

# Химико-токсикологический анализ зидовудина

Е.А. Илларионова<sup>1</sup>, Н.В. Чмелевская<sup>2</sup>, Ю.А. Гончикова<sup>1</sup>, А.А. Скрипко<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Иркутский государственный медицинский университет;

Российская Федерация, 664003, Иркутск, ул. Красного Восстания, д. 1;

<sup>2</sup>Иркутское областное бюро судебно-медицинской экспертизы;

Российская Федерация, 664022, Иркутск, бульвар Гагарина, д. 4

## СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Илларионова Елена Анатольевна** – заведующая кафедрой фармацевтической и токсикологической химии Иркутского государственного медицинского университета, доктор химических наук, профессор. Тел.: +7 (914) 876-09-23. E-mail: llllenna24@rambler.ru

**Чмелевская Наталья Владимировна** – заведующая судебно-химическим отделением Иркутского областного бюро судебно-медицинской экспертизы, кандидат фармацевтических наук. Тел.: +7 (950) 050-00-03. E-mail: nchmel63@mail.ru

**Гончикова Юлия Анатольевна** – ассистент кафедры фармацевтической и токсикологической химии Иркутского государственного медицинского университета, кандидат фармацевтических наук. Тел.: +7 (950) 070-58-42. E-mail: gonchikova1984@mail.ru

**Скрипко Анна Анатольевна** – заведующая кафедрой управления и экономики фармации Иркутского государственного медицинского университета, кандидат фармацевтических наук. Тел.: +7 (964) 356-52-46. E-mail: anna\_kulakova@mail.ru

## РЕЗЮМЕ

**Введение.** Зидовудин – первое противовирусное средство для лечения ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов. Соединение относится к группе нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Применяется в составе комплексной терапии, которая может включать лекарственные средства (ЛС) различных фармакологических групп. Ввиду достаточно сложного и длительного лечения ВИЧ-инфекции возможны случаи возникновения токсических реакций. Фармацевтический анализ зидовудина в субстанции и лекарственных формах основан на использовании метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). Данных по химико-токсикологическому анализу зидовудина, а также его комбинаций с другими ЛС в анализируемой литературе нет.

**Цель исследования** – разработка методики изолирования, обнаружения и количественного определения зидовудина в биологических объектах.

**Материал и методы.** Объектами исследования являлись водные растворы зидовудина и модельные смеси мочи, слюны и печени, содержащие зидовудин. Зидовудин изолировали методами жидкость-жидкостной и твердофазной экстракции. Для идентификации и количественного определения использовали методы тонкослойной хроматографии (ТСХ), УФ-спектрофотометрии и ВЭЖХ.

**Результаты.** Подобраны условия экстракции зидовудина из водных растворов и разработаны методики изолирования зидовудина из биологических объектов с использованием методов жидкость-жидкостной и твердофазной экстракции. Идентификацию и количественное определение зидовудина в извлечениях проводили методами ТСХ, УФ-спектрофотометрии и ВЭЖХ.

**Заключение.** Разработаны и валидированы методики изолирования, обнаружения и количественного определения зидовудина в биологических объектах. Доказана пригодность их для химико-токсикологического анализа зидовудина.

**Ключевые слова:** зидовудин, жидкость-жидкостная экстракция, твердофазная экстракция, спектрофотометрия, высокоэффективная жидкостная хроматография.

**Для цитирования:** Илларионова Е.А., Чмелевская Н.В., Гончикова Ю.А., Скрипко А.А. Химико-токсикологический анализ зидовудина. Фармация, 2019; 68 (7): 16–20. <https://doi.org/10.29296/25419218-2019-07-03>

## CHEMICAL TOXICOLOGICAL ANALYSIS OF ZIDOVUDINE

E.A. Illarionova<sup>1</sup>, N.V. Chmelevskaya<sup>2</sup>, Yu.A. Gonchikova<sup>1</sup>, A.A. Skripko<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Irkutsk State Medical University, 1, Krasnoe Vosstanie St., Irkutsk 664003, Russian Federation;

<sup>2</sup>Irkutsk Regional Bureau of Forensic Medical Examination, 4, Gagarin Boulevard, Irkutsk 664022, Russian Federation

## INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

**Illarionova Elena Anatolyevna** – Head of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry Irkutsk State Medical University, Doctor of Chemistry Science, Professor. Tel.: +7 (914) 876-09-23. E-mail: llllenna24@rambler.ru

**Chmelevskaya Natalia Vladimirovna** – Head of the Forensic-Chemical Department Irkutsk Regional Bureau of Forensic Medicine, Candidate of Pharmaceutical Sciences. Tel.: +7 (950) 050-00-03. E-mail: nchmel63@mail.ru

**Gonchikova Julia Anatolyevna** – Assistant of the Department of Pharmaceutical and Toxicological Chemistry Irkutsk State Medical University, Candidate of Pharmaceutical Sciences. Tel.: +7 (950) 070-58-42. E-mail: gonchikova1984@mail.ru

**Skripko Anna Anatolyevna** – Head of the Department of Management and Economics of Pharmacy Irkutsk State Medical University, Candidate of Pharmaceutical Sciences. Tel.: +7 (964) 356-52-46. E-mail: anna\_kulakova@mail.ru

## SUMMARY

**Introduction.** Zidovudine is the first antiviral agent to treat HIV infection and viral hepatitis. The compound belongs to a group of nucleoside reverse transcriptase inhibitors. It is used as part of combination therapy that may include drugs of different pharmacological groups. There may be cases of toxic reactions due to the rather complex and long-term treatment of HIV infection. The pharmaceutical analysis of zidovudine in drug substance and dosage forms is based on the use of high performance liquid chromatography (HPLC); the analyzed literature lacks data from the chemical toxicological analysis of zidovudine and its combinations with other drugs.

**Objective:** to develop a procedure for isolating, identifying, and quantifying zidovudine in biological objects.

**Material and methods.** The investigation objects were aqueous zidovudine solutions and zidovudine-containing model mixtures of urine, saliva, and liver. Zidovudine was isolated using liquid-liquid and solid-phase extraction methods. Thin layer chromatography (TLC), UV spectrophotometry, and HPLC were used to identify and quantify the drug.

**Results.** Conditions for extracting zidovudine from aqueous solutions were selected and procedures for isolating zidovudine from biological objects by liquid-liquid and solid-phase extraction methods were developed. Zidovudine in the extracts was identified and quantified by TLC, UV spectrophotometry, and HPLC.

**Conclusion.** The procedures for isolating, identifying, and quantifying zidovudine in the biological objects have been developed and validated. There is evidence that the procedures are suitable to carry out a chemical toxicological analysis of zidovudine.

**Key words:** zidovudine, liquid-liquid extraction, solid phase extraction, spectrophotometry, high performance liquid chromatography.

**For citation:** Illarionova E.A., Chmelevskaya N.V., Gonchikova Yu.A., Skripko A.A. Chemical toxicological analysis of zidovudine. *Farmatsiya (Pharmacy)*, 2019; 68 (7): 16–20. <https://doi.org/10/29296/25419218-2019-07-03>

## Введение

**З**идовудин – первое противовирусное средство для лечения ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов, относится к группе нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы [1, 2]. Применяется в составе комплексной терапии, которая может включать лекарственные средства различных фармакологических групп [3]. Ввиду достаточно сложного и длительного лечения ВИЧ-инфекции возможны случаи возникновения токсических реакций [4].

Фармацевтический анализ зидовудина в субстанции и лекарственных формах основан на использовании метода высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) [5]. Данных по химико-токсикологическому анализу зидовудина, а также его комбинаций с другими ЛС в анализируемой литературе нет.

Цель исследования – разработка методики изолирования, обнаружения и количественного определения зидовудина из биологических объектов.

## Материал и методы

В эксперименте использовали таблетки зидовудина по 0,30 г (АО «Фармасинтез», Россия).

Исследования выполняли на спектрофотометре СФ-2000 (РФ), жидкостном хроматографе «Милихром А-02» с УФ-детектором (РФ), установке для твердофазной экстракции Waters и патронах для твердофазной экстракции марки Oasis HLB.

Зидовудин изолировали методами жидкостно-жидкостной и твердофазной экстракции.

Для проведения жидкость-жидкостной экстракции навеску препарата 0,5 г растворяли в 5 мл 95% спирта этилового и 5 мл воды очищенной, доводили значение pH от 2 до 11, используя 0,1М раствор хлористоводородной кислоты и 25% концентрированный раствор аммиака. Затем осуществляли экстрагирование органическим растворителем и оставляли при комнатной температуре до полного удаления органического растворителя.

Для твердофазной экстракции применялась система с вакуумной камерой Waters, насосом высокого давления CAST, патроном Oasis HLB. Кондиционирование сорбента заключалось в последовательном промывании его 3 мл метилового спирта и 3 мл фосфатного буфера pH 6,0. Образец загружали в патрон и последовательно промывали водой, подкисленной водой и гексаном. Далее патрон просушивали под вакуумом в течение 20 мин, а затем элюировали. Элюент 1: гексан – этилацетат (1:1); элюент 2: дихлорметан – изопропиловый спирт – аммиака раствор концентрированный 25% (72:20:2). Полученные элюаты оставляли при комнатной температуре до полного испарения органических растворителей.

Для обнаружения зидовудина в извлечениях использовали хроматографию в тонком слое сорбента, УФ-спектрофотометрию и ВЭЖХ.

Обнаружение зидовудина в извлечениях методом ТСХ выполняли по следующей методике: на линию старта хроматографической пластинки «Сорбфил» микропипеткой наносили по 0,4 мл извлечений зидовудина. Пластинку высушивали и хроматографировали восходящим методом в

системе хлороформ – 95% этиловый спирт – 25% раствор аммиака (30:20:1,5). После прохождения фронта растворителя пластинку вынимали из камеры, сушили при комнатной температуре в течение 20 мин, детектировали пятна в УФ-свете при длине волны 254 нм.

Для обнаружения зидовудина в извлечениях методом УФ-спектрофотометрии к сухому остатку добавляли 5 мл 95% этилового спирта и 5 мл воды очищенной, отбирали 1 мл раствора, помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводили 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до метки. Регистрировали спектр поглощения раствора зидовудина на спектрофотометре в кювете с толщиной слоя 10 мм в области длин волн 220–400 нм [6].

При обнаружении и количественном определении зидовудина в извлечениях методом ВЭЖХ [5] использовали колонку с обращенно-фазовым сорбентом ProntoSIL-120-5C18 AQ. Подвижная фаза состояла из 2 элюентов: элюент 1 – 4 М раствор лития перхлората – 0,1 М раствор хлорной кислоты (5:95; pH 2,8); элюент 2 – ацетонитрил. Условия проведения анализа: линейный градиент растворителя – 2000 мкл от 5 до 35%, скорость потока – 100 мкл/мин, температура колонки – 35°C, объем пробы – 2 мкл, длина волны – 272 нм. Количественное содержание зидовудина в извлечениях рассчитывали по стандартному образцу.

Статистическую обработку результатов анализа проводили по методике Государственной фармакопеи РФ XIV издания (ГФ РФ XIV).

### Результаты и обсуждение

Для разработки оптимальной методики изолирования зидовудина из биологических объектов методом жидкость-жидкостной экстракции экспериментально подбирали органический растворитель, значение pH среды, электролит, обладающий высаливающим действием, время и кратность экстракции [7].

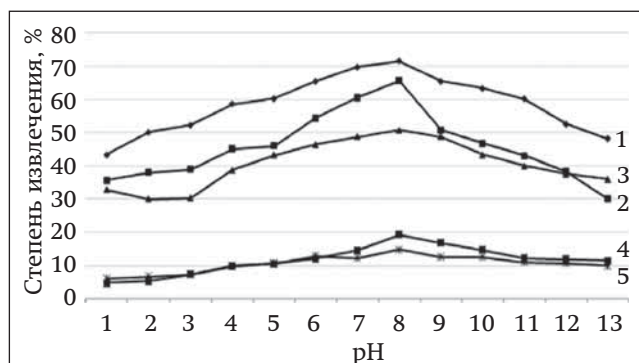
По химической структуре зидовудин является производным тимидина. За счет имидо-имидольной таутомерии он обладает слабо выраженными кислотными свойствами. В зависимости от pH среды может находиться в различных таутомерных формах. За счет наличия в структуре тимидина остатка дезоксирибозы зидовудин обладает гидрофильными свойствами. Поэтому в качестве растворителя используется 95% этиловый спирт, который способствует переносу молекулы зидовудина в гидрофобную фазу. Максимальная степень экстракции зидовудина наблюдается в присутствии дихлорметана при pH 8 (рис. 1).

Изучение влияния электролитов на степень экстракции зидовудина выявило наибольшее высаливающее действие раствора аммония сульфата 20%. В его присутствии степень экстракции увеличилась до  $76,6 \pm 2,1\%$ . Степень экстракции зидовудина не изменяется при увеличении времени экстракции до 7 мин, следовательно, для него оптимальное время экстрагирования – 3 мин. Трехкратная экстракция позволяет увеличить степень экстракции зидовудина до  $89,3 \pm 3,3\%$ . Полученные данные применили для разработки методики изолирования зидовудина из биологических объектов: моча, слюна и печень.

Методика изолирования зидовудина из модельной смеси мочи: навеску зидовудина 0,3 0,6 и 0,9 г растворяли в 5 мл спирта этилового 95% и 10 мл воды очищенной и вносили в 35 мл мочи, оставляли при комнатной температуре на 24 ч. Модельную смесь фильтровали. 1 мл фильтрата переносили в пробирку, доводили pH до 8, добавляли 1 мл аммония сульфата раствора 20% и экстрагировали дихлорметаном трехкратно в течение 3 мин.

Методика изолирования зидовудина из модельной смеси слюны: 20 мл слюны замораживали на 24 ч, с целью снижения активности ферментов, затем размораживали и смешивали с раствором зидовудина в 3 концентрациях, оставляли на 24 ч. В модельный образец слюны добавляли 1 мл 50% раствора трихлоруксусной кислоты для осаждения белков и центрифугировали. 1 мл центрифугата переносили в пробирку, доводили pH до 8, добавляли 1 мл аммония сульфата раствора 20% и экстрагировали дихлорметаном трехкратно в течение 3 мин.

Методика приготовления модельных проб печени: к 25 г измельченной трупной печени до-



**Рис. 1.** Степень экстракции зидовудина в различных растворителях и при различных значениях pH: 1 – дихлорметан; 2 – хлороформ; 3 – этилацетат; 4 – эфир; 5 – бензол

**Fig. 1.** The extraction of zidovudine in various solvents and at different pH values: 1 – dichloromethane; 2 – chloroform; 3 – ethyl acetate; 4 – ether; 5 – benzene

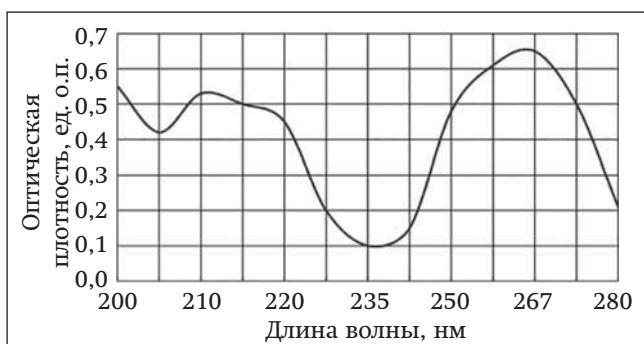
бавляли раствор зидовудина (препарат в концентрации 0,3; 0,6; 0,9 г, растворенный в 5 мл спирта этилового 95% и 10 мл воды очищенной), перемешивали. Приготовленные образцы оставляли на сутки при комнатной температуре. Изолирование зидовудина из модельных образцов трупной печени выполняли по методам А.А. Васильевой, В.Ф. Крамаренко и Стаса–Отто [8]. Экстракцию зидовудина из центрифугатов осуществляли дихлорметаном при pH 8 в присутствии электролита аммония сульфата раствора 20% трехкратно в течение 3 мин.

Идентифицировали зидовудин после изолирования из модельных образцов с использованием методов ТСХ, УФ-спектрофотометрии и ВЭЖХ. Значение Rf пятна извлечения зидовудина из биологического материала соответствовало значению Rf стандартного образца свидетеля зидовудина ( $0,20 \pm 0,02$ ). УФ-спектр стандартного образца зидовудина в 0,1М растворе хлористоводородной кислоты характеризуется максимумом поглощения при дли-

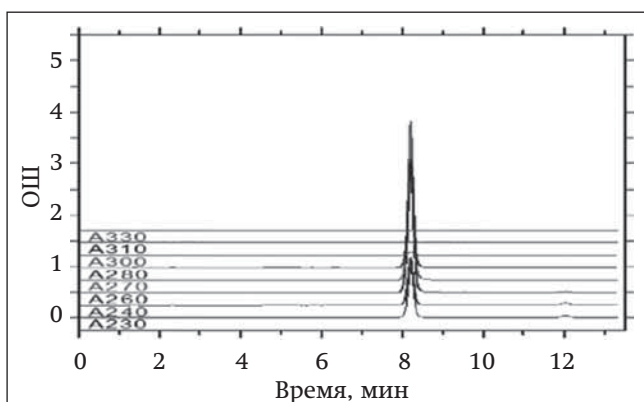
не волны  $267 \pm 1$  нм (рис. 2), что соответствует максимуму поглощения зидовудина в извлечениях, полученных из биологических объектов. При обнаружении зидовудина методом ВЭЖХ на хроматограмме стандартного образца наблюдали пик с временем удерживания 8,1 мин (рис. 3), что совпадало со временем удерживания зидовудина, полученного после извлечения из биологических объектов.

Степень экстракции зидовудина из мочи, слюны и печени оценивали методом ВЭЖХ. С помощью разработанной методики из мочи, слюны и печени изолируется достаточное количество зидовудина для установления факта отравления (табл. 1, 2). Степень экстракции из модельных образцов мочи, слюны и печени методом твердофазной экстракции составила  $81,6 \pm 2,3$ ;  $84,2 \pm 1,9$ ;  $81,8 \pm 2,1$ % соответственно. Полученные результаты сопоставимы с таковыми при изолировании зидовудина из модельных образцов печени по методам А.А. Васильевой, В.Ф. Крамаренко и Стаса–Отто [7].

Валидационная оценка разработанной методики показала ее пригодность для химико-токсикологического анализа. Относительное стандартное отклонение (RSD, %) при оценке сходимости и внутрилабораторной воспроизводимости не превышало при жидкость-жидкостной экстракции для мочи – 5,2%, для слюны – 4,2%, для печени – 3,8%; при твердофазной экстракции для мочи – 1,9%, для слюны – 2,1%, для печени – 2,3%. Согласно полученным данным, для изолирования зидовудина из мочи, слюны и печени можно использовать как альтернативные методы жидкость-жидкостной экстракции и твердофазной экстракции.



**Рис. 2.** УФ-спектр раствора зидовудина в 0,1 М растворе хлористоводородной кислоты  
**Fig. 2.** UV spectrum of zidovudine solution in 0.1 M hydrochloric acid solution



**Рис. 3.** ВЭЖХ- хроматограмма раствора стандартного образца зидовудина  
**Fig. 3.** HPLC chromatogram of standard zidovudine sample solution

Таблица 1

**Степень извлечения зидовудина из мочи и слюны**

Table 1

**The extraction of zidovudine from urine and saliva**

Биологический объект	Метрологические характеристики		
	0,3 г	0,6 г	0,9 г
Моча	$\bar{x}=86,31\%$ ; $Sx=1,83$ ; $\Delta X=6,42$ ; $E=7,26\%$ ; $CV=4,13\%$	$\bar{x}=87,8\%$ ; $Sx=1,52$ ; $\Delta X=6,89$ ; $E=9,01\%$ ; $CV=3,86\%$	$\bar{x}=81,54\%$ ; $Sx=1,39$ ; $\Delta X=6,55$ ; $E=8,14\%$ ; $CV=3,70\%$
Слюна	$\bar{x}=85,6\%$ ; $Sx=1,75$ ; $\Delta X=6,19$ ; $E=8,95\%$ ; $CV=4,51\%$	$\bar{x}=82,2\%$ ; $Sx=1,96$ ; $\Delta X=6,84$ ; $E=9,63\%$ ; $CV=3,18\%$	$\bar{x}=84,15\%$ ; $Sx=1,85$ ; $\Delta X=7,42$ ; $E=10,21\%$ ; $CV=4,18\%$

Таблица 2

**Степень извлечения зидовудина из печени по различным методам**

Table 2

**The extraction of zidovudine from the liver by different methods**

Метод	Метрологические характеристики		
	0,3 г	0,6 г	0,9 г
А.А. Васильевой	$\bar{x}=82,7\%$ ; $Sx=2,38$ ; $\Delta X = 8,15$ ; $E= 9,44\%$ ; $CV=4,57\%$	$\bar{x}=80,2\%$ ; $Sx=1,35$ ; $\Delta X = 7,86$ ; $E=9,38\%$ ; $CV=3,15\%$	$\bar{x}=81,4\%$ ; $Sx= 1,95$ ; $\Delta X = 8,75$ ; $E=10,28\%$ ; $CV=4,26\%$
В.Ф. Крамаренко	$\bar{x}=81,6\%$ ; $Sx=2,51$ ; $\Delta X = 9,32$ ; $E=10,11\%$ ; $CV=5,02\%$	$\bar{x}=82,5\%$ ; $Sx=2,18$ ; $\Delta X = 8,47$ ; $E=9,61\%$ ; $CV=3,69\%$	$\bar{x}=83,5\%$ ; $Sx=2,19$ ; $\Delta X = 8,27$ ; $E=10,31\%$ ; $CV=4,76\%$
Стаса–Отто	$\bar{x}=79,6\%$ ; $Sx=1,85$ ; $\Delta X = 7,21$ ; $E=9,85\%$ ; $CV=4,65\%$	$\bar{x}=78,6\%$ ; $Sx= 1,51$ ; $\Delta X = 6,47$ ; $E=10,11\%$ ; $CV=4,84\%$	$\bar{x}=76,7\%$ ; $Sx=2,17$ ; $\Delta X = 7,81$ ; $E= 9,16\%$ ; $CV=4,78\%$

**Заключение**

В ходе проведенных исследований были подобраны условия изолирования зидовудина методом жидкость-жидкостной экстракции. Разработана методика изолирования зидовудина из биологических объектов: мочи, слюны и печени с помощью методов жидкость-жидкостной экстракции и твердофазной экстракции. Осуществлена валидационная оценка разработанных методик. Полученные данные свидетельствуют о пригодности предложенных методик для изолирования, идентификации и количественного определения зидовудина из мочи, слюны и печени.

**Конфликт интересов**

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest**

The authors declare no conflict of interest.

**Литература**

1. Куханова М.К. Анти-ВИЧ нуклеозидные препараты: история создания и взгляд в будущее. Молекулярная биология, 2012; 6: 860.
2. Еременко Н.Н., Губенко А.И., Зебрев А.И., Лысикова И.В. Современные подходы в лечении ВИЧ-инфицированных больных. Ведомости научного центра экспертизы средств медицинского применения, 2014; 2: 40–5.

3. Коннов В.В., Козырина Н.В., Канестри В.Г. и др. Фиксированная комбинация доз абакавира/ламивудина как нуклеозидная основа схем антиретровирусной терапии первого ряда. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы, 2015; 1: 61–6.
4. Степанова Е.В., Захарова Н.Г., Торопов С.Э., Минин П.В. Побочные эффекты и оптимизация высокоактивной антиретровирусной терапии по материалам Санкт-Петербургского центра СПИД. ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии, 2010; 2:101–8.
5. Гончикова Ю.А., Чмелевская Н.В., Илларионова Е.А. Разработка методики количественного определения антиретровирусных лекарственных средств методом высокоэффективной жидкостной хроматографии. Медицинский альманах, 2018; 2: 98–100.
6. Гончикова Ю.А., Чмелевская Н.В., Илларионова Е.А. Разработка условий количественного определения зидовудина методом спектрофотометрии. Инновационные технологии в фармации, 2017; 14: 85–8.
7. Цацуа Е.П., Асташкина А.П., Шорманов В.К. и др. Химико-токсикологическое исследование биологического материала: определение 2, 6-ди-tert-бутилгидроксибензола. Фармация, 2017; 5: 19–23.
8. Вергейчик Т.Х. Токсикологическая химия. М.: МЕДПресс-информ, 2012.

**References**

1. Kухanovа M.K. Anti-HIV nucleoside drugs: A retrospective view into the future. Molekulyarnaya biologiya, 2012; 6: 860 (in Russian).
2. Eremenko N.N., Gubenko A.I., Zebrev A.I., Lysikova I.V. Modern approaches to the treatment of HIV-positive patients. Vedomosti nauchnogo centra ekspertizy sredstv medicinskogo primeneniya. 2014; 2: 40–5 (in Russian).
3. Konnov V.V., Kozyrina N.V., Kanestri V.G. et al. A fixed-dose combination of abacavir/lamivudine as a nucleoside basis for first-line antiretroviral therapy regimens. Epidemiologiya i infektsionnye bolezni. Aktual'nye voprosy, 2015; 1: 61–6 (in Russian).
4. Stepanova E.V., Zakharova N.G., Toropov S.E., Minin P.V. Side effects and optimization of highly active antiretroviral therapy according to the experience of Saint-Petersburg AIDS center. VICH-infekciyai i immunosupressii, 2010; 2: 101–8 (in Russian).
5. Gonchikova Yu.A., Chmelevskaya N.V., Illarionova E.A. Development of a methodology for the quantitative determination of antiretroviral drugs using high-performance liquid chromatography. Medicinskiy al'manah, 2018; 2:98–100 (in Russian).
6. Gonchikova Yu.A., Chmelevskaya N.V., Illarionova E.A. Development of conditions of quantitative determination of zidovudine by method of spectrophotometry. Innovacionnye tekhnologii v farmatsii, 2017; 14: 85–8 (in Russian).
7. Czaczua E.P., Astashkina A.P., Shormanov V.K. et al. Chemical-toxicological investigation of biological material: determination of 2,6-di-tert-butylhydroxybenzene. Farmatsiya, 2017; 5: 19–23 (in Russian).
8. Vergejchik T.Kh. Toxicological chemistry. Moscow: MEDPress-inform, 2012 (in Russian).

Поступила 4 апреля 2019 г.

Received 4 April 2018

Принята к публикации 26 июня 2019 г.

Accepted 26 June 2019