

# Разработка методик количественного определения нового антиоксиданта додецил(3,5-диметил-4-гидроксibenзил)сульфида

Шинко Т. Г.<sup>1</sup>

*аспирант, кафедра фармацевтической химии*

Терентьева С. В.<sup>1</sup>

*д.фарм.н., профессор, кафедра фармацевтической химии*

Ягунов С. Е.<sup>2</sup>

*преподаватель, кафедра химии*

Просенко О. И.<sup>2</sup>

*к.х.н., доцент, кафедра химии*

Кандалинцева Н. В.<sup>2</sup>

*к.х.н., профессор, кафедра химии, Директор, Институт естественных и социально-экономических наук*

Ивановская Е. А.<sup>1</sup>

*д.фарм.н., профессор, заведующая, кафедра фармацевтической химии*

*1 – ФГБОУ ВО Новосибирский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Новосибирск, Российская Федерация*

*2 – ФГБОУ ВО Новосибирский государственный педагогический университет, г. Новосибирск, Российская Федерация*

**Автор для корреспонденции:** Шинко Татьяна Геннадьевна; **e-mail:** [shinko.tatiana@yandex.ru](mailto:shinko.tatiana@yandex.ru)  
**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Профилактика и терапия таких заболеваний как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, гепатиты, злокачественные новообразования является актуальной проблемой современной медицины. Синтезированный на кафедре химии Новосибирского государственного педагогического университета новый фенольный серосодержащий антиоксидант додецил(3,5-диметил-4-гидроксibenзил)сульфид является перспективным средством для комплексного решения указанной проблемы. Целью исследования являлась разработка методик количественного определения додецил(3,5-диметил-4-гидроксibenзил)сульфида для стандартизации субстанции, лекарственных форм и дальнейших биоаналитических исследований. В ходе работы применяли методы титрования (меркуриметрия), ВЭЖХ-УФ, вольтамперометрии. Валидацию разработанных методик проводили в соответствии с ОФС.1.1.0012.15 «Валидация аналитических методик», статистическую обработку – в соответствии с ОФС.1.1.0013.15 «Статистическая обработка результатов химического эксперимента» (Государственная Фармакопея РФ XIV изд.). По результатам все разработанные методики обладают необходимыми параметрами специфичности, линейности, правильности и прецизионности. Меркуриметрическая методика определения додецил(3,5-диметил-4-гидроксibenзил)сульфида в субстанции может быть рекомендована для включения в раздел «Количественное определение» Проекта Нормативного Документа. Методика ВЭЖХ-УФ может применяться для анализа лекарственных форм с исследуемым веществом. Вольтамперометрическая методика является перспективной для определения додецил(3,5-диметил-4-гидроксibenзил)сульфида в биологических объектах.

**Ключевые слова:** додецил(3,5-диметил-4-гидроксibenзил)сульфид, количественное определение, стандартизация, титрование, ВЭЖХ, вольтамперометрия

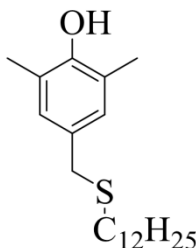
**doi:** 10.29234/2308-9113-2021-9-3-99-110

**Для цитирования:** Шинко Т. Г., Терентьева С. В., Ягунов С. Е., Просенко О. И., Кандалицева Н. В., Ивановская Е. А. Разработка методик количественного определения нового антиоксиданта додецил(3,5-диметил-4-гидроксibenзил)сульфида. *Медицина* 2021; 9(3): 99-110

## Введение

Нарушение функционирования антиоксидантной системы организма приводит к возникновению таких заболеваний, как атеросклероз, ишемическая болезнь сердца, злокачественные новообразования, гепатиты и др. [3,8]. Распространенность данных заболеваний является актуальной проблемой современной медицины [4]. Одним из путей её решения является разработка новых лекарственных средств для профилактики и комплексной терапии подобных состояний. Такими средствами являются, в том числе, антиоксиданты. На кафедре химии Новосибирского государственного педагогического университета был синтезирован ряд структурно новых антиоксидантов, в том числе фенольные серосодержащие антиоксиданты, одним из которых является додецил(3,5-диметил-4-гидроксibenзил)сульфид (рис. 1).

*Рис. 1. Структурная формула додецил(3,5-диметил-4-гидроксibenзил)сульфида.*



В ходе исследований данного вещества была установлена безопасность применения, его антиоксидантная, цитопротекторная, гепатопротекторная, антиагрегационная биологическая активность, а также выявлена способность усиливать эффект противоопухолевых цитостатических средств [6,7]. На этом основании рассматривается возможность дальнейшего изучения свойств додецил(3,5-диметил-4-гидроксibenзил)сульфида, проведения доклинических и клинических исследований и регистрации объекта исследования в качестве лекарственного средства. Для этих целей необходима разработка методик стандартизации и Нормативного документа для контроля качества субстанции, а также методик определения содержания исследуемого вещества в биологических объектах для проведения фармакокинетических исследований. Таким образом целью настоящей работы является разработка методик, позволяющих проводить количественное определение додецил(3,5-диметил-4-

гидроксibenзил)сульфида в субстанции, лекарственных формах и биологических объектах.

## Материалы и методы

Объектом исследования являлся додецил(3,5-диметил-4-гидроксibenзил)сульфид опытных серий 44580,46530, 50130. При разработке методик были использованы следующие реактивы: спирт этиловый ГОСТ Р 51652-200; ацетон ЧДА ГОСТ 2603-79; ртуть(II) азотнокислая 1-водная Ч ГОСТ 4520-73; кислота азотная 65% ХЧ ГОСТ 4461-71; ацетонитрил Sigma-Aldrich, for HPLC >99,9%; натрия гидроокись ЧДА ГОСТ 4328-77. Подбор условий количественного определения объекта исследования методом ВЭЖХ проводили на хроматографе Agilent 1220 Infinity LC с УФ-детектором и ПО «AgilentOpenLAB». Разработку вольтамперометрической методики проводили на полуавтоматическом вольтамперометрическом анализаторе ТА-4, «Томьяналит», Россия, ПО «ТА-Lab».

При проведении валидации разработанных методик применяли следующие критерии приемлемости:

1) Специфичность: меркуриметрия – при проведении контрольного опыта расходуется не более 0,1 мл титранта; ВЭЖХ – выполнение требований пригодности хроматографической системы и отсутствие на хроматограмме подфизной фазы системных пиков, совпадающих по времени удерживания с пиком додецил(3,5-диметил-4-гидроксibenзил)сульфида; вольтамперометрия – отсутствие на вольтамперограмме фона сигнала, совпадающего по потенциалу с пиком электроокисления/восстановления додецил(3,5-диметил-4-гидроксibenзил)сульфида.

2) Линейность: коэффициент корреляции  $r \geq 0,990$  для не менее, чем пяти растворов в диапазоне концентрации, охватывающем как минимум 80-120% от количества определяемого вещества, указанного в методике.

3) Правильность: значение свободного члена уравнения линейной зависимости, полученной при изучении линейности, статистически достоверно не отличается от нуля:

$$t_a = \frac{|a|}{SD_a} < t(P, f=n-2)$$

где  $t_a$  – расчетное значение критерия Стьюдента,

$|a|$  – абсолютное значение свободного члена линейной зависимости площади пика от концентрации,

$SD_a$  – стандартное отклонение значения  $a$ .

- 4) Прецизионность: повторяемость – величина относительного стандартного отклонения (RSD,%) для не менее, чем шести измерений не превышает 1%; внутрилабораторная прецизионность – расчетное значение критерия Фишера (F) не должно превышать табличное значение при сравнении результатов шести измерений, произведенных разными химиками в разные дни (при условии, что RSD, % внутри измерений каждого дня не превышает 1%).
- 5) Аналитическая область: соответствует диапазону концентраций, удовлетворяющих требованиям линейности.

## Результаты и обсуждение

*Титрование.* Объект исследования является веществом с оригинальной структурой, поэтому стандартизацию субстанции по параметру «количественное определение» целесообразно проводить титриметрическим методом. Результаты установления химических свойств и реакционной способности додецил(3,5-диметил-4-гидроксibenзил)сульфида показали, что имеющийся в структуре фенольный гидроксил пространственно затруднён и не вступает в характерные для него химические реакции. Таким образом, количественное определение возможно проводить только с участием сульфидной группы. Известно, что органические сульфиды, предположительно за счет донорно-акцепторного взаимодействия, образуют комплексные соединения с солями тяжелых металлов [1,2]. На состав и структуру образующегося комплекса влияют условия его получения, химическая структура веществ. На основании этих данных была разработана меркуриметрическая методика количественного определения додецил(3,5-диметил-4-гидроксibenзил)сульфида: 0,2г (точная навеска) исследуемого образца помещают в колбу для титрования, растворяют в смеси 5 мл спирта этилового и 5 мл ацетона, добавляют 0,5 мл индикатора дифенилкарбазона и титруют 0,05М титрованным раствором ртути (II) нитрата до появления устойчивого фиолетового окрашивания. На основании экспериментальных данных установлено, что в данных условиях в образовании комплекса участвуют 1 молекула титранта и одна молекула определяемого вещества ( $C_{20}H_{38}O_1S_1 \cdot Hg(NO_3)_2$ ), фактор эквивалентности  $f_{ЭКВ}=1/2$ . Результаты валидации методики, представленные в таблице 1, удовлетворяют установленным критериям приемлемости.

Разработанная титриметрическая методика количественного определения додецил(3,5-диметил-4-гидроксibenзил)сульфида может быть включена в раздел «Количественное определение» Проекта Нормативного документа на субстанцию додецил(3,5-диметил-4-гидроксibenзил)сульфида.

**Таблица 1. Результаты валидации титриметрической методики количественного определения додецил(3,5-диметил-4-гидроксибензил)сульфида**

Валидационная характеристика	Рассчитанное/фактическое значение определяемых параметров	
Специфичность	При проведении контрольного опыта окраска индикатора появляется от прибавления 1 капли титранта	
Линейность	$y = 59,31x + 0,054$ ; $r = 0,9999$ 	
Правильность	$t_0 = 0,54$ ; $t(95,3) = 3,18$	
Повторяемость	$\bar{X} = 99,99\%$ , $S = 0,28534$ ; $RSD = 0,53\%$	
Внутрилабораторная прецизионность	$\bar{X} = 99,99\%$ , $S = 0,28534$ ; $RSD = 0,53\%$   $\bar{X} = 100,15\%$ , $S = 0,1440$ ; $RSD = 0,15\%$	
	$F_{\text{рассчит}} = 0,50$ ; $F_{\text{табл}} = 5,05$	
	$t(95,10)_{\text{рассчит}} = 1,08$ ; $t(95,10)_{\text{табл}} = 2,23$	
Аналитическая область	0,15-0,25г (75-125%)	

ВЭЖХ-УФ. Для контроля процесса опытного синтеза была разработана ВЭЖХ-УФ методика, параметры которой представлены в таблице 2.

**Таблица 2. Хроматографические параметры количественного определения додецил(3,5-диметил-4-гидроксибензил)сульфида**

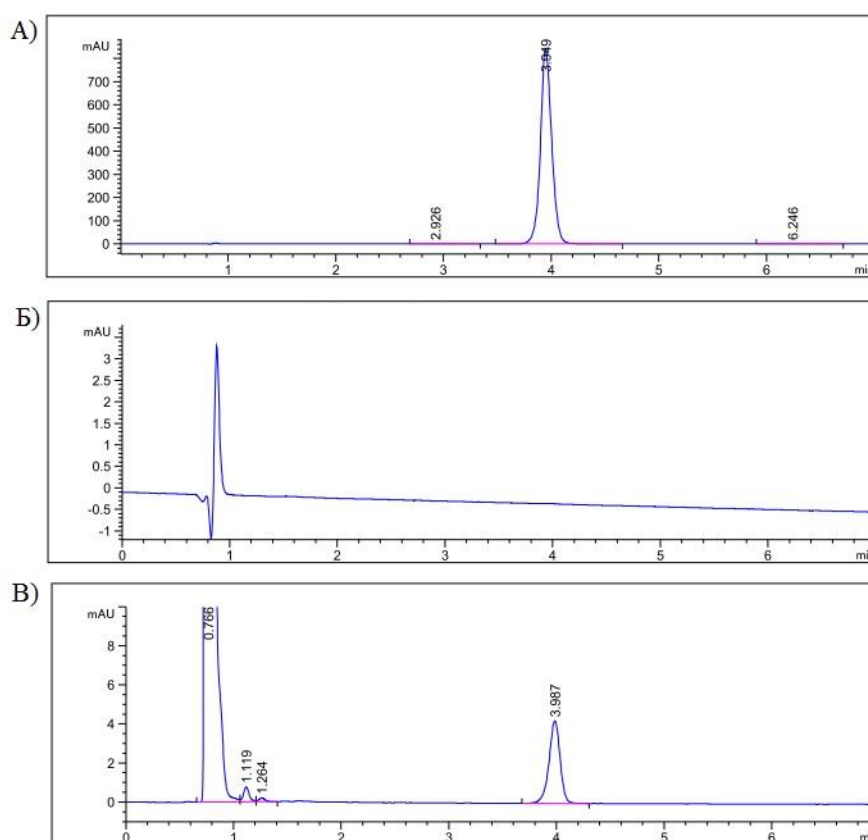
Параметр	Значение
Подвижная фаза	Ацетонитрил:вода 95:5; изократический режим элюирования
Колонка	ZORBAX SB-C18, 5 мкм, 150 × 4,6 мм
Температура колонки	40°C
Скорость потока	2 мл/мин
Детектор	УФ-спектрофотометрический, 278 нм
Объем пробы	10 мкл

Методика: испытуемый раствор – 0,500 г (точная навеска) додецил(3,5-диметил-4-гидроксибензил)сульфида растворяют в этаноле и доводят объем раствора в колбе этим же растворителем до 100,0 мл; раствор для проверки пригодности хроматографической системы – 0,050 г гидрохинона помещают в мерную колбу вместимостью 200 мл, прибавляют 1 мл испытуемого раствора и 100 мл этанола, доводят объем раствора тем же

растворителем до метки. Условия для проверки пригодности хроматографической системы: величина разрешения ( $R_s$ ) между пиками гидрохинона и додецил(3,5-диметил-4-гидроксибензил)сульфида  $\geq 10$ ; эффективность хроматографической колонки ( $N$ ), рассчитанная по пику додецил(3,5-диметил-4-гидроксибензил)сульфида не менее 5000 теоретических тарелок; фактор симметрии пика ( $A_s$ ) определяемого вещества не менее 0,9 и не более 1,5; относительное стандартное отклонение площади пика определяемого вещества на хроматограмме не более 2%.

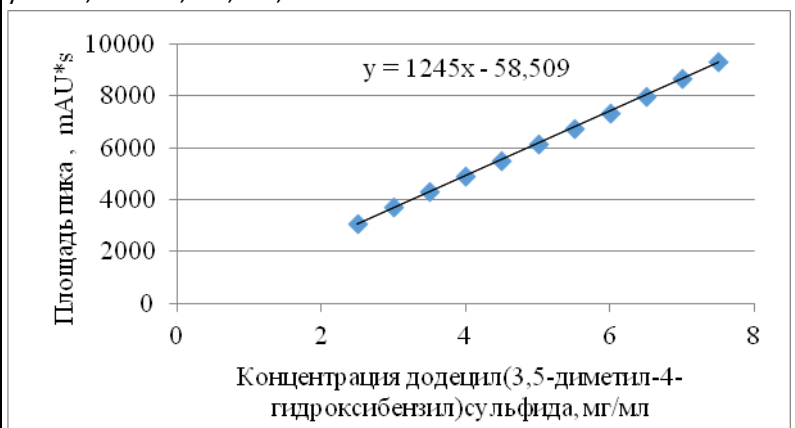
Типичная хроматограмма додецил(3,5-диметил-4-гидроксибензил)сульфида, полученная с использованием указанной методики представлена на рисунке 2.

**Рис. 2. Хроматограммы: А) додецил(3,5-диметил-4-гидроксибензил)сульфида, Б) подвижной фазы, В) проверки пригодности хроматографической системы.**



Необходимым условием применения хроматографической методики в фармакопейном анализе является наличие стандартного образца, относительно которого производится расчет содержания определяемого компонента. На данном этапе разработки стандартный образец додецил(3,5-диметил-4-гидроксибензил)сульфида отсутствует, поэтому валидацию методики проводили по значению величины аналитического сигнала (площадь пика на хроматограмме). Результаты валидации методики (Таблица 3) соответствуют установленным критериям приемлемости.

Таблица 3. Результаты валидации ВЭЖХ-УФ методики количественного определения додецил(3,5-диметил-4-гидроксибензил)сульфида

Валидационная характеристика	Рассчитанное/фактическое значение определяемых параметров
Специфичность	Проверка пригодности хроматографической системы: $R_s=24,25$ ; $N=5306$ ; $A_s=1,077$ ; $RSD\%=0,84\%$
Линейность	$y=1244,971x-58,509$ ; $r=0,9998$ 
Правильность	$t_\sigma=1,52$ ; $t(95,9)=2,26$
Повторяемость	$\bar{X} = 6137,511$ mAU*s, $S=10,3064$ ; $RSD= 0,52\%$
Внутрилабораторная прецизионность	$\bar{X} = 6137,511$ mAU*s, $S=10,3064$ ; $RSD= 0,52\%$
	$\bar{X} = 6133,699$ mAU*s, $S=11,1171$ ; $RSD= 0,54\%$
	$F_{\text{рассчит}}=1,078$ ; $F_{\text{табл}}=5,05$ $t(95,10)_{\text{рассчит}}=2,02$ ; $t(95,10)_{\text{табл}}=2,23$
Аналитическая область	2,5-7,5мг/л (50-150%)

Полученные данные свидетельствуют о наличии линейной зависимости между величиной сигнала и концентрацией определяемого вещества, а также о хорошей воспроизводимости сигнала. Таким образом, представленные хроматографические параметры могут служить основой для разработки методики количественного определения додецил(3,5-диметил-4-гидроксибензил)сульфида в лекарственных формах.

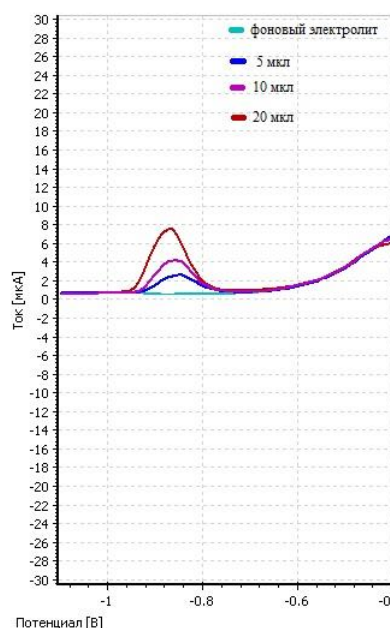
**Вольтамперометрия.** Метод вольтамперометрии не является фармакопейным методом, однако широко разрабатывается для различных целей анализа лекарственных средств, в том числе для проведения биоаналитических исследований [9,10,11,12]. Благодаря высокой чувствительности и специфичности данный метод позволяет определять микроколичества анализируемых веществ в пробах. На этом основании было решено провести разработку вольтамперометрической методики количественного определения додецил(3,5-диметил-4-гидроксибензил)сульфида с перспективой дальнейшего использования подобранных параметров для определения исследуемого вещества в биологических объектах.

Основанием для выбора условий вольтамперометрического определения объекта исследования служили данные о возможности определения органических сульфидов на ртутно-пленочном рабочем электроде с использованием 2-3 моль/л растворов натрия гидроксида в качестве фонового электролита [5].

Методика: рабочий электрод – ртутно-пленочный (амальгамный) электрод; электрод сравнения – хлорид-серебряный (Ag/AgCl, 3М KCl); фоновый электролит – смесь спирта этилового и 2М NaOH 4:6; режим записи вольтамперограммы – дифференциально-импульсный; начало развертки (-0,3) В, конец развертки (-1,1) В, скорость развертки потенциала 25 мВ/с, амплитуда волны 30 мВ, шаг развертки 10 мВ, задержка измерения 10 мс; область измерения сигнала определяемого вещества – (-0,8)±0,5 В. Испытуемый раствор додецил(3,5-диметил-4-гидроксибензил)сульфида: 0,1 г (точная навеска) додецил(3,5-диметил-4-гидроксибензил)сульфида растворяют в спирте этиловом и доводят объем раствора этим же растворителем до 100,0 мл. Объем пробы – 10 мкл.

Типичная вольтамперограмма додецил(3,5-диметил-4-гидроксибензил)сульфида, полученная в указанных условиях, представлена на рисунке 3.

Рис. 3. Вольтамперограмма додецил(3,5-диметил-4-гидроксибензил)сульфида



Результаты валидации методики (табл. 4) соответствуют установленным критериям приемлемости.

Результаты валидации демонстрируют возможность применения вольтамперометрического метода для анализа додецил(3,5-диметил-4-гидроксибензил)сульфида. Установление пригодности данных параметров для определения объекта исследования в биологических образцах требует проверки



специфичности методики по отношению к биологической матрице, выбора оптимальных условий пробоподготовки, а также валидации биоаналитической методики в целом.

**Таблица 4. Результаты валидации вольтамперометрической методики количественного определения додецил(3,5-диметил-4-гидроксibenзил)сульфида**

Валидационная характеристика	Рассчитанное/фактическое значение определяемых параметров
Специфичность	На вольтамперограмме фонового электролита отсутствует сигнал в области потенциала электроокисления/восстановления додецил(3,5-диметил-4-гидроксibenзил)сульфида (рис. 3)
Линейность	$y = 4,0435x - 0,1206$ ; $r = 0,9979$ 
Правильность	$t_{\sigma} = 1,16$ ; $t(95,9) = 2,26$
Повторяемость	$\bar{X} = 3,979$ мкА*s, $S = 0,001491$ ; RSD = 0,97%
Внутрилабораторная прецизионность	$\bar{X} = 3,979$ мкА*s, $S = 0,001491$ ; RSD = 0,97%
	$\bar{X} = 3,990$ мкА*s, $S = 0,0007080$ ; RSD = 0,67%
	$F_{\text{рассчит}} = 2,11$ ; $F_{\text{табл}} = 5,05$ $t(95,10)_{\text{рассчит}} = 0,56$ ; $t(95,10)_{\text{табл}} = 2,23$
Аналитическая область	0,5-2 мг/мл (50-200%)

## Выводы

В ходе работы подобраны условия титриметрического, ВЭЖХ-УФ и вольтамперометрического определения нового фенольного серосодержащего антиоксиданта додецил(3,5-диметил-4-гидроксibenзил)сульфида. Разработанные методики валидированы по характеристикам «специфичность», «линейность», «правильность», «прецизионность». Методика определения объекта исследования методом меркуриметрии может быть включена в Проект Нормативной документации и применяться для стандартизации произведенной субстанции. Параметры хроматографического и вольтамперометрического определения додецил(3,5-диметил-4-гидроксibenзил)сульфида могут быть взяты за основу при разработке методик

количественного определения исследуемого вещества в лекарственных формах и биологических объектах.

## Литература

1. Беленький И.Л., Бжезовский М.Н., Власова Н.Н. и др. Химия органических соединений серы: общие вопросы. М.: Химия, 1988. 318 с.
2. Желиговская Н.Н., Черняев И.И. Химия комплексных соединений. М.: Высшая школа, 1966. 388 с.
3. Закирова А.Н., Закирова Н.Э. Роль перекисного окисления липидов, антиоксидантной защиты и реологических нарушений в развитии ишемической болезни сердца. *Российский кардиологический журнал* 2006; (2): 24-27.
4. Информационный бюллетень Всемирной организации здравоохранения: 10 ведущих причин смерти в мире. 2020. [Электронный ресурс]. *Режим доступа:* <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> (дата обращения: 05.11.2021).
5. Лейтес Е.А., Анисимова Л.С., Катюхин В.Е. Определение органических сульфидов методом инверсионной вольтамперометрии. *Известия Алтайского государственного университета* 1998; (1): 82-84.
6. Меньшикова Е.Б., Ланкин В.З., Кандалинцева Н.В. Фенольные антиоксиданты в биологии и медицине. Saarbrücken: LAP LAMBERT Academic Publishing; 2012. 488 с.
7. Плотников М.Б., Просенко А.Е., Смольякова В.И., Иванов И.С., Чернышева Г.А., Кандалинцева Н.В. Синтез и антиокислительная активность 3,5-диметил-4-гидроксibenзилтиододекана. *Химико-фармацевтический журнал* 2010; 44(3): 65-67.
8. Чанчаева Е.А., Айзман Р.И., Герасев А.Д. Современное представление об антиоксидантной системе организма человека. *Экология человека* 2013; (7): 50-58.
9. Ferraz B., Guimaraes T., Profeti D., Profeti L. Electrooxidation of sulfanilamide and its voltammetric determination in pharmaceutical formulation, human urine and serum on glassy carbon electrode. *J. Pharm. Anal.* 2018; 8 (1): 55-59. *doi:* 10.1016/j.jpha.2017.10.004
10. Karami F., Ranjbar S., Ghasemi Y., Negahdaripour M. Analytical methodologies for determination of methotrexate and its metabolites in pharmaceutical, biological and environmental samples. *Journal of Pharmaceutical Analysis* 2019; 9(6): 373-391. *doi:* 10.1016/j.jpha.2019.06.001
11. Marin M., Lete C., Manolescu B.N, Lupu S. Electrochemical determination of  $\alpha$ -lipoic acid in human serum at platinum electrode. *Journal of Electroanalytical Chemistry* 2014; 729: 128-134. *doi:*10.1016/j.jelechem.2014.07.024
12. Mohamed M.A., Eldin G., Ismail S.M., Zine N., Elaissari A., Jaffrezic-Renault N., Errachid A. Innovative electrochemical sensor for the precise determination of the new antiviral COVID-19 treatment Favipiravir in the presence of coadministered drugs. *Journal of Electroanalytical Chemistry* 2021; 895: 115422. *doi:* 10.1016/j.jelechem.2021.115422

## Development of Methods for Quantitative Determination of The New Antioxidant Dodecyl(3,5-Dimethyl-4-Hydroxybenzyl)Sulfide

**Shinko T. G.**<sup>1</sup>

*Postgraduate Student, Chair for Pharmaceutical Chemistry*

**Terentyeva S. V.**<sup>1</sup>

*Doctor of Pharmacy, Professor, Chair for Pharmaceutical Chemistry*

**Yagunov S. Ye.**<sup>2</sup>

*Senior Lecturer, Chair for Chemistry*

**Prosenko O. I.**<sup>2</sup>

*PhD in Chemistry, Associate Professor, Chair for Chemistry*

**Kandalintseva N. V.**<sup>2</sup>

*PhD in Chemistry, Professor, Chair for Chemistry; Head, Institute of Natural and Socio-Economic sciences*

**Ivanovskaya E. A.**<sup>1</sup>

*Doctor of Pharmacy, Professor, Head, Chair for Pharmaceutical Chemistry*

*1 – Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia*

*2 – Novosibirsk State Pedagogical University, Novosibirsk, Russia*

**Corresponding Author:** Shinko Tatiana; **e-mail:** shinko.tatiana@yandex.ru

**Conflict of interest.** None declared.

**Funding.** The study had no sponsorship.

### Abstract

The prevention and the therapy of such diseases as atherosclerosis, hepatitis, and cancer is nowadays one of the most significant medical problems. Dodecyl(3,5-dimethyl-4-hydroxybenzyl)sulfide was synthesized at the chair for chemistry of Novosibirsk State Pedagogical University. This substance is a new promising phenolic antioxidant, which can be used in the complex therapy of abovementioned diseases. The aim of this study was to develop methods for quantification of dodecyl(3,5-dimethyl-4-hydroxybenzyl)sulfide for standardization and bioanalytical studies. The mercurimetric titration, HPLC-UV and voltammetry were used. The methods validation was performed according to general pharmacopoeial monograph OFS.1.1.0012.15 «Analytical methods validation» and OFS.1.1.0013.15 «Statistical processing of chemical experiment results» of the Russian State Pharmacopoeia XIV. All the results meet the acceptance criteria in parameters specificity, linearity, precision and accuracy. The mercurimetric titration of dodecyl(3,5-dimethyl-4-hydroxybenzyl)sulfide is recommended for including in chapter «Assay» of the original monograph project for substance. The HPLC-UV method may be useful for the determination of the object of study in dosage forms. The voltammetric method is promising for bioanalytical researches.

**Keywords:** dodecyl(3,5-dimethyl-4-hydroxybenzyl)sulfide, quantitative determination, standardization, titration, HPLC, voltammetry

### References

1. Belen'kiy I.L., Bzhezovskiy M.N., Vlasova N.N. et al. Khimiya organicheskikh soedineniy sery: obshchie voprosy [Chemistry of organic sulfur compounds: general issues]. Moscow: Khimiya, 1988. (In Russ.)
2. Zheligovskaya N.N., Chernyaev I.I. Khimiya kompleksnykh soedineniy [Chemistry of complex compounds]. M.: Vysshaya Shkola, 1966. (In Russ.)

3. Zakirova A.N., Zakirova N.E. Rol' perekisnogo okisleniya lipidov, antioksidantnoy zashchity i reologicheskikh narusheniy v razvitiy ishemicheskoy bolezni serdtsa [The role of lipid peroxidation, antioxidant protection and rheological disorders in the development of coronary heart disease]. *Rossiyskiy kardiologicheskiy zhurnal [Russian journal of cardiology]* 2006; (2): 24-27. (In Russ.)
4. The fact sheets of World Health Organization: The top 10 causes of death. 2020. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death> Accessed: 05/11/2021.
5. Leites E.A., Anisimova L.S., Katyukhin V.E. Opredelenie organicheskikh sul'fidov metodom inversionnoy vol'tamperometrii. [Determination of organic sulfides by inverse voltammetry]. *Izvestiya Altaiskogo gosudarstvennogo universiteta [Proceedings of the Altai State University]* 1998; 1: 82-84. (In Russ.)
6. Men'shikova E.B., Lankin V.Z., Kandalintseva N.V. Fenol'nye antioksidanty v biologii i meditsine [Phenolic antioxidants in biology and medicine]. Saarbrücken: LAP LAMBERT Academic Publishing; 2012. 488 p. (In Russ.)
7. Plotnikov M.B., Prosenko A.E., Smol'yakova V.I., Ivanov I.S., Chernysheva G.A., Kandalintseva N.V. Sintez i antiokislitel'naya aktivnost' 3,5-dimetil-4-gidroksibenziltiododekana [Synthesis and antioxidant activity of 3,5-dimethyl-4-hydroxybenzylthiododecane]. *Khimiko-farmatsevticheskiy zhurnal [Pharmaceutical chemistry journal]* 2010; 44(3): 65-67. (In Russ.)
8. Chanchaeva E.A., Ayzman R.I., Gerasev A.D. Sovremennoe predstavlenie ob antioksidantnoy sisteme organizma cheloveka [Modern view on the human antioxidant system]. *Ekologiya cheloveka [Human ecology]* 2013; (7): 50-58. (In Russ.)
9. Ferraz B., Guimaraes T., Profeti D., Profeti L. Electrooxidation of sulfanilamide and its voltammetric determination in pharmaceutical formulation, human urine and serum on glassy carbon electrode. *J. Pharm. Anal.* 2018; 8 (1): 55-59. doi: 10.1016/j.jpha.2017.10.004
10. Karami F., Ranjbar S., Ghasemi Y., Negahdaripour M. Analytical methodologies for determination of methotrexate and its metabolites in pharmaceutical, biological and environmental samples. *Journal of Pharmaceutical Analysis* 2019; 9(6): 373-391. doi: 10.1016/j.jpha.2019.06.001
11. Marin M., Lete C., Manolescu B.N., Lupu S. Electrochemical determination of  $\alpha$ -lipoic acid in human serum at platinum electrode. *Journal of Electroanalytical Chemistry* 2014; 729: 128-134. doi:10.1016/j.jelechem.2014.07.024
12. Mohamed M.A., Eldin G., Ismail S.M., Zine N., Elaissari A., Jaffrezic-Renault N., Errachid A. Innovative electrochemical sensor for the precise determination of the new antiviral COVID-19 treatment Favipiravir in the presence of coadministered drugs. *Journal of Electroanalytical Chemistry* 2021; 895: 115422. doi: 10.1016/j.jelechem.2021.115422