

ՊԻՊԵՐԱԶԻՆ ՏԵՂԱԿԱԼՎԱԾ ՊԻՐԱՆՈՊԻՐԻԴԻՆՆԵՐԻ ՍՏԱՑՈՒՄԸ ԵՎ
ԿԵՆՍԱԲԱՆԱԿԱՆ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԸ

ՀՏԴ 547.861.5+547.812.3

DOI: 10.56246/18294480-2024.17-10

ՍԱՔԵՅԱՆ ԱՆԱՀԻՏ

մագիստրոս,

Ա. Լ. Մնջոյանի անվան նուրբ օրգանական քիմիայի ինստիտուտ ,
Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոն,

ՀՀ գիտություններ ազգային ակադեմիա,

կրպսեր գիտաշխատող

Էլ.փոստ՝ anahit.saqeyan.98@mail.ru

ՍԱՖԱՐՅԱՆ ԷԼՅԱ

մագիստրոս,

Ա. Լ. Մնջոյանի անվան նուրբ օրգանական քիմիայի ինստիտուտ ,
Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոն,

ՀՀ գիտություններ ազգային ակադեմիա,

կրպսեր գիտաշխատող

Էլ.փոստ՝ elya.safaryan.1996@mail.ru

ՀԱՐՈՒԹՅՈՒՆՅԱՆ ԱՐՓԻՆԵ

քիմիական գիտությունների թեկնածու,

Ա. Լ. Մնջոյանի անվան նուրբ օրգանական քիմիայի ինստիտուտ ,
Օրգանական և դեղագործական քիմիայի գիտատեխնոլոգիական կենտրոն,

ՀՀ գիտություններ ազգային ակադեմիա,

ավագ գիտաշխատող

Էլ.փոստ՝ harutyunyan_arpi@mail.ru

Վերջին երկու-երեք տասնամյակների ընթացքում պիպերազինային շարքի միացությունների սինթեզի և կենսաբանական հատկությունների բացահայտման ուղղությամբ կատարված հետազոտությունների արդյունքում ստացվել են տարբեր կառուցվածքի միացություններ, որոնք օժտված են հակավիրուսային, հակամանրէային, հակաընկճող, անքսիոլիտիկ, հակացնցումային և այլ արժեքավոր կենսաբանական հատկություններով: Պիպերազին պարունակող դեղամիջոցները, ինչպիսիք են էլիպտիցինը, թեոֆիլինը, խինինը, պապավերինը, կոդեինը և էմեթինը, արտադրվում են դեղագործական ընկերությունների կողմից սինթետիկ ճանապարհով: Սրանք բոլորը ունեն իրենց կառուցվածքում ազոտ պարունակող հետերոցիկլեր: Մշտապես մշակվում են նոր մեթոդներ նմանապիպ արժեքավոր մոլեկուլների սինթեզի կատարելագործման և վերափոխման համար:

Քանի որ պիպերազին տեղակալված պիրիդինների սինթեզին և հափկություններին վերաբերվող շարքիչ թվով հրապարակումներ կան, նման կարգի միացությունների սինթեզի մեթոդների մշակումը և կենսաբանական ակտիվության ուսումնասիրությունը հանդիսանում է արդիական խնդիր:

*Իրականացվել է նպատակային պիպերազին տեղակալված պիրանո[3,4-*c*]պիրիդինի ածանցյալների սինթեզ, որից անցում է կատարվել 1-ամինո-8,8-դիմեթիլ-5-պիպերազին-1-իլ-8,9-դիհիդրո-6H-պիրանո[4,3-*d*]թիենո[2,3-*b*]պիրիդինների ածանցյալների 80-92% ելքով: Գնահատվել է ստացված միացությունների կենսաբանական ակտիվության սպեկտրը:*

Կատարվել է in silico ուսումնասիրություններ, և պարզվել են միացությունների կառուցվածքի և կենսաբանական հափկությունների որոշ օրինաչափություններ: Որոշվել է սինթեզված միացությունների թունականության աստիճանը, հակամանրէային ակտիվությունը:

Սինթեզված միացությունների կառուցվածքները հաստատվել են ԻԿ- և ՄՄՌ (^1H , ^{13}C) սպեկտրոսկոպի մեթոդներով:

*Բանալի բառեր՝ պիպերազին, պիրանո[3,4-*c*]պիրիդին, թիենո[2,3-*b*]պիրիդին, in silico, հակամանրէային ակտիվություն:*

Ներածություն

Արդի ժամանակաշրջանում օրգանական և դեղագործական քիմիայի գերակա ուղղություններից մեկն է համարվում նոր դեղանյութերի ստացման մարտավարությունը [1]: Կենսաբանական համակարգերում նյութափոխանակության և այլ գործընթացներին մասնակից միացությունների զգալի մասը ունի հետերոցիկլային կառուցվածք կամ կառուցվածքային հատված [2]: Հետերոցիկլային միացություններից ազոտ պարունակողները, մասնավորապես կոնդենսացված պիրիդինային համակարգերը ցուցաբերում են կենսաբանական տարաբնույթ ակտիվություն և բժշկության մեջ կիրառվող բազմաթիվ դեղապրեպարատների հիմք են հանդիսանում [3]: Բնական միացություններում պարունակվող պիպերազինային օղակում հիմնականում տեղակալված են ազոտի ատոմների ջրածինները: Ավելի մեծ տեղակալիչներով միացությունները կարող են լայնորեն կիրառվել թերապևտիկ նպատակներով: Սա նաև հնարավորություն է ընձեռնում պիպերազին պարունակող մոլեկուլների կենսաբանական գրադարան ստեղծել և դրանք դասակարգելու ըստ տարբեր բուժական ազդեցությունների. հակադեպրեսանտ [4], հակամիքրուսային, հակացնցումային, ագետիվիտիվնեթերազի արգելակման ազդեցությունը [5]: Վերջերս պիպերազին պարունակող միացությունները համարվում են հակաքաղցկեղային թերապիայի խոստումնալից միջոցներ, քանի որ դրանք ցուցադրում են ընկճող ազդեցություն մարդկային քաղցկեղի տարբեր բջիջների վրա [6]: Ուստի ֆունկցիոնալ տեղակալված

հետերոցիկլային նոր ածանցյալների կառուցումը և դրանց հիման վրա դեղամիջոցների հայտնաբերումը խիստ արդիական խնդիր է:

Հետերոցիկլիկ համակարգերից ազոտ պարունակողները դեղաբանական տեսանկյունից ամենամեծ տեղն են զբաղեցնում, ընդ որում ազոտ պարունակող հետերոցիկլիկ համակարգերի շարքում պիպերազինը ունի իր ուրույն տեղը շնորհիվ տարբեր բնագավառներում իր լայն կիրառության՝ բժշկություն, արտադրություն, գյուղատնտեսություն, ժամանակի ամենասկսիվ ուսումնասիրվող ուղղություններից [5]՝ իոնական հեղուկներում, կոորդինացիոն քիմիայում, սոսինձներում, հեղուկ բյուրեղներում, արևային մարտկոցներում, էլեկտրոնային սարքերում և այլն: Ավելին, ըստ 2022 թվականի տվյալների՝ 200 ամենավաճառվող փոքր մոլեկուլային կառուցվածքով դեղամիջոցներից 16-ը պարունակում են պիպերազինի օղակ, ևս 29-ը՝ պիրիդինի ածանցյալներ կամ համակցված պիրիդիններ [2]:

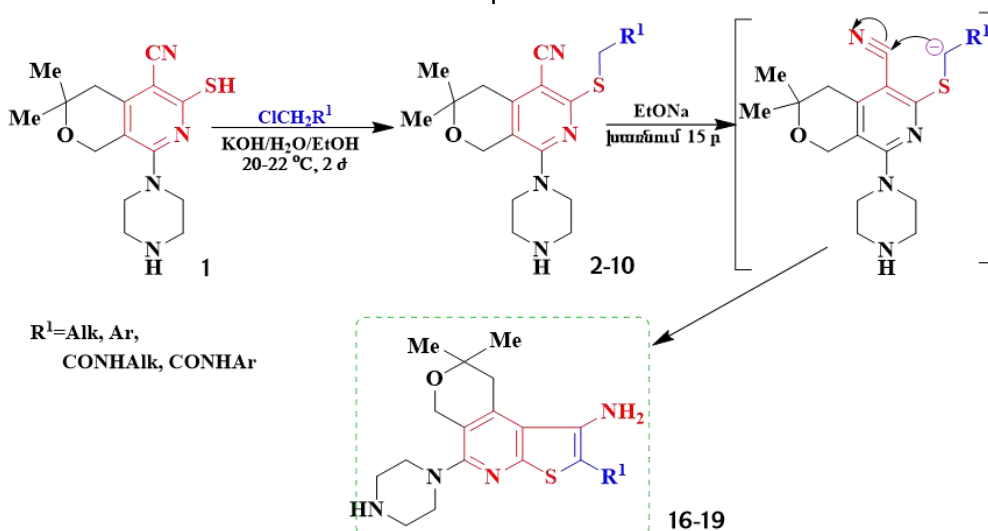
Հաշվի առնելով վերոհիշյալը՝ այս աշխատանքի հիմնական նպատակներն են.

- պիպերազին տեղակալված համակցված պիրիդինային թիոածանցյալների ֆունկցիոնալացման նոր մեթոդների մշակումը՝ թիոալկիլ ածանցյալների ստացումը:
- Հալոգենիդների և լուծիչի բնույթի ազդեցության ուսումնասիրումը փոխազդեցության տեղընտրողականության վրա:
- Պիպերազին տեղակալված պիրանո[4,3-*d*]թիենո[2,3-*b*]պիրիդինների նոր ածանցյալների սինթեզը:
- Սինթեզված միացությունների կենսաբանական ակտիվության գնահատումը և ուսումնասիրությունները:

Հետազոտության մեթոդները և նյութերը

Հետազոտությունները իրականացվել են 8-պիպերազինո-պիրանո[3,4-*c*]պիրիդինի նոր ածանցյալների ուսումնասիրմամբ: Նշված միացությունների սինթեզը, փոխարկումները և կառուցվածքը ներկայացված է ստորև (սխեմա 1): Աշխատանքի համար որպես ելանյութ օգտագործվել է նախկինում ՆՕՔԻ «Հոգեմետ միացությունների սինթեզի» լաբորատորիայում սինթեզված 6-մերկապտո-3,3-դիմեթիլ-8-պիպերազին-1-իլ-3,4-դիհիդրո-1*H*-պիրանո[3,4-*c*]պիրիդին-5-կարբոնիտրիլը [8]: Վերջինս ունի երեք ռեակցիոն կենտրոն, դա է պատճառը, որ էլեկտրոֆիլ տեղակալումն ընթանում է միաժամանակ ինչպես պիպերիզինային օղակում, այնպես էլ թիո խմբում և ազոտի էնդոցիկլիկ ատոմում: Մշակվել են հատուկ պայմաններ, որոնք թույլ են տվել իրականացնել ռեգիոսեλεκտիվ տեղակալում պիրիդինային օղակի թիոխմբի մոտ: Ռեակցիանները ընթանում են հետևյալ մեխանիզմով (սխեմա 1):

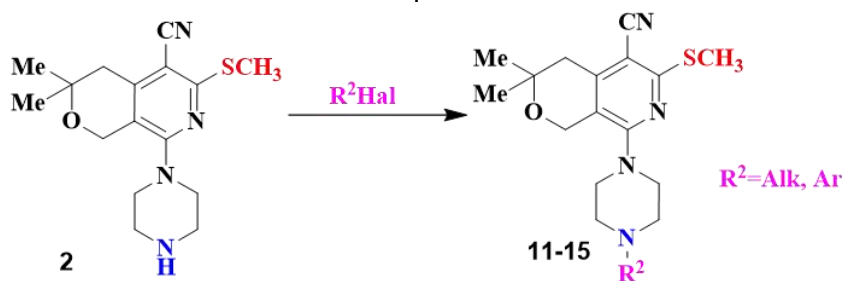
Սխեմա 1.



6-Մերկապտո-3,3-դիմեթիլ-8-պիպերազին-1-իլ-3,4-դիհիդրո-1*H*-պիրանո[3,4-*c*]պիրիդին-5-կարբոնիտրիլը նատրիումի կարբոնատի ներկայությամբ ջուր-սպիրտ խառնուրդում ռեակցիայի մեջ է դրվել տարբեր կառուցվածքի հալոգենիդների հետ, որի արդյունքում սինթեզվել են 6-ակիլիթիո կարբոնիտրիլները (2-10):

Հետազոտության հաջորդ փուլում իրականացվել է նաև պիպերիդինի օդակի շարժուն ջրածնի ատոմի տեղակալում և ստացվել են համապատասխան *N*-տեղակալված ածնցյալները (Սխեմա 2) [7]:

Սխեմա 2.



Սինթեզված միացությունների կենսաբանական ակտիվությունները: *In silico* ուսումնասիրություններից պարզվել են միացությունների կառուցվածքի և կենսաբանական հատկությունների որոշ օրինաչափություններ: ADMET պարամետրերի որոշման ընդհանրացված և համապարփակ մոտեցում է կիրառվել՝ օգտագործելով տարբեր ծրագրեր և նկարագրիչներ: Եռաչափ մոլեկուլային մոդելներ ստանալու համար օգտագործվել է ChemOffice 13.0 ծրագիրը [9]:

ՀՀ ԳԱԱ ՕԴՔԳՏԿ ՆՕՔԻ քիմիոթերապիայի լաբորատորիայում ուսումնասիրվել են սինթեզված միացությունների հակամանրէային ակտիվությունը: Հակամանրէային ակտիվությունը ստուգվել է «Ագարի մեջ դիֆուզիայի» մեթոդով 20 մլն մանրէային մարմին բեռնվածությամբ 1մլ միջավայրին: Փորձերում օգտագործվել են

գրամ դրական ստաֆիլոկոկը /staphylococcus aureus 209p/ և գրամ բացասական ցուպիկները /Sh. Flexneri 6858, E. coli 055/: Արդյունքների հաշվառումը կատարվել են մանրէների աճի բացակայության գոտու տրամագծով: Որպես դրական ստուգիչ դեղամիջոց՝ օգտագործվել է ֆուրազոլիդոնը:

Հետազոտության արդյունքները

Պարզվել է, որ պիպերազինի օղակի շարժուն ջրածնի տեղակալումը հալոգենիդներով ընթանում է ավելի խիստ պայմաններում՝ 60-70°C և չոր ԴՄՖԱ-ում, միևնույն ժամանակ ապահովելով բավականին բարձր ելքեր՝ 80-96% (11-15):

Տ-տեղակալված պիրանո[3,4-c]պիրիդինները այնուհետև հիմնային միջավայրում ենթարկվել են ներմոլեկուլային ցիկլացման, հանգեցնելով 1-ամինո-8,8-դիմեթիլ-5-պիպերազին-1-իլ-8,9-դիհիդրո-6H-պիրանո[4,3-d]թիենո[2,3-b]պիրիդինների (16-19) ստացման: Եռցիկ համակարգերի ստացման մասին վկայում է ¹H ՄՄՌ սպեկտրներում թիոֆենային օղակի ամինո խմբի պրոտոնների սինգլետների առկայությունը 3,54-5,04 մ.մ. մարզում, և նիտրիլ խմբի կլանման գոտու բացակայությունը ԻԿ սպեկտրներում:

Հաշվի առնելով պիպերազինի կենսաբանական ակտիվության լայն սպեկտրը՝ իրականացվել են համակարգչային մոլեկուլային մոդելավորում, որի հիման վրա մանրամասն կենսաբանական ուսումնասիրություններ են կատարվել:

Պարզվել է, որ ադեստամոքսային տրակտի միջոցով ներծծման ինդեքսը, որը հիմնված է թափանցելիության գնահատման Եգանի մեթոդի վրա, ունի բարձր արժեք: Մինչդեռ ուսումնասիրված միացությունները ցածր թափանցելիություն են ցուցաբերում հեմատո-ենցեֆալիկ արգելքի միջով: Լիպինսկու «Հինգի կանոնի» համաձայն՝ բոլոր միացություններն ունեն դրական արդյունք: Հաշվարկվել է բիոանվտանգության արժեքը, որը Abbot (ABS) սանդղակով կազմել է 0.55:

Որոշվել են նաև թունականության աստիճանները, մասնավորապես մուտագենությունը, քաղցկեղածինությունը, աչքերի և մաշկի վրա գրգռիչ ազդեցությունը, հեպատոտոքսիկությունը, բերանի սուր տոքսիկությունը և էկո-թունականության արժեքները: Էկո-թունականության արժեքները ցույց են տալիս, որ հետազոտված միացությունները թունաքիմիկատներ չեն, միևնույն ժամանակ թունավոր են խեցգետնազգիների և ձկների համար:

Միացությունների հակամանրէային ազդեցության ուսումնասիրությունը ցույց է տվել, որ պիպերազին տեղակալված պիրանո[3,4-c]պիրիդինների ածանցյալները արգելակում են գրամ-դրական և գրամ-բացասական միկրոօրգանիզմների աճը (d=10-14մմ): Միևնույն ժամանակ նրանց N-տեղակալված և ցիկլացված պիրանո[4,3-d]թիենո[2,3-b]պիրիդինային ածանցյալների դեպքում չնայած աճ է նկատվում, սակայն ցուցաբերում են թույլ հակամանրէային ազդեցություն՝ ճնշելով վերոնշյալ միկրոօրգանիզմների աճը 12-19 մմ տրամագծով և նույնպես զգալիորեն զիջում են ֆուրազոլիդոնին (d=23-25մմ):

Եզրակացություններ

Մշակվել են պիպերազին տեղակալված պիրանո[3,4-*c*]պիրիդինների մերկապտոածանցյալների ռեգիոսելեկտիվ տեղակալում պիրիդինային օղակի թիոխմբի մոտ: Վերջիններիս հիման վրա սինթեզվել են 5-պիպերազին-պիրանո[4,3-*d*]թիենո[2,3-*b*]պիրիդինների նոր հետերոցիկլիկ միացություններ: Իրականացվել են պիպերազինի շարժուն ջրածնի տեղակալման ռեակցիաներ՝ ելնելով մոլեկուլային մոդելավորման տվյալներից, որոնք հետաքրքրություն են ներկայացնում ցուցաբերած կենսաբանական ակտիվության տեսանկյունից: *In silico* ուսումնասիրություններով պարզվել են միացությունների կառուցվածքի և կենսաբանական հատկությունների որոշ օրինաչափություններ: Հետազոտվել է սինթեզված նոր գրականության մեջ դեռևս չնկարագրված 18 միացությունների հակամանրէային ակտիվությունը: Սինթեզված միացությունների կառուցվածքները հաստատվել են ԻԿ-, ՄԱՍ և ՄՄՌ-սպեկտրոսկոպի մեթոդներով:

Հետազոտությունն իրականացվել է ՀՀ գիտության կոմիտեի ֆինանսական աջակցությամբ՝ 20TTSG-1D011 ծածկագրով գիտական թեմայի շրջանակներում:

Օգտագործված գրականության ցանկ

1. Benedetto Tiz, D.; Bagnoli, L.; Rosati, O.; Marini, F.; Sancineto, L.; Santi, C. Top Selling (2026) Small Molecule Orphan Drugs: A Journey into Their Chemistry. *Int. J. Mol. Sci.* **2023**, 24, 930. <https://doi.org/10.3390/ijms24020930>
2. <https://bpb-us-e2.wpmucdn.com/sites.arizona.edu/dist/9/130/files/2023/11/NjardarsonGroup2022SmallMoleculeTopPosterV3.pdf>
3. Maria Novella Romanelli, Dina Manetti, Laura Braconi, Silvia Dei, Alessio Gabellini & Elisabetta Teodori. The piperazine scaffold for novel drug discovery efforts: the evidence to date, *Expert Opinion on Drug Discovery*, **2022**, 17:9, 969-984, <https://doi.org/10.1080/17460441.2022.2103535>
4. Kumar RR, Sahu B, Pathania S, Singh PK, Akhtar MJ, Kumar B. Piperazine, a Key Substructure for Antidepressants: Its Role in Developments and Structure-Activity Relationships. *ChemMedChem.* **2021**. Jun 17; 16(12): 1878-1901. <https://doi.org/10.1002/cmdc.202100045>
5. Piemontese L, Tomás D, Hiremathad A, Capriati V, Candeias E, Cardoso SM, Chaves S, Santos MA. Donepezil structure-based hybrids as potential multifunctional anti-Alzheimer's drug candidates. *J Enzyme Inhib Med Chem.* **2018** Dec; 33(1): 1212-1224. <https://doi.org/10.1080/14756366.2018.1491564>
6. Moslem A, Alireza K, Aminollah P, Mohammad GA, Mostafa J, Majid Z. Cytotoxicity of Sodium Arsenite-loaded Anti-HER2 Immunoliposomes Against HER2-expressing

- Human Breast Cancer Cell Lines, *Letters in Drug Design & Discovery* **2019**; 16(5).
<https://dx.doi.org/10.2174/1570180815666180803120409>
7. Yunping Ma, Yu Yang, Tie Li, Shahid Hussain, Maiyong Zhu, Deep eutectic solvents as an emerging green platform for the synthesis of functional materials, *Green Chemistry*, **2024**, V. 26(7), 3627-3669, ISSN 1463-9262, <https://doi.org/10.1039/d3gc04289h>
 8. Пароникян Е. Г., Мирзоян Г. В., Норавян А. С., Авакимян Д. А., Тер-Захарян Ю. З., Синтез и антибактериальная активность производных пирано-(тиопирано)[3,4-с]пиридин-, 2,7-нафтиридин и 5,6,7,8-тетрагидроизохинолин-3(2H)-тионов. *Хим.-фарм. ж.*, **1993**, № 11, с. 29-32.
 9. Xiong, G., Wu, Z., Yi, J., Fu, L., Yang, Z., Hsieh, C., ... & Cao, D. ADMETlab 2.0: an integrated online platform for accurate and comprehensive predictions of ADMET properties. *Nucleic Acids Research*, **2021**. 49(W1), W5-W14.

SYNTHESIS AND BIOLOGICAL PROPERTIES OF PIPERAZINE-SUBSTITUTED PYRANOPYRIDINES

SAQEYAN ANAHIT

Master's degree student

Institute of Fine Organic Chemistry named after A.L. Mnjoyan

Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry

National Academy of Sciences, RA

Junior Researcher

e-mail: anahit.saqeyan.98@mail.ru

SAFARYAN ELYA

Master's degree student

Institute of Fine Organic Chemistry named after A.L. Mnjoyan

Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry

National Academy of Sciences, RA

Senior Researcher

e-mail: elya.safaryan.1996@mail.ru

HARUTYUNYAN ARPINE

PhD in Chemistry

Institute of Fine Organic Chemistry named after A.L. Mnjoyan

Scientific and Technological Center of Organic and Pharmaceutical Chemistry

National Academy of Sciences, RA

Senior Researcher

e-mail: harutyunyan_arpi@mail.ru

During the last two or three decades, as a result of the research carried out in the direction of the synthesis of piperazine compounds and the development of biological properties, compounds of different structures have been obtained, which have antiviral, antimicrobial, anti-inflammatory, anxiolytic, anti-shock and other valuable biological properties. Medicines containing piperazine such as ellipticin, theophylline, quinine, papaverine, codeine, and emetine are produced synthetically by pharmaceutical companies. All of them have heterocycles containing nitrogen in their structure. New methods are constantly being developed to improve and transform the synthesis of similar valuable molecules. Since there are very few publications on the synthesis and properties of piperazine-substituted pyridines, developing methods for synthesizing such compounds and studying biological activity is a topical issue.

Synthesis of target piperazine-substituted pyrano[3,4-*c*]pyridine derivatives were carried out, from which 1-amino-8,8-dimethyl-5-piperazin-1-yl-8,9-dihydro-6*H*-pyrano-[4,3-*d*]thieno[2,3-*b*]pyridine derivatives are obtained in 80-92% yield. The biological activity spectrum of the obtained compounds was evaluated.

In silico studies have been conducted, and some patterns in compounds' structure and biological properties have been identified. The degree of toxicity of the synthesized compounds and antimicrobial activity have been determined.

The structures of the synthesized compounds were confirmed by IR- and MMR (¹H, ¹³C) spectroscopy methods.

Keywords. *Piperazine, pyrano[3,4-*c*]pyridine, thieno[2,3-*b*]pyridine, in silico, antimicrobial activity.*

СИНТЕЗ И БИОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ПИПЕРАЗИН ЗАМЕЩЕННЫХ ПИРАНОПИРИДИНОВ

САКЕЯН АНАИТ

Магистр Института тонкой органической химии

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии

Национальная академия наук РА

Младший научный сотрудник

электронная почта: anahit.saqeyan.98@mail.ru

САФАРЯН ЭЛЯ

Магистр Института тонкой органической химии

Научно-технологический центр органической и фармацевтической химии

Национальная академия наук РА

Младший научный сотрудник

электронная почта: elya.safaryan.1996@mail.ru

АРУТЮНЯН АРПИНЕ

Кандидат химических наук

Институт тонкой органической химии

*Старший научный сотрудник Научно-технологического
центра органической и фармацевтической химии*

Национальная академия наук РА

электронная почта: harutyunyan_arpi@mail.ru

В течение последних двух-трех десятилетий в результате исследований, проведенных в направлении синтеза соединений пиперазина и развития биологических свойств, получены соединения различной структуры, обладающие противовирусным, противомикробным, противовоспалительным действием, анксиолитические, противошоковые и другие ценные биологические свойства. Пиперазин содержащие препараты, такие как эллиптицин, теofilлин, хинин, папаверин, кодеин и эметин, производятся синтетически фармацевтическими компаниями. Все они имеют в своей структуре гетероциклы, содержащие азот. Постоянно разрабатываются новые методы совершенствования и переобразования синтеза аналогичных молекул. Поскольку публикаций по синтезу и свойствам пиперазин замещенных пиридинов очень мало, разработка методов синтеза таких соединений и изучение биологической активности является актуальной проблемой.

Осуществлен синтез целевых пиперазин замещенных производных пирано[3,4-*c*]пиридина, из которых получен 1-амино-8,8-диметил-5-пиперазин-1-ил-8,9-дигидро-6*H*-пирано. Производные [4,3-*d*]тиено[2,3-*b*]пиридина с выходом 80-92%. Оценен спектр биологической активности полученных соединений.

Проведены исследования *in silico* и были выявлены некоторые закономерности структуре и биологических свойствах соединений. Определена степень токсичности синтезированных соединений, антимикробная активность.

Строение синтезированных соединений подтверждено методами ИК- и ММР (^1H , ^{13}C) спектроскопии.

Ключевые слова. *Пиперазин, пирано[3,4-*c*]пиридин, тиено[2,3-*b*]пиридин, in silico, противомикробная активность.*

Հոդվածը ներկայացվել է խմբագրական խորհուրդ 18.10.2024թ.:

Հոդվածը գրախոսվել է 27.10.2024թ.:

Ընդունվել է տպագրության 30.11.2024թ.: