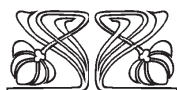
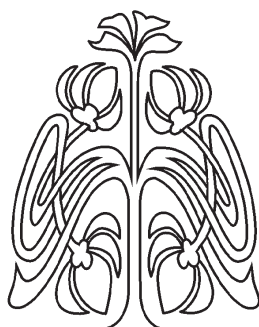
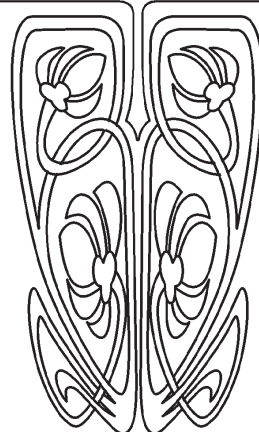




ХИМИЯ



НАУЧНЫЙ
ОТДЕЛ



Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2025. Т. 25, вып. 4. С. 368–374

Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology, 2025, vol. 25, iss. 4, pp. 368–374

<https://ichbe.sgu.ru>

<https://doi.org/10.18500/1816-9775-2025-25-4-368-374>

EDN: DHFZLQ

Научная статья
УДК 547.814.5

Синтез и биологическая активность соединений на основе 4-гидроксикумарина

В. А. Вахрушина , Д. Н. Ибрагимова

Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н. Г. Чернышевского, Россия, 410012, г. Саратов, ул. Астраханская, д. 83

Вахрушина Виктория Александровна, студент Института химии, vahruschinaviktoria@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0001-3193-0871>

Ибрагимова Диана Нуржановна, кандидат химических наук, доцент кафедры органической и биоорганической химии Института химии, kumargalieva.diana@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8196-7587>

Аннотация. В настоящее время синтез кислородсодержащих гетероциклических соединений, содержащих конденсированную систему бензольного ядра с пионовым циклом, представителем которых является 4-гидроксикумарин (4-гидрокси-2H-хромен-2-он), является очень важным, в связи с их широким спектром биологической активности. Нам представилось интересным проведение реакций 1,5-дикарбонильных соединений на основе 4-гидроксикумарина с N-нуклеофилами, как с фундаментальной точки зрения, так и с позиции практического применения полученных продуктов. Взаимодействие 4-гидрокси-3-(3-оксо-1-арил-3-(4-аминофенил)пропил)-2H-хромен-2-онов с гидразин гидратом при нагревании в среде изопропилового спирта привело к образованию продуктов нуклеофильной атаки карбонильных групп ациклического и кумаринового фрагментов субстрата – 3-(3-(4-аминофенил)-1-арил-3-гидразинилиденпропил)-4-гидразинилиденхромен-2-онов с хорошими выходами. В аналогичной реакции с 5-амино-2-метил-1,3-тиазолом в этиловом спирте получены 3-(3-(4-аминофенил)-1-арил-3-((2-метилтиазол-5-ил)имино)пропил)-4-гидрокси-2H-хромен-2-оны – результаты атаки реагента карбонильной группы ациклического фрагмента субстрата. Состав и строение полученных соединений были установлены на основании данных элементного анализа, ИК- и ЯМР-спектроскопии. Также нами был проведен виртуальный скрининг биологической активности полученных соединений в программе PASS Online, который выявил высокую вероятность проявления ингибиторной активности всех продуктов в отношении β-глюкуронидазы. Из чего следует, что все полученные нами соединения могут быть перспективными в профилактике раковых опухолей. Дополнительно осуществлён молекулярный докинг, показавший, что полученные нами продукты потенциально лучшие ингибиторы β-глюкуронидазы, чем препарат сравнения – скополетин.

Ключевые слова: хромен-2-он, 4-гидроксикумарин, N-нуклеофил, биологическая активность, β-глюкуронидаза, скополетин

Для цитирования: Вахрушина В. А., Ибрагимова Д. Н. Синтез и биологическая активность соединений на основе 4-гидроксикумарина // Известия Саратовского университета. Новая серия. Серия: Химия. Биология. Экология. 2025. Т. 25, вып. 4. С. 368–374. <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2025-25-4-368-374>, EDN: DHFZLQ

Статья опубликована на условиях лицензии Creative Commons Attribution 4.0 International (CC-BY 4.0)



Article

Synthesis and biological activity of compounds based on 4-hydroxycoumarin

V. A. Vakhrushina , D. N. Ibragimova

Saratov State University, 83 Astrakhanskaya St., Saratov 410012, Russia

Victoria A. Vakhrushina, vakhrushinaviktoria@yandex.ru, <https://orcid.org/0009-0001-3193-0871>Diana N. Ibragimova, kumargalieva.diana@yandex.ru, <https://orcid.org/0000-0001-8196-7587>

Abstract. Currently, the synthesis of oxygen-containing heterocyclic compounds containing a fused benzene ring system with a pyrone cycle, represented by 4-hydroxycoumarin (4-hydroxy-2H-chromen-2-one), is of great importance due to their broad spectrum of biological activity. We found it interesting to conduct reactions of 1,5-dicarbonyl compounds based on 4-hydroxycoumarin with N-nucleophiles, both from a fundamental point of view and from the perspective of the practical application of the resulting products. The interaction of 4-hydroxy-3-(3-oxo-1-aryl-3-(4-aminophenyl)propyl)-2H-chromen-2-ones with hydrazine hydrate upon heating in isopropyl alcohol led to the formation of products of nucleophilic attack on the carbonyl groups of the acyclic and coumarin fragments of the substrate, yielding 3-(3-(4-aminophenyl)-1-aryl-3-hydrazinylidenepropyl)-4-hydrazinylidenechroman-2-ones with good yields. In a similar reaction with 5-amino-2-methyl-1,3-thiazole in ethanol, 3-(3-(4-aminophenyl)-1-aryl-3-((2-methylthiazol-5-yl)imino)propyl)-4-hydroxy-2H-chromen-2-ones have been obtained – the result of the reagent attacking the carbonyl group of the acyclic fragment of the substrate. The composition and structure of the obtained compounds have been established based on elemental analysis, IR, and NMR spectroscopy data. We also performed a virtual screening of the biological activity of the obtained compounds in the PASS Online program, which revealed a high probability of all products exhibiting inhibitory activity against β -glucuronidase. This suggests that all the compounds we have obtained may be promising in the prevention of cancerous tumors. Additionally, molecular docking has been performed, showing that the products we have obtained are potentially better inhibitors of β -glucuronidase than the reference drug, scopoletin.

Keywords: chromene-2-one, 4-hydroxycoumarin, N-nucleophile, biological activity, β -glucuronidase, scopoletin

For citation: Vakhrushina V. A., Ibragimova D. N. Synthesis and biological activity of compounds based on 4-hydroxycoumarin. *Izvestiya of Saratov University. Chemistry. Biology. Ecology*, 2025, vol. 25, iss. 4, pp. 368–374 (in Russian). <https://doi.org/10.18500/1816-9775-2025-25-4-368-374>, EDN: DHFZLQ

This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution 4.0 International License (CC-BY 4.0)

Введение

Соединения, имеющие в своем составе хромен-2-оновый (кумариновый) фрагмент, который является ключевым составляющим многих природных и синтетических объектов, обладают высокой биологической активностью.

Широкая вариативность соединений на основе кумарина и его производных позволила создать ряд усовершенствованных и нетоксичных фармацевтических препаратов, обладающих антикоагулянтным [1], антиоксидантным [2], антибактериальным [3], противоопухолевым [4], противовирусным действием [5], а также ингибирующим ВИЧ-интегразу действием [6].

Внедрение различных азануклеофильных реагентов в структуру органических соединений предполагает не только дополнительную функционализацию с возможной последующей гетероциклизацией, но и расширение ряда их биологической активности за счет появления новых фармакофорных фрагментов в молекуле.

В настоящей работе изучено взаимодействие 4-гидрокси-3-(3-оксо-1-арил-3-(4-аминофенил)пропил)-2H-хромен-2-онов

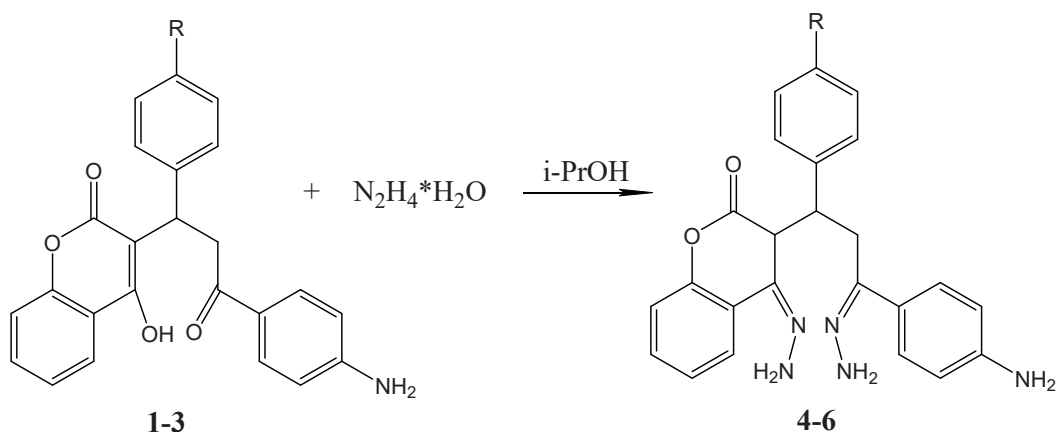
с N-нуклеофилами, а также исследована потенциальная биологическая активность полученных соединений.

Материалы и методы

Элементный анализ осуществлен на CHNS анализаторе Elementar Vario Micro cube (Elementar Analysensysteme GmbH, Германия). Спектры ЯМР ^1H (400 МГц) регистрировались на спектрометре Varian 400 (Varian (Agilent), США) в $\text{DMSO}-d_6$, внутренний стандарт – ТМС. Ход реакции контролировали методом ТСХ на пластинках Alugram® Sil G UV254 (MachereyNagel GmbH & Co. KG, Германия), элюент – гексан:этилацетат:ацетон (1,5:0,5:0,5).

Методика синтеза 3-(3-(4-аминофенил)-1-арил-3-гидразинилиденпропил)-4-гидразинилиденхромен-2-онов (4-6)

В круглодонную колбу объемом 100 мл, снабженную обратным холодильником, помещают 0,47 ммоль 4-гидрокси-3-(3-оксо-1-арил-3-(4-аминофенил)пропил)-2H-хромен-2-онов (1-3), 1,00 ммоль гидразин гидрата и 20 мл изопропилового спирта. Смесь кипятят \approx 96 часов. По окончании реакции растворитель выпаривают, кристаллы промывают холодным изопропиловым спиртом, сушат на воздухе и в эксикаторе.



R = N(CH₃)₂ (1, 4), Br (2, 5), Cl (3, 6)

3-(3-(4-Аминофенил)-1-(4-диметиламинофенил)-3-гидразинилиденпропил)-4-гидразинилиденхроман-2-он (4)

Выход 65%, T_{пл.} 189–190°C. Спектр ИК, ν, см⁻¹: ушир. 1601 (C=O, лакт. + C=N), 1177 (C-O-C), 1443 (CH₃), 2912, 2882 (CH), 1362, 2802 (N-CH₃), 3365, 3435 (NH₂). C₂₆H₂₈O₂N₆. Найдено, %: C 68.70; H 6.55; N 18.52. Вычислено, %: C 68.40; H 6.18; N 18.41.

3-(3-(4-Аминофенил)-1-(4-бромфенил)-3-гидразинилиденпропил)-4-гидразинилиденхроман-2-он (5)

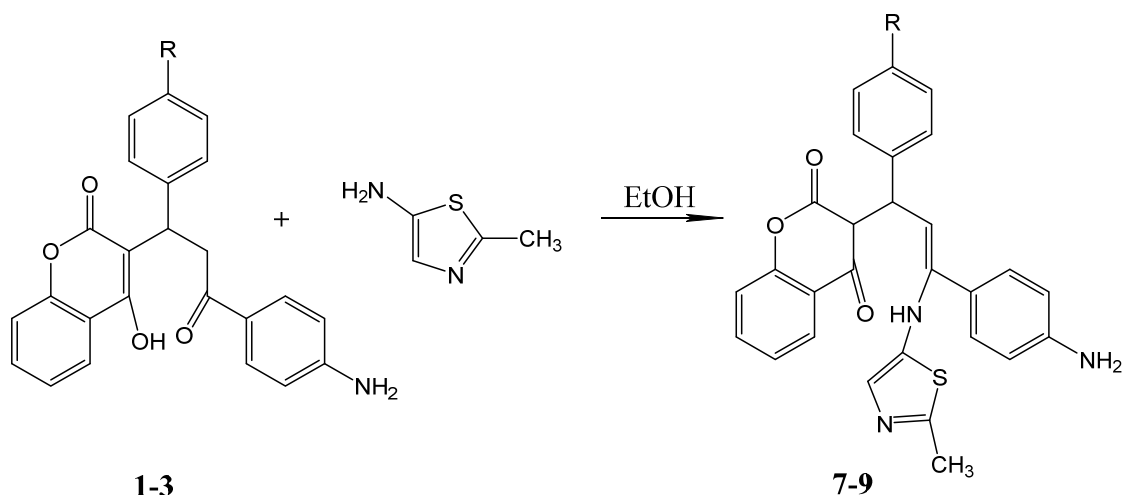
Выход 74%, T_{пл.} 189–190°C. Спектр ИК, ν, см⁻¹: ушир. 1611 (C=O, лакт. + C=N), 1177 (C-O-C), 2921, 2860 (CH), 3355, 3460 (NH₂), 1107

(C-Br). C₂₄H₂₂BrN₅O₂. Найдено, %: C 58.53; H 4.97; N 14.54. Вычислено, %: C 58.55; H 4.50; N 14.22.

3-(3-(4-Аминофенил)-1-(4-хлорфенил)-3-гидразинилиденпропил)-4-гидразинилиденхроман-2-он (6)

Выход 52%, T_{пл.} 185–186°C. Спектр ИК, ν, см⁻¹: 1623 (C=O лакт.), 1604 (C=N), 1177 (C-O-C), 2948, 2858 (CH), 3352, 3434 (NH₂), 1107 (C-Cl). C₂₄H₂₂ClN₅O₂. Найдено, %: C 64.80; H 4.52; N 15.20. Вычислено, %: C 64.36; H 4.95; N 15.64.

Методика синтеза 3-(3-(4-аминофенил)-1-арил-3-((2-метилтиазол-5-ил)имино)пропил)-4-гидрокси-2H-хромен-2-онов (7-9)



R = N(CH₃)₂ (1, 7), Br (2, 8), Cl (3, 9)

В круглодонную колбу объемом 50 мл, снабженную обратным холодильником, помещают 0,22 ммоль 4-гидрокси-3-(3-оксо-1-арил-3-(4-аминофенил)пропил)-2H-хромен-2-онов (1-3), 0,24 ммоль 5-амино-2-метил-

1,3-тиазола и 20 мл этилового спирта. Смесь кипятят ≈ 120 часов. По окончании реакции растворитель выпаривают, кристаллы промывают холодным этиловым спиртом, сушат на воздухе и в эксикаторе.



3-(3-(4-Аминофенил)-1-(4-диметиламинофенил)-3-((2-метилтиазол-5-ил)имино)пропил)-4-гидрокси-2H-хромен-2-он (7)

Выход 87%, $T_{пл}$ 185–186°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д. (DMSO- d_6): 1.52–1.62 (д.д., 1H, CH-Ar), 2.16 (с., 3H, CH₃ (тиазол)), 2.99 (с., 6H, N-CH₃), 3.74 (д., 1H, CH (кумарин)), 6.19 (д., 1H, CH), 6.61 (с., 1H, CH (тиазол)), 6.93 (с., 2H, NH₂), 7.01–7.79 (м., 12H, CH_{ар}), 8.22 (с., 1H, NH). C₃₀H₂₈O₃N₄S. Найдено, %: C 68.50; H 5.39; N 10.55. Вычислено, %: C 68.68; H 5.38; N 10.68.

3-(3-(4-Аминофенил)-1-(4-бромфенил)-3-((2-метилтиазол-5-ил)имино)пропил)-4-гидрокси-2H-хромен-2-он (8)

Выход 81%, $T_{пл}$ 189–190°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д. (DMSO- d_6): 1.53–1.63 (кв., 1H, CH₂), 2.16 (с., 3H, CH₃), 2.31–2.40 (кв., 1H, CH₂), 2.98–3.07 (м., 1H, CH-Ar), 4.34 (д., 1H, CH), 6.16 (с., 2H, NH₂), 6.56 (с., 1H, CH (тиазол)), 6.59–7.92 (м., 12H, CH_{ар}). C₂₈H₂₂BrN₃O₃S. Найдено, %: C 60.39; H 4.21; N 7.12. Вычислено, %: C 60.01; H 3.96; N 7.50.

3-(3-(4-Аминофенил)-1-(4-хлорфенил)-3-((2-метилтиазол-5-ил)имино)пропил)-4-гидрокси-2H-хромен-2-он (9)

Выход 80%, $T_{пл}$ 187–188°C. Спектр ЯМР 1H , δ , м.д. (DMSO- d_6): 2.18 (с., 3H, CH₃), 6.15 (д., 1H, CH (енамин)), 6.72 (с., 1H, CH (тиазол)), 7.50 (с., 2H, NH₂), 8.71 (с., 1H, NH), 6.57–7.87 (м., 12H, CH_{ар}), 2.79 (д., 1H, CH (кумарин)), 2.97 (т., 1H, CH-Ar), 3.03 (д., 1H, CH-Ar), 9.65 (с., 1H, OH). C₂₈H₂₂ClN₃O₃S. Найдено, %: C 65.42; H 3.99; N 8.51. Вычислено, %: C 65.17; H 4.30; N 8.14.

Время синтеза соединений **4-9** оказалось довольно велико, в связи с чем в наших дальнейших исследованиях будет осуществлен поиск оптимальных условий проведения данных реакций.

Результаты и их обсуждение

Нами были проведены реакции взаимодействия 4-гидрокси-3-(3-оксо-1-арил-3-(4-аминофенил)пропил)-2H-хромен-2-онов с N-нуклеофилами (гидразин гидрат, 5-амино-2-метил-1,3-тиазол), в результате которых были получены соответствующие 3-(3-(4-аминофенил)-1-арил-3-гидразинилиденпропил)-4-гидразинилиденхромен-2-оны (**4-6**) и 3-(3-(4-аминофенил)-1-арил-3-((2-метилтиазол-5-ил)имино)пропил)-4-гидрокси-2H-хромен-2-оны (**7-9**).

Выход последних оказался несколько выше, чем соединений **4-6**. Это, вероятно, можно объяснить несколькими факторами: меньшей активностью карбонильной группы кумаринового фрагмента по сравнению с оксогруппой нециклической части молекулы субстрата, а также пространственным фактором, что в совокупности затрудняет взаимодействие второй молекулы гидразина с исходным соединением.

Скрининг биологической активности

Для осуществления прогнозирования биологической активности соединений **4-9** был использован интернет-ресурс PASS Online.

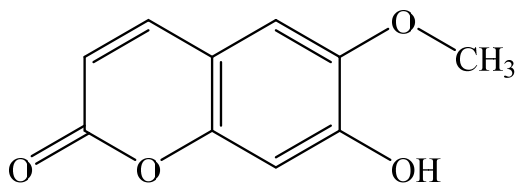
Выявлена высокая вероятная ингибиторная активность всех протестированных соединений в отношении β -глюкуронидазы. Подавление β -глюкуронидазы, наряду с другими ферментами мочи, участвующими в метаболизме канцерогенов, является одной из стратегий первичной биохимической профилактики рака.

Основная биологическая функция указанного фермента состоит в гидролизе β -глюкуронидов в различных ксенобиотиках, содержащих канцерогенные фрагменты, высвобождение которых приводит к развитию опухолей. Очевидно, возникает острая необходимость в ингибировании β -глюкуронидазы [7].

В связи с этим нам представилось интересным дополнительно исследовать ингибирующую способность полученных соединений **4-9** к ферменту β -глюкуронидазе при помощи молекулярного докинга.

Молекулярный докинг был рассчитан в программе Hex 8.0.0, позволяющей также вычислить энергию взаимодействия лиганда с центром связывания фермента и с возможным учетом стерических особенностей в трехмерном пространстве при помощи программы Chimera.

К натуральным ингибиторам глюкуронидаз следует отнести байкалин, вогонозид, мукуси-зофлавоны А и скополетин. Ввиду структурного сходства с исследуемыми нами соединениями именно скополетин **10** (рис. 1) был выбран в качестве лиганда-сравнения. В качестве биологической мишени использована β -глюкуронидаза *E. coli* (eGUS). Её структурные данные были взяты в международной базе данных белков Protein Data Bank с идентификационным кодом 3LPG. Молекулярные 3D структуры ингибиторов в pdb-формате генерировали и оптимизировали с помощью программы Avogadro v.1.1.0.

Рис. 1. Структурная формула скополетина **10**Fig. 1. Structural formula of scopoletin **10**

Полученные оценочные величины энергий комплексов рассматриваемого рецептора и лигандов **4-10** представлены в таблице. Стоит отметить, что программа Hex 8.0.0 дает результат в условных единицах энергии.

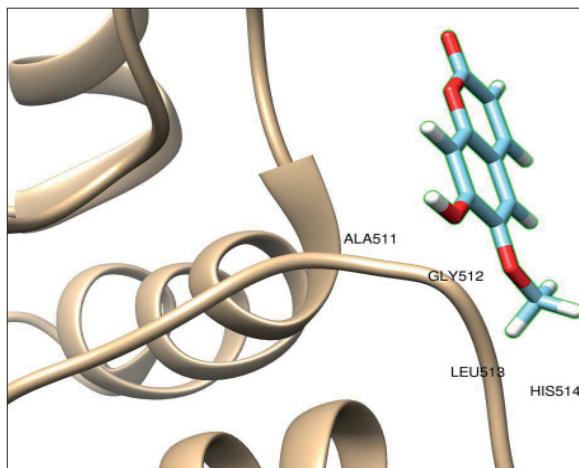
Результаты молекулярного докинга

Table. Results of molecular docking

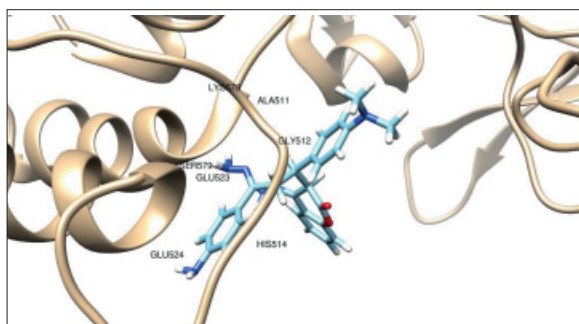
№	Энергия связывания / Binding energy
4	-323.57
5	-235.08
6	-231.76
7	-355.87
8	-265.59
9	-255.45
10	-210.21

Рассчитанные данные свидетельствуют о том, что все соединения **4-9** обладают лучшей ингибирующей активностью в отношении β -глюкуронидазы по сравнению со скополетином **10**. Наилучшие результаты показали соединения **4** и **7**, имеющие в структуре диметиламинный фрагмент, что, вероятно, связано с возникновением дополнительных связей между ним и остатками аминокислот фермента. Наблюдается тенденция к увеличению сродства к рецептору при переходе от гидразонов к веществам, включающим тиазольный фрагмент, способный образовывать стэкинг- и π -алкильные взаимодействия с белком. В связи с этим мы визуализировали координацию соединений **4**, **7-10** в сайте связывания фермента 3LPG.

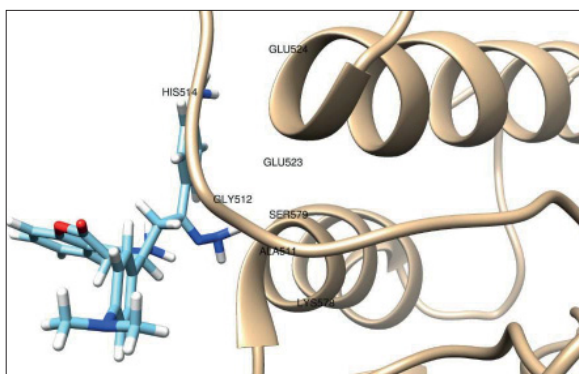
Механизм действия скополетина заключается в «блокировании» входа субстратов или выхода продуктов реакции из субстратного «канала» фермента. Из рис. 2 видно, что координация скополетина **10** в макромолекулярной структуре рецептора располагается с краю субстратного «канала», где образует связи с четырьмя остатками аминокислот ALA 511, GLU 512, LEU 518 и HIS 514.

Рис. 2. Скополетин **10** в сайте связывания фермента 3LPGFig. 2. Scopoletin **10** at the 3LPG enzyme binding site

Этот же сайт связывания заняли соединения **4**, **7-9**. На рис. 3, а, б представлены изображения комплекса 3LPG с 3-(3-(4-аминофенил)-1-(4-диметиламинофенил)-3-гидразинилиденпропил)-4-гидразинилиденхроман-2-оном (**4**) в дополнительном аминокислотном окружении LYS 578, SER 579, GLU 523, GLU 524.



а/а

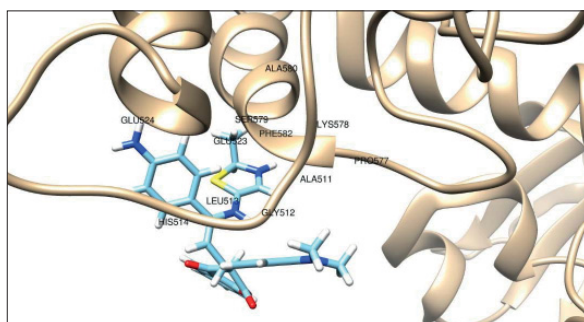


б/б

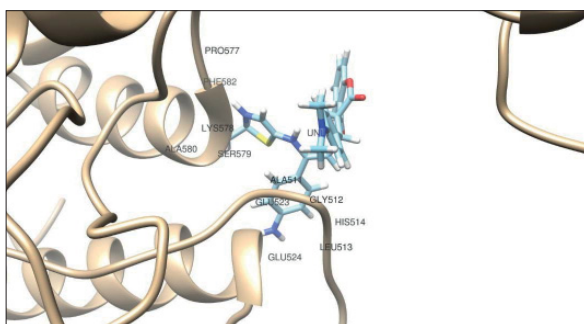
Рис. 3. Соединение **4** в координации с ферментом 3LPG: а – вид спереди; б – вид сзадиFig. 3. Compound **4** in coordination with the enzyme 3LPG: а – front view; б – back view



Рис. 4, а, б представляют координацию 3-(3-(4-аминофенил)-1-(4-диметиламинофенил)-3-((2-метилтиазол-5-ил)имино)пропил)-4-гидрокси-2H-хромен-2-она (7) в сайте связывания выбранного фермента. Высокоаффинное связывание лиганда 7, вероятно, происходит в результате дополнительного окружения аминокислотными остатками GLU 524, HIS 514, LEU 513, GLU 523, ALA 580, SER 579, PHE 582, LYS 578 и PRO 577, помимо ALA 511 и GLU 512.



а/а



б/б

Рис. 4. Соединение 7 в координации с ферментом 3PG:
а – вид сбоку; б – вид сверху
Fig. 4. Compound 7 in coordination with the enzyme 3PG:
а – side view; б – top view

На рис. 5 представлено изображение координации соединения 8 в системе фермента 3LPG. По сравнению с пространственным расположением природного ингибитора 10, данное соединение имеет большую аффинность благодаря дополнительному окружению аминокислотных остатков GLU 524, HIS 514, GLU 523, SER 579, LYS 578, PHE 582, PRO 577.

На рис. 6 представлена координация соединения 9 в системе фермента 3LPG. Дополнительное окружение аминокислотных остатков ALA 580, LYS 578, PHE 582, SER 579, GLU 523, GLU 524, LEU 613, HIS 514 делает соединение более аффинным по сравнению со скополетином 10.

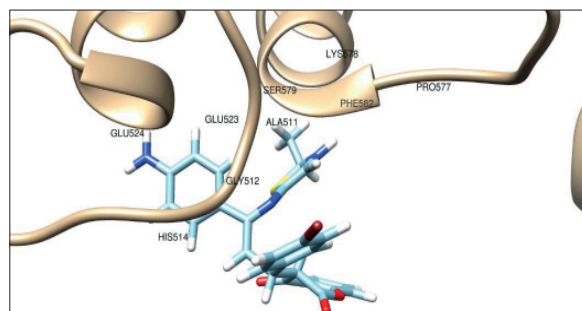


Рис. 5. Координация соединения 8 в структуре фермента 3LPG

Fig. 5. Coordination of compound 8 in the structure of the enzyme 3LPG

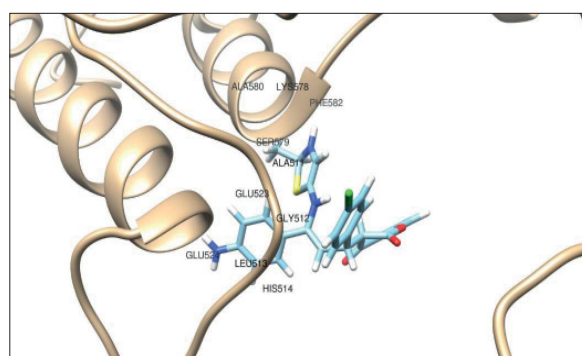


Рис. 6. Координация соединения 9 в структуре фермента 3LPG

Fig. 6. Coordination of compound 9 in the structure of the enzyme 3LPG

Соединения 4, 7-9 показывают более выраженное сродство к выбранному рецептору, причем продукт 7 превосходит по ингибирующей способности не только скополетин, но и другие исследованные нами соединения ввиду образования различных взаимодействий с аминокислотными остатками сайта связывания используемого фермента.

Заключение

Таким образом, нами впервые осуществлено взаимодействие 4-гидрокси-3-(3-оксо-1-арил-3-(4-аминофенил)пропил)-2H-хромен-2-онов с N-нуклеофилами, проведен виртуальный скрининг биологической активности продуктов реакций с помощью программы PASS Online, а также исследование данных соединений методом молекулярного докинга.

Полученные нами соединения предположительно могут быть использованы в качестве ингибиторов фермента β-глюкуронидазы.



Список литературы / References

1. Abdelhafez O. M., Amin K. M., Batran R. Z., Maher T. J., Nada S. A., Sethumadhavan S. Synthesis, anticoagulant and PIVKA-II induced by new 4-hydroxycoumarin derivatives. *Bioorg. Med. Chem.*, 2010, vol. 18, no. 10, pp. 3371–3378. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.04.009>
2. Kotali A., Nasiopoulou D. A., Tsoleridis C. A., Harris P. A., Kontogiorgis C. A., Hadjipavlou-Litina D. J. Antioxidant Activity of 3-[N-(Acylhydrazono)ethyl]-4-hydroxy-coumarins. *Molecules*, 2016, vol. 21. <https://doi.org/10.3390/molecules21020138>
3. Patel A. A., Lad H. B., Pandya K. R., Patel C. V. Synthesis of a new series of 2-(2-oxo-2H-chromen-3-yl)-5 H-chromeno [4, 3-b] pyridin-5-ones by two facile methods and evaluation of their antimicrobial activity. *Med. Chem. Res.*, 2013, vol. 22, pp. 4745–4754. <https://doi.org/10.1007/s00044-013-0489-4>
4. Cravotto G., Tagliapietra S., Cappello R., Palmisano G., Curini M., Boccalini M. Long-chain 3-Acyl-4-hydroxycoumarins: Structure and antibacterial activity, *Arch. Pharm. (Weinheim, Ger.)*, 2006, vol. 339, no. 3, pp. 129–132. <https://doi.org/10.1002/ardp.200500127>
5. Kirkiacharian B. S., Clercq E., Kurkjian R., Pannecouque C. New synthesis and anti-HIV and antiviral properties of 3-arylsulfonyl derivatives of 4-hydroxycoumarin and 4-hydroxyquinolone. *Pharm. Chem. J.*, 2008, vol. 42, no. 5, pp. 265–270. <https://doi.org/10.1007/s11094-008-0103-0>
6. Chiang C. C., Mouscadet J. F., Tsai H. J., Liu C. T., Hsu L. Y. Synthesis and HIV-1 integrase inhibition of novel bis- or tetra coumarin analogues. *Chem. Pharm. Bull.*, 2007, vol. 55, no. 12, pp. 1740–1743. <https://doi.org/10.1248/cpb.55.1740>
7. Khan Kh. M., Rahim F., Halim S. A., Taha M., Khan M., Perveen Sh., Zaheer-ul-Haq Mesaik M. A., Choudhary M. I. Synthesis of novel inhibitors of β -glucuronidase based on benzothiazole skeleton and study of their binding affinity by molecular docking. *Bioorg. Med. Chem.*, 2011, vol. 19, pp. 4286–4294. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.05.052>

Поступила в редакцию 23.05.2025, одобрена после рецензирования 22.07.2025, принята к публикации 25.07.2025
The article was submitted 23.05.2025, approved after reviewing 22.07.2025, accepted for publication 25.07.2025