УДК 541.15:543.426

АНТИОКСИДАНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ГЕКСАГИДРОХИНОЛОНОВ

Е. И. ТАРУН[1)] **, *А. В. ДАНЬКОВА***[1)]**, *А. Н. ПЫРКО***[1)]

[1)]*Международный государственный экологический институт имени А. Д. Сахарова,*
Белорусский государственный университет,
ул. Долгобродская, 23, 220070, г. Минск, Беларусь

Проведена сравнительная характеристика антиоксидантных свойств 5 гексагидрохинолонов различной структуры. Получены зависимости интенсивности флуоресценции флуоресцеина от логарифма концентрации гексагидрохинолонов, из которых графически определены показатели IC_{50}. Значения этих показателей находились в пределах 0,32 – 5,5·10^{-7} М. Гексагидрохинолоны показывают высокую антиоксидантную активность, восстанавливая интенсивность флуоресценции флуоресцеина до 76–94 %. Сделан анализ вклада таких отдельных функциональных групп, как метоксигруппы и карбоэтоксигруппы, а также их количества и местоположения относительно друг друга при связывании свободных радикалов.

Ключевые слова: антиоксидантная активность; гексагидрохинолоны; флуоресцеин.

ANTIOXIDANT ACTIVITY OF HEXAHYDROQUINOLINES

E. I. TARUN[a]**, *A. V. DANKOVA***[a]**, *A. N. PYRKO***[a]

[a]*International Sakharov Environmental Institute, Belarusian State University,*
23/1 Daŭhabrodskaja Street, Minsk 220070, Belarus
Corresponding author: ktarun@tut.by

Comparative characteristics of the antioxidant properties of five different structures held hexahydroquinolones conducted. The dependence of the fluorescence intensity of fluorescein from the logarithm of the concentration of hexahydroquinolones, of which graphically determined indicators IC_{50}. IC_{50} values in this series was 0,32–5,5·10^{-7} M. Hexahydroquinolones have a high antioxidant activity, restoring the fluorescein fluorescence intensity to 76–94 %. An analysis of the contribution of individual functional groups, such as methoxy groups and carboethoxy groups, as well as their amounts and locations relative to each other during the binding of free radicals is done.

Key words: antioxidant activity; hexahydroquinolones; fluorescein.

Введение

Развитие химии неароматических азотсодержащих гетероциклов имеет важное значение для создания аналогов природных соединений, обладающих специфическим биологическим действием и играющих

Образец цитирования:
Тарун ЕИ, Данькова АВ, Пырко АН. Антиоксидантная активность гексагидрохинолонов. *Журнал Белорусского государственного университета. Экология.* 2019;2:77–83.

For citation:
Tarun EI, Dankova AV, Pyrko AN. Antioxidant activity of hexahydroquinolines. *Journal of the Belarusian State University. Ecology.* 2019;2:77–83. Russian.

Авторы:
Екатерина Ивановна Тарун – кандидат химических наук, доцент кафедры экологической химии и биохимии, доцент.
Анастасия Владимировна Данькова – студентка.
Пырко Анатолий Николаевич – кандидат химических наук, доцент кафедры экологической химии и биохимии, доцент.

Authors:
Ekaterina I. Tarun, PhD (chemistry), docent; associate professor at the department of environmental chemistry and biochemistry.
ktarun@tut.by
Anastasiya V. Dankova, student.
demure-m@ya.ru
Pyrko Anatoly Nikolaevich, PhD (chemistry), docent; associate professor at the department of environmental chemistry and biochemistry.
pyrko1950@mail.ru

уникальную роль в живых системах. Азотсодержащие гетероциклы являются одним их основных классов соединений, используемых для изыскания и отбора новых лекарственных препаратов с широким спектром физиологической активности. Хинолон обладает бактерицидным, антисептическим и жаропонижающим действием, но в медицине не применяется из-за высокой токсичности (низкого значения терапевтического индекса). В настоящее время синтезированы многочисленные производные хинолона с различной фармакологической активностью [1]. Среди соединений класса гексагидрохинолонов (ГХ) найдены вещества, проявляющие кардиоваскулярную, гепатопротекторную, антиоксидантную, антидиабетическую, противоязвенную, противотуберкулезную, антибактериальную, противовирусную, противоопухолевую активности [2–5].

Метод определения антиоксидантной активности (АОА) по отношению к активированным формам кислорода (АФК) является одним из наиболее применяемых в настоящее время [6; 7]. Он основан на измерении интенсивности флуоресценции окисляемого соединения и ее уменьшении под воздействием АФК. В настоящей работе для детектирования свободных радикалов использован флуоресцеин, обладающий высоким коэффициентом экстинкции и близким к 1 квантовым выходом флуоресценции. Генерирование свободных радикалов осуществляли, используя систему Фентона, в которой образуются гидроксильные радикалы при взаимодействии комплекса железа (Fe^{2+}) с этилендиаминтетрауксусной кислотой (EDTA) и пероксида водорода [8; 9]. При взаимодействии флуоресцеина со свободными радикалами происходит тушение его флуоресценции, восстановить которую можно при добавлении в систему веществ, проявляющих антиоксидантные свойства. Наличие в структуре гексагидрохинолонов эфирных групп, способных подвергаться окислению, позволяет рассматривать эти соединения как потенциальные скавенджеры свободных радикалов. Представляет интерес сравнение антиоксидантной активности различных по структуре гексагидрохинолонов для выявления вклада отдельных функциональных групп при связывании свободных радикалов.

Цель исследования – сравнительное изучение антиоксидантной активности пяти различных по структуре гексагидрохинолонов.

Материалы и методы исследования

В настоящей работе проведена сравнительная характеристика антиоксидантных свойств пяти производных гексагидрохинолона, включающих в своей структуре 1,4-дигидропиридиновый цикл: 2,7,7-триметил-4-пропил-3-карбоэтокси-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолон-5 (ГХ I), 2,7,7-триметил-4-бензил-3-карбоэтокси-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолон-5 (ГХ II), 2,7,7-триметил-4-(2′-метоксифенил)-3-карбоэтокси-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолон-5 (ГХ III), 2,7,7-триметил-4-(3′,4′-диметоксифенил)-3-карбоэтокси -1,4,5,6,7,8- гексагидрохинолон-5 (ГХ IV), 2-метил-4-(2′-метоксифенил)-3,6-дикарбоэтокси-7-(2′-тиоэтилпропил)-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолон-5 (ГХ V). Растворы гексагидрохинолонов готовили в диметилформамиде.

Методика определения антиоксидантной активности гексагидрохинолонов. Общий объем пробы, помещаемый в кювету, составлял 2 мл. Интенсивность флуоресценции определяли в образцах следующего состава:

0,02 мл флуоресцеина ($2 \cdot 10^{-6}$ М) и 1,98 мл 0,1 М Na-фосфатного буфера;

0,02 мл флуоресцеина ($2 \cdot 10^{-6}$ М), 0,2 мл Fe^{2+} с ЭДТА (10^{-3} М), 1,58 мл 0,1 М Na-фосфатного буфера и 0,2 мл H_2O_2 (10^{-2} М);

0,02 мл флуоресцеина ($2 \cdot 10^{-6}$ М), 0,2 мл Fe^{2+} с ЭДТА (10^{-3} М), 0,2 мл гексагидрохинолона (10^{-11} - 10^{-3} М), 0,2 мл H_2O_2 (10^{-2} М) и 1,38 мл 0,1 М Na-фосфатного буфера.

Реакцию начинали добавлением 0,2 мл H_2O_2 (10^{-2} М).

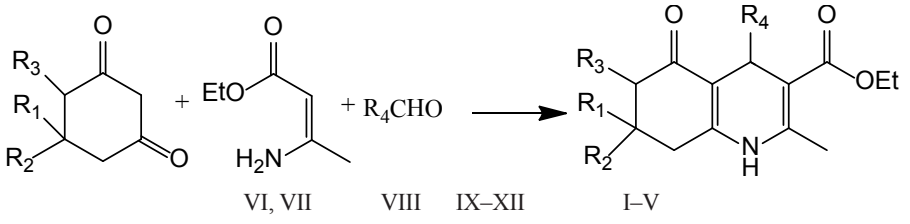
Конечные концентрации: флуоресцеин – $2 \cdot 10^{-8}$ М, Fe^{2+} – 10^{-4} М, ЭДТА – 10^{-4} М, H_2O_2 – 10^{-3} М, гексагидрохинолон – 10^{-12}– 10^{-4} М.

Полученные значения пиков флуоресценции выражали в процентах, взяв за 100 % флуоресценцию раствора без Fe^{2+}, ЭДТА, гексагидрохинолона и H_2O_2.

Измерения флуоресценции проводили на флуориметре RF-5301 PC («Shimadzu», Япония). Регистрировали интенсивность флуоресценции на длине волны 514 нм. Длина волны возбуждения – 490 нм.

Общая методика синтеза гексагидрохинолонов (I –V). Производные 1,4,5,6,7,8- гексагидрохинолона доступны благодаря различным вариантам синтеза Ганча [10–12]. Исследованные нами соединения I–V получены методом, описанном в работе [13], заключающемся в трехкомпонентном взаимодействии эквивалентных количеств циклогександионов VI, VII, N-аминоэфира VIII и альдегидов IX–XII (рис. 1). Преимущества данного метода заключаются в проведении реакции при комнатной температуре, использовании в качестве растворителя безопасного этилового спирта и отсутствие токсичных катализаторов.

Кроме того, выпадающие в ходе реакции кристаллические осадки гексагидрохинолонов не требуют очистки.



VI, VII VIII IX–XII I–V

R_1 = Me (I – IV,VI), H (V); R_2= Me (I – IV,VI), 2-(SEt)C_3H_6 (V,VII); R_3 = H (I –IV, VI), CO_2Et (V, VII); R_4 = C_3H_7 (I,IX), CH_2Ph (II,X), o-$MeOC_6H_4$ (III,V,XI), 3,4-$(MeO)_2C_6H_3$ (IV,XII)

Рис. 1. Схема синтеза гексагидрохинолонов (I–V)

Fig. 1. Synthesis Scheme of Hexahydroquinolones (I–V)

10 ммоль циклогександиона-1,3 (VI либо VII), 10 ммоль N-аминоэфира (VIII) и 10 ммоль соответствующего альдегида (IX–XII) растворяли в 40 мл этанола. Спустя сутки, выпавшие кристаллы фильтровали, промывали 5 мл этанола и сушили на воздухе. Выход продуктов 85–95 %.

Результаты исследования и их обсуждение

В ходе исследования ингибирования реакций свободных радикалов, генерируемых в системе Фентона, получены зависимости интенсивности флуоресценции флуоресцеина (А) от логарифма концентрации всех образцов гексагидрохинолонов. Исследования проведены в широком диапазоне концентраций 10^{-12} – 10^{-4} М. На рис. 2 представлены зависимости интенсивности флуоресценции флуоресцеина (А) от логарифма концентрации гексагидрохинолонов ГХ I (1) и ГХ II (2). Образцы ГХ I и ГХ II начинали проявлять АОА при концентрации 10^{-8} М. При последующем увеличении концентрации гексагидрохинолонов наблюдается увеличение подавления действия свободных радикалов и возрастание флуоресценции флуоресцеина до 92 % (1) и 93 % (2). Из графиков зависимостей определены показатели IC_{50}, значения которых представлены в табл. 1.

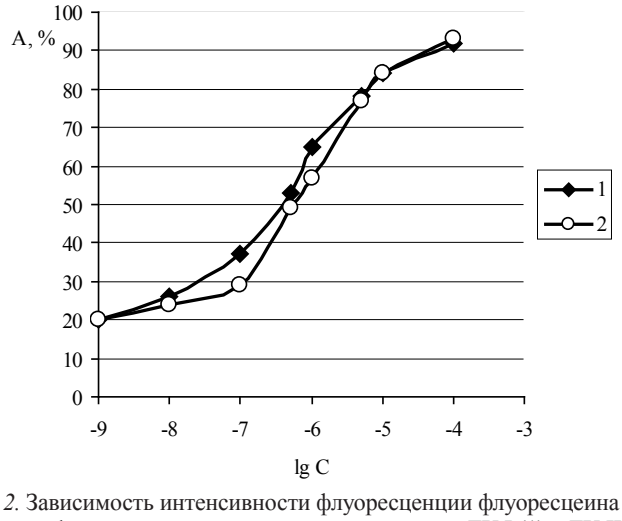


Рис. 2. Зависимость интенсивности флуоресценции флуоресцеина (А)
от логарифма концентрации гексагидрохинолонов ГХ I (1) и ГХ II (2)

Fig. 2. The fluorescence intensity of fluorescein (A) depends
on the logarithm of the concentration of hexahydroquinolones HQ I (1) and HQ II (2)

На рис. 3 представлены зависимости интенсивности флуоресценции флуоресцеина (А) от логарифма концентрации гексагидрохинолонов ГХ III (1), ГХ IV (2) и ГХ V (3). Образцы ГХ III и ГХ V начинали проявлять АОА при концентрации 10^{-8}М. Образец ГХ IV показал максимальное восстановление интенсивности флуоресценции флуоресцеина до 94 % при значительно более низкой концентрации 10^{-12}М. Образец ГХ V подавлял действие свободных радикалов на 82 %, что в 1,15 раз ниже действия ГХ IV. Образец ГХ III восстанавливал интенсивность флуоресценции флуоресцеина до 76 %, что в 1,24 раза

ниже действия ГХ IV. Из графиков зависимостей определены показатели IC_{50}, значения которых представлены в табл. 1.

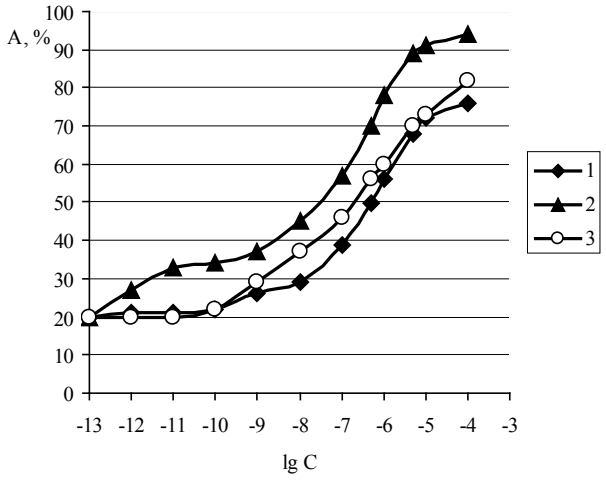


Рис. 3. Зависимость интенсивности флуоресценции флуоресцеина (А)
от логарифма концентрации гексагидрохинолонов ГХ III (1), ГХ IV (2) и ГХ V (3)

Fig. 3. The fluorescence intensity of fluorescein (A) depends on the logarithm
of the concentration of hexahydroquinolones HQ III (1), HQ IV (2) and HQ V (3)

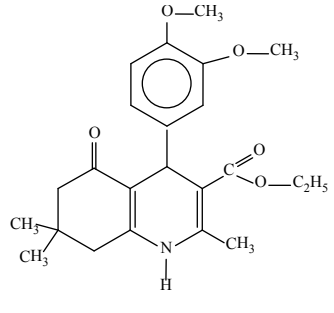
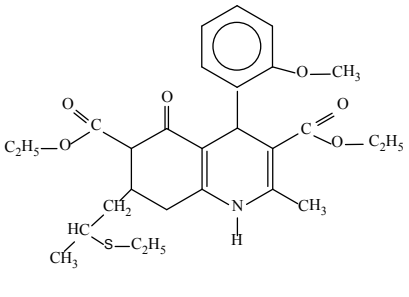
В табл. представлены основные показатели антиоксидантной активности: A_{max} – интенсивность флуоресценции, соответствующая максимальному ингибированию свободных радикалов, C_{max} – концентрация гексогидрохинолона, при которой достигается A_{max} и IC_{50} – концентрация гексогидрохинолона, в результате чего происходит 50 % ингибирования свободных радикалов.

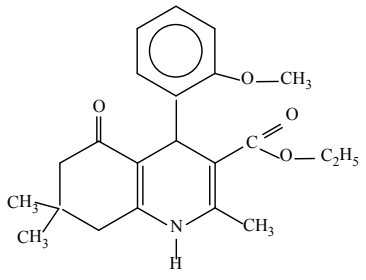
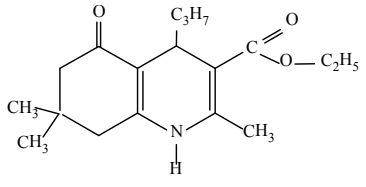
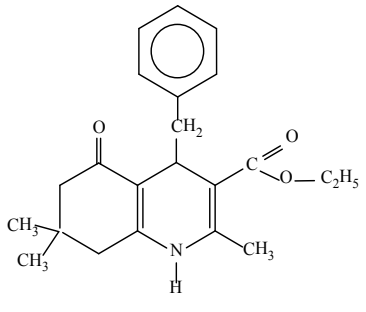
Таблица

Показатели антиоксидантной активности гексогидрохинолонов

Table

Indicators of antioxidant activity of hexahydroquinolones

Наименование образца	A_{max}, %	C_{max}, М	$IC_{50}\cdot10^{-7}$, М
ГХ IV 	94	10^{-4}	0,32
ГХ V 	82	10^{-4}	1,62

ГХ III 	76	10^{-4}	4,17
ГХ I 	92	10^{-4}	4,22
ГХ II 	93	10^{-4}	5,5

Все исследованные образцы гексагидрохинолонов показали высокую антиоксидантную активность. Гексагидрохинолоны ГХ I, ГХ II и ГХ IV восстанавливали флуоресценцию флуоресцеина на 92–94 %. Гексагидрохинолоны ГХ V и ГХ III восстанавливали флуоресценцию флуоресцеина на 82 и 76 % соответственно. При этом их концентрация была достаточно невелика – 10^{-4} М.

Минимальный показатель IC_{50} получен для образца ГХ IV ($0{,}32 \cdot 10^{-7}$ М), что свидетельствует о его самой высокой антиоксидантной активности. Все образцы различаются разным количеством и составом эфирных групп, однако только вышеназванные группы обусловливают антиоксидантную активность гексагидрохинолонов. ГХ IV имеет в своем составе две метоксигруппы, присоединенные к фенильному остатку и одну карбоэтоксигруппу в 3-ем положении. Гексагидрохинолон ГХ V имеет в своем составе одну метоксигруппу, присоединенную к фенильному остатку и две карбоэтоксигруппы в 3-ем и 6-ом положении. Его показатель IC_{50} ($1{,}62 \cdot 10^{-7}$ М) в 5 раз выше, чем аналогичный показатель ГХ IV. Очевидно, метоксигруппы являются более активными ловушками свободных радикалов, чем карбоэтоксигруппы. Возможно, разветвленная структура тиоэтилпропильной группы в 7-ом положении ГХ V препятствовала подходу свободных радикалов к карбоэтоксигруппе в 6-ом положении.

Показатель IC_{50} гексагидрохинолона ГХ III ($4{,}17 \cdot 10^{-7}$ М) в 13 раз выше аналогичного показателя ГХ IV. ГХ III и ГХ IV имеют очень схожие структуры. Они отличаются количеством метоксигрупп – ГХ IV имеет две метоксигруппы, а ГХ III – одну метоксигруппу в фенильном остатке. Значительное отличие показателей IC_{50} этих образцов свидетельствует о том, что именно метоксигруппы являются основными ингибиторами свободных радикалов. Важным фактором также является их количество и расположение относительно друг друга. Гексагидрохинолон ГХ V также, как и ГХ III имеет одну метоксигруппу в фенильном остатке, однако его показатель IC_{50} в 2,6 раза ниже, чем у ГХ III. В отличие от ГХ III, ГХ V содержит в своем составе дополнительную карбоэтоксигруппу в 6 положении. Это служит доказательством того, что карбоэтоксигруппы также участвуют в процессе ингибирования свободных радикалов.

Максимальный показатель IC_{50} получен для гексагидрохинолона ГХ II ($5{,}5 \cdot 10^{-7}$ М), что свидетельствует о его более слабых антиоксидантных свойствах по сравнению с другими образцами. Этот показатель

в 17 раз выше аналогичного показателя ГХ IV и в 1,3 раза выше показателя IC_{50} ГХ III. Структуры этих гексагидрохинолонов отличаются количеством метоксигрупп, присоединенных к фенильному остатку. У ГХ IV таких групп – две, у ГХ III – одна, у ГХ II эти группы отсутствуют. Сравнение антиоксидантной активности этих гексагидрохинолонов позволяет сделать предположение, что метоксигруппы играют существенную роль в процессе ингибирования свободных радикалов. Их отсутствие у ГХ II значительно снижает его АОА. Две метоксигруппы, присоединенные к фенильному остатку в орто-положении, являются гораздо более эффективными ингибиторами свободных радикалов, чем одна метоксигруппа.

Показатель IC_{50} гексагидрохинолона ГХ I ($4{,}22 \cdot 10^{-7}$ М) сравним с аналогичным показателем ГХ III, хотя в его структуре нет метоксигрупп, в отличие от ГХ III. Это служит доказательством того, что наличие одной метоксигруппы не приводит к значительному усилению антиоксидантной активности гексагидрохинолона. Показатель IC_{50} гексагидрохинолона ГХ I в 1,3 раза ниже аналогичного показателя ГХ II. Эти образцы отличаются тем, что в структуре ГХ I в положении 4 находится остаток пропила, а в структуре ГХ II – остаток бензила. Наличие в структуре ГХ II бензильного остатка уменьшает его антиоксидантную активность.

При высоких концентрациях радикальные продукты окисления гексагидрохинолонов могут взаимодействовать с флуоресцеином и снижать его флуоресценцию. Возможно, это оказало влияние на более низкие показатели A_{max} (76 и 82 %), полученные для ГХ III и ГХ V.

Заключение

Оценивая показатели A_{max} (76–94 %) и IC_{50} ($0{,}32–5{,}5 \cdot 10^{-7}$М) можно сделать вывод о высоких ингибиторных способностях гексагидрохинолонов по отношению к свободным радикалам. Сравнение антиоксидантной активности гексагидрохинолонов свидетельствует, что она зависит от наличия в структуре этих соединений таких эфирных групп, как метоксигруппы и карбоэтоксигруппы, а также их количества и расположения относительно друг друга.

Библиографические ссылки

1. Сталл Д, Вестрам Э, Зинке Г. Химическая термодинамика органических соединений. Москва: Мир; 1971. с. 807.

2. Hudson BD. Christiansen E, Murdoch H, et al. Complex pharmacology of novel allosteric free fatty acid 3 receptor ligands. *Molekular Pharmacoljgy.* 2014;86 (2):200–210.

3. Нечаева ОВ., Плотников ОП. *Влияние гетероциклических соединений, обладающих антиоксидантной активностью на собственные окислительные системы бактериальной клетки*. Саратов: Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского; 2007. с. 23 – 26.

4. Ukrainets IV, Kolesnik EV, Sidorenko LV. Chemistry of Heterocyclic Complexes. Kharkiv: National University of Pharmacy, 2007. Volume 43(3). p. 326–333.

5. Панкина ОЮ, Коваль ТС, Бородкин ЯС, Коротких МИ. Синтез новых конденсированных производных 1,4,5,6,7,8-гексагидро-5-хинолонов. *Журнал органичної та фармацевтичної хімії.* 2013;11(2):63–65.

6. Cao GH, Alessio HM, Cutler RG. Oxygen-radical absorbance capacity assay for antioxidants. *Free Radicals in Biology and Medicine.*1993;3(14):303–311.

7. Ehlenfeldt MK, Prior RI. Oxygen radical absorbance capacity (ORAC) and phenolic and anthocyanin concentrations in fruit and leaf tissues of highbush blueberry. *Journal of Agricultural and Food Chemistry.* 2001;49:2222–2227.

8. Сычев АЯ, Исак ВГ. Гомогенный катализ соединениями железа. Кишинев: Штиинца; 1988. 216 с.

9. Wei Y. A novel H_2O_2-triggered anti-Fenton fluorescent pro-chelator excitable with visible light. *Chemical Communications.* 2009;11:1413–1415.

10. Гейн ВЛ, Казанцева МИ, Курбатова АА. Синтез 4,N-диарил-2-метил-5-оксо-1,4,5,6,7,8-гексагидро-3-хинолинкарбоксамидов. *Журнал органической химии.* 2011;6:971–972.

11. Гейн ВЛ, Казанцева МИ, Курбатова АА. Синтез N-фенил-2,7,7-триметил-5-оксо-4-арил-1,4,5,6,7,8-гексагидрохинолин-3-карбоксамидов. *Химия гетероциклических соединений.* 2010;5:784–786.

12. Sapkal SB, Shelke KF, Shingate BB, Shingare MS. Nickel nanoparticle-catalyzed facile and efficient one-pot synthesis of polyhydroquinoline derivatives via Hantzsch condensation under solvent-free conditions. *Tetrahedron Letters.* 2009;50(15):1754–1756.

13. Станкевич ЭИ, Гринштейн ЭЭ, Ванаг ГЯ. Несимметричные трехуглеродные конденсации с димедоном. *Химия гетероциклических соединений*. 1966;4:583–585.

References

1. Stall D, Vestram A, Zinke G. *Khimicheskaya termodinamika organicheskikh soedinenij* [Chemical thermodynamics of organic compounds]. Moscow: Mir; 1971. p. 807. Russian.

2. Hudson BD, Christiansen E, Murdoch H, et al. Complex pharmacology of novel allosteric free fatty acid 3 receptor ligands. *Molecular Pharmacology.* 2014;86(2): 200–210.

3. Nechaeva OV, Plotnikov OP. *Vliyanie geteroziklicheskikh soedineniy, obladayushchikh antioksidantnoy aktivnost'yu na sobstvennye okislitel'nye sistemy bakterial'noy kletki* [Effect of heterocyclic compounds possessing antioxidant activity on the bacterial cell's own oxidative systems]. Saratov: Saratov State Medical University. named after V. I. Razumovsky; 2007. p. 23–26. Russian.

4. Ukrainets IV, Kolesnik EV, Sidorenko LV. Chemistry of Heterocyclic Complexes. Kharkiv: National University of Pharmacy; 2007. Volume 43(3). p. 326–333.

5. Pankina OY., Koval TS., Borodkin YS., Korotkix MI. Sintez novix kondensirovannix proizvodnix 1,4,5,6,7,8-gexagidro-5-xinolonov. [Synthesis of new condensed derivatives of 1,4,5,6,7,8-hexahydro-5-quinolones]. *Jurnal organichnoy ta pharmazevtichnoy khimii* [Journal of Organic and Pharmaceutical Chemistry]. 2013;11(2):63–65. Russian.

6. Cao GH, Alessio HM, Cutler RG. Oxygen-radical absorbance capacity assay for antioxidants. *Free Radicals in Biology and Medicine*. 1993;3(14):303–311.

7. Ehlenfeldt MK, Prior RI. Oxygen radical absorbance capacity (ORAC) and phenolic and anthocyanin concentrations in fruit and leaf tissues of highbush blueberry. *Journal of Agricultural and Food Chemistr.* 2001;49:2222–2227.

8. Sichev AY, Isak VG. *Gomogenny kataliz soedineniyami jeleza.* [Homogeneous catalysis with iron compounds]. Kishinev: Shtiintsa;1988. Russian.

9. Wei Y. A novel H_2O_2-triggered anti-Fenton fluorescent pro-chelator excitable with visible light. *Chemical Communications.* 2009;11:1413–1415.

10. Geyn VL, Kazanszeva M, Kurbatova AA. *Sintez 4,N-diaril-2-metil-5-okso-1,4,5,6,7,8-geksagidro-3-khinolinkarboksamidov* [Synthesis of 4, N-diaryl-2-methyl-5-oxo-1,4,5,6,7,8-hexahydro-3-quinolinecarboxamide]. *Jurnal organicheskoy khimii*. [Journal of Organic Chemistry]. 2011;6:971–972. Russian.

11. Geyn VL, Kazanszeva MI, Kurbatova AA. *Sintez N-pheil-2,7,7-trimetil-5-okso-4-aril-1,4,5,6,7,8-geksagidrokhinolin-3-karboksamidov*. [Synthesis of N-phenyl-2,7,7-trimethyl-5-oxo-4-aryl-1,4,5,6,7,8-hexahydroquinoline-3-carboxamides]. *Khimiya geteroziklicheskikh soedineniyi* [Chemistry heterocycle. connection]. 2010;5:784–786. Russian.

12. Sapkal SB, Shelke KF, Shingate BB, Shingare MS. Nickel nanoparticle-catalyzed facile and efficient one-pot synthesis of polyhydroquinoline derivatives via Hantzsch condensation under solvent-free conditions. *Tetrahedron Letters.* 2009;50(15):1754–1756.

13. Stankevich EI, Grinshteyn EE, Vanag GY. *Nesimmetrichnye trekhuglerodnye kondensatsii s dimedonom.* [Unsymmetric three-carbon condensations with dimedon]. *Khimiya geteroziklicheskikh soedineniyi* [Chemistry heterocycle. connections]. 1966;4:583–585. Russian.

Статья поступила в редколлегию 17.04.2019.
Received by editorial board 17.04.2019.