



С.Л. Аджихметова  
А.Е. Позднякова  

Разработка методики количественного определения холина в каплях ушных на основе омелы белой листьев экстракта густого

Пятигорский медико-фармацевтический институт — филиал федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, пр. Калинина, д. 11, г. Пятигорск, 357532, Российская Федерация

✉ Аджихметова Симила Леонтьевна; similla503@mail.ru

РЕЗЮМЕ

ВВЕДЕНИЕ. Причиной разработки нового состава капель, обладающих церуменолитическим действием, на основе экстракта густого омелы белой листьев (*Viscum album* L.) явился неудовлетворенный спрос на препараты такого действия. Одним из обязательных этапов подготовки регистрационного досье на лекарственное средство является разработка методики количественного анализа основного действующего вещества (холина), содержащегося в омелы белой листьев экстракте густом.

ЦЕЛЬ. Разработка методики количественного определения с последующей валидацией холина в каплях ушных церуменолитического действия на основе *Viscum album* листьев экстракта густого.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ. Наличие азотистых оснований устанавливали методом бумажной хроматографии. В качестве неподвижной фазы использовали бумагу хроматографическую марки Munktell (класс FN7, размер 4×25 см). В качестве подвижной фазы применяли системы растворителей: *n*-бутанол — этанол — уксусная кислота — вода (8:2:1:3), *n*-бутанол — уксусная кислота — вода (4:1:5), уксусная кислота — вода (15:85); в качестве проявителя — пары йода. Спектрофотометрическое определение азотистых оснований проводили с использованием спектрофотометра СФ-102, длина волны 400±2 нм, в присутствии соли рейнеката аммония (соли Рейнеке). Валидацию методики количественного определения сложных эфиров холина проводили по показателям: специфичность, линейность, правильность, прецизионность.

РЕЗУЛЬТАТЫ. Разработана и валидирована методика количественного определения содержания сложных эфиров холина в пересчете на холин в ушных каплях церуменолитического действия на основе омелы белой листьев экстракта густого, основанная на спектрофотометрическом определении в присутствии соли Рейнеке. В анализируемых ушных каплях с использованием разработанной методики идентифицированы холин и его сложные эфиры: ацетилхолин, йодид ацетилхолина и бензоилхолин. Содержание сложных эфиров холина в пересчете на холин составило 0,710±0,018%.

ВЫВОДЫ. Разработанная методика количественного определения сложных эфиров холина, основанная на спектрофотометрическом определении в присутствии соли Рейнеке, может быть предложена для контроля качества капель ушных церуменолитического действия на основе омелы белой листьев экстракта густого.

Ключевые слова: холин; сложные эфиры холина; капли ушные; омелы белой листьев экстракт густой; омела белая; бумажная хроматография; спектрофотометрия; валидация; церуменолитик; серные пробки

Для цитирования: Аджаихметова С.Л., Позднякова А.Е. Разработка методики количественного определения холина в каплях ушных на основе омелы белой листьев экстракта густого. *Регуляторные исследования и экспертиза лекарственных средств*. 2025;15(1):57–62. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-668>

Финансирование. Работа выполнялась без спонсорской поддержки.

Потенциальный конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Similla L. Adzhiakhmetova  ,
Anastasiya E. Pozdnyakova 

Development of an Analytical Procedure for the Quantitative Determination of Choline in Ear Drops Based on *Viscum album* Leaf Soft Extract

*Pyatigorsk Medical and Pharmaceutical Institute, Branch of the Volgograd State Medical University,
11 Kalinin Ave, Pyatigorsk 357532, Russian Federation*

✉ **Similla L. Adzhiakhmetova;** similla503@mail.ru

ABSTRACT

INTRODUCTION. A new ear drop composition based on European mistletoe (*Viscum album* L.) leaf soft extract was developed to meet the demand for cerumenolytic ear drops. The registration dossier for this medicinal product must include an analytical procedure for the quantitative analysis of the main active substance in *V. album* leaf soft extract (choline).

AIM. This study aimed to develop and validate an analytical procedure for the quantitative determination of choline in cerumenolytic ear drops based on *V. album* leaf soft extract.

MATERIALS AND METHODS. The presence of nitrogenous bases was determined by paper chromatography. Munktell chromatography paper (grade FN7, size 4×25 cm) was used as the stationary phase. The mobile phase consisted of the following solvent systems: *n*-butanol – ethanol – acetic acid – water (8:2:1:3), *n*-butanol – acetic acid – water (4:1:5), and acetic acid – water (15:85). The colour development reagent was iodine vapour. The spectrophotometric determination of nitrogenous bases was conducted using an SF-102 spectrophotometer and a detector at a wavelength of 400±2 nm in the presence of ammonium reineckate (Reinecke's salt). The analytical procedure for the quantitative determination of choline ethers was validated for specificity, linearity, accuracy, and precision.

RESULTS. This study developed and validated a spectrophotometric analytical procedure for the quantitative determination of choline ethers calculated as choline in cerumenolytic ear drops based on *V. album* leaf soft extract in the presence of Reinecke's salt. The analytical procedure identified choline and its esters (acetylcholine, acetylcholine iodide, and benzoylcholine) in the analysed ear drops. The content of choline esters calculated as choline was 0.710±0.018%.

CONCLUSIONS. The spectrophotometric analytical procedure for the quantitative determination of choline ethers in the presence of Reinecke's salt can be recommended for the quality control of cerumenolytic ear drops based on *V. album* leaf soft extract.

Keywords: choline; choline esters; ear drops; *Viscum album* L. leaf soft extract; *Viscum album* L.; European mistletoe; paper chromatography; spectrophotometry; validation; cerumen impaction; cerumenolytic agent

For citation: Adzhiakhmetova S.L., Pozdnyakova A.E. Development of an analytical procedure for the quantitative determination of choline in ear drops based on *Viscum album* leaf soft extract. *Regulatory Research and Medicine Evaluation*. 2025;15(1):57–62. <https://doi.org/10.30895/1991-2919-2025-668>

Funding. The study was performed without external funding.

Disclosure. The authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Ушная сера обеспечивает механическую и микробиологическую защиту эпителиального слоя наружного слухового прохода. При накоплении ушной серы вследствие нарушения естественного механизма самоочищения уха может образоваться серная пробка. Скопление ушной серы препятствует оценке состояния уха, а при патологическом процессе вызывает неприятные симптомы: шум в ушах, чувство распирания, боль, что в случае запущенного состояния приводит к потере слуха [1]. Чаще сталкиваются с такой проблемой около 10% детей и одна треть лиц пожилого возраста с когнитивными нарушениями [2].

Важными параметрами при определении стратегии лечения серных пробок являются: фармакоэкономические факторы, стоимость препаратов, количество необходимых медицинских вмешательств, приверженность к лечению, сопутствующие нежелательные явления (например, нейросенсорная тугоухость), скорость улучшения качества жизни [3]. Методы удаления серной пробки, как правило, включают ирригацию и ручное удаление с помощью специализированных инструментов, могут быть также использованы церуменолитики (вещества, размягчающие ушную серу) [4, 5].

Неудовлетворенный спрос на лекарственные препараты церуменолитического действия явился причиной разработки нового состава на основе омелы белой листьев (*Viscum album* L.) экстракта густого [6, 7]. Основным действующим веществом листьев *V. album* является холин, обладающий церуменолитическим действием [8], а его содержание зависит от фазы вегетации и составляет 2,9–5,1%. Представляется необходимым разработку валидированной методики количественного анализа по холину в каплях ушных на основе омелы белой листьев экстракта густого.

Цель работы – разработка методики количественного определения холина в каплях ушных церуменолитического действия на основе омелы белой листьев экстракта густого.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования являлись капли ушные церуменолитического действия на основе омелы белой листьев экстракта густого. Разработка состава и технологии производства ушных капель представлена в работе [6]. Состав ушных капель церуменолитического действия: омелы белой листьев экстракт густой 0,0250 г; гиалуронат

натрия 0,2000 г; бензалкония хлорид 0,0075 г; вода очищенная до 25 мл. Состав модельной смеси: гиалуронат натрия 0,2000 г; бензалкония хлорид 0,0075 г; вода очищенная до 25 мл.

Качественное определение азотистых оснований.

Наличие азотистых оснований устанавливали методом бумажной хроматографии, поскольку известны факторы удерживания холина и его сложных эфиров, что позволяет сравнивать полученные результаты с данными литературы, не прибегая к использованию в ходе анализа стандартных образцов [9, 10]. Это упрощает воспроизведение процедуры и дает экономические преимущества перед другими методиками (возможность воспроизведения методики анализа в лабораториях с недостаточным оснащением).

В качестве неподвижной фазы использовалась бумага хроматографическая Munktell (класс FN7, размер 4×25 см). В качестве подвижной фазы применяли систему растворителей Аугустинсо и Грана: *n*-бутанол – этанол – уксусная кислота – вода (8:2:1:3)¹. Также использовали системы элюентов: *n*-бутанол – уксусная кислота – вода (4:1:5), уксусная кислота – вода (15:85). В качестве проявителя выступали пары йода.

Для нанесения пробы использовали дозатор механический одноканальный варьируемого объема, 0,5–10 мкл (BIONIT). Объем наносимой пробы исследуемых ушных капель – 10 мкл.

Количественное определение сложных эфиров холина.

Одним из точных и высокоселективных методов среди известных инструментальных методов количественного определения является высокоэффективная жидкостная хроматография. Применение этого метода, однако, имеет ряд экономических ограничений, например необходимость использования нескольких стандартных образцов. В этой связи целесообразнее использовать более доступный с позиции себестоимости анализа метод, каким является спектрофотометрия. В основе методики количественного содержания азотистых оснований лежит определение оптической плотности окрашенных комплексов холина и его производных с реинекатом аммония (солью Рейнеке) [11, 12].

В мерную колбу вместимостью 50 мл взвешивали и помещали 25,0 мл исследуемых ушных капель, доводили объем раствора до метки водой очищенной (раствор А). 30,0 мл раствора А помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл и прибавляли по каплям 2 М раствор кислоты хлористоводородной (35,0%, х.ч.,

¹ Хайс ИМ, Мацек К, ред. Хроматография на бумаге. М.: Издательство иностранной литературы; 1962.

ООО «Химпром-М») до pH 3 (по универсальному индикатору). Полученный раствор охлаждали до 0 °С, прибавляли 45 мл раствора соли Рейнеке (95,0%, ч., ООО «ХимКрафт»), оставляли в холодильнике на 18 ч при температуре 8 °С и доводили объем раствора до метки водой очищенной. Осадок отфильтровывали через стеклянный фильтр № 4 и промывали на ледяной бане *n*-бутанолом (99,7%, х.ч., ООО «Химпром-М») 3 раза порциями по 5 мл. Затем осадок на фильтре растворяли при этой же температуре в ацетоне (99%, х.ч., ООО «Химпром-М») и объем полученного фильтрата доводили в мерной колбе ацетоном до 10 мл.

Оптическую плотность полученного раствора измеряли не позднее чем через 5 мин на спектрофотометре СФ-102 с максимумом поглощения при длине волны 400±2 нм в кювете с толщиной слоя 10 мм. В качестве раствора сравнения использовали ацетон. Параллельно в тех же условиях измеряли оптическую плотность раствора стандартного образца (СО) холин-хлорида с солью Рейнеке.

Приготовление раствора стандартного образца холин-хлорида. Около 0,2 г (точная навеска) стандартного образца (СО) холин-хлорида помещали в мерную колбу вместимостью 25 мл, растворяли в 9 мл воды очищенной, прибавляли по каплям 2 М раствор кислоты хлористоводородной до pH 3 по универсальному индикатору. Полученный раствор охлаждали до 0 °С, прибавляли 15 мл раствора соли Рейнеке, оставляли в холодильнике на 18 ч и доводили объем раствора до метки водой очищенной. Осадок отделяли и при этой же температуре растворяли в минимальном объеме ацетона, затем доводили тем же растворителем до объема 10 мл. 3,0 мл полученного раствора переносили в мерную колбу вместимостью 10 мл и доводили объем раствора до метки тем же растворителем. Оптическую плотность раствора измеряли не позднее чем через 5 мин. Использовали СО холин-хлорида (98%, Sigma-Aldrich, кат. номер а6625).

Содержание холина в пересчете на холин-хлорид ($X_{\%}$, %) вычисляли по формуле (1).

$$X_{\%} = \frac{A_x \times 50 \times 100 \times a_0 \times 10 \times 3 \times P}{a_x \times 30 \times 10 \times A_0 \times 25 \times 10}, \quad (1)$$

где A_x — оптическая плотность исследуемого раствора при длине волны 400±2 нм; A_0 — оптическая плотность СО холин-хлорида при длине

волны 400±2 нм; a_x — навеска лекарственного препарата, г; a_0 — навеска СО холин-хлорида, г; P — содержание холин-хлорида в СО, 98%.

Приготовление раствора соли Рейнеке. Около 1,5 г кристаллической соли Рейнеке растворяли в 80 мл воды очищенной, доводили полученный раствор до pH 1 по универсальному индикатору 2 М раствором кислоты хлористоводородной, фильтровали в мерную колбу вместимостью 100 мл и доводили объем раствора до метки водой очищенной.

Валидацию методики количественного определения холина проводили по следующим показателям: специфичность, линейность, правильность, прецизионность в соответствии с требованиями ОФС.1.1.0012 Валидация аналитических методик (Государственная фармакопея Российской Федерации XV изд.).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Качественное определение азотистых оснований. На хроматограммах образца ушных капель при использовании системы растворителей: *n*-бутанол — этанол — уксусная кислота — вода (8:2:1:3) фиксируются четыре зоны адсорбции, имеющие темно-оранжевую окраску, которые можно отнести к зонам адсорбции азотистых оснований. При сравнении экспериментальных факторов удерживания с данными литературы идентифицированы холин, ацетилхолин, йодид ацетилхолина и бензоилхолин² (табл. 1), также имеется одна размытая зона адсорбции. Наилучшее разделение наблюдалось при использовании системы растворителей *n*-бутанол — этанол — уксусная кислота — вода (8:2:1:3), поэтому для подтверждения наличия азотистых оснований в анализируемых ушных каплях использовали эту систему растворителей.

Валидация методики количественного определения сложных эфиров холина

Специфичность. Установлено, что максимум поглощения растворов образцов капель ушных, содержащих омелы белой листьев экстракта густого, в присутствии соли Рейнеке находится при 400±2 нм и совпадает с максимумом поглощения комплекса СО холин-хлорида с солью Рейнеке (I), а раствор модельной смеси лекарственной формы, не содержащей холин, имеет неизбирательное поглощение в анализируемом диапазоне (рис. 1). Таким образом, данная методика определения количественного содержания азотистых оснований специфична.

² Хайс ИМ, Мацек К, ред. Хроматография на бумаге. М.: Издательство иностранной литературы; 1962.

Таблица 1. Результаты анализа методом тонкослойной хроматографии образца капель ушных на основе омелы белой листьев экстракта густого

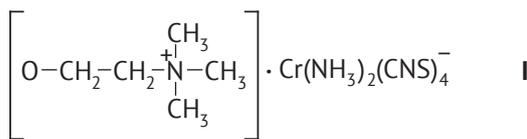
Table 1. Results of thin-layer chromatography of a sample of ear drops based on the *Viscum album L.* leaf soft extract

Значение факторов удерживания <i>Retention factor values</i>		Обнаруженные холин и его сложные эфиры <i>Choline and choline esters detected</i>
ушных капель <i>ear drops</i>	стандартных образцов* <i>reference samples*</i>	
0,37±0,01	0,37	холин / <i>choline</i> ацетилхолин / <i>acetylcholine</i> йодид ацетилхолина / <i>acetylcholine iodide</i> бензоилхолин / <i>benzoylcholine</i>
0,49±0,02	0,47	
0,60±0,00	0,58	
0,70±0,02	0,70	

Таблица составлена авторами / The table is prepared by the authors

* Данные получены из: Хайс ИМ, Мацек К, ред. Хроматография на бумаге. М.: Издательство иностранной литературы; 1962.

* The data are obtained from Hayes I., Matzek K., Paper chromatography. Moscow, IL, 1962, 852 p.



Линейность методики устанавливали, используя пять растворов анализируемых ушных капель различной концентрации (в диапазоне 0,100–0,200 мг/мл). Мерой линейности служил коэффициент корреляции $\geq 0,99$. Количественное соотношение объема пробы анализируемой лекарственной формы и раствора соли Рейнеке, приготовленных по методике, представленной выше, составляет 1:1,5. Уравнение зависимости оптической плотности от концентрации холина в анализируемых растворах представляет собой прямую ($y=1,56x+0,0136$) с высоким коэффициентом корреляции ($R^2=0,9961$), что подтверждает линейность методики в диапазоне концентраций от 0,100 до 0,200 мг/мл.

Точность (правильность). В качестве исходного раствора использовали исследуемый раствор лекарственной формы с концентрацией, соответствующей верхнему пределу линейности методики (0,200 мг/мл). Из этого раствора готовили разведения в соотношении 1:2; 1:1; 1:0,5. На каждом уровне концентраций рассчитывали открываемость. На каждом уровне концентраций (1:2; 1:1; 1:0,5) получены сопоставимые результаты при относительном стандартном отклонении (RSD) 2,267% и стандартном отклонении (SD) 2,265%.

Прецизионность. Готовили шесть испытуемых растворов исследуемых ушных капель 25 мл (0,150 мг/мл). Результаты характеризуются удовлетворительной сходимостью с относительным стандартным отклонением результатов 3,03%.

С использованием разработанной методики было определено содержание холина в каплях

ушных на основе омелы белой листьев экстракта густого, $0,710 \pm 0,018\%$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработана и валидирована методика количественного определения содержания сложных эфиров холина в пересчете на холин в ушных каплях церуменолитического действия на основе омелы белой листьев экстракта густого, основанная на спектрофотометрическом определении в присутствии соли Рейнеке при длине волны 400 ± 2 нм.

С использованием разработанной методики определено содержание идентифицированных холина и его сложных эфиров в каплях ушных на основе омелы белой листьев экстракта густого в количестве $0,710 \pm 0,018\%$.

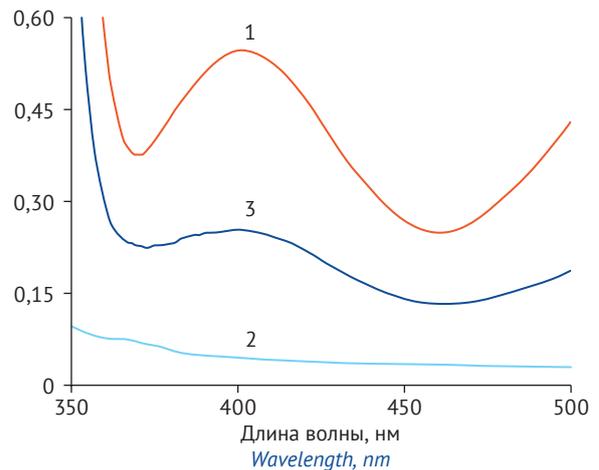


Рисунок подготовлен авторами по собственным данным / The figure is prepared by the author using their own data

Рис. 1. УФ-спектры ацетоновых растворов с добавкой соли Рейнеке: 1 – стандартный образец холин-хлорида; 2 – модельная смесь капель ушных без омелы белой листьев экстракта густого; 3 – капли ушные, содержащие омелы белой листьев экстракта густого

Fig. 1. UV spectra of acetone solutions of choline chloride (1), ear drops without *V. album* leaf soft extract (2), and ear drops with *V. album* leaf soft extract (3) with the addition of Reinecke's salt

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Horton GA, Simpson MTW, Beyea MM, Beyea JA. Cerumen management: An updated clinical review and evidence-based approach for primary care physicians. *J Prim Care Community Health*. 2020;11:2150132720904181. <https://doi.org/10.1177/2150132720904181>
- Roeser RJ, Ballachanda BB. Physiology, pathophysiology, and anthropology/epidemiology of human ear canal secretions. *J Am Acad Audiol*. 1997;8(6):391–400. PMID: 9433685
- Clegg AJ, Loveman E, Gospodarevskaya E, Harris P, Bird A, Bryant J, et al. The safety and effectiveness of different methods of earwax removal: A systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2010;14(28):1–192. <https://doi.org/10.3310/hta14280>
- Schwartz SR, Magit AE, Rosenfeld RM, Ballachanda BB, Hackell JM, Krouse HJ, et al. Clinical practice guideline (update): earwax (cerumen impaction). *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;156:1–29. <https://doi.org/10.1177/0194599817725542>
- Aaron K, Cooper TE, Warner L, Burton MJ. Ear drops for the removal of ear wax. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;7(7):CD012171. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012171.pub2>
- Позднякова АЕ, Адзяхметова СЛ, Сергеева ЕО, Поздняков ДИ, Юртаева ЕА, Бородин Ю, Компанцев ДВ. Разработка состава и технологии капель ушных церуменолитического действия на основе омелы белой листьев экстракта густого. *Фармация и фармакология*. 2023;11(6):482–93. Pozdnyakova AE, Adzhiakhmetova SL, Sergeeva EO, Pozdnyakov DI, Yurtaeva EA, Borodina IO, Kompantsev DV Composition and technology development of ear drops with cerumenolytic action (based on thick *Viscum album* L. leaves extract). *Pharmacy & Pharmacology*. 2023;11(6):482–93 (In Russ.). <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2023-11-6-482-493>
- Поздняков ДИ, Адзяхметова СЛ, Червоная НМ, Оганесян СО. Сравнительное изучение фенольного состава и антиоксидантной активности полупаразита *Viscum album* L. и листьев растений – хозяев *Malus domestica* Borkh., *Pyrus communis* L. *Химия растительного сырья*. 2023;1(1):287–96. Pozdnyakov DI, Adzhiakhmetova SL, Chervonnaya NM, Oganessian SO. Comparative study of the phenolic composition and antioxidant activity of the hemiparasitic plant *Viscum album* L. and leaves of host plants *Malus domestica* Borkh. and *Pyrus communis* L. *Chemistry of Plant Raw Material*. 2023;1(1):287–96 (In Russ.). <https://doi.org/10.14258/jcprm.20230110947>
- Pozdnyakov DI, Adzhiakhmetova SL, Popova OI, Oganessian ET. Choline accumulation in mistletoe leaves (*Viscum album* L.) and the effect of extracts based on them on the course of the sporadic form of Alzheimer's disease in experimental animals. *Arab J Med Aromat Plants*. 2023;9(1):1–22. <https://doi.org/10.48347/IMIST.PRSM/aj-map-v9i1.33916>
- Бубенчикова ВН, Степнова ИВ. Изучение азотсодержащих соединений горляхи ястребинковой (*Picris hieracioides* L.). *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2016;11(6):1133–5. Bubenchikova VN, Stepnova IV. Investigation of nitrogen-containing compounds of *Picris hieracioides* L. *International Journal of Applied and Fundamental Research*. 2016;11(6):1133–5 (In Russ.). EDN: [XBVUYZ](https://doi.org/10.14258/jcprm.20230110947)
- Гусев НФ, Петрова ГВ, Докучаева ЮА, Немерешина ОН. Содержание холина в растениях земляники зеленой южного предуралья. *Известия Оренбургского государственного аграрного университета*. 2013;1(1):221–4. Gusev NF, Petrova GV, Dokuchaeva YuA, Nemereshina ON. Choline content in green strawberry plants of the southern Cisuralian Region. *News of the Orenburg State Agrarian University*. 2013;1(1):221–4 (In Russ.). EDN: [PWNXJR](https://doi.org/10.14258/jcprm.20230110947)
- Муравьева ДА, Попова ОИ, Вартанян КО. Азотистые основания омелы белой и форманы простой. *Фармация*. 1991;40(1):16–7. Muravyova DA, Popova OI, Gasparyan KO. Nitrogenous bases of *Viscum album* L. and *Firmiana simplex*. *Pharmacy*. 1991;40(1):16–7 (In Russ.). EDN: [YNDSOH](https://doi.org/10.14258/jcprm.20230110947)
- Позднякова ТА, Бубенчиков РА. Изучение азотсодержащих соединений герани болотной. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2015;11(1):37–9. Pozdnyakova TA, Bubenchikov RA. Study of nitrogen-containing compounds of the herb *Geranium palustre* L. *Problems of Biological, Medical and Pharmaceutical Chemistry*. 2015;11(1):37–9 (In Russ.). EDN: [WFRPOV](https://doi.org/10.14258/jcprm.20230110947)

Вклад авторов. Все авторы подтверждают соответствие своего авторства критериям ICMJE. Вклад авторов распределен следующим образом: С.Л. Адзяхметова – проведение эксперимента, написание текста рукописи, статистическая обработка данных, формулировка заключения; А.Е. Позднякова – написание текста рукописи, участие в формулировании выводов, работа с источниками литературы, утверждение окончательной версии рукописи для публикации.

Authors' contributions. All the authors confirm that they meet the ICMJE criteria for authorship. The most significant contributions were as follows. Similla L. Adzhiakhmetova conducted the experiment, drafted the manuscript, performed statistical data processing, and formulated the conclusions. Anastasiya E. Pozdnyakova drafted the manuscript, formulated the conclusions, worked with references, and approved the final version of the manuscript for publication.

ОБ АВТОРАХ / AUTHORS

Адзяхметова Симилла Леонтьевна, канд. фарм. наук / Similla L. Adzhiakhmetova, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9685-1384>

Позднякова Анастасия Евгеньевна, канд. фарм. наук / Anastasiya E. Pozdnyakova, Cand. Sci. (Pharm.)

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0328-0127>

Поступила 17.06.2024

После доработки 15.10.2024

Принята к публикации 21.10.2024

Online first 31.01.2025

Received 17 June 2024

Revised 15 October 2024

Accepted 21 October 2024

Online first 31 January 2025