

G. SHahov [i dr.] // *Novye metody issledovaniy po problemam veterinarnoy mediciny. CH. III. Metody issledovaniy po problemam nezaraznoy patologii u produktivnyh zhivotnyh.* – Moskva : RASKHN, 2007. – S. 216–292. 13. *Metodicheskie rekomendacii po ocenke i korekcii nespecificheskoj rezistentnosti zhivotnyh / A.G. SHahov [i dr.].* – Voronezh, 2005. – 32 s. 14. *Effektivnost' immunizacii v sochetanii s antimikrobnymi preparatami i himioprolaktiki respiratornyh boleznej svinej / A. G. SHahov [i dr.] // Veterinarnyj farmakologicheskij vestnik.* – 2018. – № 2(3). – S. 49–53. 15. *Razvitie endotoksikoza v organizme porosyat pri stress-reakcii / Z.G. SHlyapnikova [i dr.] // Morfologicheskie vedomosti.* – 2007. – № 3-4. – S. 216–219.

Поступила в редакцию 10.10.2023.

DOI 10.52368/2078-0109-2023-59-4-110-114  
УДК 615.322+616.379-008.64:616-092.9:577.29

## ВЛИЯНИЕ БЕТУЛИНА НА СОДЕРЖАНИЕ ОСНОВНЫХ АДИПОЦИТОКИНОВ В КРОВИ КРЫС С ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Шляхтун А.Г. ORCID ID 0000-0002-7618-9589

Республиканское научно-исследовательское унитарное предприятие  
«Институт биохимии биологически активных соединений Национальной академии наук Беларуси»,  
г. Гродно, Республика Беларусь

*Сахарный диабет 2 типа (СД2) сопровождается дисбалансом в содержании адипоцитокинов в крови. Целью настоящего исследования была оценка влияния бетулина на уровни основных адипокинов в крови крыс с СД2. Для моделирования СД2 у самцов крыс линии Wistar использована высокожировая диета и инъекции стрептозотоцина. Бетулин вводили животным с СД2 в течение 28 дней в дозах 50 и 100 мг/кг/сут. Впервые показано, что введение бетулина крысам с СД2 сопровождается дозозависимой нормализацией уровней основных циркулирующих адипоцитокинов (адипонектина, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли  $\alpha$ ). **Ключевые слова:** сахарный диабет 2 типа, бетулин, адипоцитокин, адипокин, адипонектин, лептин, интерлейкин-6, фактор некроза опухоли  $\alpha$ .*

## EFFECT OF BETULIN ON LEVELS OF MAIN CIRCULATING ADIPOCYTOKINES IN THE BLOOD OF RATS WITH TYPE 2 DIABETES MELLITUS

Shlyahntun A.H.

The Republican Scientific Research Unitary Enterprise  
“The Institute of Biochemistry Biologically Active Compounds, The National Academy of Sciences of Belarus”,  
Grodno, Republic of Belarus

*Type 2 diabetes mellitus (T2DM) is accompanied by adipocytokine imbalance in the blood. The aim of the present study was to evaluate the effect of betulin on the abundance of the main circulating adipokines in rats with T2DM. HFD/STZ protocol was used to reproduce T2DM in male Wistar rats. Betulin was administered to diabetic animals for consecutive 28 days at the doses of 50 and 100 mg/kg/day. It was shown for the first time that betulin administration to rats with T2DM is accompanied by dose-dependent normalization of levels of the main circulating adipocytokines (adiponectin, interleukin-6, and TNF $\alpha$ ) levels. **Keywords:** type 2 diabetes, betulin, adipocytokine, adipokine, adiponectin, leptin, interleukin-6, tumor necrosis factor  $\alpha$ .*

**Введение.** В течение нескольких последних десятилетий сахарный диабет 2 типа (СД2) стал одной из неинфекционных пандемий. По оценкам экспертов ВОЗ уже к 2025 году во всем мире будет насчитываться около 250 миллионов человек, страдающих СД2. Основной причиной распространения СД2 считается изменение образа жизни населения, сопровождающееся снижением физической активности, алиментарным дисбалансом и развитием ожирения, которые являются триггерами развития диабета. Данные эпидемиологических исследований показывают, что у большинства пациентов с СД2 имеется избыточная масса тела. Ожирение, ключевой фактор риска развития СД2, сопровождается дисфункцией адипоцитов, инфильтрацией жировой ткани макрофагами и развитием воспаления, а также системными нарушениями липидного обмена и дислипидемией.

Известно, что жировая ткань, помимо выполнения накопления избыточной энергии в виде липидов, является высокоактивным эндокринным органом, выделяющим огромное количество гормонов, так называемых адипокинов или адипоцитокинов, которые оказывают глубокое физиологическое воздействие на все виды обмена веществ. Группа адипоцитокинов включает лептин и адипонектин, а также значительное количество других недавно открытых гормонов (апелин, хемерин и другие) и ряд интерлейкинов, таких как фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ) и интерлейкин-6 (ИЛ-6), синтез которых происходит в других типах клеток, помимо адипоцитов.

Установлено, что нарушения синтеза адипоцитокинов, возникающие при ожирении, вовлечены в развитие инсулинорезистентности [1]. Также показано наличие тесных корреляционных связей между содержанием отдельных адипоцитокинов в сыворотке крови с развитием сопутствующей

СД2 патологии, например с прогрессирующим жировым перерождением печени, атеросклерозом и нарушениями функционирования сердечно-сосудистой системы [2].

Учитывая мощное физиологическое воздействие адипоцитокинов на все звенья метаболизма, соединения, способные регулировать их уровни и возвращать их к нормальным значениям, могут быть использованы в качестве лекарственных средств, в том числе в терапии пациентов с СД2 [3]. Показано, что нормализация адипоцитокинового профиля крови у пациентов является хорошим диагностическим маркером развития СД2 и прогрессирования коморбидной патологии.

Пациентам, страдающим СД2, редко удается достичь нормальных показателей гликемии в долгосрочной перспективе, используя даже новые, внедренные в клиническую практику в последние годы, гипогликемические препараты [4]. Кроме того, синтетические препараты обладают множеством побочных эффектов. Считается, что использование природных соединений может быть перспективным дополнением к современным лекарственным средствам для лечения СД2.

Фармакологические свойства широко распространенного в природе пентациклического три-терпеноида бетулина (луп-20(29)-ен-3 $\beta$ ,28-диол) интенсивно изучаются в последние десятилетия. Было показано, что бетулин может оказывать противоопухолевое, противомикробное, антиоксидантное, противовоспалительное, иммуномодулирующее и гепатопротекторное действие *in vivo* и *in vitro*. Нами установлено, что бетулин эффективно устраняет нарушения липидного обмена и проявления окислительного стресса при моделировании алкогольного и неалкогольного стеатогепатита у крыс [5, 6], то есть при патологиях, патогенетически близких к СД2.

Принимая во внимание тот факт, что влияние бетулина на уровни адипоцитокинов не изучалось, **целью** настоящего исследования стала оценка влияния бетулина на уровни основных адипоцитокинов, а именно, адипонектина, лептина, ИЛ-6 и ФНО $\alpha$ , в крови крыс с экспериментальным СД2.

**Материалы и методы исследований.** Все использованные в работе реактивы имели квалификацию не ниже, чем «химически чистый». В работе использован стрептозотин Sigma-Aldrich S0130 (США). Для приготовления буферных растворов использовали деионизированную воду, полученную на системе водоподготовки Merk Millipore Direct Q3 (США). Бетулин выделяли из коры березы повислой (*Betula pendula* Roth.) путем экстракции по Сокслету, в соответствии с описанным ранее методом [5].

Исследования проведены на 80 крысах-самцах линии Wistar. Животные содержались в помещении с регулируемой температурой, влажностью и освещением и имели свободный доступ к воде и пище, если не указано иное. При выполнении исследования соблюдалась Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых в экспериментальных и других научных целях (ETS № 123).

Для моделирования СД2 у крыс использован ранее описанный способ [7]. Вкратце, животные на протяжении 42 дней содержались на высокожировой диете (ВЖД), содержащей смесь животных жиров, покрывающих 45% пищевой ценности пищи. На 14 и 28 день после начала ВЖД животным вводили внутривентриально стрептозотин в дозе по 25 мг/кг/раз. Для подтверждения развития СД2 у животных после 42-дневного периода содержания на ВЖД и инъекций стрептозотина определялись уровни глюкозы в крови натощак и проводился пероральный тест на толерантность к глюкозе. Уровни глюкозы в крови измеряли с помощью портативного глюкометра Roche Diabetes Care Accu-Chek (Германия) после 12-часового периода голодания. Тест на толерантность к глюкозе проводился в соответствии с методом Liu et al. [8]. С этой целью животным вводили внутривентриально 40% раствор глюкозы в дозе 2,0 г/кг и после этого измеряли уровни глюкозы в крови, непосредственно после начала теста (базовый уровень) и через 30, 60 и 120 мин. Площадь под кривой «концентрация глюкозы – время» (AUC) рассчитывали с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 8.0 (США) для каждого животного.

В эксперимент были отобраны животные с уровнем глюкозы натощак более 12 ммоль/л и значениями AUC более 20 ммоль·ч/л. Крысы были разделены на 5 групп, которые были обозначены как «Контроль» (N=12), «Бетулин» (N=12), «СД2» (N=12), «СД2 + Бетулин 50» (N=10) и «СД2 + Бетулин 100» (N=10). Животные в группах «Контроль» и «Бетулин» содержались на стандартном рационе, тогда как крысам, принадлежащим к группам «СД2», «СД2 + Бетулин 50» и «СД2 + Бетулин 100», продолжала скармливаться ВЖД в течение дополнительных 28 дней, до конца эксперимента.

Животные в группе «СД2 + бетулин 50» получали внутривентриально суспензию бетулина в дозе 50 мг/кг/сут, а в группах «Бетулин» и «СД2 + Бетулин 100» – бетулин в дозе 100 мг/кг/сут. В связи с крайне низкой растворимостью бетулина в воде готовили его суспензию в 2% крахмале. Суспензию бетулина вводили внутривентриально ежедневно на протяжении 28 суток один раз в день, в утреннее время (в 8.30). Дозы бетулина подобраны и соответствуют ранее опубликованным данным [5, 6]. Животные в группах «Контроль» и «СД2» получали эквивалентные количества 2% крахмала.

В конце эксперимента для оценки возможного влияния бетулина на развитие инсулинорезистентности повторно проводили тест на толерантность к глюкозе как описано выше.

Через 28 суток после начала введения бетулина крыс эвтаназировали путем декапитации. Сыворотку крови получали центрифугированием при 3000 г в течение 10 мин. Уровни гликированного гемоглобина (HbA1c) определяли в лизатах эритроцитарной массы; концентрации инсулина, адипонектина, лептина, ИЛ-6 и ФНО $\alpha$  в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа. Определение указанных показателей проводили с использованием наборов реагентов Cusabio (КНР) в соответствии с инструкциями производителя.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 8.0 (США). Нормальность распределения данных оценивали по критерию Шапиро-Уилка. Для выявления статистической значимости отличий между экспериментальными группами использовали однофакторный дисперсионный анализ и *post hoc* тест средневзвешенного Тьюки. Различия между группами считали статистически значимыми, если вероятность ошибочной оценки не превышала 5% ( $p < 0,05$ ). Данные в таблицах представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее арифметическое значение,  $m$  – стандартная ошибка среднего значения.

**Результаты исследований.** Для оценки развития признаков, характерных для диабета 2 типа, проанализированы изменения массы тела, уровней глюкозы в крови натощак, толерантность к глюкозе и уровни инсулина в сыворотке крови крыс в конце эксперимента. Показано, что масса тела животных, содержащихся на ВЖД и получавших инъекции стрептозоцина (группа «СД2»), была на 20,5% выше, чем в контрольной группе. Уровни глюкозы крови натощак у этих крыс были на 124,5% выше, чем в контрольной группе, и средние значения составили  $13,4 \pm 1,10$  ммоль/л. Основным доказательством развития стойкой гипергликемии стало повышение уровней гликозилированного гемоглобина в крови на 71,9% по сравнению с контрольными животными, до  $9,8 \pm 0,43\%$  ( $p < 0,001$ ). Кроме этого, в дополнение к стабильной гипергликемии, у крыс в группе «СД2» развилась резистентность к инсулину – характеристическая особенность СД2. Это выразилось в нарушении толерантности к глюкозе, а именно, увеличении значений AUC в 2,6 раза, и гиперинсулинемии – зарегистрировано увеличение уровней инсулина в сыворотке крови в 2,8 раза по сравнению с контрольными животными (таблица 1).

**Таблица 1 – Значения массы тела, показателей гликемии, толерантности к глюкозе и концентраций инсулина в сыворотке крови крыс с СД2 после 28 суток введения бетулина в дозах 50 и 100 мг/кг/сут**

Группы	Показатели				
	Вес, г	Глюкоза, ммоль/л	HbA1c, %	AUC, ммоль·ч/л	Инсулин, нг/мл
Контроль	$295,4 \pm 10,6$	$5,96 \pm 0,23$	$5,7 \pm 0,29$	$12,28 \pm 0,79$	$50,5 \pm 2,2$
Бетулин	$291,3 \pm 5,8$	$5,76 \pm 0,22$	$5,8 \pm 0,26^B$	$11,51 \pm 0,95$	$69,1 \pm 3,7$
СД2	$355,8 \pm 9,9^A$	$13,39 \pm 1,08$	$9,8 \pm 0,4^A$	$31,4 \pm 4,5^A$	$141,0 \pm 22,3^A$
СД2 + Бетулин 50	$327,0 \pm 10,6^A$	$11,02 \pm 0,76$	$8,9 \pm 0,5^A$	$22,6 \pm 1,5^{AB}$	$74,0 \pm 5,2^{AB}$
СД2 + Бетулин 100	$309,5 \pm 6,1^B$	$8,06 \pm 0,40^B$	$7,2 \pm 0,3^{AB}$	$16,1 \pm 1,5^B$	$62,0 \pm 3,3^B$

Примечания: А –  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой; В –  $p < 0,05$  по сравнению с группой СД2.

Установлено, что введение бетулина крысам с СД2 дозозависимым образом препятствовало увеличению массы тела животных. Введение бетулина сопровождалось значительным снижением выраженности гипергликемии (уровни глюкозы натощак и содержание гликированного гемоглобина) и инсулинорезистентности (AUC и уровни инсулина). В частности, показано, что уровни глюкозы натощак у животных с диабетом, получавших бетулин в дозе 50 мг/кг/сут, были ниже на 17,7% по сравнению с группой диабетических животных. У крыс с СД2, получавших бетулин в дозе 100 мг/кг/сут, уровни глюкозы натощак были ниже на 39,8%, чем в группе «СД2». Обнаружено, что AUC у крыс с СД2, получавших бетулин в дозах 50 и 100 мг/кг/сут, были ниже на 28,0% и 48,7% соответственно, по сравнению с группой «СД2». Наконец, наиболее яркие и значимые изменения были выявлены в данных об уровнях инсулина, свидетельствующих о том, что высокая доза бетулина полностью снижала этот маркер диабетической патологии до нормальных значений (таблица 1).

**Таблица 2 – Содержание ключевых адипоцитокинов в сыворотке крови крыс с СД2 после 28 суток введения бетулина в дозах 50 и 100 мг/кг/сут**

Группы	Показатели			
	Адипонектин, мкг/мл	Лептин, нг/мл	ИЛ-6, пг/мл	ФНО $\alpha$ , пг/мл
Контроль	2,93 $\pm$ 0,16	2,01 $\pm$ 0,07	3,01 $\pm$ 0,11	7,60 $\pm$ 0,51
Бетулин	3,01 $\pm$ 0,23	2,01 $\pm$ 0,06	3,31 $\pm$ 0,09	5,98 $\pm$ 0,65
СД2	1,54 $\pm$ 0,09 <sup>A</sup>	4,65 $\pm$ 0,33 <sup>A</sup>	4,35 $\pm$ 0,26 <sup>A</sup>	16,77 $\pm$ 1,11 <sup>A</sup>
СД2 + Бетулин 50	1,87 $\pm$ 0,13 <sup>A</sup>	4,34 $\pm$ 0,34 <sup>A</sup>	4,79 $\pm$ 0,23 <sup>A</sup>	15,01 $\pm$ 1,21 <sup>A</sup>
СД2 + Бетулин 100	2,45 $\pm$ 0,23 <sup>B</sup>	3,26 $\pm$ 0,26 <sup>AB</sup>	3,38 $\pm$ 0,25 <sup>B</sup>	11,35 $\pm$ 1,05 <sup>B</sup>

Примечания: А –  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой; В –  $p < 0,05$  по сравнению с группой СД2.

Со стороны адипоцитокинового профиля крови у животных с СД2 наблюдались выраженные нарушения. Так, уровни адипонектина в сыворотке крови были ниже на 47,4% по сравнению с контрольной группой. С другой стороны, наблюдалось существенное увеличение концентраций лептина, ИЛ-6 и ФНО $\alpha$ , соответственно в 2,3, 1,5 и 2,2 раза по сравнению с контрольными животными (таблица 2).

Общепринятым является деление адипоцитокинов на две группы – «противовоспалительные» и «провоспалительные». Первые играют защитную роль при различных патологических состояниях, и, в том числе при СД2, тогда как вторые способствуют развитию системного воспаления, а в случае предиабета и начальных стадий СД2 – резистентности к инсулину. Адипонектин – представитель группы противовоспалительных адипоцитокинов, обладающий противодиабетическими и антиатерогенными свойствами. В ряде работ продемонстрировано, что СД2, абдоминальное ожирение и инсулинорезистентность сопровождаются снижением уровня адипонектина в сыворотке крови. Повышенные уровни циркулирующих лептина, ИЛ-6 и ФНО $\alpha$ , которые относятся к группе провоспалительных адипокинов, сильно коррелируют с тяжестью гипергликемии, избыточной массой тела, резистентностью к инсулину и лептину, в то время как их пониженные уровни у пациентов с СД2 сопряжены с улучшением клинической картины заболевания и снижением рисков развития сопутствующей патологии.

Направленность изменений в содержании основных адипоцитокинов в крови у крыс с СД2, получавших на протяжении 28 суток бетулин в дозе 50 мг/кг/сут, была схожей с группой диабетических животных, но изменения были менее выраженными, при этом уровни адипонектина были на 21,4% выше, а концентрации лептина и ФНО $\alpha$  – на 6,7% и 10,5% ниже, чем в группе «СД2». Введение бетулина на протяжении 28 суток в более высокой дозе – 100 мг/кг/сут – приводило к практически полной нормализации содержания адипонектина, ИЛ-6 и ФНО $\alpha$  в крови крыс с СД2. Только уровни лептина в сыворотке крови статистически значимо отличались от контрольных уровней, но были практически на треть ниже, чем в группе «СД2» (таблица 2). Учитывая, что ИЛ-6 и ФНО $\alpha$  являются основными маркерами системного воспаления, можно говорить о системном противовоспалительном действии бетулина при СД2.

**Заключение.** Впервые установлено, что введение бетулина крысам с СД2 дозозависимым образом приводит к улучшению показателей гликемии и инсулинорезистентности и сопровождается нормализацией содержания основных циркулирующих адипоцитокинов (адипонектина, ИЛ-6 и ФНО $\alpha$ ). Полученные данные показывают, что бетулин может быть потенциальным средством для купирования системного воспаления при СД2 и, вероятно, при заболеваниях, связанных с ожирением, путем снижения концентрации провоспалительных адипоцитокинов в сыворотке крови.

**Conclusion.** In the present study, we established for the first time that betulin administration to rats with type 2 diabetes mellitus is accompanied by the dose-dependent normalization of insulin resistance and glycemic control, as well as main circulating adipocytokines (adiponectin, IL-6, and TNF $\alpha$ ) imbalance. The data obtained show that betulin might be a potential agent for preventing the occurrence of inflammation in type 2 diabetes and, probably, in obesity-related diseases by a diminishment of proinflammatory adipocytokines levels in serum.

**Список литературы.** 1. Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity / X. Unamuno [et al.] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2018. – Vol. 48, Iss. 9. – Article ID: e12997. – doi: 10.1111/eci.12997. 2. Adipokines, adiposity, and atherosclerosis / L. Liu [et al.] // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2022. – Vol. 79, Iss. 5. – Article ID: 272. – doi: 10.1007/s00018-022-04286-2. 3. The latest insights into adipokines in diabetes / W. K. Kim [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2019. – Vol. 8, Iss. 11. – Article ID: 1874. – doi: 10.3390/jcm8111874. 4. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the

*Study of Diabetes (EASD) / M. J. Davies [et al.] // Diabetes Care. – 2022. – Vol. 45, Iss. 11. – P. 2753–2786. – doi: 10.2337/dci22-0034.* <sup>5</sup>. *Betulin attenuated liver damage by prevention of hepatic mitochondrial dysfunction in rats with alcoholic steatohepatitis / V. Buko [et al.] // Physiology International. – 2019. – Vol. 106, Iss. 4. – P. 323–334. – doi: 10.1556/2060.106.2019.26.* <sup>6</sup>. *Betulin/2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin inclusion complex: physicochemical characterization and hepatoprotective activity / V. Buko [et al.] // J. Mol. Liq. – Vol. 309. – Article ID: 113118. – doi: 10.1016/j.molliq.2020.113118.* <sup>7</sup>. *Skovsø, S. Modeling type 2 diabetes in rats using high fat diet and streptozotocin / S. Skovsø // J. Diab. Invest. – 2014. – Vol. 5, Iss. 4. – P. 349–358. – doi: 10.1111/jdi.12235.* <sup>8</sup>. *Comparison of area under the curve in various models of diabetic rats receiving chronic medication / K. F. Liu [et al.] // Arch. Med. Sci. – 2020. – Vol. 18, Iss. 4. – P. 1078–1087. – doi: 10.5114/aoms.2019.91471.*

**References.** . *Adipokine dysregulation and adipose tissue inflammation in human obesity / X. Unamuno [et al.] // Eur. J. Clin. Invest. – 2018. – Vol. 48, Iss. 9. – Article ID: e12997. – doi: 10.1111/eci.12997.* 2. *Adipokines, adiposity, and atherosclerosis / L. Liu [et al.] // Cell. Mol. Life Sci. – 2022. – Vol. 79, Iss. 5. – Article ID:272. – doi: 10.1007/s00018-022-04286-2.* 3. *The latest insights into adipokines in diabetes / W. K. Kim [et al.] // J. Clin. Med. – 2019. – Vol. 8, Iss. 11. – Article ID: 1874. – doi: 10.3390/jcm8111874.* 4. *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2022. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) / M. J. Davies [et al.] // Diabetes Care. – 2022. – Vol. 45, Iss. 11. – P. 2753–2786. – doi: 10.2337/dci22-0034.* 5. *Betulin attenuated liver damage by prevention of hepatic mitochondrial dysfunction in rats with alcoholic steatohepatitis / V. Buko [et al.] // Physiology International. – 2019. – Vol. 106, Iss. 4. – P. 323–334. – doi: 10.1556/2060.106.2019.26.* 6. *Betulin/2-hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin inclusion complex: physicochemical characterization and hepatoprotective activity / V. Buko [et al.] // J. Mol. Liq. – Vol. 309. – Article ID: 113118. – doi: 10.1016/j.molliq.2020.113118.* 7. *Skovsø, S. Modeling type 2 diabetes in rats using high fat diet and streptozotocin / S. Skovsø // J. Diab. Invest. – 2014. – Vol. 5, Iss. 4. – P. 349–358. – doi: 10.1111/jdi.12235.* 8. *Comparison of area under the curve in various models of diabetic rats receiving chronic medication / K. F. Liu [et al.] // Arch. Med. Sci. – 2020. – Vol. 18, Iss. 4. – P. 1078–1087. – doi: 10.5114/aoms.2019.91471.*

Поступила в редакцию 02.08.2023.