

УДК 612.017.34:613.83:57.084

https://doi.org/10.33619/2414-2948/108/21

## ОЦЕНКА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ РОТОВОЙ ПОЛОСТИ ЛАБОРАТОРНЫХ КРЫС ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ НАСВАЯ

©*Богатырева М. М.*, ORCID: 0000-0002-5313-9917, Кыргызско-Российский славянский университет, г. Бишкек, Кыргызстан, *marina\_09\_2016@mail.ru*

©*Какеев Б. А.*, ORCID: 0000-0002-8779-6202, SPIN-код: 8096-2718, д-р мед. наук, Кыргызско-Российский славянский университет, г. Бишкек, Кыргызстан, *rik\_ab@mail.ru*

©*Кутликова А. Б.*, ORCID: 0009-0007-1541-8898, SPIN-код: 6977-3137, Кыргызско-Российский славянский университет, г. Бишкек, Кыргызстан, *ailinakutlikova@gmail.com*

## ASSESSMENT OF MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE ORAL MUCOSA OF LABORATORY RATS WHEN EXPOSED TO SALT

©*Bogatyreva M.*, ORCID: 0000-0002-5313-9917, Kyrgyz Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan, *marina\_09\_2016@mail.ru*

©*Makeev B.*, ORCID: 0000-0002-8779-6202, SPIN-code: 8096-2718, Dr. habil., Kyrgyz Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan, *rik\_ab@mail.ru*

©*Kutlikova A.*, ORCID: 0009-0007-1541-8898, SPIN-code: 6977-3137, Kyrgyz Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan, *ailinakutlikova@gmail.com*

*Аннотация.* По данным доклада Всемирной организации здравоохранения на 31 июля 2023 год, табачная эпидемия остается одной из основных угроз здоровья населения всего земного шара, от воздействия табака умирает более 7 миллионов человек и 1,3 миллиона смертей обусловлены воздействием вторичного табачного дыма. В Центральной Азии самой популярной формой использования бездымного табака, является насвай. Изучить гистологические изменения слизистой оболочки ротовой полости у лабораторных крыс при воздействии насвая. Для исследования были отобраны 40 самцов лабораторных крыс с массой 170–240 г. Животных, участвующих в эксперименте, разделили на две группы: опытную и интактную, с двадцатью особями в каждой. Восстановление методологии в опытной группе включало защечное размещение насвая, доза табачных изделий определялась в зависимости от массы тела лабораторных крыс. Грызунов кормили обычными кормовыми гранулами и содержали в вентилируемых клетках с регулируемой влажностью и температурой. Насвай размещали в ротовой полости между щекой и десной один раз в день за два часа до еды. Согласно Европейской конвенции о защите позвоночных животных ETSN №123, после 30-дневного эксперимента лабораторные животные выводились из эксперимента путем передозировки общего наркоза. Образцы тканей ротовой полости извлекались и фиксировались в 10% растворе формалина с дальнейшими рутинными методами обезжиривания и дегидратации. В ходе дальнейшего этапа эксперимента были подготовлены срезы толщиной 7 мкм и применялось окрашивание гематоксилин-эозином для выявления особенностей тканей ротовой полости путем проведения микроскопии. При изучении гистологической структуры слизистой оболочки ротовой полости лабораторных крыс в результате воздействия насвая выявлены явные признаки иммуно-воспалительного процесса и гиперкератоза.

*Abstract.* According to a report by the World Health Organization on July 31, 2023, the tobacco epidemic remains one of the main threats to the health of the world's population, more than 7 million people die from tobacco exposure and 1.3 million deaths are caused by exposure to

second-hand tobacco smoke. In Central Asia, the most popular form of smokeless tobacco use is nasvai. To study histological changes in the oral mucosa in laboratory rats when exposed to salt. 40 male laboratory rats weighing 170-240 g were selected for the study. The animals involved in the experiment were divided into two groups: experimental and intact, with twenty individuals in each. The restoration of the methodology in the experimental group included protective placement of tobacco, the dose of tobacco products was determined depending on the body weight of laboratory rats. The rodents were fed with ordinary feed pellets and kept in ventilated cages with controlled humidity and temperature. Nasvai was placed in the oral cavity between the cheek and gum once a day two hours before meals. According to the European Convention for the Protection of Vertebrates ETSN no. 123, after a 30-day experiment, laboratory animals were removed from the experiment by overdosing on general anesthesia. Oral tissue samples were extracted and fixed in a 10% formalin solution with further routine degreasing and dehydration methods. During the further stage of the experiment, sections with a thickness of 7 microns were prepared and hematoxylin-eosin staining was used to identify the characteristics of the tissues of the oral cavity by microscopy. When studying the histological structure of the oral mucosa of laboratory rats, as a result of exposure to nasvai, obvious signs of the immuno-inflammatory process and hyperkeratosis were revealed.

*Ключевые слова:* лабораторные животные, бездымные табачные изделия, ротовая полость, насвай, воспаление, кератоз.

*Keywords:* laboratory animals, smokeless tobacco products, oral cavity, nasvai, inflammation, keratosis.

В последнее время популярность набирают никотинсодержащие продукты орального потребления (насвай). Особенность данной продукции заключается в том, что люди не вдыхают табачный дым, который также оказывает негативное влияние на паренхиму легочной ткани, а рассасывают в ротовой полости [1].

По данным доклада Всемирной организации здравоохранения на 31 июля 2023 год, табачная эпидемия остается одной из основных угроз здоровья населения всего земного шара, от воздействия табака умирает более 7 миллионов человек и 1,3 миллиона смертей обусловлены воздействием вторичного табачного дыма (<https://lyl.su/sJPU>).

Люди во многих регионах и странах, включая Северную Америку, Северную Европу, Индию и многие страны Азии, а также некоторые районы Африки, издревле используют бездымные табачные изделия [2].

В Центральной Азии самой популярной формой использования бездымного табака, является насвай (<https://lyl.su/u7tM>).

Как известно, потребления некуриительных табачных изделий традиционно принято в странах Средней Азии еще с XVIII века, но в последние годы тенденция потребления среди населения увеличилась, возможно данный рост связан с принятым ранее законом о запрете курения в общественных местах и увеличением стоимости сигарет, что делает данный товар менее доступным для большинства населения (<https://lyl.su/hqmu>).

Дети со временем, когда знакомятся с миром, могут приобретать положительный опыт взаимодействия с ним, однако они также сталкиваются с первым опытом употребления алкоголя, табака и наркотиков. Широкое распространение среди школьников такого вещества, как «насвай», представляет серьезную проблему в современном мире из-за его легкого наркотического воздействия (<https://lyl.su/9GJd>).

В отличие от курительного табака, бездымный является наиболее популярным и удобным продуктом для употребления, особенно распространённый среди лиц школьного возраста [3].

Насвай стал популярным среди старшеклассников в странах Средней Азии за последние несколько лет, его продают на местных рынках, киосках и прилавках. Он дешёвый, пакетик насвая стоит 15 сомов, что примерно равняется 6 центам по текущему обменному курсу 1 доллар = 85 сом [4].

В последние годы число заболеваний языка и полости рта увеличивается в связи с общей тенденцией старения и ухудшением соматического статуса населения, появлением новых системных заболеваний, экологически неблагоприятной обстановкой, профессиональными факторами, персистенцией заболеваний, вредных привычек, негативно влияющих на полость рта. Этот фактор приводит к развитию исследований полости рта под воздействием новых негативных факторов, таких как потребление бездымного табака — насвай. По литературным данным известно, что некурительные табачные изделия — это табачный продукт, потребление которого происходит без пиролиза [5].

Существуют несколько видов бездымного табака так, например, жевательный, сосательный и нюхательный [6].

При хроническом употреблении бездымных форм табака, нарушается барьерная функция слизистой оболочки ротовой полости, тем самым становясь «входными воротами» для различных патогенных микроорганизмов, приводящих к воспалительному процессу и развитию заболеваний. Ранее уже было установлено, что основным составным компонентом любого вида бездымного табака является никотин, который провоцирует рост числа кровеносных сосудов в слизистой оболочки и всасывается через ткани непосредственно в кровь, откуда поступает прямоком в головной мозг, что вызывает привыкание [7, 8].

Кроме того, никотин дольше остается в крови и сохраняет эффект более продолжительное время у потребителей бездымного табака, чем у курильщиков [9].

Ранее при изучении химического состава насвая, была выявлена высокая концентрация гидроксида кальция, который улучшает всасывания никотина в кровь, но при этом вызывает химический ожог слизистой оболочки ротовой полости [10].

Также было выявлено 28 химических веществ, которые вызывают различные виды опухолевого процесса. Наиболее опасными канцерогенами, содержащимися в данном продукте, являются специфические для табака нитрозамины, которые образуются в процессе выращивания, отверждения, ферментации и старения табака. Летучие 1М-нитрозамины, низкое их содержание в насвае обусловлено короткими процессами сушки и ферментации. Исследования показывают, что некоторые из этих специфических 1М-нитрозаминов, такие как N-нитрозономикотин и 4-(метилнитрозамино)-1-(3-пиридин)-1-бутанон, могут быть потенциальными канцерогенами [11].

Ученые обнаружили, что уровень нитрозаминов напрямую связан с риском развития рака [12].

Помимо различных нитрозаминов, другие вызывающие рак вещества в бездымном табаке включают полоний-210 (радиоактивный элемент, содержащийся в табачных удобрениях) и многоядерные ароматические углеводороды (также известные как полициклические ароматические углеводороды). Бездымный табак в основном связан с заболеваниями полости рта, включая лейкоплакию, эритроплакию и подслизистый фиброз полости рта [13].

Лейкоплакия, эритроплакия и подслизистый фиброз полости рта связаны с клеточными изменениями, такими как ороговение, увеличенное ядро, атипия, многоядерность и воспалительная реакция.

Все вышеуказанные изменения, вызванные некурильным табаком, рассматриваются как характеристики канцерогенеза и метастазирования. В настоящее время остается очень много открытых вопросов по изучению гистологических изменений тканей ротовой полости при воздействии не курительных табачных изделий, а также не изучены патогенетические механизмы развития воспалительных заболеваний на фоне употребления насвая. В связи с вышеизложенным возникает необходимость исследования тканей ротовой полости на фоне потребления насвая на всех морфологических уровнях и категоризации полученных данных изменений.

*Цель исследования:* изучить гистологические изменения слизистой оболочки ротовой полости у лабораторных крыс при воздействии насвая.

#### *Материал и методы исследования*

Для исследования были отобраны 40 самцов лабораторных крыс с массой 170-240 г. Животных, участвующих в эксперименте, разделили на две группы: опытную и интактную, с двадцатью особями в каждой. Воссоздание методологии в опытной группе включало защечное размещение насвая, доза табачных изделий определялась в зависимости от массы тела лабораторных крыс. Грызунов кормили обычными кормовыми гранулами и содержали в вентилируемых клетках с регулируемой влажностью и температурой. Насвай размещали в ротовой полости между щекой и десной один раз в день за два часа до еды. Согласно Европейской конвенции о защите позвоночных животных ETSN №123, после 30 дневного эксперимента лабораторные животные выводились из эксперимента путем передозировки общего наркоза.

Образцы тканей ротовой полости извлекались и фиксировались в 10% растворе формалина с дальнейшими рутинными методами обезжиривания и дегидратации. В ходе дальнейшего этапа эксперимента были подготовлены срезы толщиной 7 мкр и применялось окрашивание гематоксилин-эозином для выявления особенностей тканей ротовой полости путем проведения микроскопии. Использование окраски гематоксилином и эозином в анализе состояния структур ротовой полости и тканей представляет собой стандартную методику в биологических и медицинских исследованиях. Гематоксилин обычно окрашивает ядра клеток в синий или фиолетовый цвет, тогда как эозин придает розовый или красный цвет цитоплазме и внеклеточным структурам. Этот метод окраски позволяет детально изучать микроструктуру тканей, определять типы клеток и их состояние, а также выявлять патологические изменения, такие как воспаление или дегенеративные процессы. Важно отметить, что гистологический анализ с применением окраски гематоксилином и эозином является важным методом для диагностики различных заболеваний и оценки степени их тяжести.

#### *Результаты и обсуждение*

При проведении гистологического исследования образцов тканей полученные результаты от лабораторных крыс группы 1 (контрольная группа), сравнивали с результатами, биоматериала лабораторных крыс с опытной группы 2. В интактной группе слизистая оболочка описывается как бледно-розовая, влажная и чистая, без признаков кровоизлияний или кровотечений при прикосновении шпателем. Это указывает на нормальную влажность и кровообращение в тканях. Эпителий ротовой полости представлен,

как многослойный плоский эпителий, что также является нормальным состоянием для данной области. Ороговевающий эпителий присутствует лишь в определенных областях, что также соответствует физиологическому состоянию. Собственная пластинка состоит из эластических волокон без признаков их деструктивных изменений, так же отмечается отсутствие воспалительных процессов или инфильтратов в тканях. При гистологическом исследовании было выявлено полнокровие сосудов микроциркуляторного русла, без признаков сосудистых патологий и костно-деструктивные процессы также не наблюдаются,

При исследовании группы животных, которым в процессе эксперимента проводили введения насвая в ротовую область (опытная группа 2) на 30 день, была выявлена истонченная слизистая оболочка полости рта, которая была легко ранима, местами отечна и кровоточила, когда ее касались шпателем. Многочисленные точечные эрозии были обнаружены в области щеки и десны. Следует отметить яркие признаки гиперкератоза, которые проявляются утолщением рогового слоя на фоне сглаженности, истончения зернистого и шиповатого слоев. Базальная мембрана была неравномерно утолщена и кое-где отечна. Ретикулиновые волокна и базальная пластинка были однородно уплотнены при окраске гематоксилином и эозином. При микроскопии образцов тканей ротовой полости отмечалось значительное количество воспалительных инфильтратов, достигающих сосочкового слоя дермы и также были обнаружены интраэпителиально. Большинство инфильтратов состояли из скоплений лимфоцитов.

Обращает на себя внимание большое количество воспалительных инфильтратов в собственной пластинке, которые представлены большим количеством клеток, включая макрофаги, лимфоциты, тканевые базофилы и тучные клетки. Эти воспалительные элементы распространились по всему сосочковому слою собственной пластинки и иногда достигли гладкомышечных волокон.

Кроме того, были обнаружены лимфоплазмочитарные инфильтраты в периваскулярном пространстве, а также отёк, набухшие и резко утолщенные стенки сосудов. Эти изменения наблюдались на участках слизистой, где наблюдалась наиболее выраженная воспалительная лимфоплазмочитарная инфильтрация. В местах наибольшего скопления данных инфильтратов наблюдалась особенно выраженная воспалительная реакция сосудистой стенки, которая проявляла себя отеком и набуханием. Отмечается, вакуолизация и гомогенизация цитоплазмы, дистрофия мышечных волокон.

### *Вывод*

При изучении гистологической структуры слизистой оболочки ротовой полости лабораторных крыс в результате воздействия насвая выявлены явные признаки иммуно-воспалительного процесса. Как нам известно, иммуно-воспалительный процесс — это сложная реакция организма на воздействие различных стимулов, таких как инфекции, травмы, аллергены и другие раздражители. Этот процесс включает в себя активацию иммунной системы и последующее развитие воспаления.

Воспаление — это комплексный процесс, включающий расширение кровеносных сосудов, миграцию иммунных клеток к месту воспаления, как была установлено ранее, при гистологическом исследовании выявлено большое количество лейколимфоцитарных элементов, что подтверждает данный факт.

Вакуолизация цитоплазмы может происходить в ответ на различные стрессовые условия, такие как влияние токсичных веществ (насвая) на ткани ротовой полости. Этот процесс является важным механизмом регуляции клеточного гомеостаза и адаптации к

различным повреждениям. На раннем этапе вакуолизация цитоплазмы предотвращает повреждение клетки и нормализует ее функциональность в условиях стресса.

Гиперкератоз слизистой оболочки ротовой полости — это состояние, при котором происходит утолщение и увеличение слоя рогового эпителия на поверхности слизистой оболочки полости рта. Это часто происходит в ответ на различные раздражители и повреждающие факторы, такие как потребление некурительных табачных, хроническое воспаление и инфекции.

Таким образом, все вышеперечисленные патологические процессы приводят к нарушению защитной функции ротовой полости, присоединение вторичной инфекции и развитию многочисленных точечных эрозий слизистой, которые в дальнейшем может привести к необратимым последствиям.

#### *Список литературы:*

1. Калашников С. В., Шкидюк М. В. Идентификационные признаки некурительной табачной продукции // Новые технологии. 2021. №2. С. 25-32. <https://doi.org/10.47370/2072-0920-2021-17-2-25-32>
2. Sinha D. N., Suliankatchi R. A., Gupta P. C., Thamarangsi T., Agarwal N., Parascandola M., Mehrotra R. Global burden of all-cause and cause-specific mortality due to smokeless tobacco use: systematic review and meta-analysis // Tobacco control. 2018. V. 27. №1. P. 35-42.
3. Галимова А. Г., Богомолова Д. В. Бездымный табак. из прошлого в настоящее (социолого-юридический аспект) // Евразийский Союз Ученых. 2020. №7-5 (76). С. 4-9.
4. Айдаров Р., Алмазбекова А., Сушко Н. Ю. Употребление насвая как этиологический фактор возникновения лейкоплакии слизистой оболочки полости рта // Вестник КГМА им. ИК Ахунбаева. 2015. №4. С. 38-40.
5. Шкидюк М. В., Гвоздецкая С. В. Исследование качественных показателей нетабачных никотинсодержащих смесей для кальяна: потребительские характеристики и содержание никотина // Новые технологии. 2021. №2. С. 77-83. <https://doi.org/10.47370/2072-0920-2021-17-2-77-83>
6. Кожевникова Т. Н., Геппе Н. А., Османов И. М., Герасименко Н. Ф., Машукова Н. Г., Ильенкова Н. А., Саввина Н. В. Проблема табакокурения подростков: вчера, сегодня, завтра // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2021. №2. С. 101-108. <https://doi.org/10.26442/26586630.2021.2.200994>
7. Каргиева З. Р., Оганесов Г. Л. Слюнные железы, особенности их строения // Вестник науки. 2023. №60. С. 301-304.
8. Коваленко А. Е., Белов А. В. Насвай и его влияние на организм // Успехи в химии и химической технологии. 2010. Т. 24. №5 (110). С. 32-35.
9. Омаров А. А. О необходимости борьбы с распространением и потреблением насвая // Известия Дагестанского государственного педагогического университета. Общественные и гуманитарные науки. 2009. №4. С. 79-82.
10. Богатырева М. М., Какеев Б. А. Химический и микробиологический состав насвая // The scientific heritage. 2021. №80-3. С. 41-44. <https://doi.org/10.24412/9215-0365-2021-80-3-41-44>
11. Khan Z., Suliankatchi R. A., Heise T. L., Dreger S. Naswar (smokeless tobacco) use and the risk of oral cancer in Pakistan: a systematic review with meta-analysis // Nicotine and Tobacco Research. 2019. V. 21. №1. P. 32-40. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntx281>

12. Li K., Ricker K., Tsai F. C., Hsieh C. J., Osborne G., Sun M., Sandy M. S. Estimated cancer risks associated with nitrosamine contamination in commonly used medications // International journal of environmental research and public health. 2021. V. 18. №18. P. 9465. <https://doi.org/10.3390/ijerph18189465>

13. Al-Hamoudi N., Mokeem S., Jabbar T. A., Akram Z. Self-perceived oral symptoms and periodontal inflammatory conditions in habitual naswar dippers // Pakistan Journal of Medical Sciences. 2018. V. 34. №5. P. 1272. <https://doi.org/10.12669/pjms.345.15418>

#### References:

1. Kalashnikov, S. V., & Shkidyuk, M. V. (2021). Identifikatsionnye priznaki nekuritel'noi tabachnoi produktsii. *Novye tekhnologii*, (2), 25-32. (in Russian). <https://doi.org/10.47370/2072-0920-2021-17-2-25-32>

2. Sinha, D. N., Suliankatchi, R. A., Gupta, P. C., Thamarangsi, T., Agarwal, N., Parascandola, M., & Mehrotra, R. (2018). Global burden of all-cause and cause-specific mortality due to smokeless tobacco use: systematic review and meta-analysis. *Tobacco control*, 27(1), 35-42.

3. Galimova, A. G., & Bogomolova, D. V. (2020). Bezdyimnyi tabak. iz proshlogo v nastoyashchee (sotsiologo-yuridicheskii aspekt). *Evraziiskii Soyuz Uchenykh*, (7-5 (76)), 4-9. (in Russian).

4. Aidarov, R., Almazbekova, A., & Sushko, N. Yu. (2015). Upotreblenie nasvaya kak etiologicheskii faktor vozniknoveniya leikoplakii slizistoi obolochki polosti rta. *Vestnik KGMA im. IK Akhunbaeva*, (4), 38-40. (in Russian).

5. Shkidyuk, M. V., & Gvozdetskaya, S. V. (2021). Issledovanie kachestvennykh pokazatelei netabachnykh nikotinsoderzhashchikh smesei dlya kal'yana: potrebitel'skie kharakteristiki i sodержanie nikotina. *Novye tekhnologii*, (2), 77-83. (in Russian). <https://doi.org/10.47370/2072-0920-2021-17-2-77-83>

6. Kozhevnikova, T. N., Geppe, N. A., Osmanov, I. M., Gerasimenko, N. F., Mashukova, N. G., Il'enkova, N. A., ... & Savvina, N. V. (2021). Problema tabakokureniya podrostkov: vchera, segodnya, zavtra. *Pediatrics. Prilozhenie k zhurnaluu Consilium Medicum*, (2), 101-108. (in Russian). <https://doi.org/10.26442/26586630.2021.2.200994>

7. Kargieva, Z. R., & Oganosov, G. L. (2023). Slyunnye zhelezy, osobennosti ikh stroeniya. *Vestnik nauki*, (60), 301-304. (in Russian).

8. Kovalenko, A. E., & Belov, A. V. (2010). Nasvai i ego vliyanie na organizm. *Uspekhi v khimii i khimicheskoi tekhnologii*, 24(5 (110)), 32-35. (in Russian).

9. Omarov, A. A. (2009). O neobkhodimosti bor'by s rasprostraneniem i potrebieniem nasvaya. *Izvestiya Dagestanskogo gosudarstvennogo pedagogicheskogo universiteta. Obshchestvennye i gumanitarnye nauki*, (4), 79-82. (in Russian).

10. Bogatyreva, M. M., & Kakeev, B. A. (2021). Khimicheskii i mikrobiologicheskii sostav nasvaya. *The scientific heritage*, (80-3), 41-44. (in Russian). <https://doi.org/10.24412/9215-0365-2021-80-3-41-44>

11. Khan, Z., Suliankatchi, R. A., Heise, T. L., & Dreger, S. (2019). Naswar (smokeless tobacco) use and the risk of oral cancer in Pakistan: a systematic review with meta-analysis. *Nicotine and Tobacco Research*, 21(1), 32-40. <https://doi.org/10.1093/ntr/ntx281>

12. Li, K., Ricker, K., Tsai, F. C., Hsieh, C. J., Osborne, G., Sun, M., ... & Sandy, M. S. (2021). Estimated cancer risks associated with nitrosamine contamination in commonly used medications. *International journal of environmental research and public health*, 18(18), 9465. <https://doi.org/10.3390/ijerph18189465>

13. Al-Hamoudi, N., Mokeem, S., Jabbar, T. A., & Akram, Z. (2018). Self-perceived oral symptoms and periodontal inflammatory conditions in habitual naswar dippers. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, 34(5), 1272. <https://doi.org/10.12669/pjms.345.15418>

Работа поступила  
в редакцию 09.10.2024 г.

Принята к публикации  
21.10.2024 г.

*Ссылка для цитирования:*

Богатырева М. М., Какеев Б. А., Кутликова А. Б. Оценка морфологических изменений слизистой оболочки ротовой полости лабораторных крыс при воздействии насвая // Бюллетень науки и практики. 2024. Т. 10. №11. С. 158-165. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/108/21>

*Cite as (APA):*

Bogatyreva M., Kakeev B., Kutlikova A. (2024). Assessment of Morphological Changes in the Oral Mucosa of Laboratory Rats when Exposed to Salt. *Bulletin of Science and Practice*, 10(11), 158-165. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/108/21>