

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2023.5.73>

Поведенческие реакции и морфологическая характеристика внутренних органов крыс при определении подострой токсичности 3-[4-(2-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)фенил]бензамида

О.Г. Сечко¹, О.А. Степура¹, Н.С. Голяк¹, З.Н. Брагина¹, В.М. Царенков¹,
Е.Н. Калиниченко², Т.С. Божок²

¹Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск, Республика Беларусь

²Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, г. Минск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2023. – Том 22, №5. – С. 73-81.

Behavioral reactions and morphological characteristic of inner organs of rats while determining subacute toxicity of 3-[4-(2-fluorobenzoyl) piperazine-1-carbonyl]-N-[(3-(trifluoromethyl) phenyl) benzamide

O.G. Sechko¹, O.A. Stepuro¹, N.S. Golyak¹, Z.N. Bragina¹, V.M. Tsarenkov¹,
E.N. Kalinichenko², T.S. Bozhok²

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

²Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2023;22(5):73-81.

Резюме.

Цель работы – исследовать двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность крыс в тесте «открытое поле», а также морфологические изменения внутренних органов крыс для определения подострой токсичности производного бензамида – 3-[4-(2-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)фенил]бензамида, обладающего противотуберкулезной активностью. В тесте «открытое поле», выполненном на крысах линии Вистар на 28 день эксперимента после ежедневного внутрижелудочного введения водной суспензии производного бензамида в дозах 10 мг/кг, 50 мг/кг и 100 мг/кг, установлено отсутствие статистически значимых отличий в двигательной и ориентировочно-исследовательской активности крыс опытных групп в сравнении с контрольной группой ($p > 0,05$). Видимые изменения внутренних органов крыс в опытных группах и в контрольной группе не обнаружены. При гистологическом исследовании морфологических особенностей внутренних органов крыс контрольной группы, группы 1 (10 мг/кг), группы 2 (50 мг/кг) и группы 3 (100 мг/кг) патологические изменения не выявлены, обнаруживались некоторые индивидуальные морфологические особенности, не выходящие за рамки особенностей, обычно наблюдаемых у интактных крыс, которые учитывались при гистологическом исследовании внутренних органов крыс. Результаты выполненного исследования свидетельствуют о том, что 3-[4-(2-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)фенил]бензамид является нетоксичным соединением в подостром эксперименте на крысах линии Вистар.

Ключевые слова: производное бензамида, 3-[4-(2-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)фенил]бензамид, подострая токсичность, тест «открытое поле», гистологическое исследование внутренних органов крыс.

Abstract.

The aim of this work is to study the motor and the orientation-exploratory activity of rats in the “open field” test as well as the morphological changes in the internal organs of rats to determine the subacute toxicity of the benzamide

derivative – 3-[4-(2-fluorobenzoyl)piperazine-1-carbonyl]-N-[3-(trifluoromethyl) phenyl] benzamide, which possesses an antitubercular activity. In the “open field” test performed on Wistar rats on the 28th day of the experiment after daily intragastric administration of an aqueous suspension of the benzamide derivative at doses of 10 mg/kg, 50 mg/kg and 100 mg/kg, there were no statistically significant differences in motor and orientation-exploratory activity of rats of the experimental groups in comparison with the control group ($p>0.05$). Visible changes in the internal organs of rats in the experimental groups and in the control group were not found. Histological examination of the morphological features of the internal organs of rats in the control group, group 1 (10 mg/kg), group 2 (50 mg/kg) and group 3 (100 mg/kg) did not reveal any pathological changes, some individual morphological characteristics were found that did not go beyond the features usually observed in intact rats, which were taken into account in the histological examination of the internal organs of rats. The results of the conducted study indicate that 3-[4-(2-fluorobenzoyl)piperazine-1-carbonyl]-N-[3-(trifluoromethyl)phenyl] benzamide is a non-toxic compound in a subacute experiment on Wistar rats.

Keywords: benzamide derivative, 3-[4-(2-fluorobenzoyl)piperazine-1-carbonyl]-N-[3-(trifluoromethyl)phenyl] benzamide, subacute toxicity, “open field” test, histological examination of internal organs of rats.

Введение

Производное бензамида – 3-[4-(2-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)фенил]бензамид является перспективным противотуберкулезным соединением. В предыдущих исследованиях нами установлено, что это вещество *in vitro* полностью подавляет рост лабораторного референс-штамма *Mycobacterium tuberculosis* H37Rv и клинического штамма *Mycobacterium tuberculosis* с множественной лекарственной устойчивостью в концентрации 100 мкг/мл [1]. В эксперименте по оценке острой токсичности определено, что производное бензамида является практически нетоксичным соединением. Результаты исследования подострой токсичности 3-[4-(2-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)фенил]бензамида являются неотъемлемой частью доклинических исследований и позволяют оценить повреждающее действие исследуемого вещества при его многократном повторном введении, выявить токсические эффекты и определить наиболее чувствительные к действию исследуемого соединения органы и системы организма, так называемые мишени токсических воздействий. Первая часть результатов исследования подострой токсичности 3-[4-(2-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)фенил]бензамида уже опубликована [2]. В данной статье представлены результаты исследования двигательной и ориентировочно-исследовательской активности крыс на 28 день эксперимента и результаты гистологических исследований внутренних органов крыс после ежедневного внутрижелудочного введения водной суспензии 3-[4-(2-фторбензоил)

пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)фенил]бензамида в течение 28 дней в дозах 10 мг/кг, 50 мг/кг и 100 мг/кг.

Цель настоящей работы – исследовать двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность крыс в тесте «открытое поле» (Open Field Test (OFT)), а также морфологические изменения внутренних органов крыс для определения подострой токсичности 3-[4-(2-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)фенил]бензамида.

Материал и методы

Исследуемое соединение – 3-[4-(2-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)фенил]бензамид – синтезировано в Государственном научном учреждении «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси». При работе с животными придерживались принципов «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей» (Страсбург, 1986) и Директивы 2010/63/EU Европейского парламента и Совета Европейского Союза от 22 сентября 2010 года о защите животных, используемых в научных целях. Исследование выполняли согласно «Руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (2005), по ГОСТ 33215-2014 [3-6]. Изучение подострой токсичности осуществляли на 40 клинически здоровых крысах обоего пола массой 190-210 г линии Вистар с хорошими показателями экстерьера. Для оценки подострой токсичности были сформированы 3 опытные группы и контрольная группа

крыс ($n=10$). Исследуемое соединение вводили внутрижелудочно в виде водной суспензии на протяжении 28 дней один раз в сутки в следующих дозах – 10 мг/кг (группа 1), 50 мг/кг (группа 2) и 100 мг/кг (группа 3) живой массы с помощью иглы с булавовидным утолщением.

Исследование двигательной и ориентировочно-исследовательской активности крыс в тесте «Открытое поле» [7] осуществляли на 28-ой день эксперимента через 30 минут после введения исследуемого соединения.

Тест «открытое поле» проводили в круглой арене диаметром 80 см, огороженной бортиком высотой 40 см. Арена разделена на три зоны: центральный круг – в эту зону помещали животное и позволяли ему свободно перемещаться, следующая за кругом – центральная зона, разделенная на 8 одинаковых секторов, и последняя зона – периферическая, заканчивающаяся бортиком, разделенная на 16 одинаковых секторов. В поверхности пола арены были равномерно расположены 8 отверстий (норок) диаметром 3 см. Животных помещали в центральную зону арены по одному. Наблюдали за поведением животного в течение первых 3-х минут и регистрировали количество следующих поведенческих актов и состояний: стойка без опоры на стенку, стойка с опорой передними лапками на стенку, груминг (акт умывания), заглядывание в норки, пересечение центральных секторов, пересечение периферических секторов, замирание, дефекация и мочеиспускание.

По истечении 28 дней животных подвергли эвтаназии, провели вскрытие животных опытных и контрольной групп. После визуального осмотра и макроскопического анализа внутренние органы сердце, печень, легкие, селезенка, почки, мозг, желудок и двенадцатиперстная кишка крыс были использованы для анализа морфологических изменений. Внутренние органы помещались в раствор 10%-го формалина. Проводилась вырезка фрагментов ткани внутренних органов $0,5 \times 0,5$ см с последующей фиксацией в 10%-ном формалине, далее ткани обезвоживали в серии спиртов и заливали в парафиновый блок. Из парафиновых блоков готовили срезы толщиной 5-7 мкм с последующим окрашиванием гематоксилином и эозином. Микроскопическое исследование каждого органа проводилось с использованием светоптического микроскопа Olympus CX31 на увеличении $\times 50$, $\times 100$, $\times 200$, $\times 400$ в 10 исследуемых полях зрения.

Статистический анализ полученных экспериментальных данных проводили с использованием компьютерной программы «Statistica 10.0» («StatSoft, Inc.», США). Для описания количественного признака в совокупности указаны среднее (M) \pm ошибка среднего (m). Для проверки нормальности распределения количественных данных использовали критерии Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова с поправкой Лилиефорса. Для оценки различий показателей опытных и контрольной групп использовали непараметрические методы статистического анализа – ранговый дисперсионный анализ по Краскелу-Уоллису и U-критерий Манна-Уитни, различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Результаты зарегистрированной двигательной и ориентировочно-исследовательской активности крыс представлены в таблице.

При оценке двигательной и ориентировочно-исследовательской активности крыс на 28-ой день эксперимента (табл.) установлено, что крысы всех трех опытных групп по всем исследуемым показателям имеют статистически незначимые различия с показателями контрольной группы ($p > 0,05$), то есть соединение 3-[4-(2-фторбензил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)фенил]бензамид не влияет на двигательную и ориентировочно-исследовательскую активность животных.

Результаты морфологического исследования внутренних органов

Печень

Структура печени в исследуемых группах не изменена. Орган представлен дольками, не имеющими четких границ. При исследовании выявлена следующая картина: со стороны центральных вен имеется умеренное расширение с наличием в просвете эритроцитов, единичных нейтрофильных лейкоцитов; в преимущественно центральной зоне печеночной долики синусоиды неравномерно расширены с единичными нейтрофилами, слабовыраженная дисконкомплексация печеночных балок, фокусы гепатоцитов с картиной жировой дистрофии. Перипортально – синусоиды умеренно расширены, полнокровные, единичные гепатоциты в состоянии регенерации, слабовыраженная воспалительно-клеточная ин-

Таблица – Показатели двигательной и ориентировочно-исследовательской активности крыс на 28 день эксперимента

Показатель (M±m)	Группа 1 (10 мг/кг)	Группа 2 (50 мг/кг)	Группа 3 (100 мг/кг)	Группа 4 (контроль)	Н-критерий Краскела-Уоллиса
Стойка без опоры на стенку	4,0±0,3	3,9±0,3	4,5±0,4	4,1±0,3	H=1,792; df=3, p=0,617
Стойка с опорой на стенку	3,3±0,3	3,2±0,3	3,5±0,3	3,0±0,2	H=1,886; df=3, p=0,596
Пересечение центральных секторов	13,8±0,6	14,2±0,6	13,3±0,5	13,0±0,4	H=3,060; df=3, p=0,383
Пересечение периферических секторов	3,9±0,4	3,4±0,3	3,5±0,3	3,3±0,3	H=1,586; df=3, p=0,663
Замирание	3,8±0,2	4,0±0,3	4,1±0,2	3,9±0,3	H=0,742; df=3, p=0,863
Грумминг	1,4±0,2	1,1±0,1	1,4±0,2	1,3±0,2	H=2,786; df=3, p=0,426
Заглядывание в норки	2,4±0,2	2,3±0,2	2,1±0,2	2,2±0,2	H=1,500; df=3, p=0,682
Дефекация	0,7±0,2	0,8±0,2	0,7±0,3	0,5±0,2	H=1,259; df=3, p=0,739
Мочеиспускание	0,2±0,1	0,1±0,1	0,0±0,0	0,1±0,1	H=2,167; df=3, p=0,539

Примечание: * – p<0,05 в сравнении со значением показателя контрольной группы.

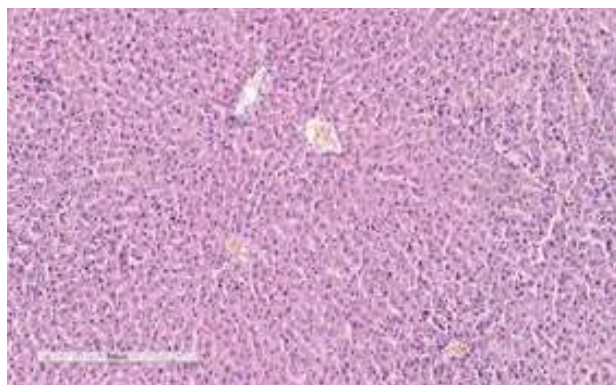


Рисунок 1а – Печень (контрольная группа). Ув. х200

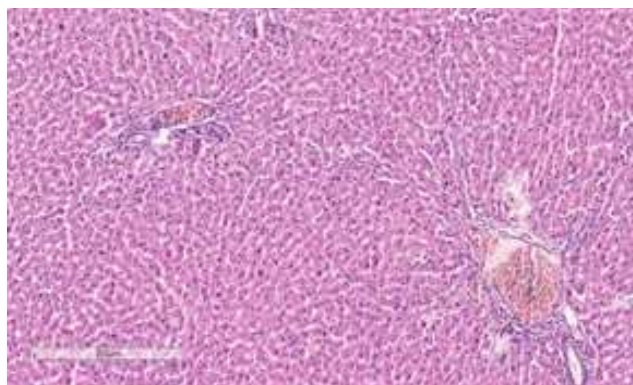


Рисунок 1б – Печень (100 мг/кг производного бензамида). Ув. х200

филтрация портальных трактов нейтрофилами (рис. 1а, б). Значимых морфологических изменений не выявлено.

Почки

Структура коркового и мозгового слоев почек в исследуемых группах хорошо сохранена. Сосуды крупного калибра полнокровны. Отмечается полнокровие капилляров клубочков и сосудов коры почек. Эпителий проксимальных извитых канальцев, эпителий петли Генле с очаговой гидропической дистрофией, умеренный межтубулярный отек; мозговое вещество полнокровное. Тубулопатия не зафиксирована (рис. 2а, б). Зна-

чимых морфологических изменений не выявлено.

Легкие

Ткань легких в исследуемых группах без узловых образований. В просвете бронхов отмечается десквамированный эпителий, небольшое количество слизи, умеренное увеличение количества бронхиальных макрофагов. Часть альвеол эмфизематозно изменена. Межальвеолярные перегородки отечны, полнокровны, отмечаются очаговые скопления альвеолярных макрофагов. Перибронхиально расположены скопления лимфоцитов, формирующих структуры по типу лимфоидных фолликулов.

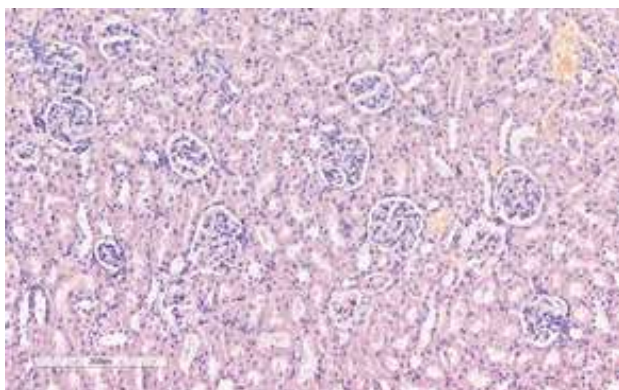


Рисунок 2а – Почка (контрольная группа).
Ув. х200

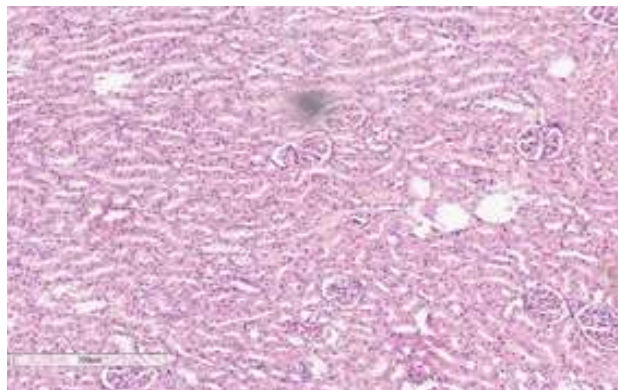


Рисунок 2б – Почка (100 мг/кг производного бензамида). Ув. х200

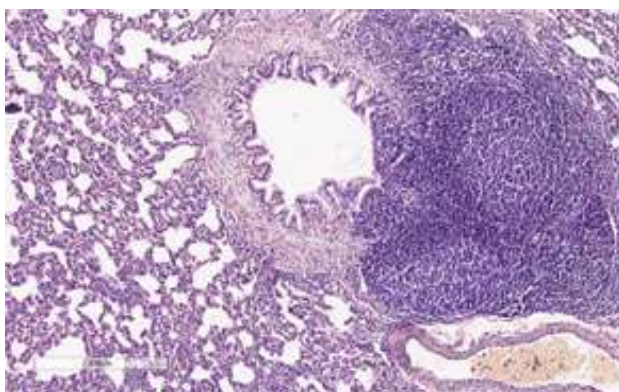


Рисунок 3а – Легкое (контрольная группа).
Ув. х200

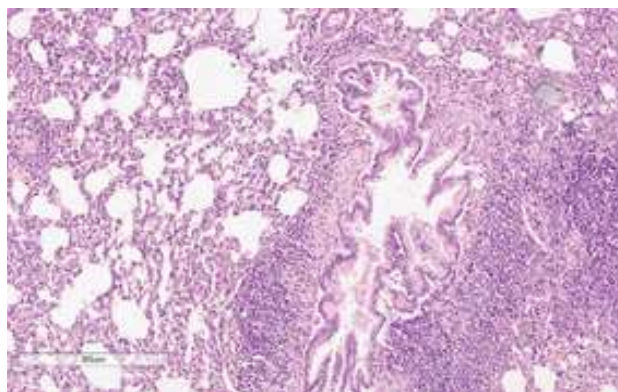


Рисунок 3б – Легкое (100 мг/кг производного бензамида). Ув. х200

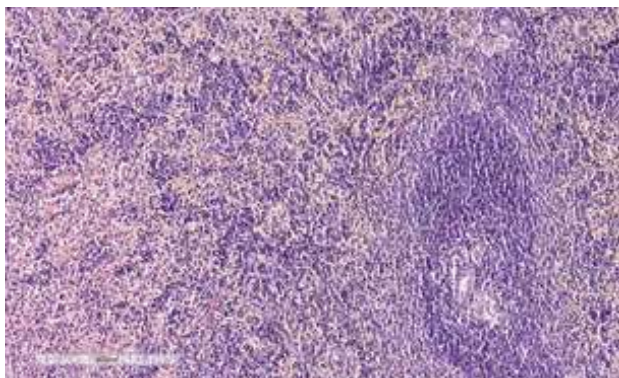


Рисунок 4а – Селезенка (контрольная группа).
Ув. х200

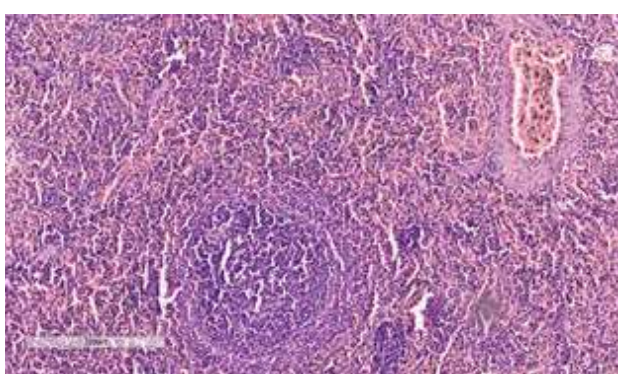


Рисунок 4б – Селезенка (100 мг/кг производного бензамида). Ув. х200

Сосуды полнокровны (рис. 3а, б). Значимых морфологических изменений не выявлено.

Селезенка

Структура селезенки в исследуемых группах имеет обычный вид. Паренхима органа представлена красной и белой пульпой. Структурные компоненты красной и белой пульпы хорошо определяются благодаря разной плотности рас-

положения в них клеточных элементов. Белая пульпа представлена лимфоидной тканью в виде первичных и вторичных лимфоидных узелков, периартериальные лимфоидные влагилища окружают пульпарные артерии и маргинальную зону. В лимфоидной ткани преобладают узелки с герминативными центрами. Красная пульпа селезенки представлена ретикулярной тканью с нахо-

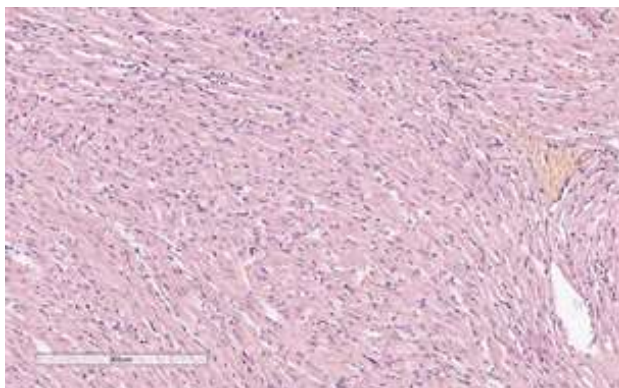


Рисунок 5а – Сердце (контрольная группа).
Ув. х200

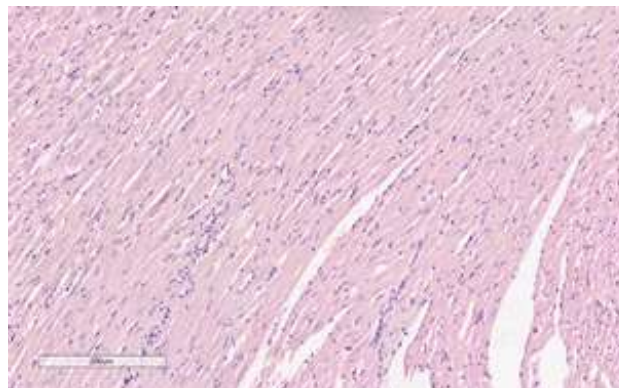


Рисунок 5б – Сердце (100 мг/кг производного бензамида). Ув. х200

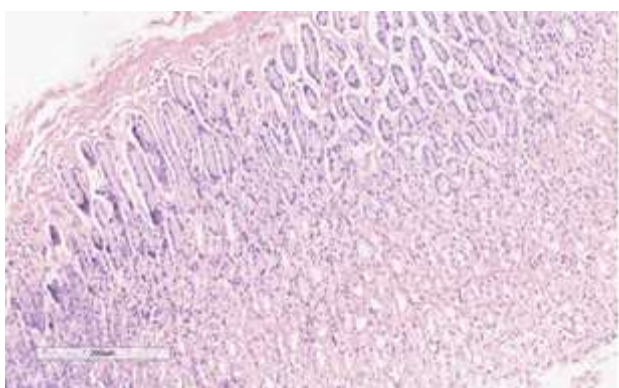


Рисунок 6а – Желудок (контрольная группа).
Ув. х200

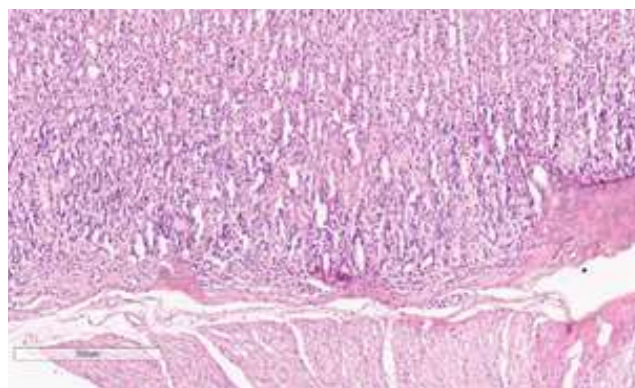


Рисунок 6б – Желудок (100 мг/кг производного бензамида). Ув. х200

дящимися в ней форменными элементами крови, присутствует большое количество сосудов (рис. 4а, б). Значимых морфологических изменений не выявлено.

Сердце

Структура миокарда в исследуемых группах сохранена. Строма без особенностей. Кардиомиоциты расположены в виде плотно упакованных параллельных пучков или в пучках с различной ориентацией. Предсердные кардиомиоциты меньше по площади и более свободно расположены. Отмечается умеренное полнокровие сосудов, в субэндокардиальной зоне очаговый интерстициальный отек (рис. 5а, б). Значимых морфологических изменений не выявлено.

Желудок

При исследовании ткани желудка значимых морфологических изменений между группами не выявлено, отмечается умеренное полнокровие стенки желудка (рис. 6а, б).

Двенадцатиперстная кишка

При исследовании ткани двенадцатиперстной кишки значимых морфологических измене-

ний между группами не выявлено, отмечается умеренное полнокровие стенки (рис. 7а, б).

Головной мозг

Структуры ткани мозга в исследуемых группах сохранены. Отмечается умеренное полнокровие сосудов. В исследованных препаратах головного мозга нейроны имели округлую, пирамидальную или полигональную формы с крупными, неправильной формы округлыми ядрами и мелкозернистой базофильной цитоплазмой. У большинства нейронов субстанция цитоплазмы представлена в виде крупных глыбок с преимущественным расположением субмембранно. Отдельные нейроны имеют одно или более центрально расположенных ядрышке (рис. 8а, б). Значимых морфологических изменений не выявлено.

Заключение

Результаты выполненного исследования свидетельствуют о том, что 3-[4-(2-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)фе-

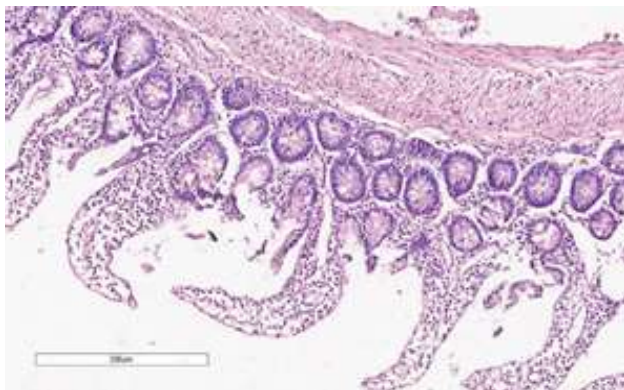


Рисунок 7а – Двенадцатиперстная кишка (контрольная группа). Ув. х200

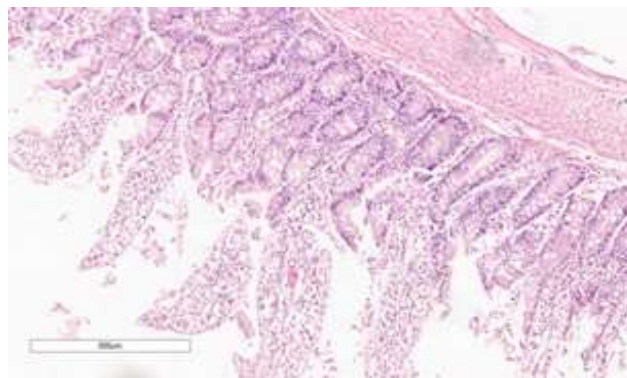


Рисунок 7б – Двенадцатиперстная кишка (100 мг/кг производного бензамида). Ув. х200

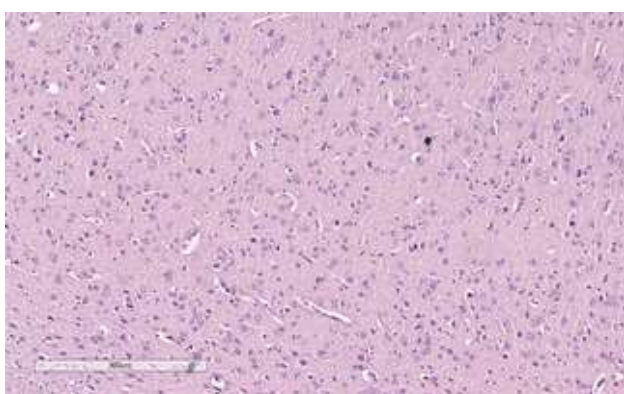


Рисунок 8а – Головной мозг (контрольная группа). Ув. х200

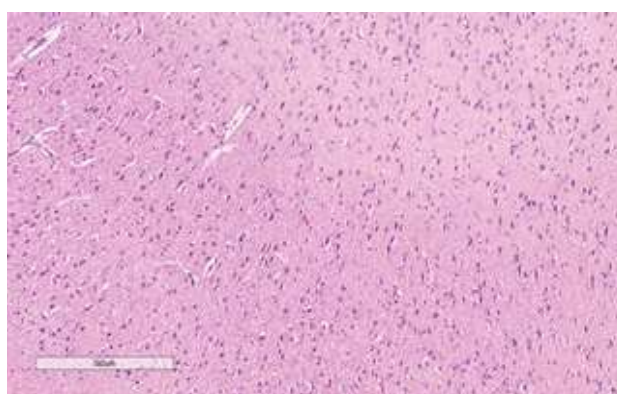


Рисунок 8б – Головной мозг (100 мг/кг производного бензамида). Ув. х200

нил]бензамид является нетоксичным соединением в подостром эксперименте на крысах линии Вистар. В тесте «открытое поле», выполненном на 28 день эксперимента после ежедневного внутрижелудочного введения водной суспензии производного бензамида в дозах 10 мг/кг, 50 мг/кг и 100 мг/кг, было оценено количество ряда поведенческих актов и состояний, таких как стойка без опоры на стенку, стойка с опорой передними лапками на стенку, груминг, заглядывание в норки, пересечение центральных секторов, пересечение периферических секторов, замирание, дефекация, мочеиспускание и установлено отсутствие статистически значимых отличий в двигательной и ориентировочно-исследовательской активности крыс опытных групп в сравнении с контрольной группой (Н-критерий Краскела-Уоллиса и U-критерий Манна-Уитни, $p > 0,05$).

В ходе проведения морфологического исследования внутренних органов крыс контрольной и опытных групп после ежедневного внутрижелудочного введения водной суспензии

3-[4-(2-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)фенил]бензамида в дозах 10 мг/кг, 50 мг/кг и 100 мг/кг на протяжении 28 дней не были обнаружены значимые макро- и микроскопические изменения в сердце, печени, легких, селезенке, почках, мозге, желудке и двенадцатиперстной кишке во всех группах. Были выявлены незначительные индивидуальные морфологические особенности, такие же особенности были свойственны и интактным животным.

Исследование выполнено в рамках ГПНИ «Химические процессы, реагенты и технологии, биорегуляторы и биоорганическая химия», задание «Получение, оценка антимикробной активности и безопасности некоторых производных бензамида и бензойной кислоты» (№ ГР 20230397, 2023-2025 гг).

The research was carried out within the frames of the State Research Program (GPNI) "Chemical processes, reagents and technologies, bioregulators and bioorganic chemistry", task "Obtaining,

assessment of antimicrobial activity and safety of some derivatives of benzamide and benzoic acid" (State Registration No. 20230397, 2023-2025).

Литература

1. Сечко, О. Г. Противотуберкулезная активность, молекулярный докинг и параметры биодоступности 3-[4-(2-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)фенил]бензамида / О. Г. Сечко // Рецепт. 2023. Т. 26, № 2. С. 249–270.
2. Сечко, О. Г. Подострая токсичность 3-[4-(2-фторбензоил)пиперазин-1-карбонил]-N-[3-(трифторметил)фенил]бензамида / О. Г. Сечко // Вестн. фармации. 2022. Т. 98, № 4. С. 83–93.
3. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes [Electronic resource] : European Treaty Series No 123.

- Strasbourg, Council of Europe, Section des Publications, 1986. Mode of access: <https://rm.coe.int/168007a67b>. Date of access: 01.11.2023.
4. Директива Европейского парламента и Совета Европейского Союза 2010/63/ЕС от 22 сентября 2010 г. по охране животных, используемых в научных целях / пер. с англ. М. С. Красильщиковой, И. В. Белозерцевой. Санкт-Петербург, 2012. 48 с.
 5. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / отв. ред. Р. У. Хабриев. Москва : Медицина, 2005. 832 с.
 6. ГОСТ 33215-2014. Руководство по содержанию и уходу за лабораторными животными. Правила оборудования помещений и организации процедур. Введ. 2016-07-01. Переизд. Москва : Стандартинформ, 2019. 20 с.
 7. Kraeuter, A. K. The open field test for measuring locomotor activity and anxiety-like behavior / A. K. Kraeuter, P. C. Guest, Z. Sarnyai // Methods Mol. Biol. 2019. Vol. 2019. P. 99–103.

Поступила 08.06.2023 г.

Принята в печать 17.10.2023 г.

References

1. Sechko OG. Antitubercular activity, molecular docking and bioavailability parameters of 3-[4-(2-fluorobenzoyl)piperazin-1-carbonyl]-N-[3-(trifluoromethyl)phenyl]benzamide. Retsept. 2023;26(2):249-70. (In Russ.) doi: 10.34883/1.2023.26.2.013
2. Sechko OG. Subacute toxicity of 3-[4-(2-fluorobenzoyl)piperazin-1-carbonyl]-N-[3-(trifluoromethyl)phenyl]benzamide. Vestn Farmatsii. 2022;98(4):83-93. (In Russ.)
3. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes: European Treaty Series No 123. Strasbourg, Council of Europe, Section des Publications; 1986. Available from: <https://rm.coe.int/168007a67b>. [Accessed 1th November 2023].

4. Krasilshchikov MS, Belozertseva IV, per. Directive 2010/63/EC of the European Parliament and of the Council of the European Union of September 22, 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. St. Petersburg, RF; 2012. 48 p. (In Russ.)
5. Khabriev RU, red. Guidelines for experimental (preclinical) studies of new pharmacological substances. Moscow, RF: Meditsina; 2005. 832 p. (In Russ.)
6. GOST 33215-2014. Guidelines for the maintenance and care of laboratory animals. Rules for equipment of premises and organization of procedures. Vved 2016-07-01. Pereizd. Moscow, RF: Standartinform; 2019. 20 p. (In Russ.)
7. Kraeuter AK, Guest PC, Sarnyai Z. The open field test for measuring locomotor activity and anxiety-like behavior. Methods Mol Biol. 2019;1916:99-103. doi: 10.1007/978-1-4939-8994-2_9

Submitted 08.06.2023

Accepted 17.10.2023

Сведения об авторах:

О.Г. Сечко – м.ф.н., старший преподаватель кафедры фармацевтической технологии, Белорусский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0001-5727-9936>,

e-mail: Olgasechko23.06@yandex.ru – Сечко Ольга Григорьевна;

О.А. Степура – старший преподаватель кафедры патологической анатомии, Белорусский государственный медицинский университет;

Н.С. Голяк – к.ф.н., доцент, зав. кафедрой фармацевтической технологии, Белорусский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0002-4904-6523>;

З.Н. Брагина – к.м.н., доцент кафедры патологической анатомии, Белорусский государственный медицинский университет;

В.М. Царенков – д.ф.н., профессор кафедры фармацевтической технологии, Белорусский государственный медицинский университет, <https://orcid.org/0000-0001-8724-7273>;

Е.Н. Калиниченко – д.х.н., член-корреспондент национальной академии наук, заместитель директора по научной и инновационной работе, начальник НПЦ «ХимФармСинтез», Институт биоорганической химии НАН Беларуси, <https://orcid.org/0000-0002-9138-9271>;

Т.С. Божок – к.х.н., старший научный сотрудник НПЦ «ХимФармСинтез», Институт биоорганической химии НАН Беларуси.

Information about authors:

O.G. Sechko – Master of Pharmaceutical Sciences, senior lecturer of the Chair of Pharmaceutical Technology, Belarusian State Medical University, <https://orcid.org/0000-0001-5727-9936>;

E-mail: olgasechko23.06@yandex.ru – Olga G. Sechko;

O.A. Stepuro – senior lecturer of the Chair of Pathological Anatomy, Belarusian State Medical University;

N.S. Golyak – Candidate of Pharmaceutical Sciences, associate professor, head of the Chair of Pharmaceutical Technology, Belarusian State Medical University, <https://orcid.org/0000-0002-4904-6523>.

Z.N. Bragina – Candidate of Medical Sciences, associate professor of the Chair of Pathological Anatomy, Belarusian State Medical University;

V.M. Tsarenkov – Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor of the Chair of Pharmaceutical Technology, Belarusian State Medical University, <https://orcid.org/0000-0001-8724-7273>.

E.N. Kalinichenko – Doctor of Chemical Sciences, Corresponding Member of the National Academy of Sciences, Deputy Director for Research and Innovation, Director of the Scientific and Production Center “ChemPharmSintez”, Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, <https://orcid.org/0000-0002-9138-9271>;

T.S. Bozhok – Candidate of Chemical Sciences, senior researcher of the Scientific and Production Center “ChemPharmSintez”, Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus.