

УДК 543.062

DOI 10.24412/2312-2935-2023-1-21-32

## НОВЫЙ СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ТАБЛЕТОК ОРНИДАЗОЛА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ЭТАНОЛА В КАЧЕСТВЕ РАСТВОРИТЕЛЯ

*В. М. Аль-рубайе*

*ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», г. Белгород*

**Актуальность.** Предложен быстрый и чувствительный спектрофотометрический метод определения орнидазола в составе таблеток.

**Цель:** выполнить анализ возможностей применения этанола в качестве растворителя при количественном определении орнидазола.

**Материалы и методы.** В статье применены методы количественного определения орнидазола в таблетированной лекарственной форме было выполнено с помощью спектрофотометрического анализа при 318 нм. Стандартная калибровочная кривая – в диапазоне 5-20 мкг/мл.

**Результаты и их обсуждение.** Текущая аналитическая процедура с использованием 70% этанола в качестве растворителя характеризуется простотой и точностью. Кроме того, текущая процедура дает быстрые результаты, и нет необходимости в дорогостоящем оборудовании для анализа орнидазола в таблетированной лекарственной форме.

**Выводы.** Предложенная по результатам исследования аналитическая процедура определения обеспечивает точный, простой, воспроизводимый и экономически эффективный анализ для количественного определения орнидазола в фармацевтической таблетированной лекарственной форме.

**Ключевые слова:** Орнидазол, УФ-спектрофотометрический метод, количественное определение

## NEW SPECTROPHOTOMETRIC ANALYSIS OF ORNIDAZOLE TABLETS USING ETHANOL AS A SOLVENT

*W. M. Al-Rubaye*

*Belgorod State National Research University, Belgorod*

**Relevance.** A fast and sensitive spectrophotometric method for the determination of ornidazole in tablets has been proposed.

**Purpose:** to analyze the possibilities of using ethanol as a solvent in the quantitative determination of ornidazole.

**Materials and methods.** In the article, methods for the quantitative determination of ornidazole in a tablet dosage form were applied using spectrophotometric analysis at 318 nm. The standard calibration curve is in the range of 5-20 µg/mL.

**Results and its discussion.** The current analytical procedure using 70% ethanol as solvent is characterized by simplicity and precision. In addition, the current procedure gives fast results, and there is no need for expensive equipment for the analysis of ornidazole in tablet dosage form.

**Conclusions.** The proposed analytical determination procedure based on the results of the study provides an accurate, simple, reproducible and cost-effective analysis for the quantitative determination of ornidazole in a pharmaceutical tablet dosage form.

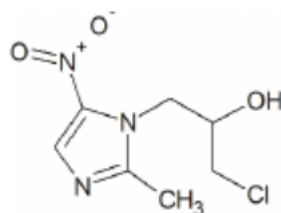
**Key words:** Ornidazole, UV spectrophotometric method, quantitative determination

**Актуальность.** В современных биомедицинских исследованиях остается актуальным поиск простых в воспроизведении и точных методов количественного определения различных биологически активных химических веществ. При этом методы оценки качества биологически активных веществ должны отвечать следующим требованиям: точность, воспроизводимость, экономическая целесообразность, однозначность интерпретации результатов. Оптимальный выбор метода количественного определения химического вещества и подбор адекватных условий проведения его анализа, как качественного, так и количественного, определяют достоверность полученного результата. Подбор химических реакций и реагентов для выполнения аналитических реакций, в свою очередь, определены химическим строением анализируемого вещества, возможным присутствием сопутствующих веществ, лекарственной формой, химическими свойствами вспомогательных субстанций и т.д. Все это в совокупности позволяет обеспечить доброкачественность субстанций, используемых при производстве лекарственных средств, предназначенных для терапии и поддержания здоровья человека.

Значительный интерес в фармацевтической отрасли представляют нитропроизводные пятичленных гетероциклов. Гетероциклами (гетероциклическими соединениями) называют химические вещества, молекулы которых содержат замкнутый цикл, содержащий в пятичленных гетероциклах четыре атома углерода и один или более гетероатомов (атомов иных элементов). В гетероциклических нитросоединениях такими гетероатомами являются атомы азота. Многие из них проявляют биологическую активность, что определяет высокий интерес к данной группе соединений со стороны медиков, биологов, химиков, биохимиков. На основе данных соединений создано большое количество лекарственных препаратов, обладающих противомикробным, аденоблолирующим и другими видами фармакологического действия. Некоторые из них обладают высокой физиологической активностью, проявляют противовоспалительную или сосудорасширяющую активность [1, 2]. Другие являются полезными синтетическими промежуточными продуктами для многих биологически активных соединений; например, нитроимидазолы образуют основу

нитрогетероциклов, аналогичных мегазолу, противопаразитарному средству [3]. Наиболее важные производные содержат 5-нитроимидазольное ядро с заместителями в N-1 положении гетероциклического ароматического кольца [4].

Одним из представителей нитропроизводных пятичленных гетероциклов является орнидазол ( $C_7H_{10}ClN_3O_3$ ), представляющий собой производное имидазола. Структурная формула орнидазола представлена на рисунке 1.



**Рисунок 1.** Структурная формула орнидазола

Являясь производным 5-нитроимидазола, орнидазол обладает выраженными противомикробным и противопротозойным эффектами. В справочнике Видаль Орнидазол (Ornidazole) относится к клинко-фармацевтической группе «Противопротозойный препарат с антибактериальной активностью». Активен в отношении *Trichomonas vaginalis*, *Giardia lamblia*, *Entamoeba histolytica*, а также в отношении некоторых анаэробных бактерий (в т.ч. *Bacteroides* spp., *Clostridium* spp., *Fusobacterium* и анаэробных кокков). Выпускается орнидазол в виде круглых, двояковыпуклой формы таблеток, покрытых пленочной оболочкой белого или почти белого цвета, с активным веществом орнидазолом в количестве 500 мг. В качестве вспомогательных веществ препарат содержит крахмал прежелатинизированный, целлюлозу микрокристаллическую, этилцеллюлозу и магния стеарат. Фармацевтическое действие данного химического соединения обусловлено способностью нитрогруппы, входящей в состав молекулы орнидазола, восстанавливаться под действием клеточных экстрактов микроорганизмов, в частности трихомонад. В результате у микроорганизмов, чувствительных к препарату, происходит нарушение структуры ДНК [5].

Открытие антитрихомональных свойств орнидазола произвело революцию в лечении этого заболевания. Хотя амебицидные свойства орнидазола были изучены, клинически он был протестирован только несколько лет спустя в лабораторных испытаниях. Было обнаружено, что в микроорганизме образование гидроксиламинового промежуточного продукта орнидазола вызывает повреждения микробной ДНК вследствие восстановления нитрогруппы

его молекулы под действием нитроредуктаз микроорганизма и активности уже восстановленного нитроимидазола, ингибирование репарации ДНК и нарушение транскрипции и в конечном итоге приводит к гибели клеток. На аэробные микроорганизмы орнидазол не действует [6, 7].

Орнидазол эффективен в отношении микроорганизмов и простейших, вызывающих следующие инфекционные заболевания:

- трихомониаз;
- лямблиоз;
- кишечный и внекишечный амебиаз, в том числе амебный абсцесс печени;
- для профилактики инфекций, вызванных бактериями-анаэробами, при оперативных вмешательствах в гинекологии и на толстой кишке.

После приема внутрь орнидазол достаточно быстро всасывается в кровь из желудочно-кишечного тракта, достигая максимальной концентрации в кровеносном русле через 3 ч после приема. Биодоступность препарата составляет 90%, связывание с белками плазмы – менее 15% (около 13%). Препарат хорошо проникает в ткани и жидкости организма, легко проходит через гистогематические барьеры, выводится в виде метаболитов преимущественно почками. Метаболизируется в печени с образованием двух основных метаболитов: 2-гидроксиметил- и а-гидроксиметилметаболитов. По своему действию орнидазол аналогичен метронидазолу, но требует менее частого введения и более короткого курса лечения из-за его более длительного периода полувыведения 14,4 ч, тогда как период полувыведения метронидазола составляет 8,4 ч [8-10].

Согласно Фармакопейной статье на препарат Орнидазол таблетки, содержание от заявленного количества орнидазола должно составлять не менее 95% и не более 105,0% от заявленного количества.

Подлинность таблеток орнидазола, согласно требованиям Фармакопейной статьи, определяют двумя основными методами: при помощи высокоэффективной жидкостной хроматографии и путем спектрофотометрии.

При проведении высокоэффективной жидкостной хроматографии время удерживания пика на хроматограмме испытуемого раствора должно соответствовать аналогичному времени хроматографирования стандартного образца орнидазола. Спектрофотометрию осуществляют в области длин волн от 200 до 340 нм, также путем сравнения получаемых показателей с

показателями стандартного образца. В качестве растворителя традиционно используют метанол [11-14].

**Цель работы** – количественное определение орнидазола в фармацевтических таблетированных препаратах УФ-спектрофотометрическим методом с использованием этанола в качестве растворителя.

**Материалы и методы.** Для проведения исследования использовали УФ-спектрофотометр (SF-104) UV при комнатной температуре. Принцип действия спектрофотометра основан на возможности измерения оптической плотности анализируемого образца в растворе согласно закону Ламберта-Бугера-Бера.

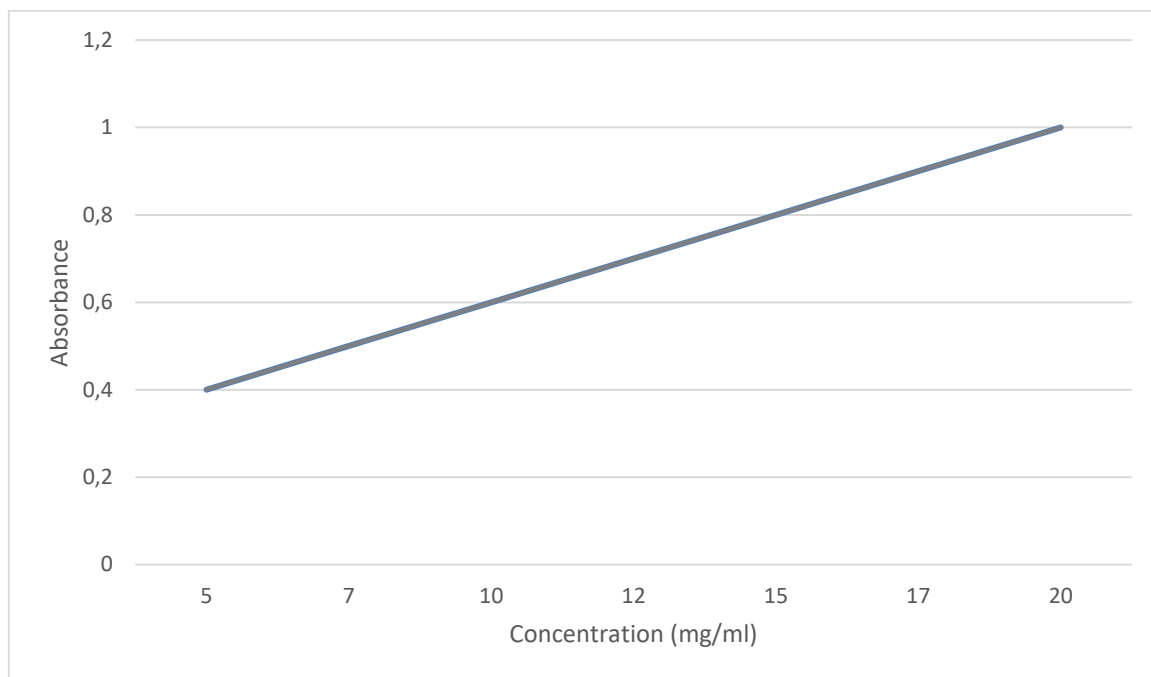
Используемые реагенты и химикаты:

- аналитически чистый ОНЗ CAS 16773-42-5 (производство – Китай);
- аналитический этанол 95% фармацевтического качества;
- таблетки орнидазола (Aristo Pharmaceuticals Limited, Индия) – были приобретены в местной аптеке.

Выбор аналитической длины волны ОНЗ: Пробный раствор ОНЗ и стандартные растворы ОНЗ анализировали в диапазоне 200-400 нм с использованием 70%-ного этанола в качестве заготовки. Лямбда-макс (максимум поглощения) ОНЗ был найден в  $318,0 \pm 2,0$  нм [7, 8].

**Разработка метода.** Приготовление стандартного исходного раствора ОНЗ: Раствор орнидазола готовили путем растворения точно взвешенных 30 мг ОНЗ в 25 мл мерной колбы с 70% этанолом. Из вышеупомянутого раствора отмерили 25 мл и поместили его в мерную колбу объемом 25 мл, затем добавили этанол при 70% об/в до метки. Затем каждое разведение анализировали с помощью УФ-спектрофотометрии при длине волны в диапазоне 200-500 нм, поглощение измеряли при максимуме 318 нм (рисунок 2).

При анализе полученных спектров поглощения руководствовались соблюдением закона Бугера-Ламберта, согласно которому качественная сторона спектрофотометрического анализа обусловлена тем, что величина относительного количества света, поглощенного пропускающей средой, не зависит от интенсивности первоначального излучения. Калибровочную кривую ОНЗ измеряли в диапазоне 5-20 мкг/мл, при этом определяли как регрессию, так и коэффициент корреляции (рисунок 3).



**Рисунок 2.** Спектры поглощения ОНЗ при использовании этанола

*Примечание:*  $y = 0,0397x + 0,2198$ ;  $R^2 = 0,9995$



**Рисунок 3.** Линейная зависимость между концентрацией ОНЗ и поглощением при 318 нм

Технология количественного измерения ОНЗ в составе таблетированной лекарственной формы заключалась в следующем. Из общего количества лекарственного препарата методом случайного отбора проб отобрали 20 таблеток ОНЗ, после чего их измельчили в мелкий порошок с размером частиц 167  $\mu\text{m}$ . Из общего количества полученного

порошка ОНЗ взяли навеску 30 мг, которую поместили в мерную колбу (25 мл), в которую также добавили 15 мл этанола и энергично встряхивали колбу в течение 10 мин. После встряхивания смесь отфильтровали с использованием лабораторной фильтровальной бумаги, после чего из фильтрата взяли 0,7 мл и разбавили 70%-ным этанолом (до 25 мл), а затем измерили поглощение в трех экземплярах при 318 нм. Затем содержание ОНЗ измеряли с использованием калибровочной кривой, результаты представлены в таблице 1.

**Таблица 1**

Результаты анализа таблеток орнидазола (n=3)

<i>Действующее вещество</i>	<i>Дозировка в одной таблетке мг</i>	<i>Среднее значение±SD %</i>	<i>Процентный коэффициент вариации</i>	<i>Стандартная ошибка (co)</i>
ОНЗ	500	98,22 (±0,852)	0,807	0,534

Согласно Российской Фармакопее, эксперименты по восстановлению были проведены для измерения точности, воспроизводимости и безошибочности текущего метода анализа. Чтобы измерить извлечение, последовательно взяли 30, 60 и 90 мг мелкого порошка орнидазола и определили содержание ОНЗ. Исходя из рассчитанной разницы, были определены количество добавленного чистого ОНЗ и процент извлечения (таблица 2). Анализ был выполнен в трех экземплярах.

**Таблица 2**

Исследования восстановления и статистический анализ таблеток орнидазола (n=3)

<i>Действующее вещество</i>	<i>Дозировка в одной таблетке мг</i>	<i>Количество добавленного ОНЗ (мг)</i>	<i>Среднее значение±SD, %</i>	<i>Коэффициент вариации%</i>	<i>Стандартная ошибка co</i>
ОНЗ	500	30	99,10 (1,224)	1,241	0,715
ОНЗ	500	60	99,18 (1,546)	1,452	0,803
ОНЗ	500	90	99,21 (1,756)	1,625	0,805

**Результаты и их обсуждение.** Спектрофотометрия является наиболее часто применяемым методом количественного определения химических веществ, имеющих в своем составе хромофорные группы, благодаря которым возможны процессы электронных

переходов в молекулах и поглощение электромагнитного излучения. Возможность использования в качестве растворителя при спектрофотометрическом определении орнидазола представляется нам более перспективным вследствие следующих факторов. В первую очередь, преимущество этанола перед традиционно используемым метанолом в качестве растворителя при УФ-спектрофотометрии ОНЗ определяется меньшей токсичностью этанола, а следовательно, его большей безопасностью. Кроме того, если метанол производится главным образом из природного газа либо путем газификации твердого топлива, получение этанола из пищевых компонентов является более экономически эффективным.

Согласно выполненному исследованию, спектры ОНЗ при различных концентрациях показали, что вне зависимости от концентрации ОНЗ максимум их поглощения отмечается при длине волны 318,0 нм (рисунок 3), и поэтому для оценки концентрации ОНЗ спектрофотометром была выбрана длина волны 318,0 нм.

Линейность — это способность аналитического метода получать результаты испытаний, которые непосредственно пропорциональны концентрации соединения в образце в пределах заданного диапазона. Разрыв между нижним и верхним уровнями - это диапазон аналитического метода. Следовательно, аналитический метод должен быть определен в пределах подходящего уровня точности, прецизионности и линейности. Готовили различные разведения ОНЗ и измеряли поглощение в трех экземплярах для каждого разведения при 318,0 нм с использованием 70%-ного этанола. Чтобы получить калибровочную кривую, концентрация была нанесена на график в зависимости от поглощения, и она подчиняется закону Пива в диапазоне 5-20 мкг/мл.

Была определена точность предложенной аналитической процедуры. Измеренный средний процент ОНЗ с использованием предложенного нами метода составляет 98,22 (таблица 1), что указывает на точность метода. Значение статистических параметров по сравнению со стандартным отклонением низкое (0,852), процент коэффициента вариации (0,807) и стандартная ошибка (0,534), что указывает на то, что предложенный нами метод валидирован. Восстановление ОНЗ (таблица 2) было признано удовлетворительным (99,10% и 99,18%), а стандартное отклонение (1,224 и 1,546), процент коэффициента вариации (1,241 и 1,452) и стандартная ошибка (0,715 и 0,803) указывают на воспроизводимость, точность и прецизионность метода.

**Выводы.** Предлагаемая аналитическая процедура обеспечивает точный, простой, воспроизводимый и безошибочный количественный анализ для определения ОНЗ в



фармацевтической таблетированной лекарственной форме. Предлагаемая аналитическая процедура может рассматриваться как надлежащий метод анализа, поскольку нет необходимости использовать дорогостоящее оборудование или квалифицированных специалистов. Кроме того, возможность применения в качестве растворителя этанола представляется более целесообразным исходя из безопасности и экономической эффективности использования данного растворителя относительно традиционно используемого метанола.

### Список литературы

1. Joseph I, Sanu MC, Chacko D. A review on five membered nitrogen containing heterocyclic compounds with various biological activities. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 2021;69(1):9-14. doi:10.47583/ijpsrr.2021.v69i01.002.
2. Коновалов А.И., Антипин И.С., Бурилов В.А., Маджидов Т.И., Курбангалиева А.Р., Немтарев А.В., Соловьева С.Е., Стойков И.И., Мамедов В.А., Захарова Л.Я., Гаврилова Е.Л., Синяшин О.Г. Современные тенденции органической химии в университетах России. *Журнал органической химии*. 2018;54(2):161-360.
3. Huang H, Xie P. Five-membered heterocycles. Stereoselective multiple bond-forming transformation in organic synthesis. 2015;9-44. DOI:10.1002/9781119006220.ch2.
4. Падейская Е.Н. 5-Нитроимидазолы – антимикробные препараты для лечения бактериальных и протозойных инфекций. *Consilium Medicum*. 2004;6(1):32-40.
5. Орнидазол инструкция по применению: показания, противопоказания, побочное действие – описание Ornidazol таб. вагинальные 500 мг: 3 шт. (18538) - справочник препаратов и лекарств. URL: [https://www.vidal.ru/drugs/orniona\\_18538](https://www.vidal.ru/drugs/orniona_18538).
6. Sköld M., Gnarpe H., Hillström L. Ornidazole: a new antiprotozoal compound for treatment of *Trichomonas vaginalis* infection. *The British Journal of Venereal Diseases*. 1977;53(1):44-48. doi:10.1136/sti.53.1.44.
7. Kargül B, Kadir T. The antibacterial effects of ornidazole on primary molars with infected pulps. *Chemotherapy*. 2001;47(3):203-207. DOI:10.1159/000063222.
8. Black AT, Ray SD. Chapter 27 - Antiprotozoal Drugs. *Side Effects of Drugs Annual*. 2018;(40):337-343. <https://doi.org/10.1016/bs.seda.2018.08.004>.
9. Ettadili, FE, Azriouil M, Matrouf M, Alaoui, Laghrib F, Farahi A, Bakasse M, Saqrane S, Lahrich S, El Mhammedi MA. Materials framework based bio/sensors for the detection of ornidazole

and metronidazole antibiotics in environment and foodstuffs. *Inorganic Chemistry Communications*. 2022;140(1):109416. DOI:10.1016/j.inoche.2022.109416.

10. Patel PS, Jesumoroti OJ, Legoabe LJ, Beteck RM. Metronidazole-conjugates: A comprehensive review of recent developments towards synthesis and medicinal perspective. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2021;(210):112994. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112994>.

11. Орнидазол, таблетки. Фармакопейная статья. МЗ РФ. 10.03.2020.

12. Wankhede SB, Prakash A, Kumari B, Chitlange SS. Simultaneous spectrophotometric estimation of norfloxacin and ornidazole in tablet dosage form. *Indian J Pharm Sci*. 2009;71(3):325-328. DOI:10.4103/0250-474X.56026.

13. Remi LS, Varkey J, Nair AJ, Sanjeev VS. Application of an Eco-friendly, Cost-effective Hydrotropic solution as mobile phase for the estimation and validation of Ornidazole in bulk and Pharmaceutical Formulation by RP-HPLC. *Asian Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*. 2021;11(1):15-21. DOI:10.5958/2231-5659.2021.00003.5.

14. Russian Pharmacopoeia edition XIV, volume 1, Statistical processing of the results of chemical experiment, OFS.1.1.0013.15: 1-30.

### References

1. Joseph I, Sanu MC, Chacko D. A review on five membered nitrogen containing heterocyclic compounds with various biological activities. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 2021;69(1):9-14. doi:10.47583/ijpsrr.2021.v69i01.002.

2. Konovalov A.I., Antipin I.S., Burilov V.A., Madzhidov T.I., Kurbangalieva A.R., Nemtarev A.V., Solov`eva S.E., Stojkov I.I., Mamedov V.A., Zaxarova L.Ya., Gavrilova E.L., Sinyashin O.G. Sovremennyy`e tendencii organicheskoy ximii v universitetax Rossii. *Zhurnal organicheskoy ximii*. 2018;54(2):161-360. [Modern trends in organic chemistry at Russian universities. *Journal of Organic Chemistry*] (In Russian)

3. Huang H, Xie P. Five-membered heterocycles. Stereoselective multiple bond-forming transformation in organic synthesis. 2015;9-44. DOI:10.1002/9781119006220.ch2.

4. Padejskaya E.N. 5-Nitroimidazoly` – antimikrobnyy`e preparaty` dlya lecheniya bakterial`ny`x i protozojny`x infekcij. *Consilium Medicum*. 2004;6(1):32-40. [5-nitroimidazoles are antimicrobial agents for the treatment of bacterial and protozoal infections. *Consilium Medicum*] (In Russian)

5. Ornidazol instrukciya po primeneniyu: pokazaniya, protivopokazaniya, pobochnoe dejstvie – opisanie Ornidazol tab. vaginal`ny`e 500 mg: 3 sht. (18538) - spravochnik preparatov i lekarstv. URL: [https://www.vidal.ru/drugs/orniona\\_\\_18538](https://www.vidal.ru/drugs/orniona__18538).
6. Sköld M., Gnärpe H., Hillström L. Ornidazole: a new antiprotozoal compound for treatment of *Trichomonas vaginalis* infection. *The British Journal of Venereal Diseases*. 1977;53(1):44-48. doi:10.1136/sti.53.1.44.
7. Kargül B, Kadir T. The antibacterial effects of ornidazole on primary molars with infected pulps. *Chemotherapy*. 2001;47(3):203-207. DOI:10.1159/000063222.
8. Black AT, Ray SD. Chapter 27 - Antiprotozoal Drugs. *Side Effects of Drugs Annual*. 2018;(40):337-343. <https://doi.org/10.1016/bs.seda.2018.08.004>.
9. Ettadili, FE, Azriouil M, Matrouf M, Alaoui, Laghrib F, Farahi A, Bakasse M, Saqrane S, Lahrich S, El Mhammedi MA. Materials framework based bio/sensors for the detection of ornidazole and metronidazole antibiotics in environment and foodstuffs. *Inorganic Chemistry Communications*. 2022;140(1):109416.. DOI:10.1016/j.inoche.2022.109416.
10. Patel PS, Jesumoroti OJ, Legoabe LJ, Beteck RM. Metronidazole-conjugates: A comprehensive review of recent developments towards synthesis and medicinal perspective. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2021;(210):112994. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2020.112994>.
11. Ornidazol, tabletki. *Farmakopejnaya stat`ya*. MZ RF. 10.03.2020.
12. Wankhede SB, Prakash A, Kumari B, Chitlange SS. Simultaneous spectrophotometric estimation of norfloxacin and ornidazole in tablet dosage form. *Indian J Pharm Sci*. 2009;71(3):325-328. DOI:10.4103/0250-474X.56026.
13. Remi LS, Varkey J, Nair AJ, Sanjeev VS. Application of an Eco-friendly, Cost-effective Hydrotropic solution as mobile phase for the estimation and validation of Ornidazole in bulk and Pharmaceutical Formulation by RP-HPLC. *Asian Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*. 2021;11(1):15-21. DOI:10.5958/2231-5659.2021.00003.5.
14. Russian Pharmacopoeia edition XIV, volume 1, Statistical processing of the results of chemical experiment, OFS.1.1.0013.15: 1-30.

**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**

**В. М. Аль-рубайе** - Аспирант кафедры фармацевтической технологии. Институт фармации, химии и биологии. ФГАОУ ВО «Белгородский государственный национальный исследовательский университет», 308009 г. Белгород, ул. Победы, 85, корп. 17, wissam.pharma@gmail.com ORCID: 0000-0002-0101-3482

### **About the authors**

**W. M. Al-Rubaye** - Postgraduate student of the Department of Pharmaceutical Technology. Institute of Pharmacy, Chemistry and Biology. Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education" 308009 Belgorod State National Research University", Belgorod, ul. Pobedy, 85, Bldg. 17, wissam.pharma@gmail.com ORCID: 0000-0002-0101-3482

Статья получена: 02.01.2023 г.

Принята к публикации: 29.03.2023 г.