

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВЛИЯНИЯ ЗАМЕЩЕННЫХ 1,3,4-6Н-ТИАДИЗИНОВ НА ПОКАЗАТЕЛИ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ КРЫС С АЛЛОКСАНОВЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

© 2019 г. В. В. Емельянов^{2*}, И. Г. Данилова^{1,2,3}, С. А. Бриллиант^{1,3},
И. Ф. Гетте¹, Л. П. Сидорова², Т. А. Цейтлер², Ю. Н. Клюева²

*E-mail: v.v.emelianov@urfu.ru

¹ФГБУН Институт иммунологии и физиологии УрО РАН, Екатеринбург, Россия;

²ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России
Б. Н. Ельцина», Екатеринбург, Россия;

³ГАУЗ СО Институт медицинский клеточных технологий, Екатеринбург, Россия

Поступила: 18.05.2019. Принята: 26.06.2019

В статье изложены данные о влиянии замещенных 1,3,4-тиадиазин (L-14, L-17) на изменение гематологических показателей крыс с аллоксановым диабетом. Особый интерес представляет изучение гематологических показателей крыс при развитии аллоксанового сахарного диабета и возможности его коррекции соединениями из ряда замещенных 1,3,4-тиадиазин.

Ключевые слова: периферическая кровь, аллоксановый диабет, 2-аминопропилморфолино-5-фенил-6Н-1,3,4-тиадиазин, дигидробромид (L-14), 2-морфолино-5-фенил-6Н-1,3,4-тиадиазин гидробромид (L-17)

DOI: 10.31857/S102872210007242-1

Адрес: 620002 г. Екатеринбург, ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина, Емельянов Виктор Владимирович.

Тел.: +79221004352. E-mail: v.v.emelianov@urfu.ru

Авторы:

Емельянов В. В., к.м.н., доцент кафедры иммунохимии, доцент кафедры медицинской биохимии и биофизики ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина, Екатеринбург, Россия;

Данилова И. Г., д.б.н., заведующая лабораторией биохимии и морфологии ФГБУН ИИФ УрО РАН, зав. кафедрой медицинской биохимии и биофизики ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина», г.н.с. ЦЭЛБ ГАУЗ СО ИМКТ, Екатеринбург, Россия;

Бриллиант С. А., м.н.с. лаборатории иммунофизиологии и иммунофармакологии ФГБУН ИИФ УрО РАН, н.с. ЦЭЛБ ГАУЗ СО ИМКТ Екатеринбург, Россия;

Гетте И. Ф., к.б.н., с.н.с. лаборатории биохимии и морфологии ИИФ УрО РАН Екатеринбург, Россия;

Сидорова Л. П., к.х.н., доцент кафедры безопасности жизнедеятельности ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого Президента России Б. Н. Ельцина» Екатеринбург, Россия;

Цейтлер Т. А., к.х.н., м.н.с. кафедры органической и биомолекулярной химии ФГАОУ ВО «УрФУ имени первого Президента России Б. Н. Ельцина» Екатеринбург, Россия;

Клюева Ю. Н., ассистент кафедры медицинской биохимии и биофизики ФГАОУ ВО «Уральский федеральный уни-

верситет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина Екатеринбург, Россия.

ВВЕДЕНИЕ

Синтетические 1,3,4-6Н-тиадиазины, отличающиеся природой заместителей в положениях 2- и 5-тиадиазинового цикла, представляют собой перспективный в отношении фармакологической активности класс органических соединений. Получены представители этого класса с уникальным комплексом гипотермического и гипометаболического действия, антиагрегантным и противовоспалительным эффектами, антистрессорными свойствами [1, 2]. Раскрытие и сужение 1,3,4-тиадиазинового кольца с образованием тиольных производных [3] имеет значение в проявлении ими антиоксидантной активности.

В проведенных ранее исследованиях показана способность 2-аминопропилморфолино-5-фенил-6Н-1,3,4-тиадиазина, дигидробромид (соединение L-14) и 2-морфолино-5-фенил-6Н-1,3,4-тиадиазина, гидробромид (соединение L-17),

корректировать метаболические нарушения (гипергликемию, оксидативный стресс и активацию гликирования белков) при экспериментальном аллоксановом сахарном диабете [4]. Соединение L-17 также показало способность в этих условиях корректировать гипоинсулинемию, уровни про- и противовоспалительных цитокинов в крови [5].

Дальнейшее развитие исследований противодиабетической активности замещенных 1,3,4-6H-тиадиазинов предполагает обязательную оценку гематологических показателей для исключения их миелотоксического действия. В наших предыдущих исследованиях было установлено корректирующее влияние соединения L-17 на картину периферической крови при развитии аллоксанового сахарного диабета у крыс [6]. Представляет интерес выяснить, специфичен ли данный эффект для одного соединения, или же он характерен и для других замещенных 1,3,4-6H-тиадиазинов.

Целью настоящего исследования являлась сравнительная оценка влияния соединений L-14 и L-17 из ряда замещенных 1,3,4-6H-тиадиазинов, на гематологические показатели крыс с аллоксановым сахарным диабетом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проводили на крысах линии Вистар массой 250–300 г. Содержание и выведение животных из эксперимента выполняли с соблюдением этических норм и правил, описанных Международным Советом Медицинских Научных обществ (CIOMS) в «Международных рекомендациях по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985), а также в соответствии приказу Министерства здравоохранения РФ № 708н от 23.08.2010 г. «Об утверждении правил лабораторной практики».

Экспериментальных животных делили на 5 групп (n=50). 1 – интактная группа (n=10). 2 – крысы, которым вводили физиологический раствор (n=10). 3 – группа животных, которым моделировали аллоксановый сахарный диабет (n=10). 4 – крысы с аллоксановым сахарным диабетом, которым вводили соединение L-14 (n=10) и 5 – крысы с аллоксановым сахарным диабетом, которым вводили соединение L-17 (n=10).

Моделирование аллоксанового сахарного диабета длительностью 30 сут (СД30) у крыс осуществляли согласно следующей методике [7]. 2-аминопропилморфолино-5-фенил-6H-1,3,4-тиадиазин, дигидробромид (соединение L-14)

и 2-морфолино-5-фенил-6H-1,3,4-тиадиазин, гидробромид (соединение L-17) был синтезирован по методу [8] на кафедре органической и биомолекулярной химии химико-технологического института УрФУ под руководством академика РАН О. Н. Чупахина. Одновременно с индукцией СД вводили внутримышечно крысам соединения L-14 и L-17 в фармакологической дозе 40 мг/кг массы животного с периодичностью 3 раза в неделю в течение 4 недель. Животных выводили из эксперимента путем передозировки эфирного наркоза спустя 30 суток.

Для анализа периферической крови совершали забор крови из хвостовой вены крысы. Измерения образцов крови осуществляли с помощью гематологического анализатора Celly 70 фирмы Biocode-Nucel (Франция), предназначенного для ветеринарии и адаптированного к гематологическим исследованиям на животных.

Аналогично исследованию [6], для верификации развития аллоксанового диабета у крыс определяли концентрации глюкозы, инсулина и гликированного гемоглобина. Концентрацию глюкозы в плазме крови животных определяли глюкозооксидазным методом наборами реагентов «Новоглюк-КМ», («Вектор-Бест», Россия), содержание инсулина – иммуноферментным методом Insulin ELISA (Швеция). Содержание гликированного гемоглобина оценивали в цельной крови методом гель-хроматографии «Диабет-тест» («Фосфосорб», Россия). Биохимические исследования выполняли на спектрофотометре DU-800 фирмы Beckman Coulter (США).

Статистическую обработку данных проводили в программном пакете «Statistica 8.0». Данные представлены в виде среднего арифметического и его стандартной ошибки ($M \pm m$). Сравнение групп выполняли с использованием критерия Манна-Уитни (U). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сопоставлении результатов гематологических и биохимических исследований животных контрольной группы (1) с введением физиологического раствора и интактной группы (2) не было отмечено статистически значимых различий. На основании этого, дальнейшее сравнение полученных экспериментальных данных – групп 3, 4 и 5 осуществляли только с группой 1 (интактных животных).

Спустя 30 суток после введения аллоксана у животных наблюдалась картина выраженных

метаболических нарушений, характерных для сахарного диабета. Это выразилось статистически значимым увеличением уровня глюкозы на 361% и гликированного гемоглобина на 39% на фоне снижения концентрации инсулина на 65% (Таблица 1).

При моделировании аллоксанового СД длительностью 30 суток значимого изменения содержания эритроцитов и концентрации гемоглобина в периферической крови животных отмечено не было. Изменения выражались лишь в увеличении средней концентрации гемоглобина в эритроците (МСНС) и показателя ширины распределения эритроцитов (RDW) по сравнению с группой интактных животных. Нарастание анизоцитоза и появление аномальных форм эритроцитов при моделировании аллоксанового СД было показано нами ранее при исследовании их методом атомно-силовой микроскопии [9]. Исследованные соединения оказали неодинаковое влияние на показатели красной крови. При введении соединения L-14 отмечали возрастание показателя анизоцитоза (RDW), а также среднего объема эритроцита (MCV), среднего содержания (MCH) и средней концентрации гемоглобина в эритроците (МСНС), что говорит о неоднородности популяции красных клеток крови и тенденции к их гиперхромии. MCV и MCH были на 8% выше при введении L-17 по сравнению с введением L-14 (Таблица 2). В отличие от введения соединения L-14, при введении

соединения L-17 крысам с СД30 наблюдали достоверное увеличение количества гемоглобина (Hb), а показатели МСНС и RDW не отличались от группы интактных животных. Это свидетельствует о преимущественной возможности соединения L-17 корректировать в состояние красной крови при аллоксановом сахарном диабете и может служить косвенным признаком активации эритропоэза (Таблица 2).

Исследуя показатели белой крови, в группе с СД30 зарегистрировали статистически значимое снижение содержания лейкоцитов на 12%, в сравнении с группой интактных животных, преимущественно за счет гранулоцитов. Остальные показатели белой крови при моделировании аллоксанового диабета длительностью 30 сут достоверно не изменялись. Корректирующее действие соединений L-14 и L-17 на состояние белой крови отличалось (Таблица 3). На фоне введения L-17 мы наблюдали статистически значимое снижение общего количества лейкоцитов на 35% за счет снижения числа гранулоцитов (Г/л) на 53%. Напротив, введение соединения L-14 позволило увеличить содержание гранулоцитов, которое превышало на 85% соответствующее значение в группе с введением L-17. Это отразилось и в более высоком содержании лейкоцитов в группе с введением соединения L-14 (на 45% выше, чем при введении L-14), которое соответствовало содержанию лейкоцитов у интактных животных.

Таблица 1. Изменение биохимических показателей крови крыс при СД30

Показатели	Глюкоза, ммоль/л	Инсулин, мкг/л	Гликированный гемоглобин, %
Интактная группа	6,0±0,3	1,28±0,19	5,1±0,2
СД30	27,8±3,5*	0,45±0,07*	7,1±0,6*

Примечание: * – достоверные различия от группы интактных животных ($p < 0,05$).

Таблица 2. Изменение показателей красной крови крыс с СД30 и при введении L-14, L-17

	RBC, Т/л	Hb, г/дл	Hct, %	MCV, фл	MCH, пг	МСНС, г/дл	RDW, %
Интактная группа	8,38±0,27	14,06±0,2	42,03±0,76	48,63±4,33	16,51±0,45	34,7±0,49	15,76±0,41
СД30	8,34±0,28	14,24±0,39	39,25±1,27	47,11±0,51	17,13±0,29	36,37±0,51*	16,81±0,24*
СД30+L-14	9,21±0,33	14,34±0,67	42,78±1,61	46,47±0,76	15,57±0,41[^]	33,49±0,45[^]	17,25±0,31*
СД30+L-17	8,74±0,2	15,24±0,45*	45,0±1,29	51,44±0,62^{#, &}	17,8±0,13^{*, &}	33,86±0,51 [#]	16,62±0,16

Примечание: в табл. 2–4 статистически значимые различия ($p < 0,05$) * – с группой интактных животных; [^] – между группами СД30 и СД30+L-14; [#] – между группами СД30 и СД30+L-17; & – между группами СД30+L-14 и СД30+L-17.

Таблица 3. Изменение показателей белой крови крыс с СД30 и при введении L-14, L-17

	WBC, Г/л	Lym, Г/л	Mid, Г/л	Grn, Г/л	Lym,%	Mid,%	Grn,%
Интактная группа	10,76±0,79	5,0±0,74	0,81±0,27	5,18±0,84	45,9±4,81	8,9±3,25	46,0±7,14
СД30	8,48±0,53*	4,64±0,49	0,73±0,17	3,1±0,53	55,36±4,1	8,36±1,88	36,27±2,14
СД30+L-14	10,12±1,03	4,47±0,51	1,05±0,15	4,6±0,61	44,57±2,56[^]	10,71±1,42	44,71±3,41[^]
СД30+L-17	7,0±1,42*	3,8±0,8	0,72±0,16	2,48±0,45*.&	53,4±2,15^{&}	10,0±0,71	36,6±2,8

Таблица 4. Изменение показателей тромбоцитарного звена крови крыс с СД30 и при введении L-14, L-17

	Plt, Г/л	Pct,%	MPV, фл	PDW,%
Интактная группа	665,18±32,86	0,46±0,02	6,71±0,06	11,08±0,13
СД30	548,36 ±35,1*	0,33±0,02*	6,14±0,07*	11,2±0,12
СД30+L-14	1016±129,53*.[^]	0,66±0,08*.[^]	6,58±0,07[^]	11,22±0,22
СД30+L-17	538,6±38,45*.&	0,35±0,1^{&}	6,8±0,18*. [#]	12,16±0,11*.^{#.&}

Со стороны тромбоцитарного звена в группе СД30 наблюдали снижение общего числа тромбоцитов (Plt), тромбокриты (Pct) и среднего объема тромбоцитов (MPV) по сравнению с интактными животными. При введении соединения L-14 отмечали рост общего числа тромбоцитов (Plt) и тромбокриты (Pct) более чем в 2 раза по сравнению с введением L-17. Это может быть связано с ускорением дифференцировки клеток мегакариоцитарного ряда в костном мозге, и последующим их выходом в кровоток для восполнения популяции циркулирующих тромбоцитов. Напротив, при введении соединения L-17 отмечали уменьшение общего числа тромбоцитов в сравнении с интактной группой. MPV и показатель анизоцитоза тромбоцитов (PDW) достоверно увеличивались при введении соединения L-17 по сравнению с интактными животными и группой СД30 (Таблица 4).

ВЫВОДЫ:

1. Введение животным соединения L-14 при развитии аллоксанового сахарного диабета у крыс лучше корректировало содержание лейкоцитов за счет восстановления уровня гранулоцитов периферической крови, но в большей мере способствовало анизоцитозу, макроцитозу и гиперхромии эритроцитов, вызывало тромбоцитоз.

2. Введение соединения L-17, напротив, преимущественно корректировало измененные показатели красной крови (увеличение концен-

трации гемоглобина, нормализация среднего содержания гемоглобина в эритроците и показателя анизоцитоза), увеличивало средний объем и показатель анизоцитоза тромбоцитов.

3. Исследованные соединения L-14 и L-17, представители ряда замещенных 1,3,4-6Н-тиадиазинов, обладают различиями в корректирующем действии на показатели периферической крови крыс при аллоксановом сахарном диабете.

Работа выполнена при поддержке РФФ (проект № 16-15-00039П) и государственного бюджетного финансирования, тема № АААА-А18-118020 590 1070. Работа выполнена с использованием оборудования ЦКП ИИФ УрО РАН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Чупахин О. Н., Сидорова Л. П., Перова Н. М. и др. 2-аминопропилморфолино-5-арил-6Н-1,3,4-тиадиазины, дигидробромиды и 2-аминопропилморфолино-4-арилтиазолы, гидробромиды, обладающие антиагрегантным действием. Патент РФ № 2456284. 2012. [Chupakhin O. N., Sidorova L. P., Perova N. M. et al. 2-aminopropylmorpholine-5-aryl-6H-1,3,4-thiadiazine, dihydrobromide and 2-aminopropylmorpholine-4-arylthiazole, hydrobromide possessing antiplatelet effect. Patent RF № 2456284. 2012.]
2. Sarapultsev P. A., Chupakhin O. N., Medvedeva S. U., Mukhlynina E. A., Brilliant S. A., Sidorova L. P., Sarapultsev A. P. The impact of immunomodulator compound from the group of substituted thiadiazines on the course of stress reaction. International Immunopharmacology. 25(2). 2015. pp. 440–449.
3. Сидорова Л. П., Перова Н. М., Егорова Л. Г., Новикова А. П. Изучение реакционной способности

- 1,3,4-тиадиазинов в кислой и щелочной средах при трансформации в пиразолы // Тезисы I Все-союзной конференции по теоретической органической химии. Волгоград, 1991, 232. [Sidorova L. P., Perova N. M., Egorova L. G., Novikova A. P. Study of reactivity of 1,3,4-thiadiazines in acidic and alkaline media in the transformation into pyrazoles // Abstracts of the I all-Union conference on theoretical organic chemistry. Volgograd, 1991. P. 232].
4. Емельянов В. В., Саватеева Е. А., Сидорова Л. П., Цейтлер Т. А., Булавинцева Т. С., Гетте И. Ф., Данилова И. Г., Максимова Н. Е., Мочульская Н. Н., Чупахин О. Н., Черешнев В. А. Коррекция метаболических нарушений при аллоксановом сахарном диабете производными 1,3,4-тиадиазина. Российский иммунологический журнал. 2015. 9(18). 2(1). С. 487–489. [Emelyanov V. V., Savateeva E. A., Sidorova L. P., Tseitler T. A., Bulavintseva T. S., Gette I. F., Danilova I. G., Maksimova N. E., Mochulskaya N. N., Chupakhin O. N., Chereshev V. A. The correction of metabolic disorders in alloxan diabetes with 1,3,4-thiadiazine derivatives. Russian Immunological Journal. 2015. 9(18), 2(1). pp. 487–489].
 5. Данилова И. Г., Емельянов В. В., Гетте И. Ф., Медведева С. Ю., Булавинцева Т. С., Черешнева М. В., Сидорова Л. П., Черешнев В. А., Соколова К. В. Цитокиновая регуляция регенеративных процессов в поджелудочной железе у аллоксановых диабетических крыс и их коррекция 1,3,4-тиадиазинным составом и липолево́й кислотой. Медицинская иммунология. Т. 20 (1). 2018. С. 35–44. [Danilova I. G., Emelyanov V. V., Gette I. F., Medvedeva S. Yu., Bulavintseva T. S., Cheresheva M. V., Sidorova L. P., Chereshev V. A., Sokolova K. V. Cytokine regulation of regenerative processes in the pancreas in alloxan diabetic the wings and their correction 1,3,4-thiadiazine composition and lipoic acid. Medical immunology. V.20 (1). 2018. P. 35–44.]
 6. Емельянов В. В., Бриллиант С. А., Гетте И. Ф., Данилова И. Г., Ключева Ю. Н., Сидорова Л. П., Цейтлер Т. А. Влияние соединения 2-морфолино-5-фенил-6Н-1,3,4-тиадиазин гидробромида на изменение гематологических показателей крыс с аллоксановым диабетом. Российский иммунологический журнал. 2018. Т. 12(21). № 3. С. 276–280. [Emelyanov V. V., Brilliant S. A., Gette, I. F., Danilova I. G., Klyueva Yu. N., Sidorova L. P., Zeitler T. A. Influence of the compound 2-morpholino-5-phenyl-6H-1,3,4-thiadiazin of the hydrobromide on the change of hematological parameters of rats with alloxan diabetes. Russian journal of immunology. 2018. V. 12(21). N.3. pp. 276–280.]
 7. Данилова И. Г., Гетте И. Ф., Булавинцева Т. С. Способ моделирования аллоксанового диабета. Патент РФ № 2534411.2014. [Danilova I. G., Gette I. F., Bulavintseva T. S. Method of modeling alloxan diabetes. Patent RF № 2534411. 2014].
 8. Казаков В. Я., Постовский И. Я. Синтезы и некоторые реакции 4-замещенных тиосемикарбазидов. Доклады Академии Наук СССР. 1960. Т. 134. № 4. С. 824–827. [Kazakov V. Ya., Postovskiy I. Ya. Syntheses and some reactions of 4-substituted thiosemicarbazides. Reports of the Science Academy of USSR, 1960. V. 134 (4). pp. 824–827].
 9. Емельянов В. В., Леонтьев Д. В., Ищенко А. В., Булавинцева Т. С., Саватеева Е. А., Данилова И. Г. Атомно-силовая микроскопия эритроцитов и метаболические нарушения при экспериментальном сахарном диабете и его коррекции липоевой кислотой. Биофизика. 2016. Т. 61. № 6. С. 922–926. [Emelyanov V. V., Leontiev D. V., Ishchenko A. V., Bulavintseva T. S., Savateeva E. A., Danilova I. G. Atomic force microscopy of erythrocytes and metabolic disorders in experimental diabetes mellitus and its correction with lipoic acid. Biophysics. 2016. V. 61(6). pp. 922–926].

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF THE EFFECT OF SUBSTITUTED 1,3,4-6H-THIADIAZINES ON THE PERIPHERAL BLOOD INDICED OF RATS WITH ALLOXAN DIABETES MELLITUS

© 2019 V. V. Emelianov^{2*}, I. G. Danilova^{1,2,3}, S. A. Brilliant^{1,3},
I. F. Gette¹, L. P. Sidorova², T. A. Tseitler², Yu. N. Klyuyeva²

*E-mail: v.v.emelianov@urfu.ru

¹Institute of immunology and physiology UB RAS, Yekaterinburg, Russia;

²URAL Federal University named after the first President of Russia B. N. Yeltsin, Ekaterinburg, Russia;

³GAUZ CO Institute of medical cell technologies, Ekaterinburg, Russia

Received: 18.05.2019. Accepted: 26.06.2019

The article presents data on the effect of substituted 1,3,4-thiadiazines (L-14, L-17) on the change in hematological parameters of rats with alloxan diabetes. The particular interest is the study of hematological parameters of rats in the development of alloxan diabetes mellitus and the possibility of its correction with compounds from a number of substituted 1,3,4-thiadiazines.

Key words: peripheral blood, alloxan diabetes, 2-aminopropylmorpholino-5-phenyl-6H-1,3,4-thiadiazine, dihydrobromide (L-14), 2-morpholino-5-phenyl-6H-1,3,4-thiadiazine hydrobromide (L-17)

Authors:

Emelianov V. V., ✉ PhD, Associate Professor, Department of Immunochemistry, Associate Professor, Department of Medical Biochemistry and Biophysics, Ural Federal University named after the first President of Russia B. N. Yeltsin, Ekaterinburg, Russia; 620002 Ekaterinburg, URAL Federal University named after the first President of Russia B. N. Yeltsin. Phone: +7922 100 43 52, **E-mail:** v.v.emelianov@urfu.ru;

Danilova I. G., Doctor of Biological Sciences, Associate Professor, Head of Laboratory of Morphology and Biochemistry IIF UB RAS; Head of the Department of Medical Biochemistry and Biophysics, Ural Federal University named after the first President of Russia B. N. Yeltsin; chief research officer, CELB GUZ SO IMKT, Ekaterinburg, Russia;

Brilliant S. A., Junior Researcher, Immunophysiology and Immunopharmacology Laboratory, IIF UB RAS, junior scientific, CELB GUZ SO IMKT, Russian Federation, Ekaterinburg, Russia;

Gette I. F., PhD, Senior Researcher, Institute of Immunology and Physiology, Ural Branch of the Russian Academy of Sciences, Senior Researcher, Department of Immunochemistry, Institute of Chemical Technology, Ural Federal University named after the first president of Russia B. N. Yeltsin, Ekaterinburg, Russia;

Sidorova L. P., Ph.D., Department of Life Safety, Ural Federal University named after the first President of Russia B. N. Yeltsin, Ekaterinburg, Russia;

Tseitler T. A., Ph.D., Associate Professor of the Department of Organic and Biomolecular Chemistry, Ural Federal University named after the first president of Russia B. N. Yeltsin, Ekaterinburg, Russia;

Klyuyeva Y. N., assistant of the Department of medical biochemistry and biophysics of the Federal State Optical Institute of the Ural Federal University named after the first President of Russia Boris N. Yeltsin, Ekaterinburg, Russia.