

## ЭФФЕКТЫ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ПИПЕРИДИНА С ЗАМЕЩЕНИЯМИ В 1 И 4 ПОЛОЖЕНИЯХ ПРИ НАЛОКСОН-ЧУВСТВИТЕЛЬНОЙ АНАЛЬГЕЗИИ

А. А. Василюк<sup>1</sup>, В. И. Козловский<sup>1</sup>, Г. С. Ахметова<sup>2</sup>, В. К. Ю<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

<sup>2</sup>Институт химических наук им. А. Б. Бектурова, Алматы, Казахстан



*Введение.* Несмотря на широкий арсенал обезболивающих средств, купирование болевого синдрома – актуальная междисциплинарная проблема, которая требует поиска новых путей решения.

*Цель исследования.* Установить роль опиоидных рецепторов в механизме анальгетического действия производных пиперидина АГВ-22 и АГВ-23.

*Материал и методы.* Исследования проведены на 96 белых мышах обоего пола массой 30-40 г. Анальгетический эффект соединений оценивали с помощью моделей термического и химического раздражения с предварительным введением антагониста опиоидных рецепторов налоксона.

*Результаты.* Болевые реакции мышей на моделях термического и химического раздражения в группах АГВ-22/АГВ-23+налоксон и АГВ-22/АГВ-23 оказались сопоставимыми.

*Выводы.* Механизм анальгетического действия производных пиперидина АГВ-22 и АГВ-23 не связан с активацией опиоидных рецепторов.

**Ключевые слова:** производные пиперидина, опиоиды, налоксон, химическое и термическое раздражение.

*Для цитирования:* Эффекты новых производных пиперидина с замещениями в 1-ом и 4-ом положениях при налоксон-чувствительной анальгезии / А. А. Василюк, В. И. Козловский, Г. С. Ахметова, В. К. Ю // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. 2021. Т. 19, № 5. С. 501-505. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-5-501-505>

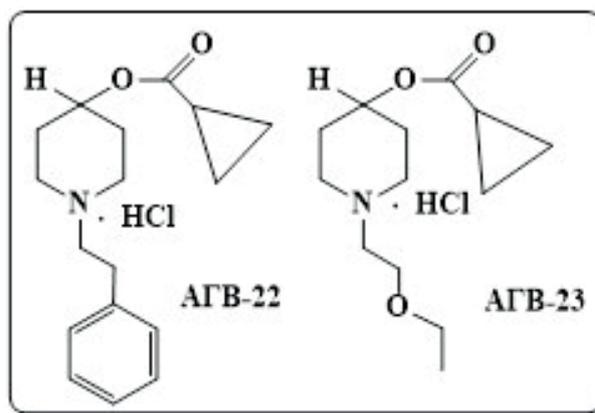
### Введение

Мировая фармацевтическая индустрия (производящая в настоящее время, по данным TRI, сетевой базы данных по фармацевтике и медицинской химии Thomson Reuters Integrity, около 100 разных веществ и их комбинаций в качестве анальгетиков) последовательно развивает направления, основанные на нескольких десятках механизмов биологического действия анальгетиков. Наиболее частые мишени современных анальгетиков – опиоидные ( $\mu$ ,  $\delta$ 1,  $\kappa$ ), ванилоидные, каннабиноидные (CB2) рецепторы и циклооксигеназа 2-го типа [1]. Однако, несмотря на разнообразие обезболивающих средств, проблема купирования болевого синдрома не теряет своей актуальности и требует разработки новых подходов к ее решению, в частности, не прекращается поиск новых соединений, обладающих анальгетической активностью.

При болях высокой интенсивности, в том числе послеоперационных и онкологических, широко используются опиоидные анальгетики. Действие опиоидов осуществляется через взаимодействие с опиоидными  $\mu$ -,  $\kappa$ -,  $\delta$ - и ноцицептивными (ORL-1) рецепторами [2, 3], через которые реализуют свое обезболивающее действие и используемые в настоящее время опиоидные анальгетики группы пиперидинов [4]. Первым представителем производных пиперидина, внедренным в клиническую практику в качестве опиоидного анальгетика, был меперидин (петидин), синтезированный в 1932 г. В дальнейшем внедрены промедол (1949), фентанил (1968), алфентанил (1986), суфентанил (1984), ремифентанил (1996) [5, 6].

Ранее нами была изучена анальгетическая активность 13 производных пиперидина с заме-

щениями в 1-м и 4-м, полученные сотрудниками Института химических наук им. А. Б. Бектурова (Алматы, Республика Казахстан). Из 13 новых производных пиперидина наиболее выраженный эффект показали соединения АГВ-22 [7] и АГВ-23 [8] (АГВ – Алматы-Гродно-вещество), химические формулы которых представлены на рисунке 1.



**Рисунок 1.** – Химические формулы новых производных пиперидина с замещениями в 1-м и 4-м положениях  
**Figure 1.** – Chemical formulas of new piperidine derivatives with substitutions in the 1st and 4th positions

Данные соединения в некоторых дозах на двух экспериментальных моделях превосходили по анальгетическому эффекту анальгетик диклофенак [9]. Требуется изучения механизма анальгетического действия данных соединений, поскольку знание механизма позволит не только оценить обезболивающий потенциал соедине-

ний, но также поможет предположить побочные эффекты.

**Цель исследования** – установить роль опиоидных рецепторов в механизме анальгетического действия производных пиперидина АГВ-22 и АГВ-23.

### **Материал и методы**

Изучены новые производные пиперидина с замещениями в 1-м и 4-м положениях АГВ-22 и АГВ-23. Исследование проведено на 96 белых мышах обоего пола массой 30-40 г. Данное исследование выполнялось с разрешения комитета по биомедицинской этике и деонтологии учреждения образования «Гродненский государственный медицинский университет». Для оценки вовлечения опиоидной системы в механизм анальгетической активности соединений использовали блокатор опиоидных рецепторов налоксон. Так, если введение налоксона снижает анальгезию, вызванную предварительно введенным тестируемым объектом, то исследуемое соединение демонстрирует тропность к опиоидным рецепторам. Если такого эффекта налоксон не вызывает, агент не является лигандом опиоидной рецепторной системы [8].

В ходе экспериментов неселективный антагонист всех типов опиоидных рецепторов налоксон вводили животным подкожно в дозе 2,5 мг/кг, через 15 минут также подкожно из расчета 0,02 мл/кг вводили исследуемые производные пиперидина АГВ-22 и АГВ-23 в дозах 20 мг/кг и 50 мг/кг, соответственно. Соединения растворяли в дистиллированной воде, животным в контрольной группе вводили эквивалентное количество растворителя.

В качестве анальгетических тестов использованы модели химического (метод «уксусных корчей») и термического (метод «горячая пластинка») раздражения – стандартная процедура для измерения порога острой болевой чувствительности, используется для выявления анальгетически активных соединений, подавляющих соматически поверхностную и острую боль. В ходе экспериментов животные помещались на нагретую до 55°C металлическую площадку, температура которой поддерживалась с помощью ультратермостата. Регистрировался исходный латентный период (латентный период – время с момента помещения животного на горячую поверхность до первого облизывания задних лап или первого подпрыгивания), а также латентный период через 10, 30 и 60 минут после введения исследуемых соединений. При этом остальные поведенческие реакции игнорировались, а для уменьшения вероятности теплового повреждения подушечек лап время эксперимента не превышало 60 секунд.

Метод «уксусных корчей» направлен на исследование острой висцеральной и соматически глубокой боли. Специфическую болевую реакцию – «корчи» (характерные движения животных, включающие сокращения брюшных мышц, чередующиеся с их расслаблением, вытягивание задних конечностей и прогибание спины)

– вызывали внутрибрюшинным введением 1% уксусной кислоты из расчета 0,05 мл/10 г массы животного. Уксусную кислоту вводили через 10 минут после введения АГВ-22 и АГВ-23. Далее регистрировалось латентное время начала «корчей» и количество «корчей», при этом количество «корчей» подсчитывалось в течение 15 минут через 10 минут после введения раствора уксусной кислоты. Анальгетический эффект оценивался по изменению количества «корчей» и латентного времени начала «корчей». Критерием эффективности было снижение болевой реакции, т. е. количества «корчей», не менее чем на 50% [10].

Для удобства оценки активности соединений рассчитывался коэффициент по следующей формуле:

$$A = (C_k - C_0) / C_k * 100\%,$$

где А – коэффициент анальгезии;

С<sub>к</sub> – количество регистрируемых «корчей» в контрольной группе;

С<sub>0</sub> – количество регистрируемых «корчей» в опытной группе.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью компьютерной программы Statistica 10.0. Поскольку распределение в большинстве групп данных отличалось от нормального, результаты выражались как медиана (Me) и интерквартильный размах (25-й процентиль – 75-й процентиль). Сравнение данных с контролем проводилось с помощью непараметрических методов с использованием критерия Манна-Уитни для несвязанных групп. Статистически достоверным различие между оцениваемыми группами считалось при  $p < 0,05$ .

### **Результаты и обсуждение**

Результаты экспериментов по изучению влияния налоксона на анальгетическую активность АГВ-22 и АГВ-23 в тесте «уксусные корчи» представлены в таблице 1. При введении АГВ-22 в дозе 20 мг/кг количество «уксусных корчей» по сравнению с контрольной группой снижалось на 77,3%, а латентное время начала корчей увеличилось в 1,75 раза. Соединение АГВ-23 в дозе 50 мг/кг снижало количество «уксусных корчей» на 75%, увеличивая при этом время начала болевой реакции в 1,9 раза.

На модели химического раздражения на фоне действия налоксона без введения исследуемых производных пиперидина (по сравнению с контролем) увеличивалось количество «уксусных корчей» на 55%, латентное время начала корчей статистически достоверно не изменилось. На фоне блокады опиоидных рецепторов АГВ-22 и АГВ-23 проявляли выраженное анальгетическое действие. Количество болевых реакций, т. е. «корчей», уменьшалось на 88,6% при введении АГВ-22 и на 68,1% – при введении АГВ-23. Латентное время начала «корчей» увеличивалось в 1,5 раза на фоне введения АГВ-22 и в 2,3 раза – АГВ-23. Анальгетические эффекты АГВ-22 и АГВ-23 на модели химического

**Таблица 1.** – Эффекты АГВ-22 и АГВ-23 на модели химического раздражения на фоне блокады опиоидных рецепторов

**Table 1.** – Effects of AGV-22 and AGV-23 on the model of chemical irritation against the background of blockade of opioid receptors

Соединение, доза n=8	Количество «корчей»	Латентное время начала «корчей», сек.	Коэффициент анальгезии, %
Контроль	22,0 (15,0; 32,0)	6,0 (4,0; 10,0)	
Налоксон, 2,5 мг/кг	34,0 (19,0; 39,0)	7,0 (6,0; 10,0)	
АГВ-22, 20 мг/кг	5,0 (4,0; 7,0)*	10,5 (10,0; 13,0)	77,3
АГВ-22, 20 мг/кг+наллоксон	2,5 (2,0; 3,0)*	9,0 (8,0; 10,0)*	88,6
АГВ-23, 50 мг/кг	5,5 (1,5; 8,0)*	11,5 (10,0; 14,5)*	75,0
АГВ-23, 50 мг/кг+наллоксон	7,0 (1,0; 9,0)*	14,0 (8,0; 15,0)*	68,1

Примечание: \* – различия достоверны по отношению к контролю ( $p < 0,05$ )

**Таблица 2.** – Эффекты АГВ-22 и АГВ-23 на модели термического раздражения на фоне блокады опиоидных рецепторов

**Table 2.** – Effects of AGV-22 and AGV-23 on the model of thermal irritation against the background of blockade of opioid receptors

Соединение, доза, n=8	Латентный период, сек			
	исходный	10 мин	30 мин	60 мин
Контроль	12,0 (8,0; 16,0)	12,5 (10,0; 16,0)	12,5 (11,0; 15,0)	15,5 (10,0; 18,0)
Налоксон	15,5 (11,0; 20,0)	12,5 (9,0; 15,0)	15,0 (11,0; 20,0)	15,5 (14,0; 16,0)
АГВ-22, 20 мг/кг	15,5 (13,0; 17,0)	18,0 (16,0; 19,0)	25,0 (19,0; 33,0)*	24,0 (19,0; 45,0)
АГВ-22, 20 мг/кг+наллоксон	15,5 (15,0; 18,0)	51,5 (37,0; 60,0)*	24,5 (22,0; 44,0)*	26,0 (25,0; 27,0)*
АГВ-23, 50 мг/кг	13,0 (11,0; 17,5)	23,0 (19,5; 30,5)*	19,5 (15,5; 31,5)*	20,5 (14,0; 39,5)
АГВ-23, 50 мг/кг+наллоксон	15,0 (14,0; 16,0)	39,5 (34,0; 40,0)*	28,5 (22,0; 35,0)*	26,5 (15,0; 47,0)*

Примечание: \* – различия достоверны по отношению к контролю ( $p < 0,05$ )

раздражения на фоне введения налоксона и без него не различаются статистически достоверно, что говорит об отсутствии влияния исследуемых производных пиперидина на опиоидные рецепторы.

В таблице 2 представлены данные, полученные в результате экспериментов по изучению влияния налоксона на анальгетическую активность АГВ-22 и АГВ-23 в тесте «горячая пластинка». При помещении животных на нагретую до 55°C горячую пластинку наблюдали характерные для беспокойства двигательные реакции. Установлено, что АГВ-22 в дозе 20 мг/кг от 16 до 61% удлиняло латентный период реакции на раздражитель по сравнению с исходным периодом той же группы, при этом максимальный эффект соединения достигался через 30 минут после его введения и сохранялся вплоть до 60 минут. АГВ-23 в дозе 50 мг/кг на 77% (по сравнению с исходными данными) удлиняло латентный период через 10 минут после его введения,

### Литература

1. Сильнодействующие ненаркотические анальгетики как направление развития фармацевтики / А. В. Соснов [и др.] // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2016. – № 1. – С. 196-206.
2. Bradley, C. S. Avoiding opioids and their harmful side effects in the postoperative patient: exogenous opioids, en-

однако через 30 и 60 минут статистически достоверного различия в сравнении с контролем не выявлено.

В группе животных, которым вводился только налоксон, латентное время реакции на раздражитель не отличалось от такового в контрольной группе. Введение животным АГВ-22 на фоне действия налоксона увеличивало латентное время болевой реакции от 1,6 до 3,4 раза. Максимальный эффект соединения оказалось через 10 минут после его введения. Соединение АГВ-23 на фоне блокады опиоидных рецепторов удлиняло латентные

периоды реакции от 1,8 до 2,6 раза, однако статистически достоверное влияние на болевую реакцию оказывало только через 10 и 30 минут после его введения. В целом можно заключить, что анальгетический эффект исследуемых соединений не снижается на-

локсоном и, следовательно, не связан с влиянием на опиоидные рецепторы.

### Выводы

1. Соединения АГВ-22 и АГВ-23 сопоставимы по анальгетической активности на модели химического раздражения, на модели термического раздражения АГВ-23 уступает АГВ-22, что позволяет предположить, что АГВ-22 будет более эффективно при соматически поверхностной и острой боли, а при острой висцеральной и соматически глубокой боли эффективность соединений будет схожей.

2. Согласно данным, полученным на двух экспериментальных моделях, механизм анальгетического действия новых производных пиперидина с замещениями в 1-м и 4-м положениях не связан с активацией опиоидных рецепторов. Следовательно, необходимо продолжить поиск мишени анальгетического действия данных соединений.

ogenous endorphins, wellness, mood, and their relation to postoperative pain / C. S. Bradley, F. D. Parsa // Hawaii J Med Public Health. – 2016. – Vol. 75, iss. 3. – P. 63-67.

3. Зайцева, С. Е. Перспективы поиска агонистов капта-опиоидных рецепторов с анальгетической активностью (обзор) / Н. И. Зайцева, С. Е. Галан, Л. А. Павлова // Химико-фармацевтический журнал. – 2017. – Т. 51,

- № 10. – С. 3-11. – doi: 10.30906/0023-1134-2017-51-10-3-11.
4. Synthesis, pharmacological evaluation and in-silico studies of some piperidine derivatives as potent analgesic agents / S. Ansari [et al.] // *J Dev Drugs*. – 2017. – Vol. 6, iss. 1. – P. 2-9. – doi: 10.4172/2329-6631.1000170.
  5. Анальгетическая активность оригинальных веществ пиперидинового ряда: экспериментальное исследование на модели термического раздражения / В. И. Козловский [и др.] // *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. – 2014. – № 3. – С. 38-41.
  6. Vardanyan, R. S. Fentanyl-related compounds and derivatives: current status and future prospects for pharmaceutical applications / R. S. Vardanyan, V. J. Hruby // *Future Med Chem*. – 2014. – Vol. 6, iss. 4. – P. 385-412. – doi: 10.4155/fmc.13.215.
  7. N-фенэтилпиперидиновые сложные эфиры циклопропанкарбоновой кислоты / Г. С. Ахметова [и др.] // *Химический журнал Казахстана*. – 2016. – № 2. – С. 244-252.
  8. Поиск перспективных ФАВ в ряду новых производных просидола / Г. С. Ахметова [и др.] // *Вестник Казахского национального педагогического университета имени Абая. Серия «Естественно-географические науки»*. – 2015. – № 3. – С. 18-25.
  9. Василюк, А. А. Перспективные направления применения производных пиперидина в качестве структурных компонентов нейротропных лекарственных средств / А. А. Василюк, В. И. Козловский // *Вестник Витебского государственного медицинского университета*. – 2021. – Т. 20, № 2. – С. 8-17. – doi: 10.22263/2312-4156.2021.2.8.
  10. In vivo модели для изучения анальгетической активности / Д. А. Бондаренко [и др.] // *Биомедицина*. – 2011. – № 2. – С. 84-94.
- References**
1. Sosnov AV, Sadovnikov SV, Semchenko FM, Rufanov KA, Tohmahchi VN, Sosnova AA, Tyurin IA. Silnodejstvujushhie nenarkoticheskie analgetiki kak napravlenie razvitija farmacevtiki [Potent non-narcotic analgesics as a direction in development of pharmaceuticals]. *Razrabotka i registracija lekarstvennyh sredstv* [Drug development & registration]. 2016;(1):196-206. (Russian).
  2. Bradley CS, Parsa FD. Avoiding opioids and their harmful side effects in the postoperative patient: exogenous opioids, endogenous endorphins, wellness, mood, and their relation to postoperative pain. *Hawaii J Med Public Health*. 2016;75(3):63-7.
  3. Zaitceva SE, Galan SE, Pavlova LA. Perspektivy poiska agonistov kappo-opioidnyh receptorov s analgeticheskoj aktivnostju (obzor) [Perspectives of search for kappa-opioid receptor agonists with analgesic activity (review)]. *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal* [Pharmaceutical Chemistry Journal]. 2017;51(10):3-11. doi: 10.30906/0023-1134-2017-51-10-3-11. (Russian).
  4. Ansari S, Arifl S, Mushtaq N, Ahmed A, Akhtar S, Munawar R, Naseem H, Meer S, Saify ZS, Arif M, Leghari Q. Synthesis, pharmacological evaluation and in-silico studies of some piperidine derivatives as potent analgesic agents. *J Dev Drugs*. 2017;6(1):2-9. doi: 10.4172/2329-6631.1000170.
  5. Kozlovsky VI, Praliyev KD, Goncharuk VV, Zavodnik LB, Akhmetova GS, Iskakova TK, Yu VK, Mukhlyado AV. Analgeticheskaja aktivnost originalnyh veshhestv piperidinovogo rjada: jeksperimentalnoe issledovanie na modeli termicheskogo razdrazhenija [Analgesic activity of original piperidine-type substances: experimental study using the model of thermal stimulation]. *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Journal of the Grodno State Medical University]. 2014;3:38-41. (Russian).
  6. Vardanyan RS, Hruby VJ. Fentanyl-related compounds and derivatives: current status and future prospects for pharmaceutical applications. *Future Med Chem*. 2014;6(4):385-412. doi: 10.4155/fmc.13.215.
  7. Akhmetova GS, Sadyrbayeva FM, Isayeva UB, Yu VK, Praliyev KD, Kulmanov MYe, Ilin AI, Korotetskaya NV, Seylkanov TM. N-fenetilpiperidinovyie slozhnyie efiry tsiklopropankarbonovoy kisloty [N-phenethylpiperidine esters of cyclopropanecarboxylic acid]. *Khimicheskij zhurnal Kazakhstana* [Chemical Journal of Kazakhstan]. 2016;2:244-252. (Russian).
  8. Akhmetova GS, Otesh AZh, Sadyrbayeva FM, Yu VK, Praliyev KD, Iskakova LN, Isayeva UB, Meirova GI, Idrisova R. Poisk perspektivnykh FAV v ryadu novykh proizvodnykh prosidola [A search for perspective physiologically active compounds among the prosidol new derivatives]. *Vestnik Kazahskogo nacionalnogo pedagogicheskogo universiteta imeni Abaja. Serija „Estestvenno-geograficheskie nauki”*. [Kazakh National Pedagogical University after named Abai. Bulletin Series of “Natural – geographical sciences”]. 2015;3:18-25. (Russian).
  9. Vasilyuk AA, Kozlovsky VI. Perspektivnye napravlenija primeneniya proizvodnyh piperidina v kachestve strukturnykh komponentov nejrotropnyh lekarstvennyh sredstv [Promising directions for the application of piperidine derivatives as structural components of neurotropic drugs]. *Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta* [Vestnik of Vitebsk State Medical University]. 2021;20(2):8-17. doi: 10.22263/2312-4156.2021.2.8. (Russian).
  10. Bondarenko DA, Dyachenko IA, Skobtsov DI, Murashev AN. In vivo modeli dlja izuchenija analgeticheskoj aktivnosti [In vivo models of studying of analgetic activity]. *Biomedicina* [Journal Biomed]. 2011;2:84-94. (Russian).

# EFFECTS OF NEW PIPERIDINE DERIVATIVES WITH SUBSTITUTIONS IN THE 1ST AND 4TH POSITIONS IN NALOXONE SENSITIVE ANALGESY

A. A. Vasilyuk<sup>1</sup>, V. I. Kozlovsky<sup>1</sup>, G. S. Akhmetova<sup>2</sup>, V. K. Yu<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

<sup>2</sup>A. B. Bekturov Institute of Chemical Sciences, Almaty, Kazakhstan

*Background.* Despite the wide arsenal of painkillers, pain relief is an urgent interdisciplinary problem that requires a search for new solutions.

*Purpose of the study.* To establish the role of opioid receptors in the mechanism of the analgesic action of the piperidine derivatives AGV-22 and AGV-23.

*Material and methods.* The studies were carried out on 96 white mice of both sexes weighing 30-40 g. The analgesic effect of the compounds was tested on models of thermal and chemical irritation with preliminary administration of the opioid receptor antagonist naloxone.

*Results.* The pain reactions of mice with models of thermal and chemical stimulation in the AGV-22 / AGV-23 + naloxone and AGV-22 / AGV-23 groups were comparable.

*Conclusions.* The mechanism of the analgesic action of the piperidine derivatives AGV-22 and AGV-23 is not associated with the activation of opioid receptors.

**Keywords:** piperidine derivatives, opioids, naloxone, chemical and thermal irritation.

**For citation:** Vasilyuk AA, Kozlovsky VI, Akhmetova GS, Yu VK. Effects of new piperidine derivatives with substitutions in the 1st and 4th positions in naloxone sensitive analgesy. *Journal of the Grodno State Medical University.* 2021;19(5):501-505. <https://doi.org/10.25298/2221-8785-2021-19-5-501-505>

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

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

**Финансирование.** Исследование проведено без спонсорской поддержки. Образцы АГВ-22 и АГВ-23 наработаны в рамках гранта Комитета науки Министерства образования и науки Республики Казахстан АР 08856051.

**Financing.** The study was performed without external funding. Samples AGV-22 and AGV-23 were prepared within the framework of the grant of the Committee of Science of the Ministry of Education and Science of the Republic of Kazakhstan АР 08856051.

**Соответствие принципам этики.** Исследование одобрено локальным этическим комитетом.

**Conformity with the principles of ethics.** The study was approved by the local ethics committee

**Об авторах / About the authors**

\*Василюк Анна Александровна / Vasilyuk Anna, e-mail: kapri7475uta@gmail.com, ORCID: 0000-0003-4715-9214; тел. +375447837445.

Козловский Валерий Иванович / Kozlovsky Valery, e-mail: vkz45@yahoo.com

Ахметова Гульмира Сериковна / Akhmetova Gulmira, e-mail: gulgakhmet@mail.ru, ORCID: 0000-0001-9510-8695

Ю Валентина Константиновна / Yu Valentina, e-mail: yu\_vk@mail.ru, ORCID: 0000-0001-6508-707X

\* – автор, ответственный за переписку / corresponding author

Поступила / Received: 17.06.2021

Принята к публикации / Accepted for publication: 29.09.2021