

ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ И ПРИКЛАДНЫЕ ВОПРОСЫ АНАЛИТИЧЕСКОЙ ХИМИИ

УДК 543.42:633.88

DOI 10.17223/24135542/4/4

**В.И. Отмахов¹, И.С. Кускова¹, Е.В. Петрова¹, Е.А. Краснов²,
Т.А. Замощина², Я.Е. Решетов², Е.С. Рабцевич¹, Д.Е. Бабенков¹**

¹Томский государственный университет (г. Томск, Россия)

²Сибирский государственный медицинский университет (г. Томск, Россия)

Аналитическое сопровождение получения литийсодержащих растительных экстрактов ритмомоделирующего действия

Работа выполнена с использованием оборудования Томского регионального центра коллективного пользования Томского государственного университета.

*Предложен алгоритм аналитического сопровождения разработки лекарственных препаратов на основе растения *Agrimonia pilosa*. Разработаны подходы к анализу растений, водных экстрактов, фракций биологически активных веществ (БАВ) и мозговой ткани подопытных крыс. В результате проведенных исследований установлена выраженная ритмомодулирующая активность водных экстрактов, выделены группы БАВ, обогащенные литием. Выявлена перспективная группа БАВ для дальнейшего изучения.*

Ключевые слова: литий; атомно-абсорбционная спектрометрия; дуговой атомно-эмиссионный спектральный анализ; пробоподготовка; биологически активные вещества; фракции; ритмомодулирующая активность; репешок волосистый (*Agrimonia pilosa*).

Введение

Растения являются важными природными источниками макро- и микроэлементов. Они находятся в растениях в оптимальных соотношениях и образуют комплексные металлоорганические соединения с биологически активными веществами. Данное свойство определяет их функциональную активность и способствует лучшей усвояемости организмом человека. Микроэлементы играют важную роль в биогенезе природных веществ, их необходимо рассматривать совместно с БАВ растений, так как они в значительной мере влияют на фармакологические свойства. Так, многие элементы периодической таблицы Д.И. Менделеева, в том числе литий, проявляют разнообразную биологическую активность. Для катиона лития характерен ряд важных аспектов. В организме литий высвобождает ионы магния из клеточного депо, тем самым уменьшая скорость передачи нервных импульсов, что в конечном итоге приводит к снижению возбудимости

нервной системы. Под влиянием лития увеличивается потребление глюкозы, возрастают синтез гликогена и уровень инсулина в сыворотке крови. Катион лития накапливается в лимфоузлах, легких, костях, кишечнике, надпочечниках [1]. Выявлены ритмомодулирующие свойства и влияние солей лития на циркадианные ритмы [2]. Следует отметить, что влияние солей лития, в частности механизмы его действия на центральную нервную систему, изучены в недостаточной степени [3].

В ходе проведенных исследований выявлена способность некоторых растений избирательно накапливать литий. К числу таких растений-концентраторов лития относится репешок волосистый *Agrimonia pilosa* Ledeb (сем. Rosaceae). Растение широко применяется в народной медицине Российской Федерации и стран Востока как гепатопротекторное, противовоспалительное средство. Научной медициной установлены многочисленные виды биологической активности: гиполипидемическая, антиоксидантная, противоопухолевая, противовирусная и др. [4, 5].

Химический состав растения представлен флавоноидами (апигенин, кверцетин, лютеолин и их гликозиды), сапонины производными урсана – урсоловая и коросоловая кислоты, дубильными веществами смешанной группы, полисахаридами, витаминами К, С, Е, макро- и микроэлементами [6].

Ранее нами установлена возможность коррекции десинхроноза ритма «сон–бодрствование» растительными комплексами лития [7]. В настоящей работе приведены результаты исследования по созданию алгоритма аналитического сопровождения разработки лекарственных препаратов на основе экстрактов растений, содержащих литий. Представленная методика предусматривает также определение сопутствующих элементов, влияющих на фармакологическое действие создаваемого препарата.

Цель настоящей работы – создание алгоритма химико-спектрального аналитического сопровождения разработки лекарственных препаратов, оценка динамики накопления лития и сопутствующих элементов в объектах растительного и животного происхождения.

Экспериментальная часть

Применяемые аппаратура, материалы. Сбор надземной части репешка волосистого (*Agrimonia pilosa*) и его корней осуществляли в смешанном лесу в июле 2013 г. в фазу цветения. Места сбора: г. Колпашево, г. Томск (Томская область), г. Абакан (Республика Хакасия). Сырье высушивали воздушным способом, фармакопейными методами определяли влажность и зольность, измельчали и просеивали через сито с диаметром отверстий 2–3 мм. Содержание лития в сырье, экстракте, фракциях БАВ и в мозговой ткани животных определяли с помощью атомно-абсорбционного спектрометра SOLAAR серии S производства «Thermoelectron» (США) с усиленной дейтериевой коррекцией фона с пламенным атомизатором в режиме эмиссии. Количественное определение макро- и микроэлементов, лития в исследуемом растении, экстрактах, их фракциях и мозговой ткани крыс

проводили методом дуговой атомно-эмиссионной спектрометрии (ДАЭС) [8, 9] с использованием комплекса «Гранд», включающего спектроаналитический генератор «Везувий-3», полихроматор «Роуланд» и многоканальный анализатор эмиссионных спектров (МАЭС) (НПО «Оптоэлектроника», Россия). Для исследования анионного состава зольных остатков растений был использован метод ИК-спектроскопии [8]. Определение проводили с помощью Фурье спектрометра «Nicolet 6700».

Результаты проведенных исследований и их обсуждение. Модельная схема проведения химико-аналитических исследований представлена на рис. 1. На первом этапе с помощью метода эмиссионной спектрометрии (комплекс «Гранд») осуществляли скрининговые исследования зольных остатков репешка волосистого. *Пробоподготовка:* высушенные пробы массой 0,5000 г помещали в предварительно прокаленные и взвешенные кварцевые тигли. Озоление проводили в муфельной печи до постоянной массы, постепенно повышая температуру до 450–500°C. Полученный зольный остаток разбавляли графитовым порошком (ОСЧ-6-4). Оптимальная степень разбавления при определении матричных элементов и на их фоне содержания лития составила 1:100. При этом разбавлении определяемые элементы попадают в центр калибровочного графика государственных стандартных образцов СОГ-37 (ГСО 8487-2013) [9]. Содержание калия определяли методом пламенной фотометрии (ПФ). Для учета влияния матричных элементов на содержание лития использовали атомную и ИК-спектроскопию, посредством которых устанавливали молекулярный состав зольных остатков репешка волосистого. В табл. 1 приведено содержание матричных элементов (мкг/г) в зольном остатке растения *Agrimonia pilosa*, произрастающего в различных областях. Как видно, зола растений независимо от места сбора состоит, главным образом, из следующих элементов (в порядке их убывания в пробах): $K > Ca > Mg > Si > P > Fe > Zn$. Причем содержание калия и кальция значительно превосходит содержание других элементов.

Таблица 1

Содержание матричных элементов и лития (мкг/г) в зольных остатках растения *Agrimonia pilosa* в зависимости от места сбора ($n=5$; $P=0,95$)

Элемент Место сбора	Li	Ca	Fe	K	Mg	Na	P	Si	Zn
Томск	190 ±10	91000 ±4000	3640 ±360	186000 ±9000	22400 ±2200	2150 ±210	15300 ±800	4200 ±400	4900 ±400
Колпашево	74 ±4	124000 ±6000	8000 ±400	17400 ±800	31600 ±1500	1790 ±90	16000 ±800	28200 ±1400	1690 ±90
Абакан	80 ±4	135000 ±7000	8100 ±800	150000 ±8000	33800 ±1700	1740 ±90	12800 ±600	19700 ±800	1230 ±120

С помощью ИК-спектроскопии с использованием Фурье спектрометра «Nicolet 6700» установлен анионный состав золы (рис. 2). Основная полоса

поглощения ($1450\text{--}1410\text{ см}^{-1}$) принадлежит карбонат-анионам CO_3^{2-} . Им также соответствуют полосы поглощения 878 и 712 см^{-1} . Полоса поглощения $1100\text{--}1000\text{ см}^{-1}$ принадлежит фосфат-ионам PO_4^{3-} [8].

Таким образом, можно предположить, что основу зольного остатка растений представляют собой карбонаты калия и кальция с примесями фосфатов. В этом же виде, предположительно, находятся все остальные элементы. Поэтому для учета влияния матричных ионов на скрининг лития в растениях в состав стандартов необходимо вводить корректирующие добавки в виде карбонатов калия и кальция в строгом соответствии с содержанием их в составе пробы. Результаты анализа лития с учетом корректирующих добавок представлены в табл. 1.

Процедура проведения спектрального анализа: навески проб и стандартных образцов (СО) массой $0,015\text{ г}$ испаряли из канала анодного электрода (глубина, диаметр кратера $0,0040\text{--}0,0045\text{ м}$). Катодом служил электрод, заточенный на конус (в работе использовали графитовые электроды для спектрального анализа ОСЧ-7-4). Условия регистрации спектров: постоянный ток 13 А ; расстояние между электродами – $0,003\text{ м}$; ширина щели – $3,0 \cdot 10^{-5}\text{ м}$; диафрагма – $0,005\text{ м}$; накоплений – 160 ; длительность накоплений – 125 мс ; полная экспозиция – 20 с .

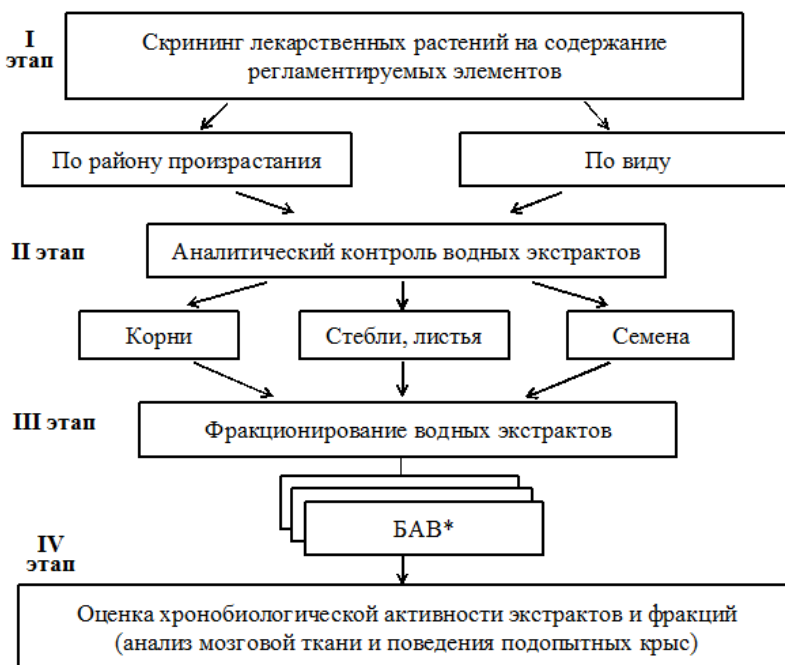


Рис. 1. Модельная схема этапов химико-аналитического контроля динамики накопления регламентируемых металлов при создании лекарственных средств на основе растений семейства розоцветных (*Биологически активные вещества)

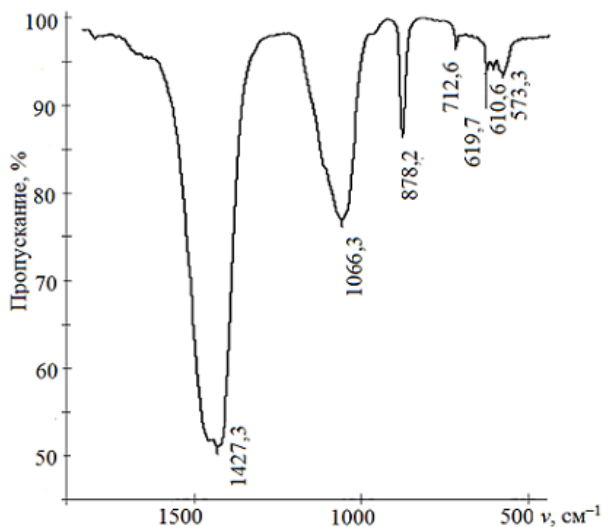


Рис. 2. ИК-спектр поглощения золы растения *Agrimonia pilosa*

Второй этап (см. рис. 1). Водный экстракт получали по следующей технологии: сухое измельченное растительное сырье заливали бидистиллированной водой в соотношении 1:20 в колбе с обратным холодильником и нагревали на водяной бане при 90°C в течение 1 ч. Извлечение фильтровали, экстракцию повторяли дважды в указанных выше условиях. Полученные извлечения объединяли, фильтровали под вакуумом и концентрировали на ротационном испарителе при $t < 50$ °C до получения густого остатка. Сгущённые водные экстракты высушивали досуха методом конвективной сушки. Определение широкого ряда основных и примесных элементов, сопутствующих литию, в водных экстрактах растения *Agrimonia pilosa* проводили с помощью спектрометра «Гранд» после десятикратного разбавления сухого остатка графитовым порошком. Для установления содержания щелочных элементов сухие остатки растворяли 2–3 мл 6 М HCl при умеренном нагревании с последующим разбавлением в 2–3 раза. Полученные растворы фильтровали в мерные колбы вместимостью 25 мл, доводили до метки бидистиллированной водой и проводили измерения на спектрометре «SOLAAR серии S».

Третий этап (см. рис. 1). Выделение БАВ из экстракта осуществляли общепринятыми фитохимическими методами согласно разработанной схеме [3]. Сухие экстракты и фракции БАВ после проведения термической минерализации анализировали на содержание щелочных элементов (Li, Na, K), Ca и Mg, как указано выше. Полученные результаты представлены в табл. 2, из которых следует, что наибольшие количества лития обнаруживаются во фракциях дубильных веществ (ДВ) и водорастворимых полисахаридов (ВРПС) наземной части *Agrimonia pilosa*. Указанные фракции были выбраны для проведения биологических испытаний.

**Содержание Li, Na, K, Ca и Mg в экстрактах водных вытяжек
и фракциях БАВ растения *Agrimonia pilosa* (n=5; P=0,95)**

№ п/п	Экстракты и фракции БАВ <i>Agrimonia pilosa</i>	Содержание элемента, мкг/г сухого экстракта/фракции				
		Li	Na, $n \cdot 10^{-3}$	K, $n \cdot 10^{-3}$	Ca, $n \cdot 10^{-3}$	Mg, $n \cdot 10^{-3}$
1	Экстракт подземной части (корни)	9,3±1,0	2,9±0,3	15,8±1,5	«н.д.»	«н.д.»
2	Хлороформная (корни)	1,7±0,2	0,49±0,04	0,25±0,02	0,40±0,07	0,10±0,02
3	Этилацетатная (корни)	<0,05	0,50±0,04	0,15±0,01	0,050±0,001	0,0007±0,0002
4	Бутанольная (корни)	1,0±0,1	0,67±0,06	2,4±0,1	0,37±0,07	0,090±0,008
5	Дубильные вещества (корни)	3,4±0,3	3,5±0,2	12,1±0,6	11,0±1,0	1,7±0,3
6	Водорастворимые полисахариды (корни)	1,7±0,2	0,63±0,04	28±2	10,0±1,0	5,4±0,4
7	Кислоторастворимые полисахариды (корни)	3,2±0,3	0,32±0,02	2,8±0,2	14±2	0,68±0,07
8	Фракция пектинов (корни)	0,60±0,07	0,55±0,03	3,4±0,2	0,49±0,09	2,2±0,4
9	Экстракт надземной части (листья)	8,6±1,0	38±4	1,1±0,1	«н.д.»	«н.д.»
10	Дубильные вещества (листья)	2,8±0,3	2,6±0,3	4,2±0,2	3,9±0,7	1,4±0,2
11	Водорастворимые полисахариды (листья)	1,7±0,2	0,40±0,02	0,52±0,03	32±6	2,2±0,4
12	Кислоторастворимые полисахариды (листья)	3,7±0,3	3,4±0,2	3,7±0,2	28±5	1,7±0,3
13	Фракция пектинов (листья)	0,24±0,03	0,60±0,03	0,60±0,04	0,58±0,09	0,20±0,03

Примечание. «н.д.» – нет данных (содержание элемента не определялось).

Четвертый этап (см. рис. 1) включает проведение анализа мозговой ткани либо других органов подопытных крыс, получавших экстракты и фракции БАВ *Agrimonia pilosa*. Для этого пробы биологических тканей высушивали до постоянной массы в сушильном шкафу при температуре (100±5)°С. После сухой минерализации вышеописанным способом проводили определение щелочных элементов методом пламенной фотометрии из растворов, полученных растворением 0,0100 г золы в 2 мл 6 М HCl с последующим переводом в колбу объемом 25 мл и доведением до метки бидистиллированной водой. Определение проводили методом пламенной фотометрии (ПФ) на спектрометре «SOLAAR серии S». Для количественного анализа сопутствующих элементов применяли метод ДАЭС с МАЭС.

В табл. 3 приведено содержание матричных элементов (мкг/г) в зольном остатке мозга подопытных крыс. Он состоит из следующих элементов (в порядке их убывания в пробах): K>P>Na>Mg>Ca и, главным образом,

представлен фосфатом калия (K_3PO_4). Поэтому для спектрального определения примесей, сопутствующих литию, необходимо в образцы сравнения вводить соответствующую корректирующую добавку, приводя их в строгое соответствие с составом пробы.

Таблица 3

Содержание матричных элементов
в золе мозга подопытных крыс ($n=5$; $P=0,95$)

Элемент	Содержание элемента (мкг/г), определенное методом	
	ДАЭС с МАЭС	ПФ
Ca	3860±390	«—»
Mg	8400±800	«—»
P	95000±4000	«—»
Na	«—»	31900±1600
K	«—»	145000±8000

Примечание. «—» – содержание элемента данным методом не определялось.

Результаты анализа лития в мозговой ткани подопытных крыс с использованием в качестве статистической обработки метода «Ящик с усами» приведены на рис. 3.

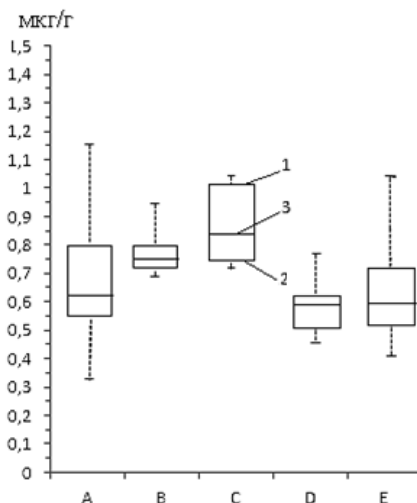


Рис. 3. Содержание лития в мозговой ткани подопытных крыс в зависимости от состава вводимых экстрактов и фракций растения *Argemone pilosa*: *A* – интактная группа; *B* – водорастворимые полисахариды из водного экстракта листьев; *C* – дубильные вещества из водного экстракта листьев; *D* – водный экстракт корней; *E* – водный экстракт листьев (статистическая обработка результатов анализа проведена по методу «Ящик с усами»: $n = 8$;
1 и *2* – верхний и нижний квантили соответственно; *3* – медиана)

Заключение

В результате проведённых исследований подобраны оптимальные процедуры аналитического сопровождения разработки лекарственных препаратов, заключающиеся в выборе вариантов пробоподготовки и соответствующих методов анализа. Впервые выполнено аналитическое сопровождение скрининга БАВ, обладающих ритмомодулирующим эффектом, и оценка их свойств на биомодели десинхроноза. Установлено, что фракции ВРПС и ДВ повышают содержание лития в мозговой ткани крыс на 45,09 и 82,35% соответственно, по сравнению с контрольной группой. Установлено, что фракция ВРПС оказывает тонизирующее (возбуждающее) действие на центральную нервную систему без проявления ритмомодулирующих эффектов, в то время как фракция ДВ оказывает противоположное фармакологическое действие (седативный эффект, присущий солям лития) и проявляет ритмомодулирующую активность. Подобраны оптимальные условия контроля сопутствующих литию элементов, влияние которых следует установить при проведении дальнейших исследований.

Литература

1. Литвинова Т.Н., Выскубова Н.К., Ненашева Л.В. Биогенные элементы. Комплексные соединения. Ростов-на-Дону : Феникс, 2009. 283 с.
2. Curran G., Ravindran A. Lithium for bipolar disorder: a review of the recent literature // *Expert Rev. Neurother.* 2014. Vol. 14, № 9. P. 1079–1098.
3. Лавренов В.К., Лавренова Г.В. 500 важнейших лекарственных растений. М. : АСТ, 2003. 510 с.
4. Шретер А.И., Валентинов Б.Г., Наумова Э.М. Природное сырье китайской медицины. М. : Теревинф, 2004. Т. 1. 506 с.
5. Ханина М.Г., Ханина М.А. Фармакогностическое исследование репейника волосистого // *Разработка, исследование и маркетинг новой фармацевтической продукции* / под ред. Е.Н. Вергейчика, Н.Н. Каревой. Пятигорск : Пятигорская ГФА, 2007. Вып. 62. С. 119–122.
6. Патент № 2493866 РФ. Средство для коррекции десинхроноза ритма сонбодрствование / Краснов Е.А., Яценко А.И., Замощина Т.А., Иванова Е.В. Зарег. 27.09.2013.
7. Отмахов В.И. Методологические особенности создания методик атомно-эмиссионного анализа различных объектов // *Аналитика и контроль.* 2005. Т. 9, № 3. С. 245–249.
8. Накамото К. ИК спектры и спектры КР неорганических и координационных соединений / под ред. Ю.А. Пентина. М. : Мир, 1991. 536 с.
9. ГСО 8487-2003. Стандартные образцы состава графитового коллектора микропримесей. Комплект СОГ-37. Екатеринбург : УГТУ-УПИ, 2003.

Авторский коллектив:

Отмахов Владимир Ильич, д-р техн. наук, профессор кафедры аналитической химии химического факультета Национального исследовательского Томского государственного университета (г. Томск, Россия). E-mail: otmahov2004@mail.ru

Кускова Ирина Сергеевна, аспирант кафедры аналитической химии химического факультета Национального исследовательского Томского государственного университета (г. Томск, Россия). E-mail: kuskova.i@mail.ru

Петрова Елена Васильевна, канд. хим. наук, доцент кафедры аналитической химии химического факультета Национального исследовательского Томского государственного университета (г. Томск, Россия). E-mail: elena1207@sibmail.com

Краснов Ефим Авраамович, д-р мед. наук, профессор кафедры фармакологии Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск, Россия). E-mail: krasnov.37@mail.ru

Замощина Татьяна Алексеевна, д-р биол. наук, профессор базовой кафедры фармацевтической технологии и биотехнологии Сибирского государственного медицинского университета, профессор кафедры физиологии человека и животных Национального исследовательского Томского государственного университета (г. Томск, Россия). E-mail: beladona2015@yandex.ru

Решетов Ярослав Евгеньевич, магистр кафедры фармакологии Сибирского государственного медицинского университета (г. Томск, Россия). E-mail: ferroplex2013@yandex.ru

Рабцевич Евгения Сергеевна, аспирант кафедры аналитической химии химического факультета Национального исследовательского Томского государственного университета (г. Томск, Россия). E-mail: evgenia882-a@mail.ru

Бабенков Денис Евгеньевич, аспирант кафедры аналитической химии химического факультета Национального исследовательского Томского государственного университета (г. Томск, Россия). E-mail: denis_babenkov@list.ru

Tomsk State University Journal of Chemistry, 2016, 2 (4), 35-44. DOI: 10.17223/24135542/4/4

**V.I. Otmakhov¹, I.S. Kuskova¹, E.V. Petrova¹, E.A. Krasnov², T.A. Zamoshchina²,
Ya.E. Reshetov², E.S. Rabtsevich¹, D.E. Babenkov¹**

¹*National Research Tomsk State University (Tomsk, Russian Federation)*

²*Siberian State Medical University (Tomsk, Russian Federation)*

Analytical support to obtain lithium-containing plant extracts of the rhythm-modulating action

Plants are important natural sources of macro - and micronutrients. They are found in plants in optimal proportions in the form of complex organometallic compounds with biologically active substances. This helps their better absorption in the body and leads to a high functional activity. One of such elements is lithium. It releases the magnesium ions from the cellular depot in the body, resulting in reduced speed of transmission of nerve impulses and reduces the excitability of the nervous system. Under the influence of lithium glucose consumption, glycogen synthesis and insulin levels in the serum are increasing. The possibility of correction of DS rhythm «sleep-waking» by vegetative complex of lithium has been established.

Some plants are able to selectively accumulate lithium. In the course of study it was revealed that agrimony hairy «Agrimonia pilosa Ledeb» (fam. Rosaceae) is the hubs of lithium. The proposed algorithm of analytical support of drug development is based on the Agrimonia pilosa plant, which includes the definition of not only lithium, but also accompanying elements in objects of plant and animal origin. The approaches to the analysis of plant samples, water extracts, fractions of biologically active substances (BAS) and brain tissue of experimental rats were developed. The results of the research showed pronounced rhythm-modulating activity of aqueous extracts and groups of biologically active substances enriched in lithium have been extracted. A promising group of biologically active substances for further study and creation on their base of the drug with high biological activity has been identified.

The work was performed in an accredited Tomsk regional center for shared use (accreditation certificate no. ROSS RU.0001.517686), of National research Tomsk state University (TSU).

Keywords: *lithium; atomic absorption spectrometry; arc atomic emission spectral analysis; sample preparation; fraction of biologically active substances; rhythm-modulating activity; pilose agrimony (Agrimonia pilosa).*

References

1. Litvinova T.N., Vyskubova N.K., Nenashva L.V. Biogennyye elementy. Kompleksnyye soedineniya [Nutrients. Complex compounds]. Rostov-na-Donu: Feniks; 2009. 283 p. In Russian
2. Curran G., Ravindran A. Lithium for bipolar disorder: a review of the recent literature. *Expert Rev. Neurother.* 2014;14(9):1079–1098.
3. Lavrenov V.K., Lavrenova G.V. 500 vazhneyshikh lekarstvennykh rasteniy [500 the most important medicinal plants]. Moscow: AST; 2003. 510 p. In Russian
4. Shreter A.I., Valentinov B.G., Naumova E.M. Prirodnoe syre kitayskoy meditsiny [Natural raw material of Chinese medicine]. Moscow: Terevinf; 2004. T.1. 506 p. In Russian
5. Khanina M.G., Khanina M.A. Farmakognosticheskoe issledovanie repeynichka volosistogo [Pharmacognosy research of *Agrimonia pilosa* Ledeb]. In: *Razrabotka, issledovanie i marketing novoy farmatsevticheskoy produktsii* [Development, research and marketing of new pharmaceutical products]. Vergeychika E.N., Karaevoy N.N., editor. Pyatigorsk: Pyatigorskaya GFA; 2007. Issue 62. pp. 119–122. In Russian
6. Patent № 2493866 RF. Sredstvo dlya korrektsii desinkhronoza ritma son-bodrstvovanie [Means for correction of DS rhythm sleep-wake]. Krasnov E.A., Yatsenko A.I., Zamoshchina T.A., Ivanova E.V. Zareg. 27.09.2013. In Russian
7. Otmakhov V.I. Metodologicheskie osobennosti sozdaniya metodik atomno-emissionnogo analiza razlichnykh obektov [Methodological features of creating methods of atomic emission analysis of various objects]. *Analitika i control* [Analytics and monitoring]. 2005;9(3):245–249.
8. Nakamoto K. IK spektry i spektry KR neorganicheskikh i koordinatsionnykh soedineniy [Infrared and Raman spectra of inorganic and coordination compounds]. Pentina Yu.A., editor. Moscow: Mir; 1991. 536 p. In Russian
9. GSO 8487-2003. Standartnyye obratzysy grafitovogo kollektora mikroprimesey [Standard samples of the graphite collector trace]. Komplekt SOG-37. Ekaterinburg: UGTU-UPI; 2003.

Information about authors:

Otmakhov Vladimir I., PhD, Professor, Department of Analytical Chemistry Faculty of Chemistry, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia Federation). E-mail: otmahov2004@mail.ru
Kuskova Irina S., Postgraduate, Department of Analytical Chemistry, Faculty of Chemistry, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia Federation). E-mail: kuskova.i@mail.ru
Petrova Elena V., PhD, Associate Professor, Faculty of Chemistry, Department of Analytical Chemistry, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia Federation). E-mail: elena1207@sibmail.com
Krasnov Yefim A., Doctor of Medicine, Professor of Pharmacology the department, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia Federation). E-mail: krasnov.37@mail.ru
Zamoshchina T., Doctor of Biological Sciences, Professor of the Department of Basic Pharmaceutical Technology and Biotechnology, Siberian State Medical University, Professor, Department of Human and Animal Physiology, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia Federation). E-mail: beladona2015@yandex.ru
Rechetov Y.E., Master of the Department of Pharmacology, Siberian State Medical University (Tomsk, Russia Federation). E-mail: ferroplex2013@yandex.ru
Rabtsevich Eugeniya S., Postgraduate, Department of Analytical Chemistry, Faculty of Chemistry, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia Federation). E-mail: evgenia882-a@mail.ru
Babnikov Denis E., Postgraduate, Department of Analytical Chemistry, Faculty of Chemistry, National Research Tomsk State University (Tomsk, Russia Federation). E-mail: denis_babnikov@list.ru