



ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Научная статья

УДК 543.544

doi: 10.17308/sorpchrom.2023.23/11566

Определение этоксида в плазме крови человека методом микроэмульсионной жидкостной хроматографии

Андрей Владимирович Пирогов¹, Елена Борисовна Пашкова²,
Михаил Васильевич Попик¹, Олег Алексеевич Шпигун¹

¹Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия,

Pirogov@analyt.chem.msu.ru

²ООО «Бион», Обнинск, Россия

Аннотация. Одним из важнейших направлений развития фармакологической науки является разработка и внедрение в клиническую практику лекарственных средств природного и синтетического происхождения. Ярким представителем отечественных цитопротекторов является яблочнокислая соль 3-гидрокси-6-метил-2-этилпиридина, запатентованная под торговым названием «Этоксидол». Он не уступает, а иногда и превосходит аналогичные препараты по своей фармакологической активности. В литературе найдена только одна работа, посвященная определению этоксида в лекарственных препаратах методом вольтамперометрии. Для его определения в плазме крови чувствительность недостаточна. Необходимо было разработать более чувствительный и селективный способ.

Микроэмульсии часто используют в вариантах капиллярной электрокинетической хроматографии или пробоподготовке, но метод микроэмульсионной жидкостной хроматографии (МЭЖХ) столь широкого распространения не получил. Метод обладает определенными преимуществами перед ВЭЖХ. В данной работе осуществлено определение этоксида в плазме крови методом высокоэффективной микроэмульсионной хроматографии с флуориметрическим детектированием. К 300 мм³ плазмы добавляли 300 мм³ микроэмульсии и тщательно перемешивали для осаждения белков плазмы. Добавление микроэмульсии позволяет предотвратить соосаждение этоксида вместе с белками. Надосадочную жидкость отбирали и вводили в хроматограф. Степень извлечения контролировали хроматографически путем добавок известного количества этоксида в экстракт из холостой плазмы.

В мицеллярной среде вещества могут сольватироваться иначе, чем в водно-метанольных/ацетонитрильных растворах. Изменения в спектральных характеристиках веществ вызваны наличием в составе микроэмульсии масла, внедрение веществ в каплю которого приводит к спектральному сдвигу. При определении этоксида выбраны длины волн возбуждения и детектирования λ_{ex} 287 нм и λ_{em} 399 нм соответственно. Следует отдельно подчеркнуть, что микроэмульсия дополнительно позволяет стабилизировать определяемые компоненты. Так, в случае определения этоксида в плазме крови стандартные способы пробоподготовки (жидкостная и твердофазная экстракция, осаждение белков органическими растворителями, кислотами, ионами металлов) не привели к необходимому результату. В случае разбавления образца микроэмульсией извлечение было количественным.

Калибровочная зависимость носила линейный характер в диапазоне концентраций 0.1-10 мг/дм³. График описывается линейным уравнением $S=23.97C-1.257$. Коэффициент корреляции $R^2=0.998$. Предел обнаружения 50 мкг/дм³. Относительное стандартное отклонение $S(r)$ составляет 0.08 ($n=3$). Таким образом, предложен новый хроматографический метод определения этоксида в плазме крови человека. Показано, что использование микроэмульсии в качестве элюента приводит к стабилизации препарата в растворах и значительному увеличению извлечения этоксида из реальных образцов.

Ключевые слова: этоксидол, микроэмульсионная жидкостная хроматография

Благодарности: исследование проводилось с использованием оборудования ЦКП МГУ «Технологии получения новых наноструктурированных материалов и их комплексное исследование», приобретенного МГУ по программе обновления приборной базы в рамках национального проекта «Наука» и в рамках Программы развития МГУ.

Для цитирования: Пирогов А.В., Пашкова Е.Б., Попик М.В., Шпигун О.А. Определение этоксида в плазме крови человека методом микроэмульсионной жидкостной хроматографии // *Сорбционные и хроматографические процессы*. 2023. Т. 23, № 4. С. 570-577. <https://doi.org/10.17308/sorpchrom.2023.23/11566>



Original article

Determination of ethoxidol in human plasma by microemulsion liquid chromatography

Andrey V. Pirogov^{✉1}, Elena B. Pashkova²,
Mikhail V. Popik¹, Oleg A. Shpigun¹

¹M.V. Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia, Pirogov@analyt.chem.msu.ru[✉]

²ООО "Bion", Obninsk, Russia

Abstract. One of the most important directions of the development of pharmacological science is the development and introduction into clinical practice of medicines of natural and synthetic origin. A striking representative of domestic cytoprotectors is malic acid salt.

3-hydroxy-6-methyl-2-ethylpyridine, patented under the trade name "Ethoxidol". It is not inferior, and sometimes surpasses similar drugs in its pharmacological activity. Only one work has been found in the literature devoted to the determination of ethoxidol in medicinal preparations by voltammetry. Sensitivity is not sufficient for its determination in blood plasma. It was necessary to develop a more sensitive and selective method. Microemulsions are often used in variants of capillary electrokinetic chromatography or sample preparation, but the method of microemulsion liquid chromatography (MLC) has not been so widely used. The method has certain advantages over HPLC. In this work, the determination of ethoxidol in blood plasma was carried out by high-performance microemulsion chromatography with fluorimetric detection. 300 mm³ microemulsions were added to 300 mm³ of plasma and thoroughly mixed to precipitate plasma proteins. The addition of microemulsion prevents the co-deposition of ethoxidol together with proteins. The filler fluid was taken and injected into a chromatograph. The degree of extraction was controlled chromatographically by adding a known amount of ethoxidol to the extract from the blank plasma.

In a micellar medium, substances can be solvated differently than in aqueous methanol/acetonitrile solutions. Changes in the spectral characteristics of substances are caused by the presence of oil in the composition of the microemulsion, the introduction of substances into a drop of which leads to a spectral shift. When determining ethoxidol, the excitation and detection wavelengths of λ_{ex} 287 nm and λ_{em} 399 nm, respectively, were selected. It should be emphasized separately that the microemulsion additionally allows you to stabilize the components being determined. Thus, in the case of determination of ethoxidol in blood plasma, standard methods of sample preparation (liquid and solid-phase extraction, precipitation of proteins with organic solvents, acids, metal ions) did not lead to the desired result. In the case of dilution of the sample with microemulsion, the extraction was quantitative.

The calibration dependence was linear in the concentration range 0.1-10 mg/dm³. The graph is described by the linear equation $S=23.97C-1.257$. The correlation coefficient $R^2=0.998$. The detection limit is 50 micrograms/dm³. The relative standard deviation of $S(r)$ is 0.08 ($n=3$). Thus, a new chromatographic method for determining ethoxidol in human blood plasma is proposed. It is shown that the use of microemulsion as an eluent leads to the stabilization of the drug in solutions and a significant increase in the extraction of ethoxidol from real samples.

Keywords: ethoxidol, microemulsion liquid chromatography.

Acknowledgments: the research was carried out using the equipment of the MSU Central Research Center "Technologies for the production of new nanostructured materials and their comprehensive study", acquired by MSU under the instrument base upgrade program within the framework of the national project "Science" and within the framework of the MSU Development Program.

For citation: Pirogov A.V., Pashkova E.B., Popik M.V., Shpigun O.A. Determination of ethoxidol in human plasma by microemulsion liquid chromatography. *Sorbtsionnye i khromatograficheskie protsessy*. 2023. 23(4): 570-577. (In Russ.). <https://doi.org/10.17308/sorpchrom.2023.23/11566>

Введение

Одним из важнейших направлений развития фармакологической науки явля-

ется разработка и внедрение в клиническую практику лекарственных средств природного и синтетического происхождения. Перспективными являются так

называемые «препараты метаболического типа действия». Эта группа объединяет средства, способные нормализовать энергетический обмен в клетках, регулировать кислотно-щелочное равновесие, а также контролировать процессы перекисного окисления липидов. Основным итогом такого фармакологического воздействия оказывается универсальная цитопротекция, позволяющая уменьшить размер и степень повреждения тканей различных органов.

Ярким представителем данной группы лекарственных средств является яблочнокислая соль 3-гидрокси-6-метил-2-этилпиридина, запатентованная под названием «Этоксидол» (рис. 1). Перспективной областью применения этого препарата является кардиология, доказана его антиишемическая и антиаритмическая активность, способность снижать токсичность противоритмических средств, а также выявлены стресс-протекторные свойства. Этоксидол не уступает, а иногда и превосходит аналогичные препараты по своей фармакологической активности.

В литературе найдено только одна работа, посвященная определению этоксида в лекарственных препаратах методом вольтамперометрии [1]. Предел обнаружения составил 1.9 мМ (около 270 мг/дм³). Для определения этоксида в плазме крови необходимо было разработать более чувствительный и селективный способ.

Использовать микроэмульсии в качестве подвижной фазы для жидкостной хроматографии было предложено в 1992 году [2]. Микроэмульсии часто используют в вариантах капиллярной электро-

кинетической хроматографии или пробоподготовке [3-6], но метод микроэмульсионной жидкостной хроматографии (МЭЖХ) столь широкого распространения не получил. Метод обладает определенными преимуществами перед ВЭЖХ [7-9]. В данной работе осуществлено определение этоксида в плазме крови методом высокоэффективной микроэмульсионной хроматографии с флуориметрическим детектированием.

Экспериментальная часть

Анализ проводили на жидкостном хроматографе Vanquish Flex (Thermo Scientific, США) с флуоресцентным детектором (λ_{ex} 297 нм, λ_{em} 399 нм). Спектры поглощения и флуоресценции этоксида в среде микроэмульсии приведены на рис. 1. Колонка Phenomenex Gemini, 250x4.6 мм. Температура элюента 40°C. Элюирование проводили в изократическом режиме микроэмульсией следующего состава: 3.3% додецилсульфата натрия (ДДСН), 0.8% *n*-гептана, 8% *n*-бутанола. Скорость потока подвижной фазы 0.5 см³/мин. Объем вводимой пробы – 20 мкл.

К 300 мм³ плазмы добавляли 300 мм³ микроэмульсии и тщательно перемешивали для осаждения белков плазмы. Добавление микроэмульсии позволяет предотвратить соосаждение этоксида вместе с белками. Смесь центрифугировали в течение 5 минут при 16000 об/мин. Надосадочную жидкость отбирали и вводили в хроматограф. Степень извлечения контролировали хроматографически путем добавок известного количества этоксида в экстракт из бланковой плазмы.

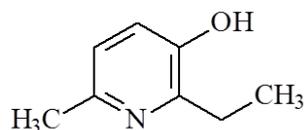


Рис. 1. Химическая формула этоксида.
Fig. 1. Chemical formula of ethoxidol.

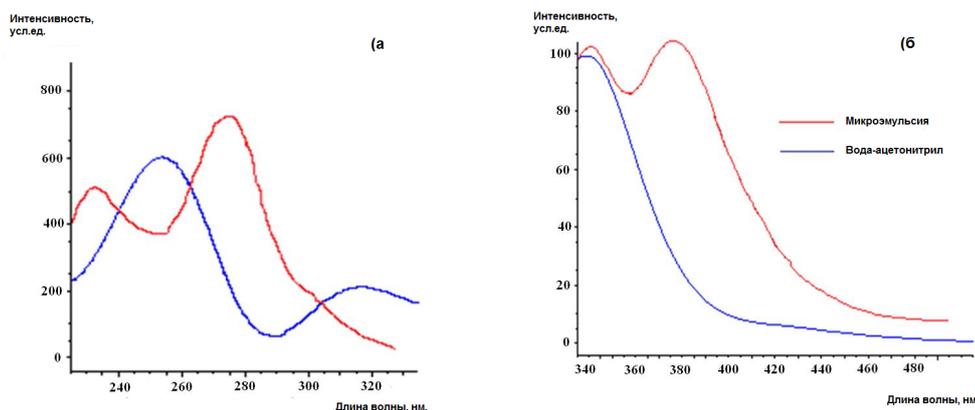


Рис.2. Спектры флуоресценции этоксида в различных средах.
Концентрация этоксида 50 мг/дм³.

Fig. 2. Fluorescence spectra of ethoxidol in various media.
The concentration of ethoxidol is 50 mg/dm³.

В работе использовали следующие реактивы: додецилсульфат натрия (Panreac, Испания), *n*-бутанол (Panreac, Испания), *n*-гептан (Panreac, Испания). Этоксидол (>99%) предоставлен ООО «Бион» (Россия). Для приготовления микроэмульсий навеску додецилсульфата натрия (ДДСН) растворяли в точно измеренном количестве дистиллированной воды на ультразвуковой бане. К раствору добавляли необходимое количество гептана и снова перемешивали на ультразвуковой бане около 2 минут. К смеси добавляли *n*-бутанол и выдерживали на ультразвуковой бане при 45°C до образования микроэмульсии (примерно 1 минута). Для приготовления стандартных растворов навеску вещества помещали в колбу объемом 25 см³, добавляли туда 20 см³ микроэмульсии, перемешивали на ультразвуковой бане до полного растворения, объем доводили до метки микроэмульсией и еще раз тщательно перемешивали. Полученные растворы хранили при 4°C в течение месяца. Разбавленные растворы, вносимые в плазму для получения градуировочных образцов, готовили ежедневно.

Обсуждение результатов

В мицеллярной среде вещества могут сольватироваться иначе, чем в водно-метанольных/ацетонитрильных растворах.

Изменения в спектральных характеристиках веществ вызваны наличием в составе микроэмульсии масла, внедрение веществ в каплю которого приводит к спектральному сдвигу. При изучении флуоресцентных свойств ряда веществ в водно-органических и микроэмульсионных средах нами было установлено [8,9], что при помещении вещества в микроэмульсионную среду интенсивность флуоресценции увеличивается и максимум в спектре флуоресценции может сдвигаться на величину вплоть до нескольких десятков нанометров (рис. 2). Если изначально в спектре было несколько максимумов, то их соотношение может измениться и часто максимум, лежащий в коротковолновой области, пропадает. При изменении концентрации масла в составе микроэмульсии спектры поглощения и флуоресценции существенно не изменяются. При выборе длин волн детектирования необходимо учитывать уровень фонового сигнала. При определении этоксида нами выбраны длины волн возбуждения и детектирования λ_{ex} 287 нм и λ_{em} 399 нм соответственно. В этих условиях достигнут предел обнаружения 50 мкг/дм³. Для сравнения, предел обнаружения при λ_{ex} 287 нм и λ_{em} 345 нм составляет 200 мкг/дм³. Это дает возмож-

Таблица 1. Степень извлечения этоксида из плазмы крови человека при различных вариантах пробоподготовки. Степень извлечения рассчитана по методу «введено-найдено» ($n=3$, $P=0.05$)

Table 1. The degree of extraction of ethoxidol from human blood plasma in various sample preparation options. The degree of extraction is calculated by the method "entered-found" ($n=3$, $P=0.05$)

	Способ пробоподготовки	Степень извлечения, %
1	Осаждение белков (Cu^{2+} , Zn^{2+} , органические растворители, неорганические кислоты)	0
3	Осаждение метанолом или ацетонитрилом в соотношении 1:10	0
4	Разбавление образца микроэмульсией в соотношении 1:10	100±2
5	*Разбавление образца микроэмульсией в соотношении 1:2 с последующим осаждением белков Cu^{2+} (0.1 M)	95±3

*По сравнению со схемой 4, уровень фонового сигнала на хроматограмме был в 5 раз выше.

«0» – этоксидол не обнаружен в растворе.

ность во многих случаях избежать сложной и длительной процедуры пробоподготовки, либо упростить ее. Это в свою очередь позволяет ускорить анализ и избежать погрешностей анализа, неизбежно возникающих на стадии пробоподготовки.

Пробоподготовка биологических образцов путем разбавления их микроэмульсией имеет ряд дополнительных преимуществ. Белки пробы успешно осаждаются, все оставшиеся в растворе компоненты пробы вводятся в прибор, что, как было указано выше, позволяет избежать потерь, неизбежных на стадии пробоподготовки. Следует отдельно подчеркнуть, что микроэмульсия может дополнительно стабилизировать определяемые компоненты. Так, в случае определения этоксида в плазме крови стандартные способы пробоподготовки (жидкостная и твердофазная экстракция, осаждение белков органическими растворителями, кислотами, ионами металлов) не привели к необходимому результату. Этоксидол в образце после пробоподготовки обнаружить не удалось. Тем не менее, в случае разбавления образца микроэмульсией извлечение было количественным (табл. 1). Хроматограмма образца плазмы крови, содержащей этоксидол, представлена на рис. 3.

Было высказано предположение, что этоксидол при обычных способах осаждения белков сорбируется на них. Для проверки этой гипотезы модельный раствор этоксида с концентрацией 10 мг/дм³ добавляли к образцу цельной крови и проводили осаждение матричных компонентов. Уже через 5 минут концентрация определяемого соединения в надосадочной жидкости (плазме) упала ниже предела обнаружения. В случае внесения этоксида в кровь и осаждении микроэмульсией, его концентрация оставалась постоянной в плазме в течение как минимум 15 минут (рис. 4). Это позволяет сделать вывод, что микроэмульсия в данном случае выполняет стабилизирующую функцию, предотвращая соосаждение/метаболизм этоксида.

Количественное определение проводили методом добавок. Калибровочную кривую получали в результате анализа проб плазмы с добавлением известных количеств этоксида. Калибровочная зависимость носила линейный характер в диапазоне концентраций 0.1-10 мг/дм³. График описывается линейным уравнением $S=23.97C-1.257$. Коэффициент корреляции $R^2=0.998$. Предел

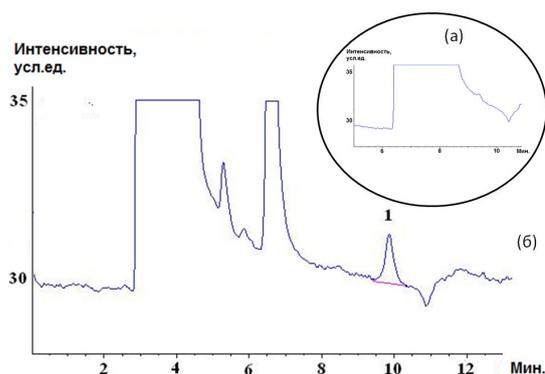


Рис. 3. Хроматограммы плазмы крови человека. а – чистая плазма (холостой опыт), б – плазма, содержащая 1 мг/дм³ этоксида (Пик 1 – этоксидол). Колонка: Gemini C18 250×4.6 мм. Элюент: 3.3% ДДСН, 0.8% *n*-гептан, 8% *n*-бутанол. Флуориметрическое детектирование при, $\lambda_{ex}/\lambda_{em}$ 287/399 нм.

Fig. 3. Chromatograms of human blood plasma. а – pure plasma (idle experiment), б – plasma containing 1 mg/dm³ of ethoxidol (Peak 1 – ethoxidol). Column: Gemini C18 250×4.6 mm. Eluent: 3.3% DDSN, 0.8% *n*-heptane, 8% *n*-butanol. Fluorimetric detection at, $\lambda_{ex}/\lambda_{em}$ 287/399 nm.

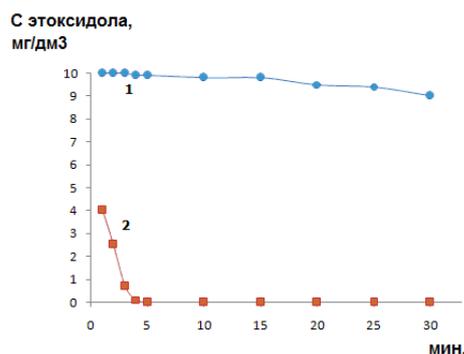


Рис. 4. Стабильность этоксида в плазме крови (полученный аналитический сигнал на хроматограмме) через время введения добавки этоксида цельную кровь. 1 – плазма, осажденная микроэмульсией (соотношение плазма:МЭ = 1:10), 2 – плазма, осажденная метанолом (соотношение плазма:метанол = 1:10). Концентрация введенного этоксида 10 мг/дм³.

Fig. 4. Stability of ethoxidol in blood plasma (the obtained analytical signal on the chromatogram) after the time of administration of ethoxidol to whole blood. 1 – plasma deposited by micro-emulsion (plasma-me ratio:ME = 1:10), 2 – plasma saturated with methanol (plasma ratio:methanol = 1:10). The concentration of the injected ethoxidol is 10 mg/dm³.

Таблица 2. Стабильность этоксида в плазме крови. Добавка этоксида в пробы 0.5 мг/дм³.
 Table 2. Stability of ethoxidol in blood plasma. The addition of ethoxidol in samples of 0.5 mg/dm³.

Образец № 1 (стабильность при размораживании и повторном замораживании).	
№ цикла	Найдено этоксида, мг/дм ³
1	0.49
2	0.50
3	0.50
Образец № 2 (стабильность хранения при комнатной температуре)	
Длительность хранения, ч	Найдено этоксида, мг/дм ³
8	0.50
24	0.48
32	0.43
48	0.24

обнаружения 50 мкг/дм³. Относительное стандартное отклонение $S(r)$ составляет 0.08 ($n=3$).

Для исследования стабильности препарата в плазме в два образца чистой плазмы, разбавленной микроэмульсией, вносили этоксидол в концентрации 0.5 мг/дм³. Первый образец подвергли

трем циклам заморозки-разморозки, отбирая аликвоту и определяя содержание этоксида в образце после каждого цикла; второй образец хранили в течение 2-х суток при комнатной температуре. Результаты экспериментов представлены в табл. 2.



Заключение

Таким образом, предложен новый хроматографический метод определения этоксидола в плазме крови человека. Показано, что использование микроэмульсии в качестве элюента приводит к стабилизации препарата в растворах и значительному увеличению

извлечения этоксидола из реальных образцов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет известных финансовых конфликтов интересов или личных отношений, которые могли бы повлиять на работу, представленную в этой статье.

Список литературы

1. Ziyatdinova G.K., Budnikov G.K. Determination of mexidol. // *Pharm.Chem.J.* 2005. Vol. 39, no 8. P. 447-448.
2. Berthod A., Laserna J.J., Carretero I. Oil-In-Water Microemulsions as Mobile Phases for Rapid Screening of Illegal Drugs in Sports. // *J. Liq. Chromatogr. & Relat. Technol.* 1992. Vol. 15, no 17. P. 3115-3127.
3. Marsh A., Clark B.J., Altria K.D. Oil-in-water microemulsion LC determination of pharmaceuticals using gradient elution. // *Chromatographia.* 2005. Vol. 61. P.539-547.
4. Buchberger, W. Microemulsion Electrokinetic Chromatography. In: Schmitt-Kopplin, P. (eds) Capillary Electrophoresis. Methods in Molecular Biology. 2016. Humana Press, New York, NY. Vol. 1483. P. 91-109.
5. Карцова Л.А., Соловьева С.А., Бессонова Е.А. Микроэмульсионное концентрирование стероидных гормонов из водных растворов и образцов мочи // *Журнал аналит. химии.* 2021. Т. 76, №9. С. 804-811.
6. Mahuzier P-E., Clark B.J., Bryant S.M., Altria K.D. High-speed microemulsion electrokinetic chromatography. // *Electrophoresis.* 2001. Vol. 22, no 17. P. 3819-3823.
7. Пирогов А.В., Шпигун О.А. Применение микроэмульсий в жидкостной хроматографии и электро-кинетических методах анализа. Достоинства и недостатки подхода. // *Журнал аналит. химии.* 2020. Т. 75, № 2. С. 99-108.

8. Pirogov A.V., Sokolova L.S., Sokerina E.S., Turova O.G., Shpigun O.A. Determination of flavonoids as complexes with Al³⁺ in microemulsion media by HPLC method with fluorescence detection. // *J. Liq. Chromatogr. & Relat. Technol.* 2016. Vol. 39, no 4. P. 220-224.

9. Каргин И.Д., Соколова Л.С., Пирогов А.В., Шпигун О.А. // Определение антибиотиков тетрациклинового ряда в молоке методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с послеклоночной реакцией и флуориметрическим детектированием. // *Заводская лаборатория.* 2015. Т. 81, № 2. С. 5-9.

References

1. Ziyatdinova G.K., Budnikov G.K. Determination of mexidol. *Pharm.Chem.J.* 2005; 39(8): 447-448.
2. Berthod A., Laserna J.J., Carretero I. Oil-In-Water Microemulsions as Mobile Phases for Rapid Screening of Illegal Drugs in Sports. *J. Liq. Chromatogr. & Relat. Technol.* 1992; 15(17): 3115-3127.
3. Marsh A., Clark B.J., Altria K.D. Oil-in-water microemulsion LC determination of pharmaceuticals using gradient elution. *Chromatographia.* 2005; 61: 539-547.
4. Buchberger, W. Microemulsion Electrokinetic Chromatography. In: Schmitt-Kopplin, P. (eds) Capillary Electrophoresis. Methods in Molecular Biology. 2016. Humana Press, New York, NY. 1483: 91-109.
5. Kartsova L.A., Solov'eva S.A., Bessonova E.A. Mikroemul'sionnoe koncentrirovaniye steroidnyh gormonov iz vodnyh



rastvorov i obrazcov mochi. *ZHurnal analit. himii*. 2021; 76(9): 804-811. (In Russ.)

6. Mahuzier P-E., Clark B.J., Bryant S.M., Altria K.D. High-speed microemulsion electrokinetic chromatography. *Electrophoresis*. 2001; 22(17): 3819-3823.

7. Pirogov A.V., SHpigun O.A. Prime-nenie mikroemul'sij v zhidkostnoj hromatografii i elektrokineticheskikh metodah analiza. Dostoinstva i nedostatki podhoda. *ZHurnal analit. himii*. 2020; 75(2): 99-108. (In Russ.)

8. Pirogov A.V., Sokolova L.S., Sokerina E.S., Tatrova O.G., Shpigun O.A. De-termination of flavonoids as complexes with

Al³⁺ in microemulsion media by HPLC method with fluorescence detection. *J. Liq. Chromatogr. & Relat. Technol.* 2016; 39(4): 220-224.

9. Kargin I.D., Sokolova L.S., Pirogov A.V., SHpigun O.A. // Opredelenie antibi-otikov tetraciklinovogo ryada v moloke metodom vysokoeffektivnoj zhidkostnoj hromatografii s poslekolonochnoj reakciej i fluorimetricheskim detektirovaniem. *Za-vodskaya laboratoriya*. 2015; 81(2): 5-9. (In Russ.)

Информация об авторах / Information about the authors

А.В. Пирогов – д.х.н., профессор, заведующий лабораторией хроматографии химического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

Е.Б. Пашкова – к.х.н., ведущий научный сотрудник по методической работе отдела разработок ООО «Бιον», Обнинск, Россия

М.В. Попик – к.х.н., ведущий научный сотрудник химического факультета Московского государственного университета имени М.В. Ломоносова, Москва, Россия

О.А. Шпигун – член-корр. РАН, д.х.н., профессор кафедры аналитической химии, Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, химический факультет, Москва, Россия

A.V. Pirogov – Prof., Dr. habil. (chemistry), Head of Laboratory of Chromatography, Department of Analytical chemistry, M.V. Lomonosov Moscow State University, Chemistry Department, Moscow, Russia

E.B. Pashkova – Ph.D. (Chemistry), Major Researcher, R&D section of ООО «Bion», Obninsk, Russia

M.V. Popik – Ph.D. (chemistry), Major Researcher, Department of Analytical chemistry, M.V. Lomonosov Moscow State University, Chemistry Department, Moscow, Russia

O.A. Shpigun – prof., Dr. habil. (chemistry), department of Analytical chemistry, Lomonosov Moscow State University, Chemistry Department, Moscow

Статья поступила в редакцию 04.08.2023; одобрена после рецензирования 22.08.2023; принята к публикации 06.09.2023.

The article was submitted 04.08.2023; approved after reviewing 22.08. 2023; accepted for publication 06.09.2023.