

АНТИМИКРОБНЫЙ ЭФФЕКТ НЕКОТОРЫХ СОЕДИНЕНИЙ ПЛАТИНЫ И ОДНОГО ИЗ ПРОИЗВОДНЫХ ПИРИДИНИЯ В ОТНОШЕНИИ *ESCHERICHIA COLI*

© 2019 г. Н. М. Шлепотина^{1*}, О. Л. Колесников¹, Ю. С. Шишкова¹,
И. В. Галагудин¹, Е. В. Калита², А. Р. Ткачёва², Д. Г. Ким²

*E-mail: grant0408@yandex.ru

¹ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Челябинск, Россия;

²ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет (национальный исследовательский университет)», Челябинск, Россия

Поступила: 22.05.2019. Принята: 25.06.2019

В настоящее время формирующаяся у микроорганизмов устойчивость к антибактериальным веществам открывает новые области поиска альтернативных соединений с подобными свойствами. В последние годы активно изучаются антимикробные свойства соединений платины и производных пиридиния. Целью настоящего исследования было изучить антибактериальный эффект водных растворов бромида 1-аллил-2-аминопиридиния и двух гексахлороплатинатных комплексов в отношении *Escherichia coli* в трех опытах. В результате проведенных исследований выявлен достоверный антибактериальный эффект одного из соединений платины по отношению к *Escherichia coli*.

Ключевые слова: антимикробные агенты, кишечная палочка, соединения платины, производные пиридиния

DOI: 10.31857/S102872210007279-1

Адрес: Челябинск, ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Шлепотина Нина Михайловна. Тел.: +7 (351) 262-78-23.

E-mail: grant0408@yandex.ru

Авторы:

Шлепотина Н. М., преподаватель кафедры биологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия;

Колесников О. Л., д.м.н., профессор, заведующий кафедрой биологии ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия;

Шишкова Ю. С., д.м.н., доцент, профессор кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия;

Галагудин И. В., ассистент кафедры микробиологии, вирусологии, иммунологии и клинической лабораторной диагностики ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия;

Калита Е. В., инженер, лаборант-исследователь кафедры теоретической и прикладной химии ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет» (национальный исследовательский университет), Челябинск, Россия;

Ткачёва А. Р., аспирант кафедры теоретической и прикладной химии ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет» (национальный исследовательский университет), Челябинск, Россия;

Ким Д. Г., д.х.н., профессор, профессор кафедры теоретической и прикладной химии ФГАОУ ВО «Южно-Уральский государственный университет» (национальный исследовательский университет), Челябинск, Россия.

ВВЕДЕНИЕ

Наряду с механизмами естественной иммунной защиты, в борьбе с инфекционными агентами значимую роль играет использование антимикробных соединений, обладающих бактериостатическим либо бактерицидным действием [1, 2, 3]. В настоящее время продолжают изучаться различные аспекты устойчивости к антисептикам, дезинфицирующим средствам и антибиотикам, механизмы которой базируются, в первую очередь, на уменьшении проницаемости клеточной стенки, а также на способности к активному выведению вещества из микробной клетки. Генетические детерминанты, обуслов-

ливающие реализацию данных способов уклонения, продолжают исследоваться [4]. Снижение чувствительности к антисептикам может быть связано с формированием биопленок, что оказалось справедливым, например, для хлоргексидина в отношении возбудителей нозокомиальных инфекций и цетилпиридиния хлорида в отношении возбудителей инфекций верхних дыхательных путей. На этих же антисептиках коллективом авторов была показана возможность образования резистентных клонов в условиях давления субингибирующих концентраций антимикробных веществ, особенно характерная для изолятов синегнойной палочки, золотистого стафилококка и клебсиеллы пневмонии [5]. Применение антимикробных препаратов должно базироваться на данных микробиологического мониторинга с определением особенностей микробного пейзажа, отличающегося у пациентов различного профиля [6]. Так, например, у пациентов с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы лидирующим возбудителем является золотистый стафилококк [7, 8], инфекционным осложнением у пациентов с опухолями системы крови присуще наличие пестротой микробиологической картины, с возможным участием как грамположительных, так и грамотрицательных возбудителей [9, 10]. Таким образом, наличие специфичной для разных типов инфекционной патологии флоры диктует необходимость поиска новых антимикробных препаратов с широким спектром действия и возможностью их универсального применения.

Комплексные соединения платины проявляют как противоопухолевые, так и антимикробные свойства. Механизмы подобных эффектов до сих пор изучаются. Одним из таких механизмов, например, у цисплатина является связывание с пуриновыми основаниями, которое приводит как к образованию сшивок между двумя цепями ДНК, так и к фиксации одной цепи [11]. Известны данные об антимикробном действии новых биядерных комплексов платины (II) с тетразолом и 5-метилтетразолом, сопоставимом с цисплатиной, для грамотрицательных бактерий, и выше, чем у цисплатины, для грамположительных бактерий [12]. В данном исследовании авторы использовали концентрации вещества 0,02; 0,01; 0,005 и 0,0025 моль/л. По данным зарубежных авторов, комплексы платины (IV) с S-алкильными производными тиосалициловой кислоты состава $[PtCl_2(S-R-thiosal)_2]$ проявили в эксперименте антибактериальные

и антибиопленочные свойства. Минимальные ингибирующие концентрации варьировали от уровня менее 7,81 мкг/мл до 250 мкг/мл – наибольшее значение оказалось справедливым и для *Escherichia coli* ATCC25922 [13]. У хлорида N-нафтилендиаминплатины (II) была зафиксирована способность ингибировать рост бактерий синегнойной палочки в концентрации 15 мг/мл [14].

Антимикробной активностью обладают и производные пиридиния. Так, например, в опыте Abdel-Aziz et al. (2005) для ряда 2-аминопиридинов были определены минимальные ингибирующие концентрации: против *S. aureus* – 11,7 мкг/мл, против *E. coli* – 4,1; 3,2 мкг/мл [15, 17]. 2-(6-Нитробензо[d]тиазол-2-иламино)никотиновая кислота и ее гидразид показали минимальную ингибирующую концентрацию, равную 100 мкг/мл, в отношении кишечной палочки, а также выраженный антимикробный эффект для *S. aureus*, *Streptococcus pyogenes* и *P. aeruginosa* [16, 17].

Целью данного исследования было установление антимикробного эффекта для водных растворов бромида 1-аллил-2-аминопиридиния и двух гексахлороплатинатных комплексов с использованием в качестве тест-культуры *E. coli* штамма M-17.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Бромид 1-аллил-2-аминопиридиния (вещество 1) получен взаимодействием 2-аминопиридина с аллилбромидом в ацетоне в отсутствие основания при комнатной температуре с выходом 85% [18, 19] и представляет собой бесцветный кристаллический продукт, растворимый в воде, с известной структурой (Рис. 1, 2). Полные таблицы координат атомов, длин связей и валентных углов депонированы в Кембриджском банке структурных данных под номером CCDC1053362. Работа выполнена при финансовой поддержке Правительства Российской Федерации (постановление № 211 от 16.03.2013), соглашение № 02.А03.21.0011) и в рамках государственного задания Министерства образования и науки России (№ 4.9665.2017/8.9).

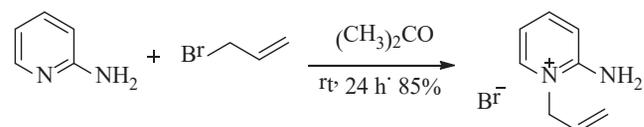


Рисунок 1. Структура бромида 1-аллил-2-аминопиридиния подтверждена методом рентгеноструктурного анализа

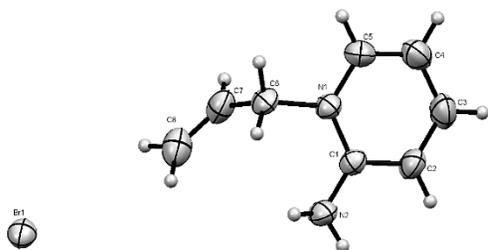


Рисунок 2. Молекулярная структура бромиды 1-аллил-2-аминопиридина в представлении атомов эллипсоидов тепловых колебаний с 50% вероятности по данным рентгеноструктурного анализа.

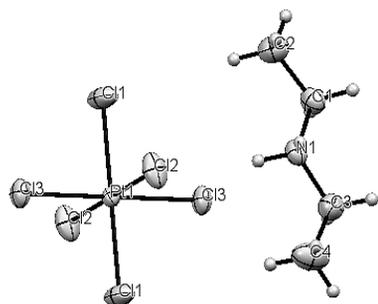


Рисунок 3. Молекулярная структура гексахлороплатината диэтиламмония в представлении атомов эллипсоидов тепловых колебаний с 50% вероятности по данным рентгеноструктурного анализа.

Гексахлороплатинатные комплексы получены взаимодействием гексахлороплатиноводородной кислоты с хлоридами диэтиламмония и трис(оксиметил)метиламмония в ацетонитриле. Вещество 2 $[(C_2H_5)_2NH_2]_2[PtCl_6]$ и вещество 3 $[NH_3C(CH_2OH)_3]_2[PtCl_6]$ представляют собой оранжевые кристаллы, выход которых составил 66% и 74% соответственно. Полученные комплексы состоят из тетраэдрических катионов органиаммония и гексахлороплатинатных октаэдрических анионов: $2[R_2NH_2]Cl + H_2[PtCl_6] \rightarrow [R_2NH_2]_2[PtCl_6] + 2HCl$, где $R = C_2H_5, C(CH_2OH)_3$.

Методом рентгеноструктурного анализа установлено строение гексахлороплатината диэтиламмония (Рис. 3).

Работа выполнена при финансовой поддержке Правительства Российской Федерации (постановление № 211 от 16.03.2013, соглашение № 02.A03.21.0011) и в рамках государственного задания Министерства образования и науки России (№ 4.6151.2017/8.9).

Для выявления антибактериального эффекта использовали растворы веществ 1, 2, 3 в следующих рабочих концентрациях: $C_8H_{11}BrN_2 - 0,0625$ г/мл; $[(C_2H_5)_2NH_2]_2[PtCl_6] - 0,0045$ моль/л; $[NH_3C(CH_2OH)_3]_2[PtCl_6] - 0,003$ моль/л. В качестве тест-культуры была выбрана суточная взвесь *E. coli* штамм М-17 из препарата «Колибактерин» в концентрации 10^8 КОЕ/мл. Для определения антимикробной активности тестируемых веществ в каждую пробирку с 0,9 мл раствора вещества вносили 0,1 мл взвеси бактерий, после чего пробирки инкубировали в течение 30 минут при 37 °С. Затем содержимое пробирок калиброванной бактериальной петлей (0,001 мл) высевали на пластинчатую среду Эндо. Чашки инкубировали при 37 °С в течение 24 часов, а после проводили качественный учет по наличию или отсутствию бактериального роста. На контрольную чашку производили посев 0,001 мл из пробирки, содержащей 0,1 мл взвеси *E. coli* в 0,9 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Опыт был проведен трехкратно с последующим статистическим учетом данных при помощи точного критерия Фишера (двустороннего) с использованием калькулятора для расчета статистических критериев (Интернет-ресурс): <https://medstatistic.ru/calculators.html>.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В ходе проведения серии экспериментов были получены следующие результаты: во всех контрольных чашках наблюдался рост колоний ($n=5$), в опытах с веществом 1 бактериальный рост имел место в 2 чашках из 3, в исследованиях

Таблица 1. Оценка достоверности полученных результатов

	Число единиц наблюдения (n)	Наличие роста (n)	Отсутствие роста (n)	p
Контроль	5	5	0	-
$C_8H_{11}BrN_2$	3	2	1	0,37500
$[(C_2H_5)_2NH_2]_2[PtCl_6]$	3	0	3	0,01786
$[NH_3C(CH_2OH)_3]_2[PtCl_6]$	3	1	2	0,10714

с веществом 2 рост отсутствовал во всех 3 чашках, при тестировании вещества 3 рост был отмечен в 1 чашке из 3. Оценка значимости различий исходов была выполнена с помощью двустороннего точного критерия Фишера (Таблица 1).

Таким образом, наличие антимикробного эффекта в отношении штамма М-17 *E. coli* было достоверно установлено для тестируемого вещества 2 ($[(C_2H_5)_2NH_2]_2[PtCl_6]$), в то время как для остальных веществ разница в бактериальном росте оказалась недостоверной.

ОБСУЖДЕНИЕ

С учетом имеющихся литературных данных, в исследовании были использованы концентрации водных растворов комплексов платины и производного пиридиния, приближенные к минимальным ингибирующим концентрациям подобных веществ, выявленным в исследованиях других авторов, обозначенных выше [10, 15, 16]. Обнаружение достоверного антимикробного эффекта в отношении штамма М-17 *E. coli* для вещества $[(C_2H_5)_2NH_2]_2[PtCl_6]$ и недостоверных результатов с веществами $C_8H_{11}BrN_2$ и $[NH_3C(CH_2OH)_3]_2[PtCl_6]$ требует расширения исследования с применением штаммов клинически значимых микроорганизмов, а также увеличением количества рассматриваемых разведений препаратов с целью установления минимальной ингибирующей концентрации каждого и повышения достоверности результатов.

ВЫВОДЫ

Для вещества $[(C_2H_5)_2NH_2]_2[PtCl_6]$ в концентрации 0,0045 моль/л было установлено наличие антибактериального эффекта в опытах с штаммом М-17 *Escherichia coli*.

БЛАГОДАРНОСТИ

Выражаем благодарность профессору В. В. Шарутину и профессору О. К. Шарутиной за проведенные рентгеноструктурные исследования и консультации.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Долгушин И. И., Андреева Ю. С., Мезенцева Е. А., Савочкина А. Ю., Плеханова Е. В., Свиридов М. А., Пешикова М. В. Нейтрофилы регулируют формирование микробиоценоза слизистых оболочек. Медицинская иммунология. 2006, (2–3), 8, 135–136. [Dolgushin I. I., Andreeva Yu. S., Mezentseva Ye. A., Savochkina A. Yu., Plekhanova Ye. V., Sviridov M. A., Peshikova M. V. Neutrophils regulate the formation of
2. Меджитов Р., Джаневей Ч. Врожденный иммунитет. Казанский медицинский журнал. 2004, (3), 161–167. [Medzhitov R., Dzhanavey Ch. Congenital immunity. Kazan Medical Journal. 2004, (3), 161–167.]
3. Шабанов П. Д. Антисептики нового поколения. Фармакология катапола и родственных соединений. Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. 2002, (2), 64–72. [Shabanov P. D. Antiseptics new generation. Pharmacology of catapol and related compounds. Reviews of clinical pharmacology and drug therapy. 2002, (2), 64–72.]
4. Гренкова Т. А., Селькова Е. П., Гусарова М. П., Ершова О. Н., Александрова И. А., Сазыкина С. Ю., Курдюмова Н. В. Контроль за устойчивостью микроорганизмов к антибиотикам, антисептикам и дезинфицирующим средствам. Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2014, 1 (74), 29–33. [Grenkova T. A., Selkova E. P., Gusarova M. P., Ershova O. N., Alexandrova I. A., Sazykina S. Yu., Kurdyumova N. V. Control of the resistance of microorganisms to antibiotics, antiseptics and disinfectants. Epidemiology and vaccine prevention. 2014, 1 (74), 29–33.]
5. Дятлов И. А., Детушева Е. В., Мицевич И. П., Детушев К. В., Подкопаев Я. В., Фурсова Н. К. Чувствительность и формирование устойчивости к антисептикам и дезинфектантам у возбудителей внутрибольничных инфекций. Бактериология. 2017, (2), 2, 48–58. [Dyatlov I. A., Detusheva E. V., Mitsевич I. P., Detushev K. V., Podkopaev Ya. V., Fursova N. K. Sensitivity and resistance to antiseptics and disinfectants in pathogens of nosocomial infections. Bacteriology. 2017, (2), 2, 48–58.]
6. Божкова С. А., Афиногенов Г. Е., Разоренов В. Л., Петрова Т. М. Мониторинг микробного пейзажа в отделении гнойной хирургии – основа для разработки рациональной антибактериальной терапии. Клинико-лабораторный консилиум. 2009, (3 (28)), 50–56. [Bojkova S. A., Afinogenov G. E., Razoryonov V. L., Petrova T. M. Microbial picture monitoring in department of purulent surgery as a base of rational antibacterial therapy. Clinical laboratory consilium. 2009, (3 (28)), 50–56.]
7. Федосеев А. В., Сифоров Р. В., Инютин А. С., Чекушин А. А., Кроливец Д. В. Особенности микробного пейзажа раневой поверхности у больных с синдромом диабетической стопы. Антибиотики и химиотерапия. 2016, (5–6), 21–24. [Fedoseev A. V., Siforov R. V., Inyutin A. S., Chekushin A. A., Krolivets D. V. Features of the microbial landscape of the wound surface in patients with diabetic foot syndrome. Antibiotics and chemotherapy. 2016, (5–6), 21–24.]
8. Шлепотина Н. М., Колесников О. Л., Плоткин Л. Л. Микробный пейзаж у пациентов с гнойно-некротическими формами синдрома диабетической стопы. Российский иммунологический журнал. 2015, 9(18), (2–1). 710–712. [Shlepotina N. M., Kolesnikov O. L., Plotkin L. L. Microbial landscape in patients with purulent-necrotic forms of diabetic foot syndrome. Russian immunological journal. 2015, 9 (18), (2–1). 710–712.]

9. Рябухина Ю. Е., Демина Е. А., Ларионова В. Б. Проблема инфекционных осложнений у больных лимфомой Ходжкина с неблагоприятным прогнозом. Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. 2008, (2), 50–62. [Ryabukhina Yu. E., Demina E. A., Lariionova V. B. The problem of infectious complications in patients with Hodgkin's lymphoma with a poor prognosis. Bulletin ROCS them. N. N. Blokhin RAMS. 2008, (2), 50–62.]
10. Peshikova M. V., Dolgushin I. I., Rusanova N. N. Etiology and structure of infectious complications of cytostatic therapy in children with acute lymphoblastic leukemia and non-B-cell non-Hodgkin lymphomas // Ж. микробиол., эпидемиол. и иммунобиол. 2002. (1). 70–71.
11. Вартанян А. А., Огородникова М. В. Молекулярные механизмы действия препаратов платины. Российский биотерапевтический журнал. 2004, (1), 14–19. [Vartanyan A. A., Ogorodnikova M. V. Molecular mechanisms of action of platinum drugs. Russian Biotherapeutic Journal. 2004, (1), 14–19.]
12. Скланкина А. А., Караваева А. В., Яковлев К. И. Изучение антимикробной активности бинадерных комплексов платины (II) с тетразолами. Инновации в здоровье нации: сборник материалов III Всероссийской научно-практической конференции с международным участием. Санкт-Петербург, 2015, 413–416. [Sklyankina A. A., Karavaeva A. V., Yakovlev K. I. Study of the antimicrobial activity of binuclear platinum complexes (II) with tetrazolines. Innovations in the health of the nation: a collection of materials of the III All-Russian Scientific and Practical Conference with international participation. St. Petersburg, 2015, 413–416.]
13. Mijajlovic M. Z., Vasic S. M., Radojevic I. D., Maksimovic J. Antibacterial and antibiofilm screening of new platinum (IV) complexes with some s-alkyl derivatives of thiosalicylic acid. Kragujevac J. Sci. Materials of conference: 2nd International Electronic Conference on Medicinal Chemistry. Kragujevac, 2016, 39, (2017), 137–143.
14. Chehregani A. H., Sabounchi S. J., Jodaian V. Antibacterial effect of N-naphtylen diamine platinum (II) chlorohydrate as novel compound. Pak. J. Biol. Sci. 2007, (4), 10, 641–644.
15. Abdel-Aziz A. A. M., El-Subbagh H. I., Kunieda T. Lewis acid-promoted transformation of 2-alkoxy-pyridines into 2-aminopyridines and their antibacterial activity. Part 2: Remarkably facile C-N bond formation. Bioorg. Med. Chem. 2005, (13), 4929–4935.
16. Patel N. B., Shaikh F. M. Synthesis of new pyridine based 4-thiazolidinones incorporated benzothiazoles and evaluation of their antimicrobial activity. J. Sci. Islam. Rep. Iran. 2010, 21 (2), 121–129.
17. Marinescu M. 2-Aminopyridine – a classic and trendy pharmacophore. Int. J. Pharm. Bio. Sci. 2017, 8, (2), 338–355.
18. Ким Д. Г., Бердникова Е. В., Слепухин П. А. Алкилирование 2-аминопиридина аллилбромидом и металлилхлоридом. Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Химия 2014, (4), 6, 5–13. [Kim D. G., Berdnikova E. V., Slepukhin P. A. Alkylation of 2-aminopyridine with allylbromide and metallylchloride. Bulletin of the South Ural State University. Series: Chemistry 2014, (4), 6, 5–13.]
19. Ким Д. Г., Успенская С. Е. Взаимодействие гидрогалогенидов 1-аллил-2-имино-1,2-дигидропиридина с галогенами. Известия вузов. Химия и химическая технология. 1993, 9, 121–123. [Kim D. G., Uspenskaya S. E. Interaction of 1-allyl-2-imino-1,2-dihydropyridine hydrohalides with halogens. News of universities. Chemistry and chemical technology. 1993, 9, 121–123.]

ANTIMICROBIAL EFFECT OF SOME COMPOUNDS OF PLATINUM AND ONE OF PYRIDINIUM DERIVATIVES IN RELATION TO *ESCHERICHIA COLI*

© 2019 N. M. Shlepotina^{1*}, O. L. Kolesnikov¹, Yu. S. Shishkova¹,
I. V. Galagudin¹, E. V. Kalita², A. R. Tkachyova², D. G. Kim²

*E-mail: grant0408@yandex.ru

¹Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «South-Urals State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia;

²South-Ural State University (National Research University), Chelyabinsk, Russia

Received: 22.05.2019. Accepted: 25.06.2019

At present, the resistance to antibacterial substances being formed in microorganisms opens up new areas of search for alternative compounds with similar properties. In scientific research in recent years, the antimicrobial properties of platinum compounds and pyridinium derivatives have been actively studied. The purpose of this study was to study effect against *Escherichia coli* of aqueous solutions of 1-allyl-2-aminopyridinium bromide and two hexachloroplatinate complexes in three experiments. As a result of the carried out research, a reliable antibacterial effect of one of the platinum compounds was revealed in relation to *Escherichia coli*.

Key words: antimicrobial agents, *Escherichia coli*, platinum compounds, pyridinium derivatives

Authors:

Shlepotina N. M., ✉ Lecturer of the Department of Biology of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «South-Urals State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia;

Chelyabinsk, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «South-Urals State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Department of Biology. Phone: +79507477232, **E-mail:** grant0408@yandex.ru;

Kolesnikov O. L., Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Biology of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «South-Urals State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia;

Shishkova Y. S., Doctor of Medical Sciences, Docent, Professor of the Department of Microbiology, Virology, Immunology and Clinical Laboratory Diagnostics of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «South-Urals State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia;

Galagudin I. V., Senior Laboratory Assistant of the Department of Microbiology, Virology, Immunology and Clinical Laboratory Diagnostics of Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «South-Urals State Medical University» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Chelyabinsk, Russia;

Kalita E. V., Engineer, Research Assistant of the Department of Theoretical and Applied Chemistry of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «South Ural State University» (National Research University), Chelyabinsk, Russia;

Tkachyova A. R., Graduate Student of the Department of Theoretical and Applied Chemistry of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «South Ural State University» (National Research University), Chelyabinsk, Russia;

Kim D. G., Doctor of Chemical Sciences, Professor, Professor of the Department of Theoretical and Applied Chemistry of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «South Ural State University» (National Research University), Chelyabinsk, Russia.