

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 615.065

doi: 10.17021/2712-8164-2024-1-34-40

3.3.6. Фармакология, клиническая фармакология  
(фармацевтические науки)

**АНАЛИЗ ЧАСТОТЫ И СТРУКТУРЫ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ  
ПРИ ПРИЕМЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ  
В МНОГОПРОФИЛЬНОМ ДЕТСКОМ СТАЦИОНАРЕ**

**Инна Петровна Дорфман<sup>1</sup>, Инна Викторовна Вязовая<sup>1</sup>, Аделя Равильевна Умерова<sup>1</sup>,  
Вероника Павловна Гришанова<sup>2</sup>, Ли́я Петровна Макухина<sup>2</sup>,  
Елена Игоревна Каширская<sup>1</sup>, Жанна Сергеевна Абрамян<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия

<sup>2</sup>Областная детская клиническая больница им. Н. Н. Силищевой, Астрахань, Россия

**Аннотация.** Одним из подходов к оценке возможных рисков, связанных с использованием лекарственных препаратов в педиатрической практике, является изучение информации о нежелательных реакциях на лекарственные препараты не только в России, но и за рубежом. **Цель:** анализ частоты нежелательных реакций при применении различных групп лекарственных препаратов в областной детской клинической больнице им. Н. Н. Силищевой. **Результаты.** Чаще всего нежелательные реакции зафиксированы при применении антибиотиков, анальгетиков-антипиретиков, рентгеноконтрастных препаратов и препаратов для общей анестезии. Наиболее распространенными нежелательными реакциями у детей стали крапивница, ангиоотек, аллергический кашель, бронхоспазм, лейкопения. **Заключение.** Полученные сведения позволяют оценить потенциальные риски использования указанных лекарственных препаратов у детей.

**Ключевые слова:** фармаконадзор, Астраханская область, лекарственные препараты, нежелательные реакции, спонтанное сообщение, карта-извещение

**Для цитирования:** Дорфман И. П., Вязовая И. В., Умерова А. Р., Гришанова В. П., Макухина Л. П., Каширская Е. И., Абрамян Ж. С. Анализ частоты и структуры нежелательных реакций в многопрофильном детском стационаре // Прикаспийский вестник медицины и фармации. 2024. Т. 5, № 1. С. 34–40. doi: 10.17021/2712-8164-2024-1-34-40.

ORIGINAL INVESTIGATIONS

Original article

**ANALYSIS OF THE FREQUENCY AND STRUCTURE OF ADVERSE REACTIONS  
IN A MULTIDISCIPLINARY CHILDREN'S HOSPITAL**

**Inna P. Dorfman<sup>1</sup>, Inna V. Vyazovaya<sup>1</sup>, Adelya R. Umerova<sup>1</sup>, Veronika P. Grishanova<sup>2</sup>,  
Liya P. Makukhina<sup>2</sup>, Elena I. Kashirskaya<sup>1</sup>, Zhanna S. Abramyan<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia

<sup>2</sup>Regional Children's Clinical Hospital named after N. N. Silishcheva, Astrakhan, Russia

**Abstract.** One of the correct approaches to assessing possible risks associated with the use of drugs in pediatric practice is to study information about adverse reactions to drugs not only in Russia, but also abroad. The purpose of the work is to analyze the frequency of adverse reactions when using various groups of drugs

in a multidisciplinary children's hospital in the Astrakhan region. The most common adverse reactions were observed when using antibiotics, non-steroidal anti-inflammatory drugs, analgesics-antipyretics, radiocontrast drugs, and drugs for general anesthesia. The most common adverse reactions in children were urticaria, angioedema, allergic cough, bronchospasm, and leukopenia. The data obtained allow us to assess the potential risks of using these drugs in children.

**Key words:** pharmacovigilance; Astrakhan region; medicines; adverse reactions; spontaneous report, reporting card

**For citation:** Dorfman I. P., Vyazovaya I. V., Umerova A. R., Grishanova V. P., Makukhina L. P., Kashirskaya E. I., Abramyan Zh. S. Analysis of the frequency and structure of adverse reactions in a multidisciplinary children's hospital. *Caspian Journal of Medicine and Pharmacy*. 2024; 5 (1): 34–40. doi: 10.17021/2712-8164-2024-1-34-40. (In Russ.).

**Введение.** Для обеспечения безопасности фармакотерапии и контроля за ней в Российской Федерации создана и непрерывно совершенствуется система фармаконадзора, которая осуществляет деятельность в соответствии с нормативной базой. Все лекарственные препараты (ЛП), находящиеся в обращении в Российской Федерации, в соответствии с Федеральным законом от 12.04.2010 г. № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (ст. 64, ч. 1 и 3), подлежат мониторингу эффективности и безопасности в целях выявления возможных негативных последствий от их применения, индивидуальной непереносимости, а также с целью своевременного предупреждения медицинских работников о возможных особенностях фармакотерапии. Порядок осуществления мониторинга основывается на оценке безопасности, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций (НР), непредвиденных НР при применении ЛП [1–5].

Порядком осуществления фармаконадзора предусмотрена форма «Извещения о нежелательной реакции или отсутствии терапевтического эффекта лекарственного препарата» (далее – карта-извещение), которая содержит сведения о персональных данных пациента, диагнозе, лекарственной терапии и выявленных НР [4–7].

К общепринятым информационным источникам НР ЛП относят данные клинических исследований и спонтанные сообщения. Методика сбора спонтанных сообщений началась с 1964 г., и, имея ряд преимуществ (простота сбора и экономическая доступность), она стала достаточно популярной и востребованной. Данный метод позволяет оценивать НР ЛП на протяжении всего периода его пребывания на фармацевтическом рынке, а порой дает информацию о новых НР, которые еще не были зафиксированы в аннотации к ЛП [8–11].

**Цель:** проанализировать частоту встречаемости нежелательных реакций при применении различных групп лекарственных препаратов в областной детской клинической больнице им. Н. Н. Силищевой.

**Материалы и методы исследования.** Основным инструментом сбора информации является анализ спонтанных сообщений, поступивших из трех подразделений стационара.

Для оценки типа НР использовали классификацию по этиопатогенетическому принципу, а также модифицированную классификацию Роулинса – Томпсона, разделяющую НР на 4 типа:

- А – предсказуемые реакции, обусловленные фармакологическими свойствами препарата;
- В – непредсказуемые реакции (гиперчувствительности и др.);
- С – реакции, развивающиеся при длительном применении препаратов (зависимость, синдром отмены);
- D – отсроченные реакции (канцерогенность, тератогенность и др.) [4].

Для определения степени достоверности причинно-следственной связи «лекарство – НР» использовали алгоритм Наранжо. В результате ответов на 10 вопросов категории степеней достоверности взаимосвязи определялись как:

- определенная – 9 и более баллов;
- вероятная – 5–8 баллов;
- возможная – 1–4 балла;
- сомнительная – 0 и менее баллов [2].

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью программ “MS Excel 2010” и “StatPlus 7.0”. Нормальность распределения признаков устанавливали с помощью теста Шапиро – Уилка. Количественные переменные в случае нормального распределения величины описывали средним (M) и стандартным отклонением (SD). Качественные показатели представлены в виде относительных частот (%).

**Результаты исследования и их обсуждение.** За 2020–2022 гг. на базе трех стационарных подразделений областной детской клинической больницы им. Н. Н. Силищевой НР были зарегистрированы в отделениях педиатрии, урологии, пульмонологии, нейрохирургии, реанимации, онкологии, патологии новорожденных и недоношенных детей. НР отмечены у 51 пациента в возрасте от 12 дней до 16 лет. У детей первого года жизни НР были зафиксированы в 43 % случаев, а у младенцев первого месяца жизни – в 68 % наблюдений. Средний возраст детей в диапазоне с 1 года до 16 лет составил  $9,7 \pm 3,7$  лет. НР с одинаковой частотой возникали у мальчиков и девочек (51 и 49 %, соответственно).

В большинстве случаев (82,7 %) НР типа В проявлялись в виде аллергических реакций (крапивница, отек Квинке (ангиотек), аллергический кашель, бронхоспазм). Крапивница (67,3 %) проявлялась от единичных элементов до распространенной сыпи по всему телу. Ангионевротический отек был зарегистрирован у 5,8 % детей, из которых в 3,8 % наблюдений он развился на фоне приема декстрана. У 1 ребенка (1,9 %) отмечалось сочетание крапивницы и ангионевротического отека. Бронхоспазм и кашель отмечались с одинаковой частотой – в 3,8 % эпизодов. Данные реакции были связаны с использованием рентгеноконтрастных препаратов при проведении экскреторной урографии. Одышка при проведении инфузионной терапии с использованием раствора Рингера отмечалась у 1,9 % пациентов. Гепатотоксичность зарегистрирована у 1 (1,9 %) ребенка на фоне приема таргетного препарата «Ивакафтор + Лумакафтор» для лечения муковисцидоза. В данном случае отмечалось повышение трансаминаз, превышающих нормальные показатели более чем в 5 раз. В связи с этим препарат был отменен. В 3,8 % случаев отмечалась лейкопения, связанная с приемом воспроизведенных цитостатических препаратов (такролимус и микофенолата мофетил). После регистрации НР по решению врачебной комиссии была рекомендована закупка оригинальных препаратов по торговым наименованиям. На фоне лечения острого миелоидного лейкоза Сорафенибом у 1 (1,9 %) пациента развилась сердечная недостаточность и цитопения. Использование галотана у 1 (1,9 %) ребенка во время проведения наркоза привело к прекращению сердечной деятельности с дальнейшим ее восстановлением. С учетом высокого профиля токсичности было принято решение прекратить использование данного препарата в стационаре. При ингаляционном использовании антибактериального препарата тобрамицина в 1,9 % случаев зарегистрирована дисфония.

Чаще всего (56,9 %) причиной появления НР являлись антибактериальные препараты для системного действия. Полученные данные совпадают с результатами ранее проведенного исследования, оценивающего частоту НР в Астраханском регионе, где также наиболее частой причиной их развития была группа «J: Противомикробные препараты системного действия» (44 % извещений за период наблюдения) [1]. В представленном исследовании из всех НР на антибактериальные препараты в 35,3 % случаев реакции возникали после приема  $\beta$ -лактамов антибиотиков, среди которых лидировал цефотаксим (21,6 %). Аминогликозиды (амикацин, тобрамицин) стали причиной НР в 7,9 % случаев. НР с приемом макролидов зарегистрированы у 3 (5,9 %) детей. Вызвали НР ванкомицин (3,9 %), метронидазол (2 %) и фуразидин (2 %).

Чаще всего регистрировали аллергические реакции в виде кожных проявлений. Рентгеноконтрастные препараты привели к возникновению НР в 19,6 % случаев, из них чаще НР были связаны с приемом натрия амидотризоата (70 %), реже – йопромида (30 %). В 5,9 % случаев НР развились после проведения инфузионной терапии (декстран 40, натрия хлорида раствор сложный (раствор Рингера)). На анальгетики и антипиретики (парацетамол) НР зарегистрирована только у 1 (1,9 %) ребенка. Структура НР представлена на рисунках 1 и 2.

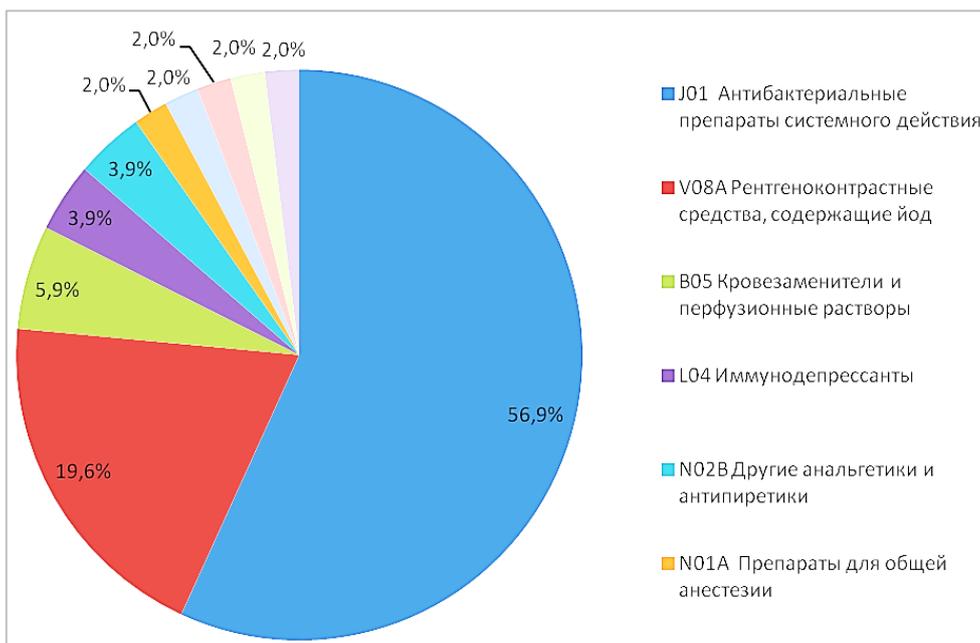


Рис. 1. Структура ЛП, при применении которых зарегистрированы НР  
 Fig. 1. Structure of drugs with reported adverse reactions

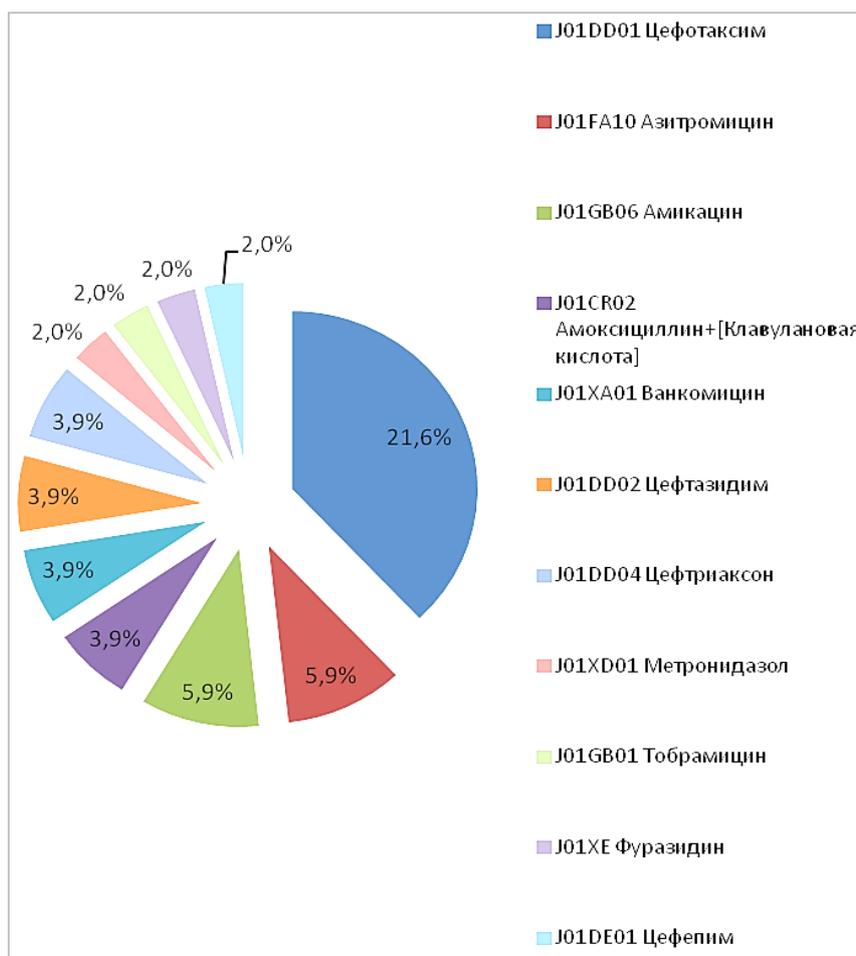


Рис. 2. Структура антибактериальных препаратов, при применении которых зарегистрированы НР  
 Fig. 2. Structure of antibacterial drugs with reported adverse reactions

В 15,6 % случаев НР были отнесены к серьезным. Исход всех НР был благоприятным. В 92 % наблюдений отмечалось выздоровление без последствий, в 4 % случаев состояние без изменений и столько же – улучшение состояния. В большинстве случаев причинно-следственная связь между ЛП и НР в соответствии с алгоритмом Наранжо определялась как вероятная (56,7 %) и возможная (43,3 %). На все реакции заполнены извещения о НР лекарственного средства и занесены в автоматизированную информационную систему фармаконадзора на сайте Росздравнадзора.

**Заключение.** Оценка нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов является важной составляющей безопасности фармакотерапии. Особенно это актуально в педиатрической практике, когда знание потенциальных рисков от применения конкретных лекарственных средств позволяет минимизировать развитие осложнений у детей и своевременно корректировать лечение. В нашем исследовании было продемонстрировано, что наиболее часто нежелательные реакции встречаются при применении антибактериальных препаратов системного действия, особенно цефалоспоринов, и рентгеноконтрастных средств, содержащих йод. Кроме того, на выявленных нежелательных реакциях была произведена замена дженериков на оригинальные препараты и прекращено использование препарата в стационаре из-за его токсичности. Таким образом, анализ частоты и структуры нежелательных реакций на лекарственные препараты в конкретном лечебном учреждении вносит свой вклад в решение проблемы безопасности их применения во всей системе фармаконадзора.

**Раскрытие информации.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Disclosure of information.** The authors declare the absence of obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Вклад авторов.** Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMUE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

**Authors contribution.** The authors declare compliance of their authorship with the international ICMUE criterion. All authors equally participated in the preparation of the publication: the development of the concept of the article, obtaining and analyzing factual data, writing and editing the text of the article, checking and approving the text of the article.

**Источник финансирования.** Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследований и публикации статьи.

**Funding source.** The authors declare the lack of external funding for research and publication of the article.

#### Список источников

1. Умерова А. Р., Дорфман И. П., Островерхов О. П., Бузина О. Р., Скулкова Р. С. Изучение частоты и контроль неблагоприятных побочных реакций на лекарственные препараты в Астраханской области // Астраханский медицинский журнал. 2016. Т. 11, № 3. С. 94–107.
2. Методические рекомендации. Определение степени достоверности причинно-следственной связи ННР – лекарственное средство. 02.10.2008. Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения и социального развития. URL: <https://docs.cntd.ru/document/499043554>.
3. Глаголев С. В. Нормативные требования к фармаконадзору и контроль безопасности лекарственной терапии в медицинских организациях. Публичные обсуждения правоприменительной практики Росздравнадзора, 2018. URL: <https://roszdravnadzor.gov.ru/reform/prevention>.
4. Кузьмина А. В., Поливанов В. А., Асецкая И. Л., Зырянов С. К. Вопросы безопасности при использовании антибактериальных препаратов в клинической практике // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2015. Т. 17, № 2. С. 146–156.
5. Глаголев С. В., Горелов К. В., Чижова Д. А. Развитие системы фармаконадзора в Российской Федерации // Вестник Росздравнадзора. 2019. № 2. С. 72–78.
6. Титова А. Р., Асецкая И. Л., Поливанов В. А., Зырянов С. К., Глаголев С. В. Исследование безопасности применения лекарственных препаратов у детей в Российской Федерации: анализ национальной базы данных спонтанных сообщений // Вестник Росздравнадзора. 2016. № 3. Р. 62–73.
7. Кутехова Г. В., Лепяхин В. К., Романов Б. К. Выявление назначения лекарственных средств с нарушениями предписаний инструкции (off-label) в педиатрической практике // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. 2012. № 3. С. 23–27.
8. Снегирева И. И., Затолочина К. Э., Озерецковский Н. А., Романов Б. К., Миронов А. Н. Фармаконадзор вакцин в России: нормативно-правовое регулирование, особенности развития на современном этапе // Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. 2014. № 4. С. 27–31.

9. Козлова Т. Ю., Хантимирова Л. М., Рукавишников А. В., Шевцов В. А. Анализ эффективности и безопасности вакцин для профилактики клещевого энцефалита // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2018. Т. 18, № 1. С. 33–41.

10. Горяев А. А., Саяпина Л. В., Обухов Ю. И., Бондарев В. П. Эффективность и безопасность вакцин для профилактики холеры // БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение. 2018. Т. 18, № 1. С. 42–49.

11. Сокова Е. А., Архипов В. В., Чилова Р. А., Демидова О. А., Проклова Г. Ф., Пикуза Т. В. Эффективность и безопасность противоэпилептических лекарственных средств у беременных: фармакогенетические аспекты // Вестник Научного центра экспертизы средств медицинского применения. Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств. 2018. Т. 8, № 2. С. 72–76.

## References

1. Umerova A. R., Dorfman I. P., Ostroverkhov O. P., Buzina O. R., Skulkova R. S. Study of the frequency and control of adverse side reactions to drugs in the Astrakhan region. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal = Astrakhan Medical Journal*. 2016; 11 (3): 94–107. (In Russ.).

2. Methodological recommendations. Determining the degree of reliability of the cause-and-effect relationship between ADR and drug. 02.10.2008. Federal Service for Surveillance in Healthcare and Social Development. URL: <https://docs.cntd.ru/document/499043554>. (In Russ.).

3. Glagolev S. V. Regulatory requirements for pharmacovigilance and control of the safety of drug therapy in medical organizations. Public discussions of the law enforcement practice of Roszdravnadzor, 2018. URL: <https://roszdravnadzor.gov.ru/reform/prevention>. (In Russ.).

4. Kuzmina A. V., Polivanov V. A., Asetskeya I. L., Zyryanov S. K. Safety issues with the use of antimicrobials in current clinical practice. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2015; 17 (2): 146–156. (In Russ.).

5. Glagolev S. V., Gorelov K. V., Chizhova D. A. Development of the pharmacovigilance system in the Russian Federation. *Vestnik Roszdravnadzora = Bulletin of Roszdravnadzor*. 2019; 2: 72–78. (In Russ.).

6. Titova A. R., Asetskeya I. L., Polivanov V. A., Zyryanov S. K., Glagolev S. T. A study of safe drug use in children in the Russian Federation: a review of the national spontaneous reporting database. *Vestnik Roszdravnadzora = Bulletin of Roszdravnadzor*. 2016; 3: 62–73. (In Russ.).

7. Kutekhova G. V., Lepakhin V. K., Romanov B. K. Detection of violations in prescribing medicines (off-label prescriptions) in pediatric patients. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2012; 3: 23–27. (In Russ.).

8. Snegireva I. I., Zatolochina K. E., Ozeretskovsky N. A., Romanov B. K., Mironov A. N. Vaccine pharmacovigilance in Russia: legal and regulatory framework, current stage of development. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2014; 4: 27–31. (In Russ.).

9. Kozlova T. Yu., Khantimirova L. M., Rukavishnikov A. V., Shevtsov V. A. Analysis of efficacy and safety of tick-borne encephalitis vaccines. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение = БИОпрепараты. Профилактика, Диагностика, Лечение*. 2018; 18 (1): 33–41. (In Russ.).

10. Goryaev A. A., Sayapina L. V., Obukhov Yu. I., Bondarev V. P. Efficacy and safety of cholera vaccines. *БИОпрепараты. Профилактика, диагностика, лечение = БИОпрепараты. Профилактика, Диагностика, Лечение*. 2018; 18 (1): 42–49. (In Russ.).

11. Sokova E. A., Arkhipov V. V., Chilova R. A., Demidova O. A., Proklova G. F., Pikuza T. V. Efficacy and safety of antiepileptic drugs during pregnancy: pharmacogenetic aspects. *Vedomosti Nauchnogo tsentra ekspertizy sredstv meditsinskogo primeneniya. Regulyatornye issledovaniya i ekspertiza lekarstvennykh sredstv = Bulletin of the Scientific Centre for Expert Evaluation of Medicinal Products. Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2018; 8 (2): 72–76. (In Russ.).

## Информация об авторах

**И. П. Дорфман**, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры клинической фармакологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: [inna1977@inbox.ru](mailto:inna1977@inbox.ru).

**И. В. Вязовая**, кандидат медицинских наук, доцент, доцент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: [vyuzoavajainna@mail.ru](mailto:vyuzoavajainna@mail.ru).

**В. П. Гришанова**, кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по медицинской части, Областная детская клиническая больница им. Н. Н. Силищевой; ассистент кафедры госпитальной педиатрии и неонатологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: [grishanova@odkb30.ru](mailto:grishanova@odkb30.ru).

**А. Р. Умерова**, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой клинической фармакологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: [arumerova@gmail.com](mailto:arumerova@gmail.com).

**Л. П. Макухина**, заведующая отделением педиатрии, Областная детская клиническая больница им. Н. Н. Силищевой, Астрахань, Россия, e-mail: makuhina.liya@mail.ru.

**Е. И. Каширская**, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой госпитальной педиатрии и неонатологии, Астраханский государственный медицинский университет, Астрахань, Россия, e-mail: kmn2001@mail.ru.

**Ж. С. Абрамян**, заместитель главного врача по клинико-экспертной работе, Областная детская клиническая больница им. Н. Н. Силищевой, Астрахань, Россия, e-mail: doktor.64@mail.ru.

#### **Information about the authors**

**I. P. Dorfman**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: inna1977@inbox.ru.

**I. V. Vyazovaya**, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Associate Professor of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: vyzoavajainna@mail.ru.

**V. P. Grishanova**, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician, Regional Children's Clinical Hospital named after N. N. Silishcheva; Assistant, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: grishanova@odkb30.ru.

**A. R. Umerova**, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department, Astrakhan State Medical University, Astrakhan, Russia, e-mail: arumerova@gmail.com.

**L. P. Makukhina**, Head of the Department, Regional Children's Clinical Hospital named after N. N. Silishcheva, Astrakhan, Russia, e-mail: makuhina.liya@mail.ru.

**E. I. Kashirskaya**, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department, Astrakhan State Medical University Astrakhan, Russia, e-mail: kmn2001@mail.ru.

**Z. S. Abramyan**, Deputy Chief Physician, Regional Children's Clinical Hospital named after N. N. Silishcheva, Astrakhan, Russia, e-mail: doktor.64@mail.ru.

---

Статья поступила в редакцию 10.01.2024; одобрена после рецензирования 25.01.2024; принята к публикации 26.01.2024.

The article was submitted 10.01.2024; approved after reviewing 25.01.2024; accepted for publication 26.01.2024.