

ISSN 1561-8331 (Print)
ISSN 2524-2342 (Online)
УДК 547.466
<https://doi.org/10.29235/1561-8331-2020-56-2-181-186>

Поступила в редакцию 04.06.2019
Received 04.06.2019

Д. В. Лопатик, З. И. Куваева, О. М. Бондарева

¹*Институт физико-органической химии Национальной академии наук Беларуси,
Минск, Беларусь*

СИНТЕЗ И КАРДИОПРОТЕКТОРНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ АРГИНИНА СУКЦИНАТА

Аннотация. Разработаны условия синтеза и определены физико-химические показатели фармацевтической субстанции ди-L-аргинина сукцинат. В опытах на животных показана его кардиопротекторная эффективность при ишемическо-реперфузионном повреждении миокарда. Субстанция использована для получения лекарственного средства Инокардин кардиопротекторного действия.

Ключевые слова: ди-L-аргинина сукцинат, L-аргинин, янтарная кислота, Инокардин, кардиопротекторная эффективность, ишемическо-реперфузионное повреждение, кардиотропные средства

Для цитирования. Лопатик, Д. В. Синтез и кардиопротекторная эффективность аргинина сукцината / Д. В. Лопатик, З. И. Куваева, О. М. Бондарева // Вест. Нац. акад. наук Беларусі. Сер. хім. навук. – 2020. – Т. 56, № 2. – С. 181–186. <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2020-56-2-181-186>

D. V. Lopatik, Z. I. Kuvaeva, O. M. Bondareva

Institute of Physical Organic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

SYNTHESIS AND CARDIOPROTECTIVE EFFECTIVENESS OF ARGININE SUCCINATES

Abstract. The synthesis was developed and physico-chemical properties of the pharmaceutical substance the di-L-arginine succinate were determined. Its cardioprotective effectiveness in cases of ischemic-reperfusion injury of the myocardium was demonstrated in experiments on rats. The substance was used to obtain the drug Inokardin of cardioprotective action.

Keywords: di-L-arginine succinate, L-arginine, L-succinic acid, Inokardin, cardioprotective effectiveness, ischemic-reperfusion injury, cardiotropic medicinal products

For citation. Lopatik D. V., Kuvaeva Z. I., Bondareva O. M. Synthesis and cardioprotective effectiveness of arginine succinates. *Vesti Natsyonal'noi akademii nauk Belarusi. Seriya khimichnykh nauk = Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Chemical series*, 2020, vol. 56, no. 2, pp. 181–186 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8331-2020-56-2-181-186>

Введение. Исследования последних десятилетий в области сосудистой медицины позволили установить центральную роль оксида азота (NO) в обеспечении сосудистого гомеостаза. Установлено, что недостаток NO ведет к развитию эндотелиальной дисфункции, приводящей к повышению тонуса коронарных сосудов, стимуляции хемотаксиса лейкоцитов, а также росту агрегационной и адгезивной способности тромбоцитов. Единственным эндогенным источником NO в организме человека является частично заменимая аминокислота L-аргинин. Вследствие этого представляется привлекательной возможность восполнения извне дефицита NO за счет поступления в организм L-аргинина [1, 2].

Характерной особенностью L-аргинина является то, что образующийся в процессе метаболизма NO обеспечивает поддержание адекватного коронарного кровотока и его адаптацию к переменным нагрузкам. L-аргинин назначают при болезнях, связанных с нарушениями циркуляции крови: коронарной болезни сердца, стабильной стенокардии, инфаркте миокарда, сердечной недостаточности, нарушениях мозгового кровообращения [3, 4]. Применение L-аргинина совместно с рибоксином запатентовано как лекарственное средство кардиотропного действия [5].

Несомненный интерес представляют исследования, направленные на поиск повышения протекторных свойств L-аргинина путем его применения в сочетании с веществами, улучшающими энергообеспечение ишемизированного миокарда. Заслуживающим вниманием в этом отношении является янтарная кислота и ее производные – сукцинаты [6, 7]. Эти соединения повышают энергопродукцию митохондрий (выход АТФ), а в условиях дефицита кислорода оказывают антигипоксическое действие, что позволяет использовать сукцинаты в качестве лекарственных препаратов широкого спектра действия, в том числе и в качестве кардиопротекторных лекарственных средств.

Перспективными препаратами кардиологического действия являются лекарственные средства на основе соединения, объединяющего одновременно в составе своих молекул L-аргинин и янтарную кислоту – L-аргинина сукцинат. К настоящему времени создан ряд препаратов, содержащих указанное соединение. Так, например, выпускаемый в Украине сироп «Кардиоаргинин-Здоровье» является комбинированным препаратом на основе аргинина сукцината, аргинина аспарагината, а также аспарагинатов калия и магния [8]. Положительные клинические эффекты этого препарата заключаются в снижении артериального давления, устранении ишемии миокарда, улучшении коронарного кровообращения, устранении эндотелиальной дисфункции.

В России запатентован сбалансированный инфузионный раствор, в состав которого входит биологически активный компонент натрия-L-аргинина сукцинат [9]. Получаемый раствор Унифузол проявляет повышенную детоксицирующую активность и может быть использован для лечения заболеваний, связанных с интоксикациями организма различной тяжести. Также установлено, что Унифузол обладает специфической фармакологической активностью на модели эндотелиальной дисфункции [10].

Натрия-L-аргинина сукцинат был исследован в качестве вазодилатора в профилактике и лечении доксорубин-индуцированной кардиотоксичности [11]. При этом было показано, что использование указанного вещества снижает кардиотоксическое действие доксорубина, уменьшает масштаб деструкции кардиомиоцитов, степень дисфункции левого желудочка и выраженность гипертрофии миокарда. Проведена одна фаза клинического испытания указанного средства [12].

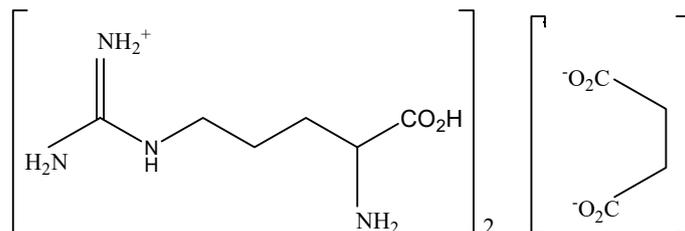
Следует отметить, что L-аргинина сукцинат, входящий в состав указанных лекарственных средств, используется не в форме субстанции. Его получают *in situ* в растворе без выделения при изготовлении препарата из исходных реагентов. В литературе отсутствуют сведения о синтезе и физико-химических свойствах субстанции L-аргинина сукцинат, который может быть использован в качестве активного вещества для разработки серии новых лекарственных средств широкого профиля действия, а также биологически активных добавок.

Цель настоящей работы – разработка препаративной методики получения фармацевтической субстанции ди-L-аргинина сукцинат, определение физико-химических показателей субстанции и терапевтического действия лекарственного средства на ее основе.

Результаты исследований и их обсуждение. Молекула L-аргинина (L-2-амино-5-гуанидил-валерьяновой кислоты) содержит гуанидиновую группу, обуславливающую его основные свойства и способность к взаимодействию с кислотными реагентами. Аргинин, являясь основной аминокислотой, способен образовывать соответствующие соли в реакциях с неорганическими и карбоновыми кислотами. Использование янтарной кислоты для синтеза сукцинатов L-аргинина обеспечивает получаемым соединениям широкий диапазон специфического лечебного эффекта вследствие одновременного кардиопротекторного, антигипоксического и антиоксидантного действия.

С целью получения ди-L-аргинина сукцината, предназначенного для использования в качестве фармацевтической субстанции, была разработана препаративная методика синтеза указанного соединения. Синтез ди-L-аргинина сукцината осуществляли при взаимодействии эквимолькулярных количеств L-аргинина и янтарной кислоты [13]. Реакцию осуществляли в водной среде в реакторе вместимостью 50 л при нагревании исходных реагентов. Образовавшийся целевой продукт осаждали из водного раствора действием этилового спирта.

Фармацевтическая субстанция L-аргинина сукцинат имеет химическую формулу ($C_{16}P_{34}N_8O_8$). Молекулярная масса 466,48.



Ди-L-аргинина сукцинат представляет собой кристаллическое вещество белого цвета, без запаха, горьковато-соленого вкуса. Продукт легко растворим в воде с образованием бесцветных прозрачных растворов, практически нерастворим в низших спиртах и эфире. Значение pH 4 раствора в воде от 6,5 до 8,0, удельное оптическое вращение $[\alpha]^{20}_D$ от 20,0 до 22,0° ($c = 4, 6$ М НСl), потеря в массе при сушке не более 0,5 %. Температура плавления – 218–220 °С с разложением, температура термодеструкции – 430 °С. Данные элементного анализа:

вычислено, %: С 41,24; Н 7,29; N 24,04.

найдено, %: С 41,38; Н 7,18; N 27,03.

ИК спектр содержит полосы валентных колебаний 3400–3250 и 3130–2900 cm^{-1} (втор. NH), 3069–2867 cm^{-1} (С-Н), 1696 cm^{-1} (С=О), деформационного колебания NH_2^+ -группы в области 1633 cm^{-1} (аминная полоса 1), полосы характеристического колебания ионного карбоксила при 1405–1385 cm^{-1} .

Химические сдвиги сигналов и их интегральные интенсивности на спектрах ЯМР (1H , ^{13}C и DEPT) свидетельствуют о том, что в растворе присутствует индивидуальное соединение, соответствующее приведенной структуре ди-L-аргинина сукцината. Отнесение линий: 4,70 м.д. – H_2O в растворителе, 3,63 м.д. – СН-группа аргинина, CH_2 -группы аргининовой части – триплет при 3,10 м.д. и мультиплетные сигналы в области 1,72–1,82 м.д. и 1,45–1,63 м.д. Эквивалентные протоны CH_2 -групп аниона янтарной кислоты – синглетная линия при 2,26 м.д. ЯМР ^{13}C -спектр: углеродные атомы аниона янтарной кислоты – 182,32 м.д. (карбоксильные группы), 34,12 м.д. – метиленовые группы; углеродные сигналы аргининовой части – 174,42 и 156,76 м.д. (четвертичные С-атомы), 54,27, 40,46, 27,54 и 23,87 м.д. – С-атомы метиновой и метиленовых групп. Спектр, записанный с использованием импульсной последовательности DEPT подтверждает отнесение линий – сигнал СН-группы инвертирован вверх, CH_2 -групп – вниз, четвертичные (апротонные) С-атомы в данном случае не проявляются.

Спектры индивидуальных соединений L-аргинина и янтарной кислоты, записанные в аналогичных условиях, характеризуются отличающимися от приведенных выше химическими сдвигами.

Синтезированный ди-L-аргинина сукцинат был зарегистрирован в Министерстве здравоохранения Республики Беларусь и получена фармакопейная статья производителя – ФСП РБ 1492-16 «L-аргинина сукцинат, субстанция 1,0 кг, 2,0 кг в двухслойных мешках».

Предварительное исследование кардиопротекторных свойств синтезированного ди-L-аргинина сукцината осуществлено на модели ишемического реперфузионного повреждения миокарда крыс. Показано, что субстанция в дозах 330 и 1100 мг/кг значительно ослабляет ишемическо-реперфузионное повреждение миокарда. Ди-L-аргинина сукцинат оказывает антиишемическое действие на модели острой окклюзии коронарной артерии с последующей реперфузией, обеспечивающее уменьшение зоны инфаркта и увеличивающее зону неповрежденного миокарда [3].

В Республике Беларусь на РУП «БЕЛМЕДПРЕПАРАТЫ» разработано лекарственное средство Инокардин, содержащий 1000 мг субстанции ди-L-аргинина сукцината и 300 мг инозина, аналогичен по терапевтическому действию препарату зарубежного производства Милдронат [14]. Инокардин проявляет антиишемическое и кардиопротекторное действия. Лекарственная форма Инокардина – водорастворимый порошок.

Доклинические испытания лекарственного средства Инокардин показали, что он не обладает отрицательными нейротропными, кардиотропными и органотропными эффектами и не токсичен (4-й класс опасности). Клинические испытания показали, что Инокардин также не обладает

мутагенной, тератогенной активностью и эмбриотоксичностью. Являясь комбинацией известных лекарственных средств биогенного вида, он не представляет канцерогенной опасности. Инокардин оказывает выраженное антиишемическое действие, обеспечивает существенное уменьшение зоны инфаркта, увеличивает зону неповрежденного миокарда и способствует сохранению функциональной активности сердца.

Показан для профилактики и коррекции патологических состояний, сопровождающихся эндотелиальной дисфункцией и опасностью тромбоэмболических осложнений у больных с повышенным риском тромбоз, например, в целях предупреждения инфаркта миокарда у больных с нестабильной стенокардией, профилактики повторных инфарктов и т. д., а также для профилактики и лечения больных с ишемической болезнью сердца [15].

Инокардин сравним по антиишемическому и кардиопротекторному действию с широко используемым в медицинской практике лекарственным средством Предуктал. Следовательно, использование ди-L-аргинина сукцината в качестве противоишемического биологически активного соединения представляет значительный интерес для целей расширения ассортимента эффективных лекарственных препаратов кардиопротекторного действия.

Экспериментальная часть

Для получения ди-L-аргинина сукцината были использованы следующие исходные реагенты: янтарная кислота, ос.ч., ГОСТ 6341-75 (РФ); L-аргинин основание, соответствует требованиям USP 32 (Китай); спирт этиловый 95 %-ный ректифицированный, ГОСТ 18300-87.

Температуру плавления ди-L-аргинина сукцината определяли на столике Бюэтиуса. ИК-спектр записан на Фурье спектрофотометре Protégé-460 фирмы Nicolet в таблетках, запрессованных с KBr. Спектры ЯМР (^1H , ^{13}C и DEPT) записаны на ЯМР-спектрометре AVANCE-500 (Bruker, Германия) с рабочими частотами на ядрах ^1H – 500 МГц, ^{13}C – 125 МГц. Растворитель – D_2O , концентрация – 3 %.

В стальной реактор емкостью 50 л, снабженный мешалкой, обогревающей рубашкой, загрузочным отверстием и нижним сливом загружали 7,5 л очищенной воды, 4,4 кг (37,3 моль) янтарной кислоты и 13 кг (74,7 моль) L-аргинина основания. Реакционную смесь перемешивали до образования однородной суспензии, которую нагревали 4 ч при температуре 40–45 °С и доводили до значения pH 6,5–7,5. Полученную смесь охлаждали до 10–15 °С, добавляли 15 л 96 %-ного этилового спирта, перемешивали в течение 2 ч. Образовавшуюся суспензию выгружали из реактора и оставляли для кристаллизации на холоде. Выпавшие кристаллы отделяли фильтрованием на нутч-филт্রে, промывали спиртом и сушили при температуре не выше 50 °С до постоянной массы. Количественное содержание (в пересчете на основное вещество), определенное потенциометрическим методом неводного титрования, составляет 98,5–101 %. Выход 15,5–16,5 кг (~90 % от теории).

Количественное определение субстанции осуществляли путем потенциометрического титрования хлорной кислотой навески субстанции массой 0,100 г, растворенной в смеси муравьиной и уксусной кислот. Контроль на сопутствующие примеси ди-L-аргинина сукцината осуществляли методом ТСХ с использованием пластинок со слоем силикагеля (Merck). В качестве элюэнта использовали смесь 95 %-ного спирта и концентрированного раствора аммиака (7:3 по объему). Проявитель 0,25 раствор нингидрина в смеси ледяной уксусной кислоты и 95 %-ного спирта (5:100 по объему).

Заключение. Осуществлена разработка препаративной методики получения ди-L-аргинина сукцината при проведении процесса с использованием лабораторного реактора. Определены физико-химические показатели полученного продукта, который зарегистрирован в качестве фармацевтической субстанции L-аргинина сукцинат. На РУП «БЕЛМЕДПРЕПАРАТЫ» (г. Минск) разработан состав кардиопротекторного лекарственного средства Инокардин с применением субстанции L-аргинина сукцинат и Инизина в качестве активных компонентов. Препарат предназначен для использования при лечении ишемической болезни сердца, стенокардии, нарушении сердечного ритма, кардиомиопатии различного генезиса, дистрофии миокарда. Лекарственная форма Инокардина – порошок для приготовления раствора для внутреннего применения.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Аткинс, Р. Биодобавки доктора Аткинса / Р. Аткинс. – М.: Рипол Классик, 2000. – С. 183–186.
2. Wu, G. Arginine Nutrition and Cardiovascular Function / G. Wu, C. J. Meininger // *J. Nutr.* – 2000. – Vol. 130. – P. 2626–2629. <https://doi.org/10.1093/jn/130.11.2626>
3. Дубовик, Б. В. Сравнительная кардиопротекторная эффективность аргинина гидрохлорида и аргинина сукцината при ишемическо-реперфузионном повреждении миокарда у крыс / Б. В. Дубовик, А. А. Жданов, Д. И. Романовский // *Мед. журн.* – 2005. – Т. 4, № 14. – С. 51–53.
4. Катеринчук, И. П. Кврдимальные эффекты аргинина и эффективность кардиоаргинина при сердечно-сосудистой патологии / И. П. Катеринчук // *Здоров'я України*. – 2012. – № 9. – С. 76.
5. Лікарський засіб кардіологічної дії : пат. 66456.Україна / Н. О. Горчакова [и др.]. – Опубл.: 17.05.2004.
6. Коваленко, А. А. Янтарная кислота: фармакологическая активность и лекарственные формы / А. А. Коваленко, Н. В. Беляков // *Фармация*. – 2000. – Т. 49, № 5. – С. 40–43.
7. Richard, V. Is Guanidine Succinate a Precursor for Nitric Oxide Synthesis in Rat Vascular Tissue? / V. Richard, J.-P. Henry, Ch. Thuillez // *Journ. of Cardiovasc. Pharm.* – 1994. – Vol. 24. – P. 50–54. <https://doi.org/10.1097/00005344-199407000-00009>
8. Грабарь, Н. Кардиоаргинин-Здоровье – новая оригинальная разработка ООО фармацевтической компании «Здоровье» / Н. Грабарь // *Мистецтво лікування*. – 2011. – Т. 80, № 4. – С. 66.
9. Сбалансированный инфузионный раствор: пат. RU 2549448 C1 / Коваленко А. Л., Петров А. Ю. – Опубл.: 27.04.2015.
10. Оценка специфической фармакологической активности препарата «Унифазол» на модели эндотелиальной дисфункции, индуцированной введением N-нитро-L-аргинин метилового эфира / А. Г. Васильев [и др.] // *Эксперим. и клинич. фармакология*. – 2016. – Т. 79, № 11. – С. 11–14.
11. Новый вазодиллятор натрия – L-аргинина сукцинат в профилактике и лечении доксорубин-индуцированной кардиотоксичности / В. В. Валеев [и др.] // *Патол. физиол. и эксперим. терапия*. – 2016. – Т. 60, № 4. – С. 52–57.
12. Новый вазодиллятор натрия L-аргинина сукцинат: результаты исследования 1 фазы / В. В. Стельмах [и др.] // *Эксперим. и клинич. фармакология*. – 2018. – Т. 81, № 10. – С. 8–14.
13. Новые химические продукты на основе аминокислот / Д. В. Лопатик [и др.] // *Тез. докл. на XXIII Междунар. науч.-техн. конф. «Реактив-2010»*. – Минск, 2010. – С. 30.
14. Лекарственные средства отечественных фармпроизводителей. Гарантированное белорусское качество. – Минск, 2016. – С. 47.
15. Применение препарата Инокардин в комплексном лечении пациентов с ишемической болезнью сердца / Т. И. Литвинова [и др.] // *Тез. докл. Всерос. науч.-практ. конф. «Кардиология–2017»*. – М.: ИнтерМедсервис, 2017. – С. 50–51.

References

1. Atkins R. *Vita-Nutrient Solution: Nature's Answers to Drugs*. Moscow, Ripol Classic Publ., 2000, pp. 183–186 (in Russian).
2. Wu G., Mtinger C. J. Arginine Nutrition and Cardiovascular Function. *Journal of Nutrition*, 2000, vol. 130, pp. 2626–2629. <https://doi.org/10.1093/jn/130.11.2626>
3. Dubovik B. V., Zhdanov A. A., Romanovskii D. I. Comparative efficacy of L-arginine hydrochloride and L-arginine succinate in reducing myocardial ischemia-reperfusion injury in rats. *Meditinskii zhurnal = Medical Journal*, 2005, vol. 4, no. 14, pp. 51–53 (in Russian).
4. Katerinchuk I. P. Cardiac effects of arginine and the effectiveness of cardioarginine in cardiovascular disease. *Zdorov'ya Ukraini* [Health of Ukraine], 2012, no. 9, pp. 76 (in Russian).
5. Gorchakova N. A., Bezrukov V. V., Chekman I. S., Kuprash L. P., Sikalo N. V. *Pharmaceutical product of cardiological action*. Patent no. 66456 Ukraine. Publ. date 17.05. 2004 (in Ukrainian).
6. Kovalenko A. A., Belaykov N. V. Succinic acid: pharmacological activity and dosage forms. *Farmaciya = Pharmacy*, 2000, vol. 49, no. 5, pp. 40–43 (in Russian).
7. Richard V., Henry J.-P., Thuillez Ch. Is Guanidine Succinate a Precursor for Nitric Oxide Synthesis in Rat Vascular Tissue? *Journal of Cardiovascular Pharmacology*, 1994, vol. 24, pp. 50–54. <https://doi.org/10.1097/00005344-199407000-00009>
8. Grabar N. Cardioarginine-Health – a new original development of the ООО “Health” pharmaceutical company. *Mistetstvo likuvannya = Art of Treatment*, 2011, vol. 80, no. 4, pp. 66 (in Russian).
9. Kovalenko A. L., Petrov A. Yu. *Balanced infusion solution*: Patent RU no. 2549448. Publ. date 27.04.2015 (in Russian).
10. Vasil'ev A. G., Trashkov A. P., Kovalenko A. L., Verlov N. A., Petrov A. Yu., Valeev V. V. Assessment of Specific Pharmacologic Activity of Unifusol on Endothelium Dysfunction Model Induced by N-Nitro-L-Arginine Methyl Ether. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*, 2016, vol. 79, no. 11, pp. 11–14 (in Russian).
11. Valeev V. V., Trashkov A. P., Kovalenko A. L., Petrov A. U., Vasiliev A. G. Sodium-L-arginine succinate – a new vasodilating medicine for the treatment and prophylaxis of doxorubicin-induced cardiotoxicity. *Patologicheskaya fiziologiya i eksperimental'naya terapiya = Pathological physiology and experimental therapy*, 2016, vol. 60, no. 4, pp. 52–57 (in Russian).
12. Stel'makh V. V., Kovalenko A. L., Ketlinskaya O. S., Kharitonova T. V., Drogomiretskaya E. I. New Sodium-L-Arginine Succinate Vasodilator: Phase-I Investigation Results. Russian *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya = Experimental and Clinical Pharmacology*, 2018, vol. 81, no. 10, pp. 8–14 (in Russian).

13. Lopatik D. V., Kuvaeva Z. I., Bondareva O. M., Mikhalevskaya S. V., Ryabikova V. V., Moroz I. N. New chemical products based on amino acids. *Tez. dokl. na XXIII Mezhdunar. nauch.-tekhn. konf. «Reaktiv-2010»* [Proc. of the XXIII International scientific and technical conf. “Reagent 2010”]. Minsk, 2010, pp. 30 (in Russian).

14. *Pharmaceutical products of domestic pharmaceutical manufacturers. Guaranteed Belarusian quality*. Minsk, 2016, pp. 47 (in Russian).

15. Litvinova T. I., Luchko V. S., Petelsky Yu. V., Anatsko S. V., Shirma Yu. V., Makhomet E. V. Application of the drug Inocardine in the complex treatment of patients with coronary heart disease. *Tez. dokl. Vseros. nauch.-prakt. konf. «Kardiologiya–2017»* [Proc. All-Rus. Scientific-practical conf. “Cardiology 2017”]. Moscow, InterMedservice Publ., 2017, pp. 50–51 (in Russian).

Информация об авторах

Лопатик Дина Владимировна – канд. хим. наук, ст. науч. сотрудник. Институт физико-органической химии, Национальная академия наук Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: aminoacid@ifoch.bas-net.by

Кuvaева Зоя Ивановна – д-р, хим. наук, профессор, зав. отделом. Институт физико-органической химии, Национальная академия наук Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь). E-mail: extract@ifoch.bas-net.by

Бондарева Ольга Михайловна – науч. сотрудник. Институт физико-органической химии, Национальная академия наук Беларуси (ул. Сурганова, 13, 220072, Минск, Республика Беларусь).

Information about the authors

Dina V. Lopatik – Ph. D. (Chemistry), Senior Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: aminoacid@ifoch.bas-net.by

Zoya I. Kuvaeva – D. Sc. (Chemistry), Professor, Head of the Department. Institute of Physical Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: extract@ifoch.bas-net.by

Olga M. Bondareva – Researcher. Institute of Physical Organic Chemistry, National Academy of Sciences of Belarus (13, Surganov Str., 220072, Minsk, Republic of Belarus).