

ISSN 1561-8323 (Print)
ISSN 2524-2431 (Online)

УДК 547.787:615.281.873
<https://doi.org/10.29235/1561-8323-2023-67-3-207-213>

Поступило в редакцию 10.08.2022
Received 10.08.2022

Ф. Ф. Лахвич¹, О. Н. Ринейская¹, Н. С. Голяк¹, Н. К. Юркштович²,
Е. Е. Насенникова², академик Ф. А. Лахвич³

¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Республика Беларусь

²Государственное предприятие «Академфарм», Минск, Республика Беларусь

³Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси, Минск, Республика Беларусь

ПРОТИВОТУБЕРКУЛЕЗНАЯ АКТИВНОСТЬ РИВАРОКСАБАНА IN SILICO И IN VITRO

Аннотация. Впервые была исследована *in silico* и *in vitro* активность Ривароксабана как представителя оксазолидинонов по отношению к *Mycobacterium terrae*. В исследованиях *in silico* показана высокая аффинность Ривароксабана к β-кетоацил[ACP]синтазе I, которая участвует в биосинтезе миколовых кислот, являющихся компонентами клеточной стенки микобактерий. При помощи методов молекулярного докинга изучены два основных центра связывания Ривароксабана с протеином: минимальные энергии связывания –10,26 ккал/моль и –8,99 ккал/моль. Было показано, что раствор Ривароксабана (200 мкг/мл) угнетает рост культуры *Mycobacterium terrae*. Полученные данные открывают перспективу разработки новых эффективных противотуберкулезных лекарственных средств группы оксазолидинонов.

Ключевые слова: молекулярный докинг, оксазолидиноны, культура *Mycobacterium terrae*, противотуберкулезная активность, Ривароксабан

Для цитирования. Противотуберкулезная активность Ривароксабана *in silico* и *in vitro* / Ф. Ф. Лахвич [и др.] // Докл. Нац. акад. наук Беларуси. – 2023. – Т. 67, № 3. – С. 207–213. <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2023-67-3-207-213>

Todar T. Lakhvich¹, Volha M. Ryneiskaya¹, Natalia S. Golyak¹, Nikolay K. Yurkshtovich²,
Katsiaryna E. Nasennikava², Academician Fiodar A. Lakhvich³

¹Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

²State company "Academpharm", Minsk, Republic of Belarus

³Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Republic of Belarus

ANTI-TUBERCULOSIS ACTIVITY OF RIVAROXABAN IN SILICO AND IN VITRO

Abstract. The activity of Rivaroxaban of oxazolidinone series against *Mycobacterium terrae* was investigated *in silico* and *in vitro*. *In silico* studies have shown a high binding affinity of Rivaroxaban to β-ketoacyl[ACP]synthase I that plays a key role in the biosynthesis of mycolic acids, being the components of the mycobacterial cell wall. In the molecular docking study, two main binding sites of Rivaroxaban with protein were predicted and evaluated: the minimum binding energies were found for the both sites with the values of –10.26 kcal/mol and –8.99 kcal/mol. A solution of Rivaroxaban (200 μg/ml) has been shown to inhibit the growth of a *Mycobacterium terrae* culture. The data obtained open up the prospect of developing new effective anti-tuberculosis drugs of oxazolidinone series.

Keywords: Anti-tuberculosis activity, molecular docking, *Mycobacterium terrae* culture, oxazolidinones, Rivaroxaban

For citation. Lakhvich T. T., Ryneiskaya V. M., Golyak N. S., Yurkshtovich N. K., Nasennikava K. E., Lakhvich F. A. Anti-tuberculosis activity of Rivaroxaban *in silico* and *in vitro*. *Doklady Natsional'noi akademii nauk Belarusi = Doklady of the National Academy of Sciences of Belarus*, 2023, vol. 67, no. 3, pp. 207–213 (in Russian). <https://doi.org/10.29235/1561-8323-2023-67-3-207-213>

Введение. Бактериальная резистентность является актуальной проблемой современного здравоохранения. С конца прошлого века наблюдается резкий рост заболеваний туберкулезом, резистентным как к традиционному лечению лекарственными средствами (ЛС) первого ряда, так и к лечению резервными ЛС. Выделяют следующие варианты резистентных форм: туберкулез с устойчивостью к Рифампицину (Rifampicin-resistant tuberculosis (RR-TB)), туберкулез с множественной лекарственной устойчивостью (Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB)) характеризу-

ется устойчивостью к Изониазиду и Рифампицину. При лечении такой формы используют ЛС второго ряда, что требует проведения длительной химиотерапии относительно дорогими и токсичными ЛС [1]. В ряде случаев развивается еще более резистентная форма заболевания – туберкулез с широкой лекарственной устойчивостью (Extensively drug-resistant TB (XDR-TB)). При данной форме пациенты не реагируют на лечение ЛС второго ряда. В 2018–2020 гг. по данным ВОЗ [2] в мире около 500 000 пациентов прошли лечение от RR-TB/MDR-TB, из них около 10 % составлял XDR-TB. В связи с резистентностью *Mycobacterium tuberculosis* к традиционным ЛС поиск новых противотуберкулезных ЛС среди представителей других классов соединений является актуальной проблемой для биомедицинской науки и практического здравоохранения [3].

Миколовые кислоты являются важнейшими компонентами клеточной стенки микобактерий. Благодаря разветвленности, большому числу атомов углерода, наличию эфирных и кетонных функциональных групп, циклопропановых фрагментов они обладают уникальными свойствами, которые обеспечивают высокую устойчивость микобактерий к химическим и физическим факторам и существенно затрудняют лечение пациентов, страдающих туберкулезом. Таким образом, синтез миколовых кислот имеет решающее значение для выживания микроорганизмов, и поиск ингибиторов отдельных этапов этого процесса открывает возможности для создания новых противотуберкулезных лекарственных средств.

Ранее нами было показано в исследовании *in silico* [4], что производные гидроксизонипекотиновых кислот с транс-диаксиальным расположением гидроксильных групп проявляют аффинность по отношению к природному и мимическому вариантам β -кетоацил[ACP]синтазы I, которая участвует в биосинтезе миколовых кислот. При этом зависимость влияния заместителей на активность была аналогичной исследованиям *in vitro* по отношению к *Mycobacterium tuberculosis* [4]. Выявление схожей зависимости как *in vitro*, так и *in silico* для комплекса с кодом белка 2WGF позволило использовать данный протеин в поиске структур-кандидатов для дальнейших стадий рационального драг-дизайна. В продолжение исследований нами изучались *in silico* соединения ряда оксазолидинонов [5]. С учетом использования антикоагулянтов в комплексной терапии осложнений туберкулеза [6], целью нашей работы явилось исследование *in silico* и *in vitro* активности Ривароксабана как представителя оксазолидинонов по отношению к *Mycobacterium terrae*.

Материалы и методы исследования. Информация о трехмерной структуре фермента β -кетоацил[ACP]синтазы I (код белка 2WGF, цепь A, 2WGE [7]) получена с сайта Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org>). Для молекулярного докинга *in silico* использовался ряд специализированных программ: программный пакет ChemOffice, AutoDock Tools 1.5.7 [8], программа OpenBabelGUI, онлайн-серверы Protein-Ligand Interaction Profiler (PLIP) (<https://plip-tool.biotech.tu-dresden.de/plip-web/plip/index>) и Protein-Plus (<https://proteins.plus>).

Создание структурных формул соединений выполнено с помощью пакета программ ChemOffice. AutoDock 4 использовался для подготовки лигандов к стыковке с рецептором, расчета сетки потенциалов и непосредственно лиганд-белковых взаимодействий. При стыковке с целью оптимизации процесса в Autodock использовался генетический алгоритм поиска глобального минимума Ламарка (LGA) с числом прогонов 100, размером популяции 300 для жесткого рецептора и гибкого лиганда. Взаимодействие лиганда и белка (аффинность) оценивалось при помощи характеристик, полученных в результате докинга: энергии связывания и константы ингибирования (K_i). В настоящей работе энергией связывания считали наименьшее значение изменения свободной энергии Гиббса при переходе комплекса лиганд–протеин из несвязанного состояния в связанное. Программа OpenBabelGUI использовалась в качестве конвертера форматов, требуемых AutoDock 4, PLIP и Protein-Plus. Поиск центров связывания, изучение характера взаимодействий лигандов с рецептором производились при помощи онлайн-серверов PLIP и Protein-Plus.

Исследование противотуберкулезной активности Ривароксабана (производитель компания Glenmark Life Sciences Limited, Индия) проводили на условно патогенном штамме *Mycobacterium terrae* 15755, который рекомендован в качестве модельного [9]. Проводили визуальную оценку роста *Mycobacterium terrae* в плотной питательной среде в чашках Петри. Был приготовлен исходный раствор Ривароксабана в диметилсульфоксиде (ДМСО) с концентрацией 2000 мкг/мл,

который затем добавляли в питательную среду Миддлбрука 7Н9 с глицерином (Middlebrook 7Н9 Broth with Glycerol) для получения концентрации 100 и 200 мкг/мл. Затем культуру микобактерий высевали во все анализируемые растворы. Эксперимент повторяли трижды для каждой концентрации Ривароксабана. В качестве эталона использовали Рифампицин, который применяется для лечения туберкулеза. Препарат Рифампицина для исследования готовился по вышеописанной методике. Для контроля влияния растворителя (ДМСО) проводился эксперимент с высеванием микобактерий на среду без Ривароксабана и Рифампицина. Проводился также контроль роста культуры. Все образцы выдерживали в термостате при 37 °С в течение трех недель.

Результаты и их обсуждение. Ривароксабан ((*S*)-5-хлор-N-((2-оксо-3-(4-(3-оксоморфолино)фенил)оксазолидин-5-ил)метил)-тиофен-2-карбоксамид) – это лекарственное средство, используемое в качестве антикоагулянта. По химическому строению относится к производным оксазолидинона. Ранее нами была показана возможность проявления антимикобактериальной активности близким по строению препаратом Линезолид путем воздействия на биосинтез миколовых кислот. Чтобы определить, является ли β -кетоацил[*ACP*]синтаза I мишенью Ривароксабана, проведен молекулярный докинг указанных протеина и лиганда.

Пространственная структура β -кетоацил[*ACP*]синтазы I (*2WGF*, *2WGE*) рассматривалась при помощи онлайн-средств визуализации для определения вероятных центров связывания. «Слепой» докинг Ривароксабана к протеину показал возможность взаимодействия лиганда в пределах двух карманов; при этом было выделено 33 варианта стыковки. В качестве референтного лиганда был взят тиолактомицин. Минимальное значение энергии связывания Ривароксабана –10,18 ккал/моль найдено для стыковки в пределах того же кармана (активного центра), который определен методом рентгеноструктурного анализа для комплекса *2WGE* и тиолактомицина ([7] и подтвержден нами *in silico* для комплекса *2WGF* и тиолактомицина (рис. 1)).

Был также выявлен карман 2 с минимальной энергией связывания –8,92 ккал/моль (рис. 1). Комплексы с минимальными энергиями были визуализированы и проанализированы в онлайн-сервисах PLIP и Protein-Plus. Информация о взаимодействиях между атомами лиганда и остатками аминокислот (АА) протеина представлена в табл. 1, 2.

Координаты атомов аминокислотных остатков, участвующих в связывании, использовались для расчета центров карманов, в пределах которых производился докинг.

Для выяснения характеристик связей лиганда в активном центре проводился докинг в ограниченной области протеина, совпадающей с выявленными центрами связывания. Пространство кармана 1: размер 40 × 40 × 40, координаты центра 18,183 × 33,451 × 18,084. Пространство кармана 2: размер 40 × 40 × 40, координаты центра 6,744 × 29,074 × 8,191. В результате эксперимента были получены показатели, близкие по значению к характеристикам слепого докинга с тенденцией к незначительному уменьшению минимальной энергии связывания. Так, минимальное

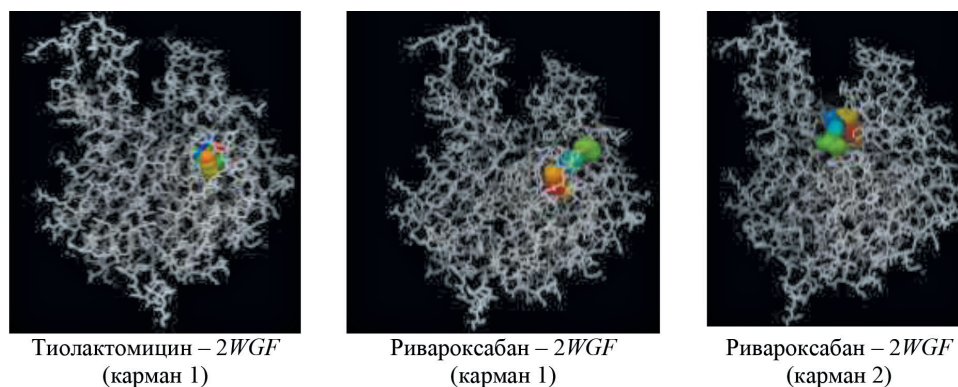


Рис. 1. Структурные комплексы лиганда и протеина *2WGF*, полученные методом молекулярного докинга и соответствующие разным кластерам с наиболее низкой энергией связывания

Fig. 1. Structural complexes of Rivaroxaban and *2WGF* protein obtained by molecular docking and corresponding to different clusters with the lowest binding energy

Т а б л и ц а 1. Показатели, характеризующие взаимодействия атомов лиганда и аминокислотных остатков протеина в центре связывания 1

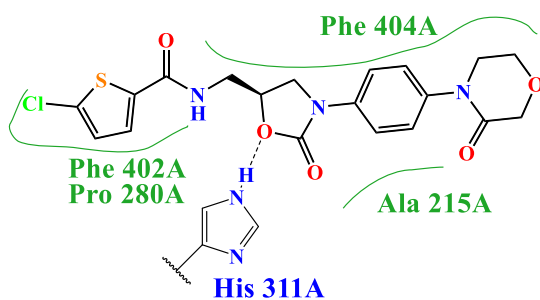
Table 1. Parameters of ligand-amino acid interactions for binding center 1

AA	Тип взаимодействия Interaction type	Межатомное расстояние, Å Distances, Å	Координаты Coordinates		
			x	y	z
215 Ala	Гидрофобное	3,56	12,955	28,406	17,184
276 His	Галогеновая связь	3,75	25,195	28,329	16,373
280 Pro	Гидрофобное	3,91	20,123	34,765	17,96
315 Thr	Гидрофобное	3,16	12,943	32,605	20,236
317 Ile	Гидрофобное	3,74	20,336	32,614	20,946
402 Phe	Гидрофобное	3,21	43,989	15,807	

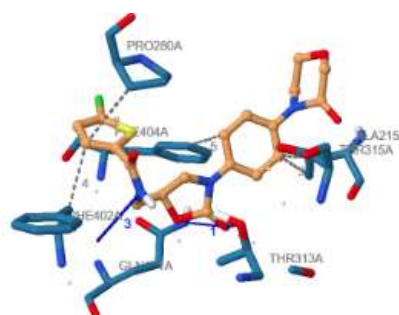
Т а б л и ц а 2. Показатели, характеризующие взаимодействия атомов лиганда и аминокислотных остатков протеина в центре связывания 2

Table 2. Parameters of ligand-amino acid interactions for binding center 2

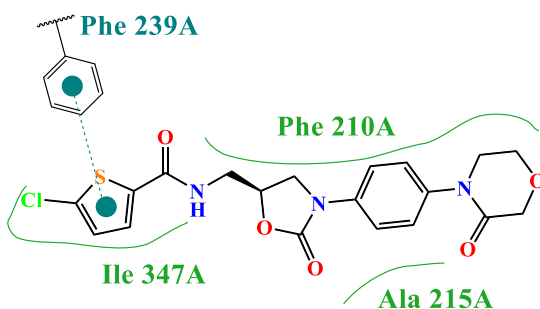
AA	Тип взаимодействия Interaction type	Межатомное расстояние, Å Distances, Å	Координаты Coordinates		
			x	y	z
199 Glu	Гидрофобное	3,73	7,210	32,496	3,732
210 Phe	Гидрофобное	3,92	-0,909	22,385	5,032
203 Glu	Водородная связь	3,32	11,685	29,280	10,316
239 Phe	π-Стекинг	4,11	6,736	28,534	11,362
347 Ile	Гидрофобное	2,96	9,000	32,674	10,512



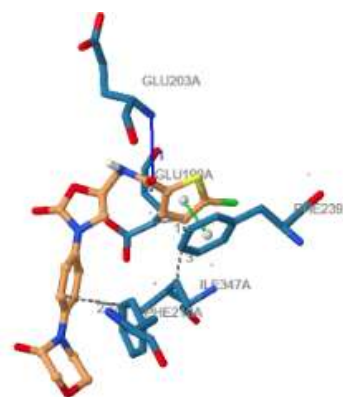
Карман 1 (Protein-Plus)



Карман 1 (PLIP)



Карман 2 (Protein-Plus)



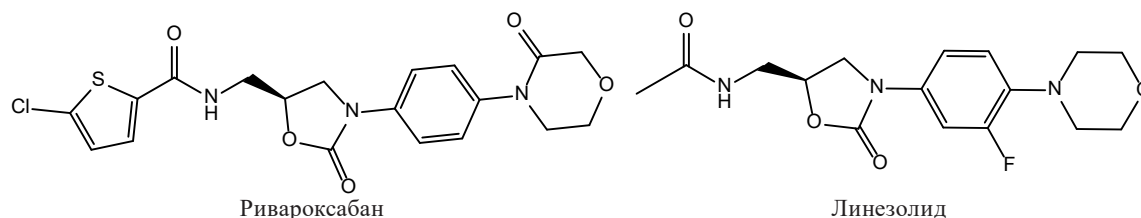
Карман 2 (PLIP)

Рис. 2. 2D- и 3D-визуализация связывания лиганда с протеином

Fig. 2. 2D and 3D visualization of ligand-protein binding

значение энергии связывания для Ривароксабана в кармане 1 составило $-10,26$ ккал/моль; $K_i = 30,05$ нМ, в кармане 2 – $-8,99$ ккал/моль; $K_i = 9,99$ нМ. Большинство типов взаимодействий совпадает с результатами «слепого» докинга. Дополнительные взаимодействия не меняют расположения лиганда в карманах и вносят незначительный вклад в общую энергию связывания (рис. 2).

Следует отметить, что гидрофобные взаимодействия играют исключительно важную роль в формировании аффинности лиганда к рецептору в пределах обоих карманов. Так, остатки фенилаланина, аланина и пролина для кармана 1 и фенилаланина и изолейцина для кармана 2 формируют протяженную гидрофобную матрицу, вдоль которой «вытягивается» молекула Ривароксабана. При этом в кармане 1 гидрофобная матрица «захватывает» молекулу лиганда с обеих сторон бензольного кольца, что, возможно, и приводит к более сильному связыванию с рецептором. Влияние гидрофильных взаимодействий и галогеновой связи носит вспомогательный характер и не является определяющим для формирования аффинности к ферменту. Исходя из вышесказанного, можно предположить, что существенное повышение сродства Ривароксабана к рецептору по сравнению с Линезолидом [6] является следствием добавления гидрофобного тиофенового фрагмента в ацильный остатке и повышение конформационной жесткости и гидрофобности оксазинового цикла за счет замены вторично-аминового на амидный фрагмент:



Выявленные карманы и альтернативные позиции связывания могут использоваться в дальнейших исследованиях для поиска модифицированных структур с более высокой активностью и изучения механизма возникновения физиологического отклика. Для оценки перспективности этих исследований *in silico* проведено испытание антибактериальной активности по отношению к *Micobacterium terrae*.

Т а б л и ц а 3. Антимикобактериальные свойства Ривароксабана в сравнении с Рифампицином

T a b l e 3. Antimycobacterial properties of Rivaroxaban compared to Rifampicin

Название исследуемого соединения Name of the test compound	100 мкг/мл 100 µg/ml	200 мкг/мл 200 µg/ml
1. Ривароксабан	+	–
	+	–
	+	–
2. Рифампицин	–	–
	–	–
	–	–
3. Контроль растворителя (ДМСО)	++++	
4. Контроль культуры (<i>M. terrae</i> 15755)	++++	

П р и м е ч а н и е. «++++» – обильный рост, «+++» – сильный рост, «++» – слабый рост, «+» – незначительный рост, «–» – отсутствие роста.

N o t e. «++++» – abundant growth, «+++» – strong growth, «++» – weak growth, «+» – slight growth, «–» – no growth.

Рифампицин в концентрации 100 и 200 мкг/мл полностью подавляет рост *Mycobacterium terrae*. Ривароксабан в концентрации 200 мкг/мл полностью подавляет рост *Mycobacterium terrae*, а в концентрации 100 мкг/мл наблюдается торможение роста культуры, что свидетельствует о противотуберкулезной активности Ривароксабана. Однако установление минимальных ингибирующих концентраций требует дополнительных исследований.

Проведенные ранее испытания Ривароксабана не показали антибактериальной активности в отношении грамположительных бактерий [10]. Поэтому результаты нашего исследования с большой степенью вероятности подтверждают реализацию механизма антибактериального действия через ингибирование синтеза миколовых кислот.

Заключение. Установлена *in silico* высокая аффинность Ривароксабана к β -кетоацил[ACP] синтазе I. Наибольший вклад в энергию связывания Ривароксабана с протеином вносят гидрофобные взаимодействия, в том числе за счет тиофенового фрагмента. Показано, что раствор Ривароксабана (200 мкг/мл) вызывает угнетение роста культуры *Mycobacterium terrae*.

Список использованных источников

1. Clinical outcome of individualized treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Latvia: a retrospective cohort study / V. Leimane [et al.] // *Lancet*. – 2005. – Vol. 365, N 9456. – P. 318–326. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)17786-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)17786-1)
2. Global tuberculosis report 1997–2021 [Electronic resource] // World Health Organization. – Mode of access: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/. – Date of access: 01.06.2022.
3. Multitarget Drug Discovery for Tuberculosis and Other Infectious Diseases / K. Li [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2014. – Vol. 57, N 7. – P. 3126–3139. <https://doi.org/10.1021/jm500131s>
4. Лахвич, Ф. Ф. Рациональный дизайн модели ациклических аналогов гидроксизонипекотиновых кислот / Ф. Ф. Лахвич, П. Ю. Зушик, А. Ф. Лахвич // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики. – Минск, 2019. – Вып. 9. – С. 389–399.
5. Лахвич, Ф. Ф. Исследование *in silico* зависимости структура–активность оксазолидинонов в поиске противотуберкулезных лекарственных средств / Ф. Ф. Лахвич, М. И. Борова, О. Н. Ринейская // БГМУ в авангарде медицинской науки и практики. – Минск, 2022. – Вып. 12, т. 2. – С. 200–205.
6. Thromboembolism in *Mycobacterium tuberculosis* Infection: Analysis and Literature Review / H. Ha [et al.] // *Infect. Chemother.* – 2019. – Vol. 51, N 2. – P. 142–149. <https://doi.org/10.3947/ic.2019.51.2.142>
7. Crystal structures of *Mycobacterium tuberculosis* KasA show mode of action within cell wall biosynthesis and its inhibition by thiolactomycin / S. R. Luckner [et al.] // *Structure*. – 2009. – Vol. 17, N 7. – P. 1004–1013. <https://doi.org/10.1016/j.str.2009.04.012>
8. AutoDock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility / G. M. Morris [et al.] // *J. Computational Chem.* – 2009. – Vol. 30, N 16. – P. 2785–2791. <https://doi.org/10.1002/jcc.21256>
9. Griffiths, P. A. *Mycobacterium terrae*: a potential surrogate for *Mycobacterium tuberculosis* in a standard disinfectant test / P. A. Griffiths, J. R. Babb, A. P. Fraise // *J. Hospital Infection*. – 1998. – Vol. 38, N 3. – P. 183–192. [https://doi.org/10.1016/s0195-6701\(98\)90273-0](https://doi.org/10.1016/s0195-6701(98)90273-0)
10. Assessment report Xarelto Rivaroxaban [Electronic resource] / European Medicines Agency. – Mode of access: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xarelto-h-c-944-x-0010-epar-assessment-report-extension_en.pdf. – Date of access: 01.06.2022.

References

1. Leimane V., Riekstina V., Holtz T., Zarovska E., Skripconoka V., Thorpe L. E., Laserson K. F., Wells C. D. Clinical outcome of individualized treatment of multidrug-resistant tuberculosis in Latvia: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2005, vol. 365, no. 9456, pp 318–326. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)17786-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)17786-1)
2. Global tuberculosis report 1997–2021. *World Health Organization*. Available at: https://www.who.int/tb/publications/global_report/en/ (accessed 01 June 2022).
3. Li K., Schurig-Briccio L. A., Feng X., Upadhyay A., Pujari V., Lechartier B., Fontes F. L. [et al.]. Multitarget Drug Discovery for Tuberculosis and Other Infectious Diseases. *Journal of Medicinal Chemistry*, 2014, vol. 57, no. 7, pp. 3126–3139. <https://doi.org/10.1021/jm500131s><https://doi.org/10.3947/ic.2019.51.2.142>
4. Lakhvich T. T., Zushchik P. Yu., Lakhvich A. T. Rational design of the model of acyclic analogues of hydroxyisonipicotinic acids. *BGMU v avangarde meditsinskoi nauki i praktiki* [Advances in medicine and medical sciences: collection of Belarusian state medical university]. Minsk, 2019, vol. 9, pp. 389–399 (in Russian).
5. Lakhvich T. T., Borava M. I., Rynetskaya V. M. *In silico* SAR studies of oxazolidinones as potential anti-tuberculosis drugs. *BGMU v avangarde meditsinskoi nauki i praktiki* [Advances in medicine and medical sciences: collection of Belarusian state medical university]. Minsk, 2019, iss. 12, vol. 2, pp. 200–205 (in Russian).
6. Ha H., Kim K. H., Park J. H., Lee J. K., Heo E. Y., Kim J. S., Kim D. K., Choi I. S., Chung H. S., Lim H. J. Thromboembolism in *Mycobacterium tuberculosis* Infection: Analysis and Literature Review. *Infection and Chemotherapy*, 2019, vol. 51, no. 2, pp. 142–149. <https://doi.org/10.3947/ic.2019.51.2.142>
7. Luckner S. R., Machutta C. A., Tonge P. J., Kisker C. Crystal structures of *Mycobacterium tuberculosis* KasA show mode of action within cell wall biosynthesis and its inhibition by thiolactomycin. *Structure*, 2009, vol. 17, no. 7, pp. 1004–1013. <https://doi.org/10.1016/j.str.2009.04.012>
8. Morris G. M., Huey R., Lindstrom W., Sanner M. F., Belew R. K., Goodsell D. S., Olson A. J. AutoDock4 and AutoDockTools4: automated docking with selective receptor flexibility. *Journal of Computational Chemistry*, 2009, vol. 30, no. 16, pp. 2785–2791. <https://doi.org/10.1002/jcc.21256>

9. Griffiths P. A., Babb J. R., Fraise A. P. *Mycobacterium terrae*: a potential surrogate for *Mycobacterium tuberculosis* in a standard disinfectant test. *Journal of Hospital Infection*, 1998, vol. 38, no. 3, pp 183–192. [https://doi.org/10.1016/s0195-6701\(98\)90273-0](https://doi.org/10.1016/s0195-6701(98)90273-0)

10. Assessment report Xarelto Rivaroxaban. *European Medicines Agency*. Available at: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/xarelto-h-c-944-x-0010-epar-assessment-report-extension_en.pdf (accessed 01 June 2022).

Информация об авторах

Лаквич Федор Федорович – канд. хим. наук, доцент. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220083, Минск, Республика Беларусь). E-mail: lakhvichtt@gmail.com.

Рынейская Ольга Николаевна – канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220083, Минск, Республика Беларусь). E-mail: ryneiskaya@mail.ru.

Голяк Наталья Степановна – канд. фармацевт. наук, доцент, заведующий кафедрой. Белорусский государственный медицинский университет (пр. Дзержинского, 83, 220083, Минск, Республика Беларусь). E-mail: goliakns@mail.ru.

Юркишович Николай Константинович – канд. хим. наук, заместитель директора. Государственное предприятие «Академфарм» (ул. Купревича, 5/3, 220084, Минск, Республика Беларусь). E-mail: yurkshtovich@academpharm.by.

Насенникова Екатерина Евгеньевна – начальник лаборатории. Государственное предприятие «Академфарм» (ул. Купревича, 5/3, 220084, Минск, Республика Беларусь). E-mail: nasennikova@academpharm.by.

Лаквич Федор Адамович – академик, д-р хим. наук, профессор, гл. науч. сотрудник. Институт биоорганической химии НАН Беларуси (ул. Купревича, 5/2, 220084, Минск, Республика Беларусь). E-mail: lakhvich@iboch.by.

Information about the authors

Lakhvich Todor T. – Ph. D. (Chemistry), Associate Professor, Belarusian State Medical University (83, Dzerzhynski Ave., 220083, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: lakhvichtt@gmail.com.

Ryneiskaya Volha M. – Ph. D. (Medicine), Associate Professor, Head of the Department. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhynski Ave., 220083, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: ryneiskaya@mail.ru.

Golyak Natalia S. – Ph. D. (Pharmacy), Associate Professor, Head of the Department. Belarusian State Medical University (83, Dzerzhynski Ave., 220083, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: goliakns@mail.ru.

Yurkshtovich Nikolay K. – Ph. D. (Chemistry), Deputy Director. State company “Academpharm” (5/3, Kuprevich Str., 220084, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: yurkshtovich@academpharm.by.

Nasennikova Katsiaryna E. – Head of the Laboratory. State company “Academpharm” (5/3, Kuprevich Str., 220084, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: nasennikova@academpharm.by.

Lakhvich Fiodar A. – Academician, D. Sc. (Chemistry), Professor, Chief Researcher. Institute of Bioorganic Chemistry of the National Academy of Sciences of Belarus (5/2, Kuprevich Str., 220084, Minsk, Republic of Belarus). E-mail: lakhvich@iboch.by.