

Спектрометрический анализ комплексообразования оротата калия и янтарной кислоты при их включении в состав ранозаживляющего геля

В. В. Мосягин✉, доктор биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории ветеринарной медицины и биотехнологии

В. С. Попов, доктор ветеринарных наук, заведующий лабораторией, ведущий научный сотрудник лаборатории ветеринарной медицины и биотехнологий

Г. А. Свазлян, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории ветеринарной медицины и биотехнологии

ФГБНУ «Курский ФАНЦ»

305021, Курск, ул. К. Маркса, 70б

✉ ugnoe_nebo@list.ru

Резюме. Одним из путей создания новых форм лекарственных препаратов для животных является включение лекарственных веществ в различные микрокапсулы и нанокapsулы. Актуальными являются вопросы совместимости компонентов инкапсулируемых в липосомы. Оротат калия отличается низкой растворимостью, а его биологическое действие зависит от кислотности среды. Для нейтрализации щелочной среды, необходимой для растворения оротата калия, выбрана янтарная кислота. Цель исследований – изучение оротата калия в нейтральных и щелочных растворах, комплексообразования оротата калия с янтарной кислотой для повышения биологического действия. Исследование проводили на ИК-Фурье спектрометре thermo fisher scientific nicolet is10. В настоящей работе проведено изучение взаимодействия оротата калия и янтарной кислоты. На основании ультрафиолетовой спектроскопии установлено, что в нейтральных водных растворах оротат калия находится в кето-форме, проявляющей биологическую активность. В растворе с щелочной pH оротат калия имеет высокую растворимость, но присутствует в форме енольного соединения, не обладающего биологической активностью. Водный раствор оротата калия содержит специфические компоненты поглощения инфракрасного излучения, характеризующие валентные колебания O-H. Водные растворы янтарной кислоты имеют пики поглощения излучения, показывающие наличие $-CH_2-$ групп, валентные асимметричные колебания в алканах, валентные C-C в гетероароматических соединениях, деформационные связи CH в $-CH_2-$, плоскостные деформационные колебания C-H. У водного раствора, содержащего оротат калия и янтарную кислоту, отсутствуют пики поглощения ИК-излучения, характерные для оротата калия и янтарной кислоты, за исключением одного пика. Такой спектр свидетельствует об образовании комплексного соединения оротата калия с янтарной кислотой. Предложена формула комплексного соединения.

Ключевые слова: липосомы, оротат калия, янтарная кислота, инфракрасная спектрометрия.

Для цитирования: Мосягин В. В., Попов В. С., Свазлян Г. А. Спектрометрический анализ комплексообразования оротата калия и янтарной кислоты при их включении в состав ранозаживляющего геля // Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии. 2023. № 4 (64). 63-68 С. doi:10.18286/1816-4501-2023-4-63-68

Spectrometric analysis of complex formation of potassium orotate and succinic acid when they are included in the composition of a wound healing gel

V. V. Mosyagin✉, **V. S. Popov**, **G. A. Svazlyan**

Federal State Budgetary Institution "Kursk Federal Agrarian Research Center",

305021, Russian Federation, Kursk, K. Marx st., 70b, ✉ ugnoe_nebo@list.ru

Abstract. One of the ways to create new forms of medications for animals is to include medications in various microcapsules and nanocapsules. The issues of compatibility of components encapsulated in liposomes are relevant. Potassium orotate has low solubility, and its biological effect depends on the acidity of the environment. To neutralize the alkaline environment necessary to dissolve potassium orotate, succinic acid was chosen. The purpose of the research is to study potassium orotate in neutral and alkaline solutions, complex formation of potassium orotate with succinic acid to increase the biological effect. The study was carried out on a thermo fisher scientific nicolet is 10 IR-Fourier spectrometer. The interaction of potassium orotate and succinic acid was studied in this work. Based on ultraviolet spectroscopy, it was established that potassium orotate is in a keto form which exhibits biological activity in neutral aqueous solutions. Potassium orotate has high solubility in solution with an alkaline pH, but it is present in the form of an enol compound that has no biological activity. Aqueous solution of potassium orotate contains specific infrared absorption components that characterize O-H stretching vibrations. Aqueous solutions of succinic acid have radiation absorption peaks indicating the

presence of $-\text{CH}_2-$ groups, asymmetric stretching vibrations in alkanes, C–C stretching vibrations in heteroaromatic compounds, CH deformation bonds in $-\text{CH}_2-$, and C-H in-plane deformation vibrations. An aqueous solution containing potassium orotate and succinic acid does not have IR absorption peaks characteristic of potassium orotate and succinic acid, with the exception of one peak. This spectrum indicates the formation of a complex compound of potassium orotate with succinic acid. A formula for a complex compound has been proposed.

Keywords: liposomes, potassium orotate, succinic acid, infrared spectrometry.

For citation: Mosyagin V. V., Popov V. S., Svazlyan G. A. Spectrometric analysis of complex formation of potassium orotate and succinic acid when they are included in the composition of a wound healing gel // Vestnik of Ulyanovsk state agricultural academy. 2023;4(64):63-68 doi:10.18286/1816-4501-2023-4-63-68

Введение

Создание новых, эффективных лекарственных препаратов на основе известных фармакологических веществ, а также включения (инкапсуляции) их в липосомы считается приоритетным направлением для медицины, животноводства и ветеринарии [1, 2]. Это позволит целенаправленно доставлять лекарственные вещества к клеткам – мишеням, уменьшить дозу веществ и тем самым снизить их токсичность. Одним из путей является создание новых форм лекарственных средств путем включения лекарственных веществ в различные микрокапсулы и нанокapsулы [3, 4, 5] Такой препарат может быть получен на основе комплексных соединений янтарной кислоты или ее солей и оротата калия, инкапсулированных в липосомы [6].

Интерес к оротовой кислоте (4-карбоксиурацил или 2,6-диоксипиримидин-4-карбоновая кислота) обусловлен тем, что она и ее соли обладают высокой биологической активностью, стимулируют обмен веществ и процессы роста живых организмов. По химической структуре оротовая кислота является пиримидиновым соединением, проявляющим противовоспалительную, противовирусную, антигипоксическую, иммуномодулирующую и др. активность. Оротат калия или калиевая соль оротовой кислоты так же, как и урацил может находиться в двух таутомерных формах – кетонной и енольной, имеющих различную биологическую активность. Установлено, что биологической активностью

обладает кето-форма [7]. На переход урацилов из кето в енольную форму влияет кислотность среды [8].

Оротовая кислота и оротаты калия и магния имеют низкую растворимость в воде [9]. Согласно ФС (фармакопейная статья) на оротат калия он легко растворим в 10 % NaOH. Однако растворы с такой концентрацией щелочи недопустимы для парентерального применения. Ввиду этого щелочные растворы необходимо нейтрализовать кислотами до нейтральных показателей pH. В качестве такой кислоты целесообразно использовать янтарную кислоту.

Янтарная кислота, так же, как и оротат калия стимулирует рост и развитие тканей, обладает способностью повышать активность клеточного дыхания и обеспечивает энергетическую поддержку организма [10]. Экспериментальные данные, полученные за последнее время, указывают на то, что янтарная кислота, помимо усиления клеточного дыхания, является и метаболическим сигналом, включающим различные механизмы адаптации [11-13].

Таким образом, совместное применение оротата калия и янтарной кислоты может привести к взаимному усилению их иммуностимулирующего действия.

Целью работы было изучение поведения оротата калия в нейтральных и щелочных растворах, комплексообразования оротата калия с янтарной кислотой с целью повышения биологического действия.

Материалы и методы

Навески оротата калия и янтарной кислоты растворяли в 50 мл дистиллированной воды при помощи магнитной мешалки. Процесс занимал 2...4 ч.

Водные растворы оротата калия и янтарной кислоты исследовали методами ультрафиолетовой и инфракрасной спектроскопии. Исследование проводили на ИК-Фурье спектрометре thermo fisher scientific nicolet is10. Приставка с германиевым кристаллом. Обработку спектральных данных осуществляли программным пакетом OMNIC и УФ спектрофотометре Эквью УФ-6100 в кварцевых кюветах $l = 1,0$ см. Исследовали ИК спектры водных растворов в области

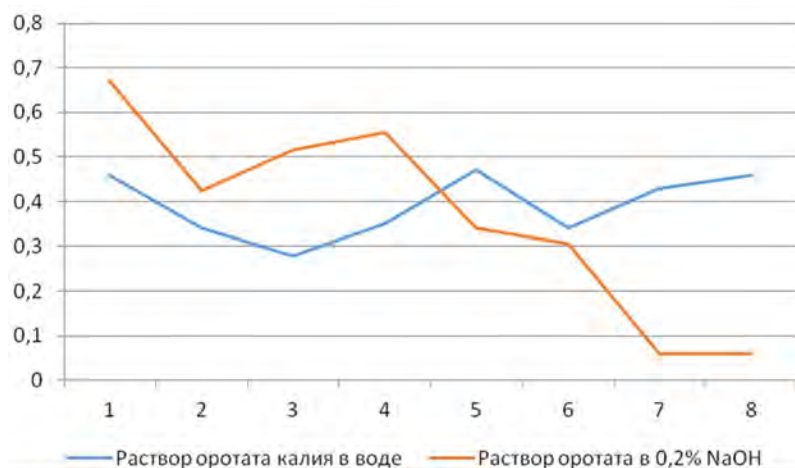


Рис. 1. Спектры поглощения ультрафиолетового излучения растворов оротата калия

500–4000 cm^{-1} . УФ спектры – в области 200–280 нм [14].

Водные растворы сукцината и оротата калия и их комплексы изучали при концентрациях 10^{-5} – 10^{-4} моль \cdot л $^{-1}$.

Результаты

Анализ кето-енольного равновесия оротата калия

Возможность реакции комплексообразования оценивали по таутомерной форме оротата калия в растворе, которые определяли по УФ спектрам (рис. 1).

В УФ спектрах нейтрального раствора оротата калия имеются характерные полосы поглощения при ≈ 255 и ≈ 200 нм, характеризующие наличие группировки атомов $\text{C}=\text{C}-\text{C}=\text{O}$ оротата калия и группы $\text{C}=\text{O}$. Это свидетельствует о том, что оротат калия находится в кето-форме, обладающей физиологической активностью [10].

В УФ спектрах щелочного раствора оротата калия ($\text{pH} \approx 12,5$) отсутствуют характерные полосы поглощения УФ излучения, что свидетельствует о нахождении оротата калия в енольной форме.

Анализ комплексообразования оротата калия и янтарной кислоты

На рис. 2 представлены результаты исследования ИК спектров водных растворов оротата калия, сукцината и сукцината совместно с оротатом калия.

Водный раствор оротата калия содержит специфические компоненты поглощения ИК излучения (табл.), проявляющиеся при 1649,22, 1492,08, 1376,29, 1224,24, 1004,26, 920,14, 907,44, 770,93 cm^{-1} .

Водные растворы янтарной кислоты имеют пики поглощения излучения (табл.), проявляющиеся при 3840,31, 3724,47, 2925,22, 2854,56, 2105,31, 1642,27, 1456,15, 1177,12, 1086,77 нм, показывающие наличие $-\text{CH}_2-$ валентные асимметричные колебания в алканах, валентные $\text{C}-\text{C}$ в гетероароматических соединениях, деформационные связи $\text{C}-\text{H}$ в $-\text{CH}_2-$, плоскостные деформационные колебания $\text{C}-\text{H}$.

Водный раствор, содержащий оротат калия и янтарную кислоту, имеет пик поглощения инфракрасного излучения ≈ 1642 нм, характеризующий наличие группы атомов $\text{C}=\text{N}$ в цикле. У этого раствора отсутствуют пики поглощения ИК излучения, характерные для оротата калия и янтарной кислоты, за исключением пика ≈ 1642 нм. Такой характер спектра раствора оротата калия и янтарной кислоты свидетельствует об образовании комплексного

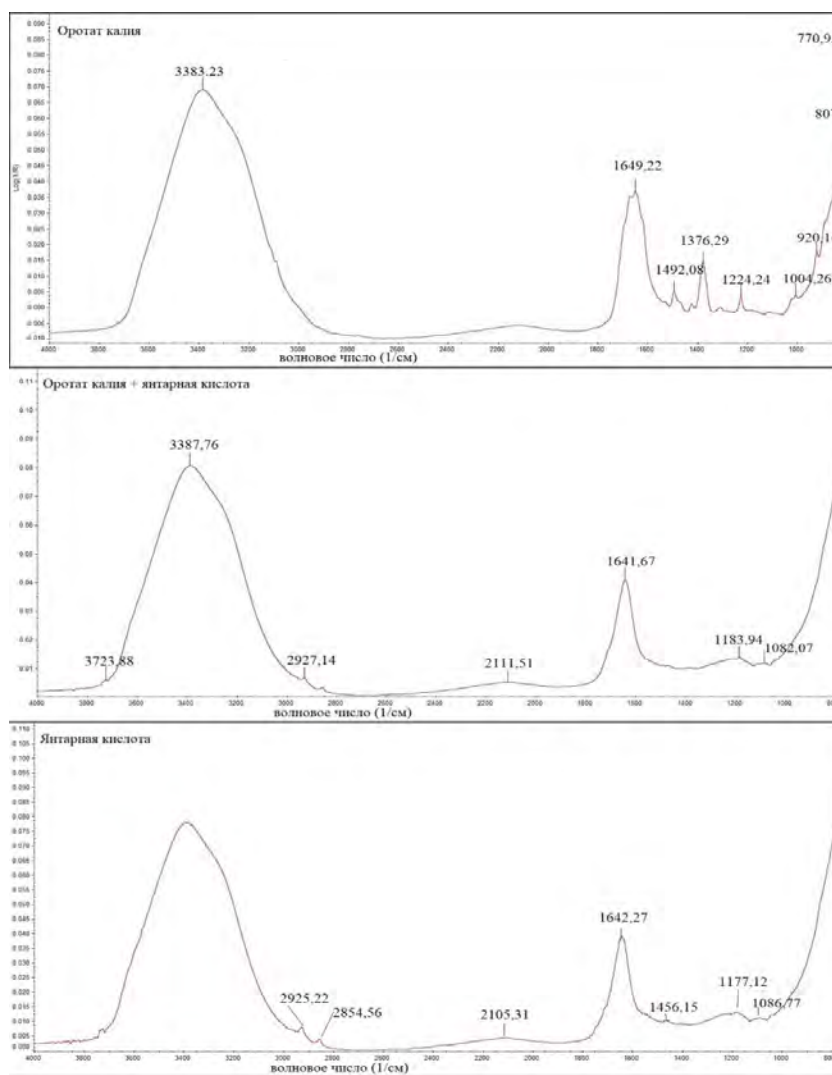


Рис. 2. Спектры поглощения инфракрасного излучения растворами оротата калия, янтарной кислоты + оротат калия и янтарной кислоты.

соединения оротата калия с янтарной кислотой. Вероятно, снижение pH среды способствует существованию оротат аниона в кето-форме, проявляющего максимальную биологическую активность.

Обсуждение

В ветеринарной медицине одно из главных мест занимает проблема лечения ран. В естественных условиях существования организмов мощнейшими иммуностимуляторами являются микроорганизмы. При этом запускаются механизмы иммунитета, направленные не только на удаление генетически чужеродных субстанций, но и на регенерацию поврежденных тканей. Реализация таких механизмов напрямую связана с цитокинами. В настоящее время цитокины и цитокиновую сеть выделяют с особую систему регуляции функций в организме, наряду с нервной и эндокринной системами. Цитокины – белковые медиаторы, управляющие защитными механизмами [21].

Таблица. Пики поглощения ИК излучения и характерные колебательные частоты связей в оротате калия и янтарной кислоте

Оротат калия			
№	Диапазон пика, см ⁻¹ Peak range, cm ⁻¹	Диапазон частот (см ⁻¹), интенсивность полос поглощения	Группы атомов и типы колебаний
1	1376,29	1385-1370 1385-1370 1350-1180 1390-1350	-CH ₃ C(CH ₃) ₂ -N ₃ (азиды) N=C=O (изоцианаты)
2	1492,08	-	-
3	1649,22	1680-1620 1660-1640 1665-1635 1650-1580	C=C несопряж. RR'C=CH ₂ HRC=CR'H цис- Полиены
4	1224,24	1350-1180 1225-1175 1230-1140	-N ₃ (азиды) 1,2-, 1,4- и 1,2,4-замещ. в бензоле фенол
5	1004,26	1020-1000 1070-1000 1075-1000	-CH ₂ - в циклопропане 1,2-, 1,4- и 1,2,4-замещ. в бензоле Первичные спирты
6	920,14	920-800 950-860	Алифатические -C-O-C- трет СЗС-О- Циклические эфиры Эпоксисоединения Эфиры с большими циклами Кетали, ацетали -C-O-C-O-C-
7	907,44	920-800 950-860	Алифатические -C-O-C- трет СЗС-О- Циклические эфиры Эпоксисоединения Эфиры с большими циклами Кетали, ацетали -C-O-C-O-C-
8	770,93	770-730 770-735 800-770	Монозамещенные в бензоле 1,2-замещ. в бензоле 1,2,3-замещенные в бензоле
Янтарная кислота Succinic acid			
№	Диапазон пика, см ⁻¹ Peak range, cm ⁻¹	Диапазон частот (см ⁻¹), интенсивность полос поглощения Frequency range (cm ⁻¹), intensity of absorption bands	Группы атомов и типы колебаний Groups of atoms and types of vibrations
1	2925,22	2940-2915	-CH ₂ - валентные асимм. в алканах CH ₂ - valence asymmetries. in alkanes
2	2854,56	2870-2845	-CH ₂ - валентные симм. в алканах CH ₂ - valence simms. in alkanes
3	2105,31	-	-
4	1642,27	1660-1480	C=N в цикле
5	1456,15	1475-1450	Деформационные связи CH в -CH ₂ - Deformation bonds in CH- and CH ₂ -
6	1177,12	1110-1070	Плоскостные деформационные колебания C-H Planar deformation vibrations C-H
7	1086,77	1110-1070	Плоскостные деформационные колебания C-H Planar deformation vibrations C-H

Для ускорения этого процесса предложен препарат, содержащий липосомы с инкапсулированным оротатом калия. При использовании этого средства происходит стимуляция иммунной системы [6] и, как следствие, увеличивается скорость регенерации тканей.

В последнее время широко используются комбинированные лекарственные препараты (fixed-dose combinations – FDCs), которые превосходят по своей эффективности и удобству использования однокомпонентные [18]. Создание новых, лекарственных препаратов на основе известных фармакологических веществ, инкапсулированных в липосомы, является актуальным направлением медицины и ветеринарии. Дальнейшее увеличение эффективности этого средства возможно путем комбинации оротат калия с широко известным соединением – янтарной

кислотой, обладающей сигнальным действием на иммунную систему [19].

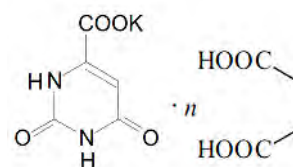
Оротат калия – известный адаптоген, стимулирующий иммунную систему и процессы регенерации [20]. Однако это вещество обладает малой растворимостью, и его биологическая активность зависит от кислотности среды.

Повысить растворимость оротата калия возможно путем его растворения в 10% растворе NaOH. Однако при этом его биологическая эффективность будет крайне мала. Ее повышение основано на нейтрализации щелочной среды. Для этого предложено использовать янтарную кислоту, являющуюся химическим сигналом, активирующим процессы регенерации тканей.

Изучению взаимодействия оротата калия и янтарной кислоты посвящена настоящая статья.

В результате проведения опытов установлено, что в водных растворах с нейтральной реакцией среды оротат калия находится в кето-форме, проявляющей биологическую активность. Например, на неодинаковую биологическую активность различных таутомеров оротовой кислоты указано в работах [15, 16, 17]. В растворе со щелочной pH оротат калия имеет высокую растворимость, но присутствует в форме енольного соединения. Для нейтрализации щелочной среды предлагается использовать янтарную кислоту.

Янтарная кислота и оротат калия образуют комплексное соединение. Комплексное соединение оротата калия с янтарной кислотой имеет формулу:



Биологическая эффективность полученного соединения требует дальнейшего изучения.

Заключение

В результате исследований установлено, что нейтрализация щелочной реакции среды возможна янтарной кислотой, при этом оротат калия образует с ней комплексное соединение, требующее дальнейшего изучения

Литература

1. Поройков В. В. Компьютерное конструирование лекарств: от поиска новых фармакологических веществ до системной фармакологии // Биомедицинская химия. 2020. Т. 66. №. 1 С. 30-41.
2. Малаештян Ю. Л., Люленова В. В. Использование нанотехнологий в фармацевтике для разработки новых лекарственных препаратов // Вестник Приднестровского университета. Серия: Медико-биологические и химические науки. 2020. №. 2. С. 86-91.
3. Ческидова Л. В., Брюхова И. В., Григорьева Н. А. Перспективные направления создания лекарственных средств нового поколения для животных с применением биотехнологий (обзор) // Ветеринарный фармакологический вестник 2019. № 2 (7). С. 29-38
4. Получение микрокапсул противотуберкулезных препаратов на основе биополимеров и полиэлектролитов / Мусабаева Б. Х. и др. // Фармация и фармакология. 2017. № 5 (2). С. 164-176.
5. Баранова В. В., Шевченко А. М. Разработка технологии микрокапсул метронидазола для применения в стоматологии // Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины. 2017. № 5 С. 94 – 102.
6. Мосягин В. В., Рыжкова Г. Ф. Влияние геля с липосомами с инкапсулированным оротатом калия на процессы регенерации кожи у животных. Ветеринария и кормление. 2022. № 1. С. 33-36. doi.org/10.30917/att-vk-1814-9588-2022-1-7.
7. Характеристика таутомерных форм оротата калия, полученных методом механоактивации / Чучкова Н. Н. и др. // Волгоградский научно-медицинский журнал. 2021. №. 2. С. 52-56.
8. Орунбаев А. Применение методов ИК-спектроскопии в медицине // Science and Education. 2021. Т. 2. №. 4. С. 215-220.
9. Громова О. А., Торшин И. Ю., Калачева А. Г. Метаболомный компендиум по магния оротату // Эффективная фармакотерапия. 2015. Т. 44. С. 14-26.
10. Кондрашова М. Н., Каминский Ю. Г., Маевский Е. И. Янтарная кислота в медицине. Пущино: Изд-во ИТЭБФ РАН, 1997. 300 с.
11. Mills E., O'Neill L.A. Succinate: a metabolic signal in inflammation // Trends Cell Biol. 2014. Vol. 24. №. 5. P. 313-320.
12. Оковитый С. В., Радько С. В., Шустов Е. Б. Сукцинатные рецепторы (SUCNR1) как перспективная мишень фармакотерапии // Химико-фармацевтический журнал. 2015. Т. 49. №. 9. С. 3-7.
13. Chen T. T., Maevsky E. I., Uchite M. L. Maintenance of homeostasis in the aging hypothalamus: the central and peripheral roles of succinate. Front Endocrinol (Lausanne) 2015; 6: 7. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2015.00007/full> (дата обращения: 25.06.2023)
14. Мосягин В. В., Беляев А. Г. Спектрометрический анализ совместимости янтарной кислоты с йодином и метронидазолом, входящих в состав ранозаживляющего липосомального геля для животных. Аграрная наука Евро-Северо-Востока. 2023. Т. 24. № 1. С. 125-131.
15. Пазиненко К. А., Пантелеев К. Э., Сметанина М. В. Влияние различных таутомеров оротовой кислоты на морфометрические параметры гепатоцитов и купферовских клеток при экспериментальной гипергомоцистеинемии // Университетская медицина Урала. 2020. Т. 6. №. 1. С. 19-21.
16. Асмарян О. Г., Асмарян О. И. воздействие биологически активного вещества на физиологическое состояние организма и качество получаемой продукции // Вестник Российского государственного аграрного заочного университета. 2021. №. 37. С. 44-53.

17. Сметанина М. В., Пазиненко О. А., Кормилини Н. В. Клеточно-опосредованные реакции на введение различных таутомерных форм оротовой кислоты экспериментальным животным // Университетская медицина Урала. 2020. Т. 6. № 1. С. 23-25.

18. Мазур Е. А. Сравнительный анализ разработанных методик количественного определения спиронолактона в смеси с калия оротатом // Современные технологии в медицинском образовании. 2021. С. 2055-2057.

19. Хундерякова Н. В. и др. Исследование цитобioхимическим методом сигнального действия янтарной кислоты на митохондрии // Биологические мембраны. 2012. Т. 29. № 6. С. 442-442.

20. Синтетические адаптогены / Е. Корзникова и др. // Молодежь и системная модернизация страны. 2022. С. 32-35.

21. Симбирцев А. С. Цитокины — новая система регуляции защитных реакций организма Цитокины и воспаление. 2002. Том 1. № 1 С. 9-16.

References

1. Poroikov V. V. Computer design of medications: from the search for new pharmacological substances to systemic pharmacology // Biomedicalchemistry. 2020. Vol. 66. № 1 P. 30-41.

2. Malaeshtyan Yu. L., Lyulnova V. V. Usage of nanotechnologies in pharmaceuticals for development of new medications // Vestnik of the Trans-Dniester University. Series: Medical, biological and chemical sciences. 2020. № 2. P. 86-91.

3. Cheskidova L. V., Bryukhova I. V., Grigorieva N. A. Promising directions for creating new generation medicines for animals using biotechnologies (review) // Veterinary Pharmacological Vestnik 2019. № 2 (7). P. 29-38

4. Preparation of microcapsules of anti-tuberculosis drugs based on biopolymers and polyelectrolytes / Musabaeva B. Kh. et al. // Pharmacy and pharmacology. 2017. № 5 (2). P. 164-176.

5. Baranova V. V., Shevchenko A. M. Development of technology of metronidazole microcapsules for usage in dentistry // Current problems of experimental and clinical medicine. 2017. № 5 P. 94 – 102.

6. Mosyagin V. V., Ryzhkova G. F. The effect of a gel with liposomes with encapsulated potassium orotate on skin regeneration processes of animals. Veterinary medicine and feeding. 2022. № 1. P. 33-36. doi.org/10.30917/att-vk-1814-9588-2022-1-7.

7. Characteristics of tautomeric forms of potassium orotate obtained by mechanical activation / Chuchkova N. N. et al. // Volgograd Journal of Medical Scientific Research. 2021. № 2. P. 52-56.

8. Orunbaev A. Application of IR spectroscopy methods in medicine // Science and Education. 2021. Vol. 2. № 4. P. 215-220.

9. Gromova O. A., Torshin I. Yu., Kalacheva A. G. Metabolomic compendium on magnesium orotate // Effective pharmacotherapy. 2015. V. 44. P. 14-26.

10. Kondrashova M. N., Kaminsky Yu. G., Mayevsky E. I. Succinic acid in medicine. Pushchino: Publishing house of Institute of Theoretical and Experimental Biophysics of the Russian Academy of Sciences, 1997. 300 p.

11. Mills E., O'Neill L. A. Succinate: a metabolic signal in inflammation // Trends Cell Biol. 2014. Vol. 24. № 5. P. 313-320.

12. Okovity S. V., Radko S. V., Shustov E. B. Succinate receptors (SUCNR1) as a promising target for pharmacotherapy // Chemical-Pharmaceutical Journal. 2015. V. 49. № 9. P. 3-7.

13. Chen T. T., Maevsky E. I., Uchite M. L. Maintenance of homeostasis in the aging hypothalamus: the central and peripheral roles of succinate. Front Endocrinol (Lausanne) 2015; 6: 7. URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fendo.2015.00007/full> (access date: 25.06.2023)

14. Mosyagin V. V., Belyaev A. G. Spectrometric analysis of compatibility of succinic acid with iodinol and metronidazole, which are part of a wound-healing liposomal gel for animals. Agricultural science of the Euro-North-East. 2023. V. 24. № 1. P. 125-131.

15. Pazinenko K. A., Panteleev K. E., Smetanina M. V. The influence of various tautomers of orotic acid on morphometric parameters of hepatocytes and Kupffer cells in experimental hyperhomocysteinemia // University Medicine of the Urals. 2020. Vol. 6. № 1. P. 19-21.

16. Asmaryan O. G., Asmaryan O. I. Impact of biologically active substances on physiological state of the body and the quality of the resulting products // Vestnik of the Russian State Agrarian On-line University. 2021. № 37. P. 44-53.

17. Smetanina M. V., Pazinenko O. A., Kormilina N. V. Cell-mediated reactions to administration of various tautomeric forms of orotic acid to experimental animals // University Medicine of the Urals. – 2020. V. 6. № 1. P. 23-25.

18. Mazur E. A. Comparative analysis of developed methods for quantitative specification of spironolactone in a mixture with potassium orotate // Modern technologies in medical education. 2021. P. 2055-2057.

19. Study by means of cytochemical method of the signaling effect of succinic acid on mitochondria / Khunderyakova N. V. et al. // Biological Membranes. 2012. V. 29. № 6. P. 442-442.

20. Synthetic adaptogens / E. Korznikova et al. // Youth and systemic modernization of the country. 2022. P. 32-35.

21. Simbirtsev A. S. Cytokines are a new system for regulating the body's defense reactions. Cytokines and inflammation. - Volume 1 № 1 2002, P. 9-16.