

7. Комарова, Н. В. Практическое руководство по использованию систем капиллярного электрофореза «КАПЕЛЬ» / Н. В. Комарова, Я. С. Каменцев. – Санкт-Петербург: Веда, 2006. – 212 с.

8. Езерская, А. А. Оценка влияния времени ввода на воспроизводимость результатов анализа методом капиллярного электрофореза [Электронный ресурс] / А. А. Езерская, М. Л. Пивовар // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: материалы 76-ой науч. сес. ВГМУ, Витебск, 28–29 янв. 2021 г. / под ред. А. Т. Щастного. – Витебск, 2021. – С. 235–236. – 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).

REFERENCES

1. Ezerskaia AA, Pivovar ML. Capillary electrophoresis: basic principles, application in pharmaceutical analysis. Vestn farmatsii. 2019;(1):35–44. (In Russ.)

2. Harstad RK, Johnson AC, Weisenberger MM, Bowser MT. Capillary electrophoresis. Anal Chem. 2016;88(1):299–319. doi: 10.1021/acs.analchem.5b04125

3. Ramos-Payán M, Ocaña-Gonzalez JA, Fernández-Torres RM, Llobera A, Bello-López MÁ. Recent trends in capillary electrophoresis for complex samples analysis: A review. Electrophoresis. 2018;39(1):111–25. doi: 10.1002/elps.201700269

4. Lauer KhKh. Highly efficient capillary electrophoresis. Rozing GP, redactor. Sankt-Peterburg, RF: Professii; 2019. 240 s. (In Russ.)

5. Costa JL, Morrone AR, Resende RR, Chasin AA, Tavares MF. Development of a method for the analysis of drugs of abuse in vitreous humor by capillary electrophoresis with diode array detection (CE–DAD). J Chromatogr B Analyt

Technol Biomed Life Sci. 2014;945-946:84–91. doi: 10.1016/j.jchromb.2013.10.014

6. Ezerskaia AA, Pivovar ML. Evaluation of the influence of various factors on the reproducibility of the results of analysis of procaine hydrochloride by capillary electrophoresis [Elektronnyi resurs]. V: Shchastnyi AT, Gorodetskaia IV, Lud NG, Sushkov SA, Khishova OM, Cherniavskii IuP, redkollegiia. Studencheskaia meditsinskaia nauka KhKhI veka. V Forum molodezhnykh nauchnykh obshchestv [CD-ROM]. Materialy XX mezhdunar nauch-prakt konf studentov i molodykh uchenykh i V Foruma molodezh nauch obshchestv; 2020 Okt 28-29; Vitebsk, Belarus'. Vitebsk, RB; 2020. s. 714–6. (In Russ.)

7. Komarova NV, Kamentsev IaS. Practical guide to the use of capillary electrophoresis systems "DROP". Sankt-Peterburg, RF: Veda; 2006. 212 s. (In Russ.)

8. Ezerskaia AA, Pivovar ML. Evaluation of the effect of injection time on the reproducibility of analysis results by capillary electrophoresis [Elektronnyi resurs]. V: Shchastnyi AT, redactor. Dostizheniia fundamental'noi, klinicheskoi meditsiny i farmatsii [CD-ROM]. Materialy 76-oi nauch ses VGMU; 2021 Ianv 28-29; Vitebsk, Belarus'. Vitebsk, RB; 2021. s. 235–6. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

210009, Республика Беларусь,

г. Витебск, пр. Фрунзе, 27,

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
кафедра токсикологической

и аналитической химии,

тел. раб.: 8 (029) 812 16 00,

e-mail: anastasiya96ezerskaya@gmail.com,

Рыхлова А. А.

Поступила 05.10.2021 г.

УДК 615.282.535.243

DOI: <https://doi.org/10.52540/2074-9457.2021.4.38>

О. И. Лазовская¹, В. В. Сенчук², В. Н. Леонтьев¹

О ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОИЗВОДНОЙ СПЕКТРОФОТОМЕТРИИ ДЛЯ КОЛИЧЕСТВЕННОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ БИЛИРУБИНА В ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТАХ АЛЬБУМИНА ЧЕЛОВЕКА

¹Белорусский государственный технологический университет,

г. Минск, Республика Беларусь,

²СП ООО «Фармлэнд», г. Минск, Республика Беларусь

При получении лекарственных препаратов альбумина человека с высокой связывающей способностью для применения в детоксикационной терапии актуальной задачей

является контроль остаточного содержания билирубина. В связи с этим цель настоящего исследования – изучение возможности применения производной спектрофотометрии для количественного определения билирубина в лекарственных препаратах альбумина человека. Регистрация спектров первого порядка в сочетании с методом стандартных добавок позволила получить линейную зависимость величины $|dA/d\lambda|$ в минимуме полосы поглощения при длине волны 516 нм от концентрации добавленного билирубина и статистически достоверно определить концентрацию билирубина в лекарственном препарате «Альбуфарм, раствор для инфузий 200 мг/мл» (СП ООО «Фармлэнд», Республика Беларусь), которая составила $8,58 \pm 0,23$ мкМ, а также сделать вывод об эффективности технологии очистки альбумина от билирубина.

Ключевые слова: лекарственный препарат альбумина человека, билирубин, количественное определение, производная спектрофотометрия, метод стандартных добавок.

ВВЕДЕНИЕ

Лекарственные препараты (ЛП) альбумина человека находят широкое применение в инфузионной терапии критических состояний [1–3]. Следует отметить, что при интоксикации эффективность лечения пациентов зависит от связывающей способности альбумина, обеспечивающего транспорт низкомолекулярных гидрофобных соединений по кровяному руслу [4, 5]. Анализ литературы [6–9] показал, что среди лекарственных средств и эндогенных метаболитов наибольшим сродством к альбумину обладает билирубин (константа связывания $K_b = 9,5 \cdot 10^7 \text{ M}^{-1}$), представляющий собой тетрапиррольное соединение (рисунок 1), которое образуется из гема в результате распада гемоглобина, миоглобина и цитохромов в клетках печени и селезенки [10–12]. Согласно требованиям фармакопейных статей ФС.3.3.2.0006.18 «Альбумин человека» [13] и 01/2013:0255 «Human Albumin Solution» [14] при получении ЛП альбумина человека из плазмы крови здоровых доноров нормируют предельное содержание гемпигментов: оптическая плотность раствора альбумина 10 мг/мл

не должна превышать 0,15 при длине волны 403 нм (полоса Соре). Однако определение содержания продукта метаболизма гема в ЛП альбумина человека нормативной документацией [13, 14] не предусмотрено. В связи с этим оценить связывающую способность альбумина для применения в детоксикационной терапии и эффективность технологии его очистки от билирубина не представляется возможным.

Для количественного определения билирубина используют различные физико-химические методы. При этом хроматографические методики требуют сложной пробоподготовки и дорогостоящего оборудования, хемилюминесцентные и электрохимические методики – специфических реагентов, а спектрофотометрические методики обладают низкой чувствительностью [15].

Весьма простым и доступным аналитическим методом является производная спектрофотометрия, характеризующаяся высокой селективностью, экспрессностью и экономичностью. Производные спектров поглощения позволяют идентифицировать не выраженные в исходных спектрах полосы хромофоров многокомпонентной смеси [16, 17].

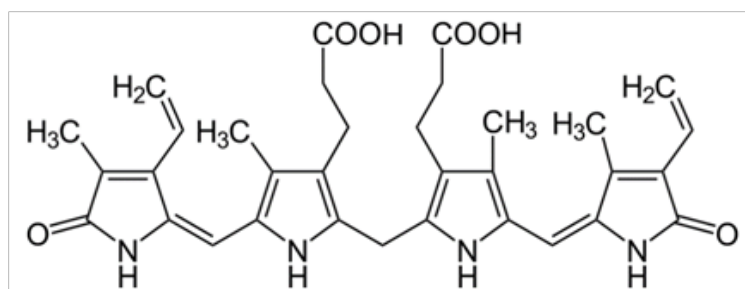


Рисунок 1. – Структурная формула билирубина

Целью настоящей работы является изучение возможности применения производной спектрофотометрии для количественного определения билирубина в ЛП альбумина человека.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использовали ЛП «Альбуфарм, раствор для инфузий 200 мг/мл» (СП ООО «Фармлэнд», Республика Беларусь) (далее – ЛП «Альбуфарм»), билирубин (Carl Roth, Германия), диметилсульфоксид (Димексид-Белмед, РУП «Белмедпрепараты», Республика Беларусь).

Концентрацию альбумина в ЛП «Альбуфарм» определяли по методу Варбурга и Христиана [18].

Раствор билирубина (8,2 мМ) готовили в диметилсульфоксиде. Концентрацию билирубина определяли спектрофотометрически с использованием молярного коэффициента поглощения $63\ 400\ \text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ при длине волны 458 нм [19]. Применяли только свежеприготовленный раствор.

Спектры поглощения регистрировали на спектрофотометре Specord 200 Plus (Analytik Jena, Германия). Первые производные спектров получали с помощью программного обеспечения WinAspect Plus спектрофотометра.

Статистический анализ полученных результатов выполняли согласно [20] с помощью программы Microsoft Office Excel 2010.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как видно из рисунка 2, спектр поглощения ЛП «Альбуфарм» в диапазоне 425–575 нм не имеет выраженной полосы, характерной для билирубина. Для обнаружения скрытой полосы использовали первую производную спектра (рисунок 3, спектр 1), в котором наблюдается слабовыраженный минимум при длине волны 516 нм, однако это не позволяет определить билирубин, содержащийся в ЛП «Альбуфарм» в очень низкой концентрации. Известно, что для количественного определения компонента с низким содержанием в смеси на фоне компонента с высоким содержанием используют метод стандартных добавок, который заключается в последовательном внесении добавок точного количества определяемого вещества в анализируемую пробу, измерении величины аналитического сигнала и построении графика линейной зависимости с последующей экстраполяцией до пересечения с осью абсцисс. Отрезок, отсекаемый этой прямой на оси абсцисс, равен неизвестной концентрации определяемого вещества [21].

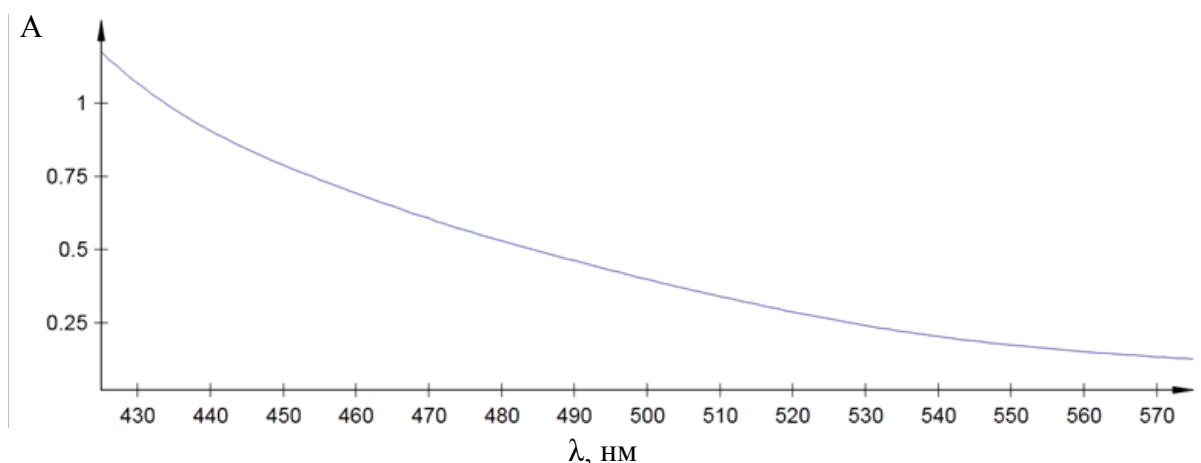


Рисунок 2. – Спектр поглощения ЛП «Альбуфарм» в характерном для билирубина диапазоне длин волн

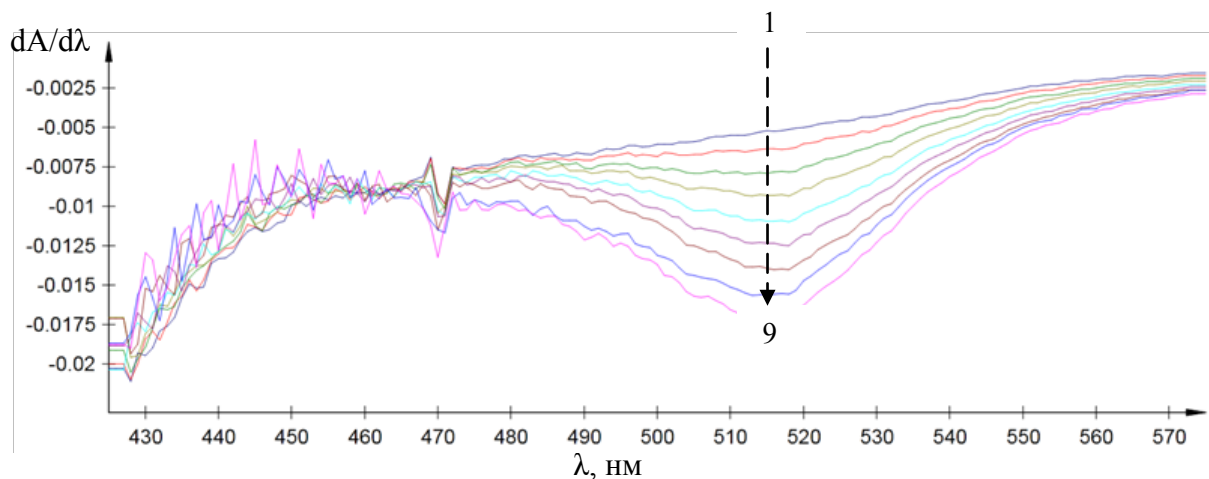
Регистрация спектров первого порядка ЛП «Альбуфарм» в сочетании с методом стандартных добавок позволила выявить изобестическую точку при длине волны 460 нм (рисунок 3), соответствующую мак-

симуму поглощения билирубина в спектрах нулевого порядка [19], и получить линейную зависимость величины $|dA/d\lambda|$ в минимуме полосы поглощения при длине волны 516 нм от концентрации добавлен-

ного билирубина (рисунок 4). На градуировочном графике точка пересечения экстраполированной прямой с осью абсцисс соответствует концентрации билирубина в ЛП «Альбуфарм».

Для получения статистически достоверных результатов эксперимент повторяли шестикратно. Уравнения градуировочных

графиков для определения концентрации билирубина в ЛП «Альбуфарм» представлены в таблице 1. Статистическая оценка параметров линейной зависимости для одного из экспериментов показана в таблице 2. Метрологические характеристики количественного определения билирубина в ЛП «Альбуфарм» приведены в таблице 3.



0 мкМ (1); 2,7 мкМ (2); 5,4 мкМ (3); 8,1 мкМ (4); 10,9 мкМ (5); 13,6 мкМ (6); 16,3 мкМ (7); 19,0 мкМ (8); 21,7 мкМ (9)

Рисунок 3. – Первые производные спектров поглощения ЛП «Альбуфарм» при добавлении раствора билирубина в диметилсульфоксиде

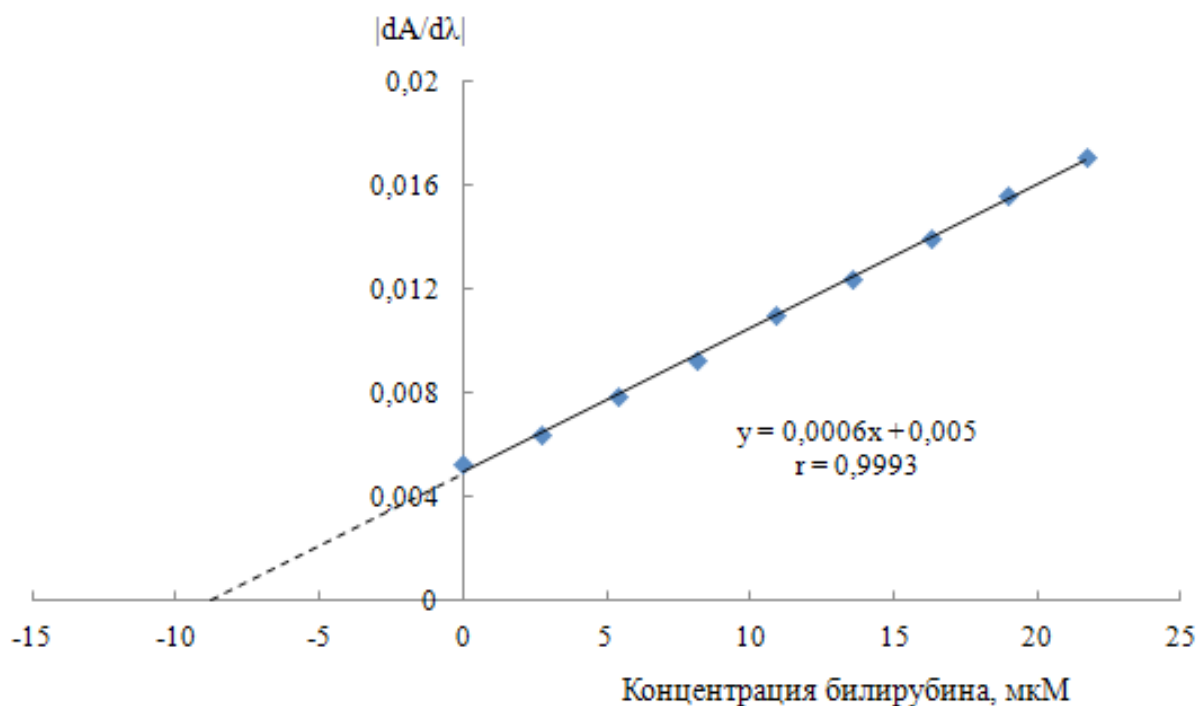


Рисунок 4. – Градуировочный график для определения концентрации билирубина в ЛП «Альбуфарм»

Таблица 1. – Уравнения градуировочных графиков для определения концентрации билирубина в ЛП «Альбуфарм»

Номер эксперимента	Уравнение линейной зависимости вида $y = bx + a$	Коэффициент корреляции r	Концентрация билирубина в ЛП «Альбуфарм», мкМ
1	$y = 0,0006x + 0,0050$	0,9993	8,33
2	$y = 0,0006x + 0,0051$	0,9997	8,50
3	$y = 0,0006x + 0,0053$	0,9993	8,83
4	$y = 0,0006x + 0,0052$	0,9998	8,67
5	$y = 0,0006x + 0,0050$	0,9990	8,33
6	$y = 0,0006x + 0,0053$	0,9998	8,83

Таблица 2. – Результаты статистической обработки параметров линейной зависимости вида $y = bx + a$

Показатель		Значение
Число степеней свободы ν		7
Угловой коэффициент линейной зависимости b		0,0006
Свободный член линейной зависимости a		0,005
Критерий Стьюдента t (95%, ν)		2,3646
Полуширина доверительного интервала углового коэффициента Δ_b		0,00008
Полуширина доверительного интервала свободного члена Δ_a		0,001
Остаточная дисперсия S_0^2		0,0000005
Коэффициент корреляции r		0,9993
Критерии приемлемости		
Требования	Полученные значения	Вывод
$b > \Delta_b$	0,0006 > 0,00008	Выполняется
$a > \Delta_a$	0,005 > 0,001	Выполняется
$r \geq 0,99$	0,9993 \geq 0,99	Выполняется

Таблица 3. – Метрологические характеристики количественного определения билирубина в ЛП «Альбуфарм»

Показатель		Значение
Число степеней свободы ν		5
Среднее значение \bar{x} , мкМ		8,58
Стандартное отклонение S		0,23
Стандартное отклонение среднего результата S_x		0,094
Критерий Стьюдента t (95%, ν)		2,5706
Полуширина доверительного интервала единичного значения Δ_x		0,59
Полуширина доверительного интервала среднего значения $\Delta_{\bar{x}}$		0,24
Относительная ошибка определения среднего значения $\bar{\epsilon}$, %		2,81
Критерий приемлемости		
Требование	Полученные значения	Вывод
$(x_{max} - x_{min}) < 2,77 \cdot S$	0,50 < 0,64	Выполняется

Известно, что в норме содержание альбумина ($M = 66\ 500$ Да) в плазме крови человека составляет 40–50 г/л [1], а концентрация общего билирубина ($M = 584$ г/моль) равна 3–19 мг/л, из которого на долю билирубина, связанного с альбумином, приходится 2–7 мг/л [15]. Тогда молярное соотношение, характеризующее билирубинсвязывающую способность альбумина, может быть пред-

ставлено как 1 : 0,018. В ЛП «Альбуфарм» концентрация билирубина составила $8,58 \pm 0,23$ мкМ, то есть молярное соотношение альбумина к билирубину равно 1 : 0,003. Следовательно, при получении ЛП «Альбуфарм» удалось в 6 раз снизить содержание билирубина и создать свободные центры связывания на альбумине для применения его в детоксикационной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлена возможность количественного определения билирубина в ЛП альбумина человека с применением производной спектрофотометрии в сочетании с методом стандартных добавок.

Регистрация спектров первого порядка позволила установить линейную зависимость величины $|dA/d\lambda|$ в минимуме полосы поглощения при длине волны 516 нм от концентрации добавленного билирубина и статистически достоверно определить концентрацию билирубина в ЛП «Альбуфарм», которая составила $8,58 \pm 0,23$ мкМ, или $0,025 \pm 0,00068$ мг/мг альбумина. Исходя из полученных результатов и литературных данных по содержанию альбумина и связанного с ним билирубина в плазме крови человека, можно сделать вывод, что применяемая технология очистки альбумина обеспечивает значительное снижение содержания билирубина.

SUMMARY

O. I. Lazovskaya, V. V. Senchuk,
V. N. Leontiev

**ABOUT POSSIBILITY OF APPLYING
DERIVATIVE SPECTROPHOTOMETRY
FOR BILIRUBIN ASSAY IN HUMAN
ALBUMIN MEDICINAL PREPARATIONS**

When obtaining human albumin medicinal preparations with a high binding capacity to be used in detoxification therapy, an urgent task is to control residual content of bilirubin. Hence the purpose of this investigation is to study the possibility of applying derivative spectrophotometry for bilirubin assay in human albumin medicinal preparations. Record of the first-order spectra in combination with the spike test made it possible to obtain a linear dependence of the value $|dA/d\lambda|$ in the minimum of the absorption band at a wavelength of 516 nm from the concentration of added bilirubin and to determine statistically significant bilirubin concentration in the medicinal preparation "Albupharm, solution for infusions, 200 mg/ml" (JV Pharmland LLC, Republic of Belarus), which was $8,58 \pm 0,23$ μ M, and also to draw a conclusion about the efficiency of purification technology of albumin from bilirubin.

Keywords: human albumin medicinal preparation, bilirubin, assay, derivative spectrophotometry, spike test.

ЛИТЕРАТУРА

1. Роль и место альбумина в инфузионно-трансфузионной терапии / П. В. Бордаков [и др.] // Военная медицина. – 2020. – № 2. – С. 24–27.
2. Глумчер, Ф. С. Возможности применения альбумина в терапии критических состояний: современное состояние проблемы / Ф. С. Глумчер // Медицина неотложных состояний. – 2014. – № 2. – С. 65–73.
3. Melia, D. Human albumin solutions in intensive care: A review / D. Melia, B. Post // J. of the Intensive Care Soc. – 2021. – Vol. 22, N 3. – P. 248–254.
4. Андреева, О. Л. Изменения свойств связывающих центров сывороточного альбумина в оценке состояния организма при патологии: дис. ... д-ра биол. наук: 03.00.04 / О. Л. Андреева. – Екатеринбург, 2003. – 226 л.
5. Показатели связывающей способности сывороточного альбумина в клинической оценке эндогенной интоксикации при острых вирусных гепатитах / Н. И. Хохлова [и др.] // Клинич. лаборатор. диагностика. – 2007. – № 8. – С. 35–39.
6. Ligand binding strategies of human serum albumin: how can the cargo be utilized? / A. Varshney [et al.] // Chirality. – 2010. – Vol. 22, N 1. – P. 77–87.
7. Albumin–drug interaction and its clinical implication / K. Yamasaki [et al.] // Biochimica et Biophysica Acta – General Subjects. – 2013. – Vol. 1830, N 12. – P. 5435–5443.
8. Mohammadnia, F. Study on the interaction of anti-inflammatory drugs with human serum albumin using molecular docking, quantitative structure–activity relationship, and fluorescence spectroscopy / F. Mohammadnia, M. H. Fatemi, S. M. Taghizadeh // Luminescence: the j. of biol. and chem. luminescence. – 2020. – Vol. 35, N 2. – P. 266–273.
9. Binding of anti-HIV drugs to human serum albumin / A. Bocedi [et al.] // International Union of Biochemistry and Molecular Biology Life. – 2004. – Vol. 56, N 10. – P. 609–614.
10. Kapitulnik, J. Bilirubin: an endogenous product of heme degradation with both cytotoxic and cytoprotective properties / J. Kapitulnik // Molecular Pharmacology. – 2004. – Vol. 66, N 4. – P. 773–779.
11. Fevery, J. Bilirubin in clinical practice: a review / J. Fevery // Liver International. – 2008. – Vol. 28, N 5. – P. 592–605.
12. Bilirubin: an endogenous molecule with antiviral activity *in vitro* / R. Santangelo [et al.] // Frontiers in Pharmacology. – 2012. – Vol. 3. – P. 1–8.
13. Государственная фармакопея Российской Федерации: в 4 т.: введ. в действие с 1 дек. 2018 г. приказом М-ва здравоохранения

РФ от 31.10.2018 г. № 749 / М-во здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2018. – Т. 4. – 1833 с.

14. European Pharmacopoeia: in 3 vol. – Strasbourg: Council of Europe, 2019. – Vol. 2. – 1320 p.

15. Ngashangva, L. Development of new methods for determination of bilirubin / L. Ngashangva, V. Bachu, P. Goswami // J. of Pharmaceutical and Biomedical Analysis. – 2019. – Vol. 162. – P. 272–285.

16. Hoang, V. D. Recent developments and applications of derivative spectrophotometry in pharmaceutical analysis / V. D. Hoang, N. P. Nhung, H. Y. Aboul-Enein // Current Pharmaceutical Analysis. – 2013. – Vol. 9, N 3. – P. 261–277.

17. A review on derivative UV-spectrophotometry analysis of drugs in pharmaceutical formulations and biological samples review / V. K. Redasani [et al.] // J. of the Chilean Chem. Soc. – 2018. – Vol. 63, N 3. – P. 4126–4134.

18. Практическая химия белка / под ред. А. Дарбре. – Москва: Мир, 1989. – 623 с.

19. Bilirubin: in 2 vol. / ed.: K. P. M. Heirwegh, S. B. Brown. – Boca Raton: CRC Press, 1982. – Vol. 1: Chemistry. – 166 p.

20. Государственная фармакопея Республики Беларусь: в 2 т.: введ. в действие с 1 янв. 2013 г. приказом М-ва здравоохранения РБ от 25.04.2012 г. № 453. – Т. 1: Общие методы контроля качества лекарственных средств / М-во здравоохранения Республики Беларусь, Центр экспертизы и испытаний в здравоохранении; [под общ. ред. А. А. Шерякова]. – Молодечно: Победа, 2012. – 1220 с.

21. Жебентяев, А. И. Аналитическая химия. Химические методы анализа: учеб. пособие / А. И. Жебентяев, А. К. Жерносек, И. Е. Талуть. – Минск: Новое знание; Москва: ИНФРА-М, 2020. – 542 с.

REFERENCES

1. Bordakov PV, Doronin MV, Bordakov VN, Karpenko FN, Rasiuk ED, Salikhu M. The role and place of albumin in infusion-transfusion therapy. *Voennaia meditsina*. 2020;(2): 24–7. (In Russ.)

2. Glumcher FS. Possibilities of using albumin in the treatment of critical conditions: the current state of the problem. *Meditsina neotlozhnykh sostoianii*. 2014;(2):65–73. (In Russ.)

3. Melia D, Post B. Human albumin solutions in intensive care: A review. *J Intensive Care Soc*. 2021;22(3):248–54. doi: 10.1177/1751143720961245

4. Andreeva OL. Changes in the properties of binding centers of serum albumin in assessing

the state of the body in pathology [dissertation]. Ekaterinburg; 2003. 226 l. (In Russ.)

5. Khokhlova NI, Pupyshev AB, Tolokonskaia NP, Lapitskaia NM, Gubareva EA. Indicators of the binding capacity of serum albumin in the clinical assessment of endogenous intoxication in acute viral hepatitis. *Klinich laborator diagnostika*. 2007;(8):35–9. (In Russ.)

6. Varshney A, Sen P, Ahmad E, Rehan M, Subbarao N, Khan RH. Ligand binding strategies of human serum albumin: how can the cargo be utilized?. *Chirality*. 2010;22(1):77–87. doi: 10.1002/chir.20709

7. Yamasaki K, Chuang VT, Maruyama T, Otagiri M. Albumin–drug interaction and its clinical implication. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1830(12):5435–43. doi: 10.1016/j.bbagen.2013.05.005

8. Mohammadnia F, Fatemi MH, Taghizadeh SM. Study on the interaction of anti-inflammatory drugs with human serum albumin using molecular docking, quantitative structure–activity relationship, and fluorescence spectroscopy. *Luminescence*. 2020;35(2):266–73. doi: 10.1002/bio.3723

9. Bocedi A, Notaril S, Narciso P, Bolli A, Fasano M, Ascenzi P. Binding of anti-HIV drugs to human serum albumin. *IUBMB Life*. 2004;56(10):609–14. doi: 10.1080/15216540400016286

10. Kapitulnik J. Bilirubin: an endogenous product of heme degradation with both cytotoxic and cytoprotective properties. *Mol Pharmacol*. 2004;66(4):773–9. doi: 10.1124/mol.104.002832

11. Fevery J. Bilirubin in clinical practice: a review. *Liver Int*. 2008;28(5):592–605. doi: 10.1111/j.1478-3231.2008.01716.x

12. Santangelo R, Mancuso C, Marchetti S, Di Stasio E, Pani G, Fadda G. Bilirubin: an endogenous molecule with antiviral activity *in vitro*. *Front Pharmacol*. 2012;3:1–8. doi: 10.3389/fphar.2012.00036

13. Ministerstvo zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii. State Pharmacopoeia of the Russian Federation: v 4 t. T. 4. Moskva, RF; 2018. 1833 s. (In Russ.)

14. European Pharmacopoeia: in 3 vol. Strasbourg, France: Council of Europe; 2019. Vol. 2. 1320 p

15. Ngashangva L, Bachu V, Goswami P. Development of new methods for determination of bilirubin. *J Pharm Biomed Anal*. 2019;162:272–85. doi: 10.1016/j.jpba.2018.09.034

16. Hoang VD, Nhung NP, Aboul-Enein HY. Recent developments and applications of derivative spectrophotometry in pharmaceutical analysis. *Curr Pharm Anal*. 2013;9(3):261–77. doi: 10.2174/1573412911309030005

17. Redasani VK, Patel PR, Marathe DY, Chaudhari SR, Shirkhedkar AA, Surana SJ. A

review on derivative UV-spectrophotometry analysis of drugs in pharmaceutical formulations and biological samples review. J of the Chilean Chem Soc. 2018;63(3):4126–34. doi: 10.4067/s0717-97072018000304126

18. Darbre A, redactor. Practical Protein Chemistry. Moskva, RF: Mir; 1989. 623 s. (In Russ.)

19. Heirwegh KPM, Brown SB, editors. Bilirubin: in 2 vol. Boca Raton, USA: CRC Press; 1982. Vol. 1, Chemistry. 166 p

20. Ministerstvo zdavookhraneniia Respubliki Belarus', Tsentral'naia ekspertiznaia i ispytaniia v zdavookhraneniia. State Pharmacopoeia of the Republic of Belarus: v 2 t. T. 1. General methods of quality control of medicines. Sheriakov AA,

redactor. Molodechno, RB: Pobeda; 2012. 1220 s. (In Russ.)

21. Zhebentiaev AI, Zhernosek AK, Talut' IE. Analytical chemistry. Chemical methods of analysis: ucheb posobie. Minsk, RB: Novoe znanie; 2020. 542 s. (In Russ.)

Адрес для корреспонденции:

220006, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. Свердлова, 13 а,
УО «Белорусский государственный
технологический университет»,
тел.: +375 17 327 28 03,
e-mail: leontiev@belstu.by,
Леонтьев В. Н.

Поступила 22.11.2021 г.