-0002-0241-558X; SPIN-код: 9441-8481

### Information about authors

**Prihod'ko Julija Sergeevna** – Postgraduate student of the Department of Pharmaceutical Disciplines, Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia, 625023, Tyumen, st. Odesskaya, 54, e-mail: 2690-1998@mail.ru, ORCID 0000-0002-5553-4814; SPIN-код: 5020-7287

**Petrov Alexander Yur'evich** – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Professor of the Department of Pharmaceutical Disciplines, Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia, 625023, Tyumen, st. Odesskaya, 54, e-mail: uniitmp@yandex.ru, ORCID 0000-0002-6199-9319; SPIN-код: 6297-2619

**Knysh Ol'ga Ivanovna** – Doctor of Pharmaceutical Sciences, Professor, Head of the Department of Pharmaceutical Sciences, Tyumen State Medical University, Ministry of Health of Russia, 625023,

Tyumen, st. Odesskaya, 54, e-mail: Knysh@tyumsmu.ru, ORCID 0000-0001-6150-1683; SPIN-код: 4895-9550

**Kinev Mikhail Yur'evich** – PhD, Associate Professor of the Department of Pharmacy and Chemistry, Ural State Medical University, Ministry of Health of Russia, 620028, Yekaterinburg, st. Repina, 3, e-mail: 79630315545@yandex.ru, ORCID 0000-0002-0241-558X; SPIN-код: 9441-8481

Статья получена: 20.05.2024 г.

Принята к публикации: 25.09.2024 г.