

СТАТЬЯ

УДК 615.276:547.583.5:303.723.039.3:303.723.032.2

**КВАНТОВО-ХИМИЧЕСКИЕ РАСЧЕТЫ В ПОИСКЕ МОДЕЛИ
«СТРУКТУРА – ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ»
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ПРОГРАММЫ AK_QSAR В РЯДУ
АМИДОВ И ГИДРАЗИДОВ N– 2-ФУРАНОИЛ ЗАМЕЩЕННЫХ
АНТРАНИЛОВЫХ КИСЛОТ****Андрюков К.В.**

*ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, Пермь,
e-mail: k_andrukov@mail.ru*

Исследование посвящено изучению причинно-следственной взаимосвязи «структура – противовоспалительная активность», созданной на основе квантово-химических вычислений в ряду амидов и гидразидов N– 2-фураноил замещенных антралиловых кислот поиска зависимости, описывающей биологическую активность. Для построения причинно-следственной модели при описании структуры использовали квантово-химические вычисления (программа Gaussian 03), прогнозирование противовоспалительной активности (AK_QSAR (противовоспалительная активность)) и построение модели (Statistica 6). Научная публикация посвящена проведению исследования по изучению и оценке влияния структурных элементов анализируемых соединений на теоретически рассчитанные значения противовоспалительной активности. Одним из основных компонентов описываемого моделирования является его многоуровневость в сочетании с проведением корреляционного анализа. Теоретические значения противовоспалительной активности 25 соединений, определенные на модели «каррагенинового отека», рассчитаны программой AK_QSAR (противовоспалительная активность). Методом многоуровневого корреляционного анализа проведено построение условных трех зависимостей по объему выборки. Корреляционный анализ проводили действием с дескрипторами, а именно методом исключения. В дальнейшем был проведен отбор 6 моделей по признакам: регрессионный коэффициент (0,7 и более) и критерий Фишера (10 и более). Проведена проверка найденных причинно-следственных моделей «структура – противовоспалительная активность» на выборке содержащей экспериментальные результаты анализируемой биологической активности.

Ключевые слова: антралиловая кислота, AK_QSAR, корреляция, множественная регрессия, противовоспалительная активность

**QUANTUM CHEMICAL CALCULATIONS IN SEARCH
OF THE “STRUCTURE – ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY” MODEL
USING THE AK_QSAR PROGRAM IN A SERIES OF AMIDES
AND HYDRAZIDES OF N– 2-FURANOYL SUBSTITUTED ANTHRANILIC ACIDS****Andryukov K.V.**

Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, e-mail: k_andrukov@mail.ru

The study is devoted to the study of the cause-and-effect relationship “structure- anti-inflammatory activity” created based on quantum chemical calculations in a series of amides and hydrazides of N- 2-furanyloxy substituted anthranilic acids to search for a relationship describing biological activity. To construct a causal model, quantum chemical calculations (Gaussian 03 program), prediction of anti-inflammatory activity (AK_QSAR (anti-inflammatory activity)) and model structure (Statistica 6) were used to describe the structure. The scientific publication is devoted to conducting research on the study and assessment of the influence of structural elements of the analyzed compounds on theoretically calculated values of anti-inflammatory activity. One of the main components of the described modeling is its multilevel nature in combination with correlation analysis. The theoretical values of the anti-inflammatory activity of 25 compounds, determined on the “carrageenan edema” model, were calculated by the AK_QSAR (anti-inflammatory activity) program. The method of multilevel correlation analysis was used to construct conditional three dependencies on the sample size. The implementation of the correlation analysis procedure was carried out by an action with descriptors, namely, by the exclusion method. Subsequently, 6 models were selected based on the following criteria: the regression coefficient (0,7 or more) and the Fisher criterion (10 or more). The verification of the found causal models of “structure- anti-inflammatory activity” was carried out on a sample containing experimental results of the analyzed biological activity.

Keywords: anthranilic acid, AK_QSAR, correlation, multiple regression, anti-inflammatory activity

Введение

Лекарства – это адаптивные молекулы. Они реализуют эту особенность, генерируя различные ансамбли прототропных форм и конформеров, которые зависят от окружа-

ющей среды. Среди впечатляющего количества доступных технологий вычислительного поиска и открытия лекарств количественные подходы к взаимосвязи структура – активность (QSAR), которые опираются

на вычислительные дескрипторы квантовой химии, являются наиболее подходящими для моделирования адаптивных лекарств [1]. Действительно, вычислительные дескрипторы квантовой химии способны учитывать вариации внутримолекулярных взаимодействий учебных соединений, которые отражают их адаптивные склонности к межмолекулярному взаимодействию. Это позволяет разрабатывать причинные, интерпретирующие и разумно предсказывающие количественные модели взаимосвязи структура – активность и, следовательно, надежную химическую информацию, доработанную для разработки и открытия лекарств. В разработке причинно-интерпретирующих зависимостей используются приемы статистического метода анализа: линейные и регрессионные [2]. По множественным оценкам к перспективным методам исследования параметров структуры относятся квантово-химические вычисления [3]. Поиск количественной зависимости биологической активности от строения веществ является перспективным. Одной из проблем построения моделей прогнозирования биологической активности является наличие результатов исследования биологической активности. Способов замены экспериментальных данных существует огромное количество, для их построения применяются различные способы обучения и построения.

Производные антралиновой кислоты относятся к перспективным производным, с различными видами фармакологического действия [4–6].

Цель исследования – изучение причинно-следственной взаимосвязи «структура – противовоспалительная активность», созданной на основе квантово-химических вычислений в ряду амидов и гидразидов N– 2-фураноил замещенных антралиновых кислот поиска зависимости, описывающей биологическую активность.

Материалы и методы исследования

Для построения причинно-следственной модели при описании структуры использовали квантово-химические вычисления (программа Gaussian 03), прогнозирование противовоспалительной активности (AK_QSAR (противовоспалительная активность) [7]) и построение модели (Statistica 6).

Результаты исследования и их обсуждение

Молекулярное моделирование исследуемых соединений – двадцати пяти гомологов (1–25) амидов и гидразидов N– 2-фураноил замещенных антралиновых кислот

проводили программой AK_QSAR (ПВА). Общая структура анализируемого объекта исследования приведена на рис. 1.

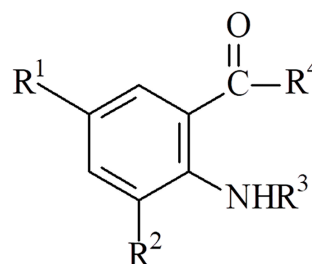


Рис. 1. Общая структура исследуемых соединений ряда с заместителями: R¹, R², R³, R⁴

Для проведения дизайна исследуемых соединений с помощью AK_QSAR (ПВА) осуществляли построение 25 структур (1–25) (рис. 2), общей химической структуры (рис. 1).

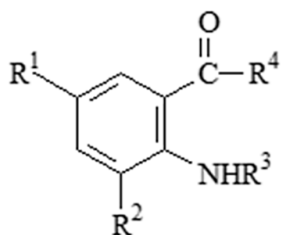
Результаты прогнозирования ПВА 25 соединений программой AK_QSAR (ПВА), определенной на модели «карагенинового отека» [7] и структурные (квантово-химические) параметры описания структуры, представлены в табл. 1.

С использованием табл. 1 проведена обработка полученных данных статистического анализа в оценке объема выборки по каждому описательному параметру структуры. В качестве структурных параметров использовали результаты квантово-химических расчетов: напряженность (E), потенциал (Pot) и заряд в модуле (|q|). Результаты проведенного статистического анализа, его обработки по критериям: коэффициент корреляции (R) и критерий Фишера (F) приведены в табл. 2 и 3.

Осуществлена обработка данных регрессионного исследования по значениям R (R > 0,500) и критерия Фишера (F > 6), результаты обработки приведены в табл. 4.

С использованием результатов отбора, приведенных в табл. 4, выбраны три набора дескрипторов в виде моделей (№ 1–3), основанные на объеме выборки со значениями R (R > 0,500) и F (F > 6): 1 модель (N = 15 соединений): $\sum C (E)$, $\sum H (pot)$, $\sum C (|q|)$, $\sum O (|q|)$, $\sum H (|q|)$; 2 модель (N = 20 соединений): $\sum C (E)$, $\sum O (|q|)$; 3 модель (N = 25 соединений): $\sum C (E)$, $\sum C (pot)$, $\sum C (|q|)$, $\sum O (|q|)$, $\sum H (|q|)$.

Регрессионное моделирование проводили методом пошагового исключения параметров по одному, количество структурных характеристик, равное двум, использовали в качестве минимального.



$R^1 = H, R^2 = H, R^3 = CO \text{ 2-furyl}, R^4 = NH_2$ (1);

$R^1 = H, R^2 = H, R^3 = CO \text{ 2-furyl}, R^4 = NH \text{ CH}_3$ (2);

$R^1 = H, R^2 = H, R^3 = CO \text{ 2-furyl}, R^4 = NH \text{ CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (3);

$R^1 = H, R^2 = H, R^3 = CO \text{ 2-furyl}, R^4 = NH \text{ NHCO CH}_3$ (4);

$R^1 = H, R^2 = H, R^3 = CO \text{ 2-furyl}, R^4 = NH \text{ NHCO CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (5);

$R^1 = H, R^2 = H, R^3 = CO \text{ 2-furyl}, R^4 = NH \text{ NHCO 2-furyl}$ (6);

$R^1 = Br, R^2 = H, R^3 = CO \text{ 2-furyl}, R^4 = NH_2$ (7);

$R^1 = Br, R^2 = H, R^3 = CO \text{ 2-furyl}, R^4 = NH \text{ NHCO CH}_3$ (8);

$R^1 = Br, R^2 = H, R^3 = CO \text{ 2-furyl}, R^4 = NH \text{ NHCO CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (9);

$R^1 = Br, R^2 = H, R^3 = CO \text{ 2-furyl}, R^4 = NH \text{ NHCO C}_6\text{H}_5$ (10);

$R^1 = I, R^2 = H, R^3 = CO \text{ 2-furyl}, R^4 = NHNH_2$ (11);

$R^1 = I, R^2 = H, R^3 = CO \text{ 2-furyl}, R^4 = NH \text{ CH}_3$ (12);

$R^1 = I, R^2 = H, R^3 = CO \text{ 2-furyl}, R^4 = NH \text{ CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ (13);

$R^1 = I, R^2 = H, R^3 = CO \text{ 2-furyl}, R^4 = NH \text{ C}_6\text{H}_{11}$ (cyclohexyl) (14);

$R^1 = I, R^2 = H, R^3 = CO \text{ 2-furyl}, R^4 = NH \text{ CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (15);

$R^1 = I, R^2 = H, R^3 = CO \text{ 2-furyl}, R^4 = NH \text{ NHCO CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (16);

$R^1 = I, R^2 = H, R^3 = CO \text{ 2-furyl}, R^4 = NH \text{ NHCO C}_6\text{H}_5$ (17);

$R^1 = Br, R^2 = Br, R^3 = CO \text{ 2-furyl}, R^4 = NHNH_2$ (18);

$R^1 = Br, R^2 = Br, R^3 = CO \text{ 2-furyl}, R^4 = NH_2$ (19);

$R^1 = Br, R^2 = Br, R^3 = CO \text{ 2-furyl}, R^4 = NH \text{ CH}_3$ (20);

$R^1 = Br, R^2 = Br, R^3 = CO \text{ 2-furyl}, R^4 = NH \text{ C}_6\text{H}_{11}$ (cyclohexyl) (21);

$R^1 = Br, R^2 = Br, R^3 = CO \text{ 2-furyl}, R^4 = NH \text{ CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (22);

$R^1 = Br, R^2 = Br, R^3 = CO \text{ 2-furyl}, R^4 = NH \text{ NHCO CH}_3$ (23);

$R^1 = Br, R^2 = Br, R^3 = CO \text{ 2-furyl}, R^4 = NH \text{ NHCO CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$ (24);

$R^1 = Br, R^2 = Br, R^3 = CO \text{ 2-furyl}, R^4 = NH \text{ NHCO C}_6\text{H}_5$ (25)

Рис. 2. Структуры исследуемых соединений (1–25)

Таблица 1

Прогнозируемые значения ПВА (ПВА_{расч.})
и структурные параметры соединений 1–25

№	ПВА _{расч.} , %	$\sum C$ (E)	$\sum O$ (E)	$\sum H$ (E)	$\sum C$ (Пот)	$\sum O$ (Пот)	$\sum H$ (Пот)	$\sum C$ (q)	$\sum O$ (q)	$\sum H$ (q)
1	44,22	7,386	2,426	10,470	159,508	39,716	71,794	1,677	0,921	1,236
2	24,70	7,517	2,582	13,037	168,687	44,254	91,080	1,800	0,937	1,317
3	74,01	11,146	2,615	15,615	251,801	45,104	172,600	2,189	0,927	1,684
4	7,23	7,871	3,196	13,275	181,130	56,808	102,272	1,775	1,108	1,306
5	56,54	11,500	3,229	15,854	264,244	57,658	183,792	2,164	1,099	1,673

Окончание табл. 1

№	ПВА _{расст.} , %	∑С (Е)	∑О (Е)	∑Н (Е)	∑С (Пот)	∑О (Пот)	∑Н (Пот)	∑С (q)	∑О (q)	∑Н (q)
6	12,19	7,596	3,580	13,185	171,976	65,105	90,459	1,810	1,130	1,319
7	48,06	7,687	2,423	10,007	162,586	39,622	66,118	1,672	0,883	1,170
8	7,76	8,265	3,192	12,078	184,380	56,734	85,420	1,749	1,090	1,195
9	28,2	11,801	3,226	15,391	267,322	57,563	178,116	2,159	1,061	1,607
10	8,45	8,929	3,209	14,561	201,141	57,101	107,732	1,879	1,067	1,348
11	19,29	8,123	2,729	10,541	178,077	46,987	77,214	1,722	1,092	1,192
12	28,78	7,831	2,579	12,596	172,066	44,170	85,809	1,795	0,898	1,247
13	25,03	8,478	3,190	13,431	187,141	57,234	98,883	1,816	0,895	1,256
14	32,67	9,584	2,601	14,405	216,681	44,728	107,879	1,970	0,936	1,414
15	78,09	11,460	2,612	15,175	255,180	45,020	167,329	2,183	0,889	1,614
16	60,62	11,815	3,226	15,413	267,623	57,573	178,522	2,158	1,061	1,603
17	8,68	8,943	3,210	14,584	201,442	57,111	108,137	1,878	1,068	1,345
18	25,36	7,841	2,716	9,729	170,368	46,669	71,677	1,639	1,094	1,064
19	54,38	7,418	2,410	9,217	155,177	39,314	60,986	1,588	0,886	1,039
20	34,86	7,548	2,565	11,784	164,356	43,852	80,271	1,712	0,901	1,120
21	38,75	9,301	2,588	13,593	208,971	44,410	102,342	1,887	0,939	1,287
22	84,17	11,177	2,599	14,362	247,470	44,702	161,791	2,101	0,892	1,487
23	17,39	7,902	3,180	12,022	176,799	56,406	91,464	1,687	1,072	1,109
24	66,70	11,532	3,213	14,601	259,913	57,256	172,984	2,075	1,063	1,476
25	14,76	8,660	3,196	13,771	193,732	56,794	102,600	1,795	1,070	1,217

Таблица 2

Результаты статистического исследования зависимости «противовоспалительной активности (ПВА)» от суммарных структурных параметров по R и объему анализируемой выборки

Число БАВ	Коэффициент корреляции (R)								
	∑С (Е)	∑О (Е)	∑Н (Е)	∑С (Пот)	∑О (Пот)	∑Н (Пот)	∑С (q)	∑О (q)	∑Н (q)
10	0,488	0,581	0,159	0,439	0,569	0,459	0,481	0,608	0,550
15	0,604	0,529	0,314	0,557	0,517	0,571	0,610	0,565	0,637
20	0,538	0,466	0,181	0,482	0,459	0,496	0,486	0,524	0,474
25	0,632	0,437	0,250	0,579	0,426	0,588	0,579	0,520	0,535

Таблица 3

Результаты статистического исследования зависимости «противовоспалительной активности (ПВА)» от суммарных структурных параметров по F и объему анализируемой выборки

Число БАВ	Критерий Фишера (F)								
	∑С (Е)	∑О (Е)	∑Н (Е)	∑С (Пот)	∑О (Пот)	∑Н (Пот)	∑С (q)	∑О (q)	∑Н (q)
10	2,512	4,088	0,209	1,917	3,851	2,141	2,421	4,708	3,480
15	7,503	5,076	1,431	5,877	4,763	6,333	7,750	6,137	8,958
20	7,371	5,021	0,612	5,487	4,825	5,911	5,613	6,833	5,232
25	15,352	5,450	1,548	11,657	5,145	12,182	11,655	8,562	9,269

Таблица 4

Результаты отбора итогов корреляционного анализа объем выборки, R, F

№	Дескриптор	Объем выборки	R	F
1	$\sum C (E)$	15	0,604	7,503
2	$\sum C (E)$	20	0,538	7,371
3	$\sum C (E)$	25	0,632	15,352
4	$\sum O (E)$	15	0,529	5,076
5	$\sum C (\text{пот})$	15	0,557	5,877
6	$\sum C (\text{пот})$	25	0,579	11,657
7	$\sum H (\text{пот})$	15	0,571	6,333
8	$\sum C (q)$	15	0,610	7,750
9	$\sum C (q)$	25	0,579	11,655
10	$\sum O (q)$	15	0,565	6,137
11	$\sum O (q)$	20	0,524	6,833
12	$\sum O (q)$	25	0,520	8,652
13	$\sum H (q)$	15	0,637	8,958
14	$\sum H (q)$	25	0,520	8,562

Таблица 5

Результаты проверки уравнений регрессии связи ПВА со структурой на выборке из 6 соединений (26–31)

№	Уравнение регрессии	Оценка прогноза ПВА	
		R _{прогн.}	S _{прогн.}
1	$\text{ПВА}_{\text{расч.}} 1 = 155,194 + 17,052 \times \sum C (E) - 0,395 \times \sum H (\text{пот}) -$ $- 258,016 \times \sum C (q) - 143,603 \times \sum O (q) + 291,135 \times \sum H (q)$ (R = 0,917; F = 9,51; S = 11,37; N = 15)	0,714	13,45
2	$\text{ПВА}_{\text{расч.}} 2 = 143,061 + 8,070 \times \sum C (E) - 180,296 \times \sum O (q)$ (R = 0,858; F = 9,85; S = 13,66; N = 10)	0,426	24,71
3	$\text{ПВА}_{\text{расч.}} 3 = 66,059 + 69,621 \times \sum C (E) - 2,431 \times \sum C (\text{пот}) -$ $- 105,922 \times \sum C (q) - 94,481 \times \sum O (q) + 92,233 \times \sum H (q)$ (R = 0,897; F = 15,81; S = 11,65; N = 25)	0,600	16,30
4	$\text{ПВА}_{\text{расч.}} 4 = - 42,788 + 71,456 \times \sum C (E) - 2,781 \times \sum C (\text{пот}) +$ $+ 36,339 \times \sum C (q) - 75,236 \times \sum O (q)$ (R = 0,887; F = 18,46; S = 11,91; N = 25)	0,592	16,03
5	$\text{ПВА}_{\text{расч.}} 5 = - 209,418 + 106,599 \times \sum C (E) -$ $- 4,655 \times \sum C (\text{пот}) + 117,299 \times \sum C (q)$ (R = 0,872; F = 22,31; S = 12,30; N = 25)	0,498	20,78
6	$\text{ПВА}_{\text{расч.}} 6 = - 97,189 + 97,055 \times \sum C (E) - 3,696 \times \sum C (\text{пот})$ (R = 0,840; F = 26,55; S = 13,31; N = 25)	0,537	17,41

По результатам регрессионного анализа проведен отбор значимых моделей с R: 0,700 и более, и значением F: 9 и более. Результаты обработки регрессионного анализа приведены в табл. 5.

Тестирование найденных моделей связи ПВА со структурой проводили на выборке

из 6 соединений (26–31) (рис. 3), содержащей результаты экспериментального исследования ПВА [7], общей химической структуры (рис. 1).

Дескрипторы, используемые при расчетах ПВА соединений 26–31, приведены в табл. 6.

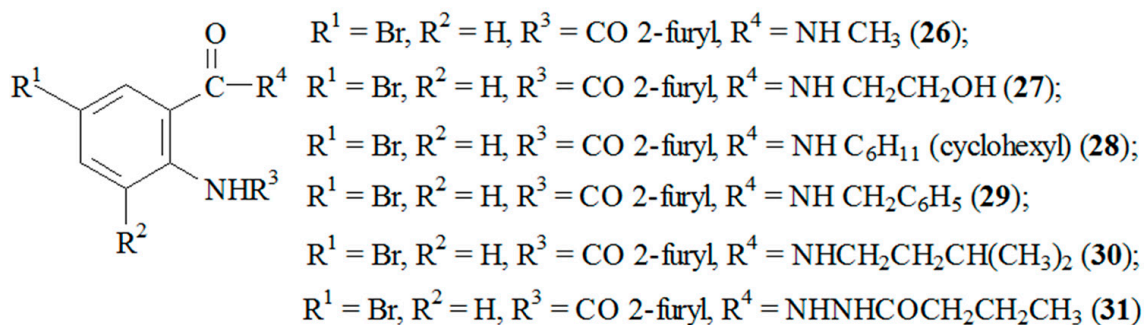


Рис. 3. Структуры исследуемых соединений, проверочная выборка 6 соединений (26–31)

Таблица 6

Структурные параметры 6 соединений (26–31)

№	ΣC(E)	ΣO(E)	ΣC(пот)	ΣO(пот)	ΣH(пот)	ΣC(q)	ΣO(q)	ΣH(q)
26	7,82	2,58	171,77	44,16	85,40	1,80	0,90	1,25
27	8,46	3,19	186,84	57,22	98,48	1,82	0,90	1,26
28	9,57	2,60	216,38	44,72	107,47	1,97	0,94	1,42
29	11,45	2,61	254,88	45,01	166,92	2,18	0,89	1,62
30	10,56	2,61	247,94	44,92	170,49	2,12	0,86	1,58
31	11,74	3,21	270,21	57,08	159,50	1,97	1,04	1,41

Таблица 7

Результаты прогноза противовоспалительной активности (ПВА_{расч.}) по уравнениям 1–6 и экспериментальные (ПВА_{эсп.}) соединений (26–31)

№ п.п	Ур-е 1 (ПВА _{расч.} 1)	Ур-е 2 (ПВА _{расч.} 2)	Ур-е 3 (ПВА _{расч.} 3)	Ур-е 4 (ПВА _{расч.} 4)	Ур-е 5 (ПВА _{расч.} 5)	Ур-е 6 (ПВА _{расч.} 6)	ПВА _{эсп.} , %
26	26,47	44,17	32,82	35,66	34,81	26,61	19,55
27	29,77	49,97	40,05	40,99	36,11	33,71	21,15
28	45,86	51,50	39,76	40,33	34,45	31,88	63,65
29	64,13	75,10	76,96	78,60	80,28	71,65	60,25
30	55,19	72,42	37,30	34,21	10,87	11,34	31,65
31	44,41	49,67	48,99	37,31	14,48	43,34	35,65

Полученные результаты прогноза ПВА в сравнении с экспериментальными значениями (ПВА_{эсп.}), определенные на модели «карагенинового отека», представлены в табл. 7.

Заключение

В результате молекулярного дизайна 25 производных антралиловой кислоты получено 6 значимых моделей.

Уравнение 1 (пятипараметровое) по результатам проверки на независимой выборке имеет минимальное значение среднеквадратичной ошибки ($S_{\text{прогн.}} = 13,45$), прогноза

ПВА, среди полученных моделей, и максимальное $R_{\text{прогн.}}$ ($R_{\text{прогн.}} = 0,714$) (коэффициент корреляций теоретических значений биологической активности с экспериментальными), в сравнительной оценке по отношению к найденным моделям.

Список литературы

1. Keyvanpour M.R., Shirzad M.B. An analysis of QSAR research based on machine learning concepts // Current Drug Discovery Technologies. 2021. Vol. 18, Is. 1. P. 17–30.
2. Blakemore D.C., Castro L., Churcher I., Rees D.C., Thomas A.W., Wilson D.M., Wood A. Organic synthesis pro-

vides opportunities to transform drug discovery // *Nature chemistry*. 2018. Vol. 10, Is. 4. P. 383–394.

3. Bauer B., Bravyi S., Motta M., Chan G.K.L. Quantum algorithms for quantum chemistry and quantum materials science // *Chemical Reviews*. 2020. Vol. 120, Is. 22. P. 12685–12717.

4. Nasr T.M., Aboshanab A.M., Abouzid K.A.M., Zahary W.A. Hands-on synthetic approaches and biological activities of anthranilic acid derivatives: a mini-review // *Egyptian Journal of Chemistry*. 2023. Vol. 66, Is. 7. P. 329–343.

5. Atrushi K.S., Ameen D.M., Abdulrahman S.H., Abachi F.T. Density functional theory, ADME, and molecular docking of

some anthranilic acid derivatives as cyclooxygenase inhibitors // *J. Med. Chem. Sci.* 2023. Vol. 6. P. 1943–1952.

6. Kwon I.S., Kwak J.H., Pyo S., Lee H.W., Kim A., Schmitz F.J. Oscarellin, an anthranilic acid derivative from a Philippine sponge, *Oscarella stillans*, as an inhibitor of inflammatory cytokines in macrophages // *Journal of natural products*. 2017. Vol. 80, Is. 1. P. 149–155.

7. Андрюков К.В. Использование качественных и количественных соотношений «структура-активность» в целенаправленном синтезе биологически активных веществ производных антралиновой кислоты: автореф. дис. ... докт. фарм. наук. Пермь, 2020. 48 с.