ЖУРНАЛ ФИЗИЧЕСКОЙ ХИМИИ, 2023, том 97, № 10, с. 1464–1470

ФИЗИЧЕСКАЯ ХИМИЯ НАНОКЛАСТЕРОВ, СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫХ СТРУКТУР И НАНОМАТЕРИАЛОВ

УДК 543.545,54.04

ОПРЕДЕЛЕНИЕ КОНСТАНТ УСТОЙЧИВОСТИ СУПРАМОЛЕКУЛЯРНЫХ КОМПЛЕКСОВ ЭФИРНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ БЕТУЛИНА С РАНДОМНО МЕТИЛИРОВАННЫМ БЕТА-ЦИКЛОДЕКСТРИНОМ МЕТОДОМ АФФИННОГО КАПИЛЛЯРНОГО ЭЛЕКТРОФОРЕЗА

© 2023 г. В. В. Сурсякова[a,*], В. А. Левданский[a], А. И. Рубайло[a,b]

[a] *Институт химии и химической технологии СО РАН, Федеральный исследовательский центр "Красноярский научный центр СО РАН", Красноярск, Россия*

[b] *Сибирский федеральный университет, Красноярск, Россия*

**e-mail: viktoria_vs@list.ru*

Поступила в редакцию 02.03.2023 г.
После доработки 02.03.2023 г.
Принята к публикации 30.03.2023 г.

С применением аффинного капиллярного электрофореза впервые определены константы устойчивости комплексов включения ряда эфирных производных бетулина с рандомно метилированным β-циклодекстрином в среде 0.0100 М тетрабората натрия с pH 9.18 (ионная сила 0.0200 М) при 25°C. Логарифмы констант устойчивости 1 : 1 комплексов 3,28-дифталата, 3,28-дисульфата и 3,28-дисукцината бетулина с 95% доверительным интервалом составили 4.64 ± 0.05, 4.78 ± 0.02 и 4.94 ± 0.02. Десятичные логарифмы констант устойчивости 1 : 2 комплексов 3,28-дифталата и 3,28-дисульфата бетулина составили 7.91 (6.66–8.19) и 8.02 (7.63–8.23). Установлено, что 3,28-дисукцинат бетулина образует только 1 : 1 комплекс. Полученные константы устойчивости 1 : 1 комплексов в общем случае выше, чем комплексов этих же соединений с β-циклодекстрином (β-ЦД), и ниже, чем таковые для диметил-β-ЦД, γ-ЦД и (2-гидроксипропил)-γ-ЦД комплексов.

Ключевые слова: комплексы включения, тритерпеноиды лупанового ряда, капиллярный электрофорез, константа связывания, константа образования, константа ассоциации

DOI: 10.31857/S0044453723100230, **EDN:** PTZXWM

В последние десятилетия наблюдается рост числа исследований, посвященных разработке и применению систем для доставки лекарств. Одними из наиболее часто используемых "наноконтейнеров" являются циклодекстрины (ЦД) – природные макроциклы на основе α-1,4-связанных D-глюкопираноз [1]. Молекулы с 6, 7 и 8 остатками глюкозы называются α-, β- и γ-ЦД. Чаще всего такие системы используются для повышения растворимости и биодоступности соединений с плохой растворимостью в воде. Не стали исключением и бетулин и его производные – пентациклические тритерпеноиды лупанового ряда – благодаря широкой распространенности в природе (содержание бетулина в бересте достигает 30%), наличию ряда полезных свойств (противовирусная, противораковая и др.) и плохой растворимости в воде [2]. Комплексообразование бетулина и его производных с ЦД было изучено различными методами, такими как УФ спектрофотометрия [3], высокоэффективная жидкостная хроматография [4, 5], аффинный капиллярный электрофорез (АКЭ) [6–16], комбинация метода растворимости с УФ-спектрофотометрией [17, 18] и с капиллярным зонным электрофорезом [6, 19–21].

Комплексы эфирных производных бетулина с ЦД были исследованы преимущественно в среде 0.0100 М тетрабората натрия с pH 9.18 при 25°C (ионная сила 0.0200 М) методом АКЭ [8–16]. Самый распространненый вариант АКЭ заключается в регистрации электрофореграмм исследуемых соединений с применением ряда фоновых электролитов с варьируемым содержанием ЦД [12, 22, 23]. Константы устойчивости рассчитываются из следующих уравнений, учитывающих только образование 1 : 1 или одновременно 1 : 1 и 1 : 2 комплексов:

$$\nu_i\mu_{эфф,i} = \frac{\mu_B + \mu_{11}\beta_{11}[ЦД]_i}{1 + \beta_{11}[ЦД]_i}, \quad (1)$$

$$\nu_i\mu_{эфф,i} = \frac{\mu_B + \mu_{11}\beta_{11}[ЦД]_i + \mu_{12}\beta_{12}[ЦД]_i^2}{1 + \beta_{11}[ЦД]_i + \beta_{12}[ЦД]_i^2}, \quad (2)$$

$$\nu_i = t_i'/t^0,$$

где ν_i – поправка на изменение вязкости фонового электролита, $\mu_{эфф,i}$ – эффективная электрофоретическая подвижность, μ_B, μ_{11} и μ_{12} – ионные подвижности эфирного производного бетулина, 1 : 1 и 1 : 2 комплекса, β_{11} и β_{12} – константы устойчивости 1 : 1 и 1 : 2 комплексов, [ЦД] – концентрация ЦД в фоновом электролите (приравнивается к общей концентрации $C_{ЦД}$ в фоновом электролите, поскольку обычно она много больше концентрации исследуемых соединений, подробности можно найти в [10]), t_i' и t^0 – времена миграции ДМСО пика, полученные при 0 кВ и приложении гидродинамического давления 100 мбар в фоновых электролитах с добавкой ЦД и без нее. Существуют три способа линеаризации уравнения (1) [23], однако, ранее было показано [24], что наиболее точным методом для расчета констант устойчивости является метод нелинейной регрессии непосредственно из уравнения (1). Кроме того, в работах [12, 25] показано, что линеаризационные способы "y-обратной величины" и "двойных обратных величин" не позволяют выявить наличие 1 : 2 комплексов и эти способы не рекомендуется использовать. Обычно десятичные логарифмы констант устойчивости ЦД-комплексов находятся в диапазоне 1–4, особенности применения метода АКЭ для определения более высоких значений констант устойчивости подробно рассмотрены в работе [10]. Среди этих особенностей: необходимость использовать минимально возможную концентрацию аналитов в пробах (например, такую, которая приводит к электрофоретическим пикам с отношением сигнал/шум около 10), использовать в расчете электрофоретических подвижностей не время миграции в максимуме пика, а параметр a_1 функции Хаархоффа-Ван-дер Линде (ХВЛ, Haarhoff–Van der Linde function), а также не рассчитывать электрофоретическую подвижность для пиков с искаженно-треугольной формой (и таким образом не использовать в расчетах эти данные).

Было установлено, что константы устойчивости 1 : 1 комплексов эфирных производных бетулина с ЦД слабо зависят от типа эфирного производного и существенно зависят от типа ЦД, т.е. устойчивость комплекса определяется именно бетулиновым фрагментом в молекуле. Логарифмы констант связывания для этих комплексов с γ-ЦД и (2-гидроксипропил)-γ-ЦД (ГП-γ-ЦД) достигают 7 [9, 10, 14], в то время как для β-ЦД [11], ГП-β-ЦД [12] и диметил-β-ЦД (ДМ-β-ЦД) [15] – 4–5. Кроме того, было найдено, что эфирные производные бетулина образуют с β-ЦД и его производным помимо 1 : 1 комплексов еще и 1 : 2 комплексы (за исключением, 3,28-дисукцината бетулина с ДМ-β-ЦД). В связи с этим было бы интересно определить константы устойчивости комплексов эфирных производных бетулина с рандомно метилированным β-циклодекстрином (РАМЕБ); в литературе нет сведений об исследовании этих комплексов каким-либо методом.

Цель данной работы заключалась в определении констант устойчивости комплексов включения ряда эфирных производных бетулина с РАМЕБ методом АКЭ (рис. 1). Измерения также проводились в среде 0.0100 М тетрабората натрия с pH 9.18 при 25°C, поскольку было показано [14], что при pH 6 и ниже ДФБ и ДСкБ, являющиеся амфифильными соединениями и слабыми кислотами, представлены в растворах преимущественно в виде мицелл. Это ведет к сильному уширению электрофоретических пиков и затрудняет определение констант устойчивости комплексов этих производных бетулина с циклодекстринами методом АКЭ. На примере β-ЦД комплексов ДФБ, ДСкБ и ДСБ было показано [15], что значения констант устойчивости не зависят от того, какой фоновый электролит используется: 10 мМ тетраборат натрия или фосфатный буфер с такой же ионной силой (0.0200 М). Однако первый фоновый электролит удобнее использовать на практике из-за меньшего времени измерения и большего срока хранения.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ЧАСТЬ

Производные бетулина получены как описано в [26–28]. Метил-β-циклодекстрин (средняя молекулярная масса 1310) был приобретен в Acros Organics (Belgium). В работе использовали реактивы марки ч.д.а. или выше. Растворы готовили из деионизованной воды, полученной от системы очистки воды Direct Q3 (Millipore, France), и фильтровали через 0.45 мкм фильтры, если не указано иначе. В качестве фонового электролита использовали 10 мМ тетраборат натрия с pH 9.18 (ионная сила 0.0200 М [10]) с добавками 0–10 мМ РАМЕБ. В качестве маркера электроосмотического потока (ЭОП) применяли 0.001% диметилсульфоксид (ДМСО). Раствор ДСБ с концентрацией 1 г/л готовили путем растворения точной навески натриевой соли ДСБ в 10 мМ тетраборате натрия и не фильтровали. Растворы ДФБ и ДСкБ с концентрациями 0.1 и 0.7 г/л готовили путем перемешивания навесок этих соединений в растворе 10 мМ тетрабората натрия в течение трех суток [20] с последующим фильтрованием через 0.45 мкм фильтры. Для ДФБ и ДСкБ точную концентрацию в полученных после фильтрования растворах устанавливали на базе площадей электрофоретических пиков и градуировочных зависимостей. Последние строили как концентрационные зависимости площадей электрофоретических пиков от образцов, полученных путем разбавления этанольных растворов. Этанольные растворы ДФБ и ДСкБ готовили путем

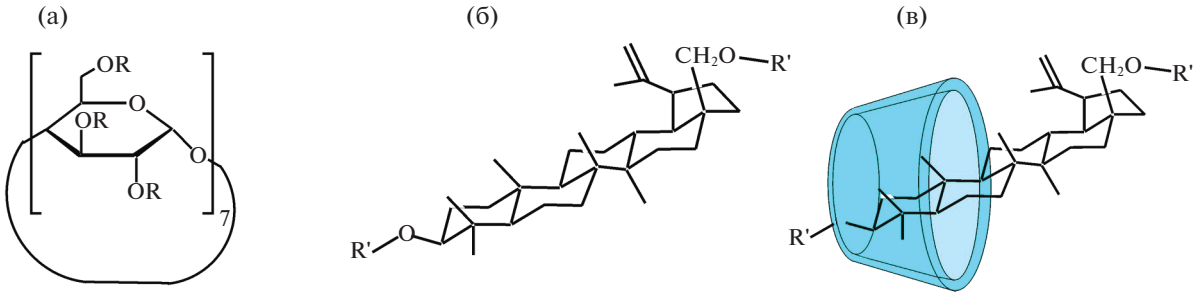

Рис. 1. Структурные формулы РАМЕБ (а), исследованных производных бетулина (б) и возможная схема супрамолекулярного 1 : 1 комплекса (производное бетулина : РАМЕБ) (в). R = H или CH_3. R' = $–COC_6H_4COOH$ для 3,28-дифталата бетулина (ДФБ), $–COCH_2CH_2COOH$ для 3,28-дисукцината бетулина (ДСкБ) и $–SO_3H$ или $–SO_3Na$ для 3,28-дисульфата бетулина (ДСБ).

растворения точных навесок в этиловом спирте и не фильтровали. Образцы для ввода в капилляр готовили путем разбавления концентрированных растворов соответствующим фоновым электролитом. При определении констант устойчивости концентрация аналитов в пробах была подобрана таким образом, чтобы отношение сигнал/шум для электрофоретических пиков, зарегистрированных с применением фонового электролита без добавки ЦД, было около 10, т.е. 0.002, 0.02 и 0.07 мМ для ДФБ, ДСБ и ДСкБ.

Измерения выполняли на системе капиллярного электрофореза с диодно-матричным детектором Agilent 7100 (Agilent Technologies, Waldbronn, Germany). Применяли немодифицированный кварцевый капилляр с внутренним диаметром 50 мкм, общей и эффективной длиной 80.5 и 72 см. Температуру капилляра поддерживали равной 25 ± 0.04°C. Детектирование осуществляли в УФ-области при 200 нм. Использовали напряжение +30 кВ. Образцы в капилляр вводили гидродинамически при давлении 50 мбар в течение 5 с. Все эксперименты проводили в 3–5 параллелях. В начале каждого дня капилляр промывали 0.1 M NaOH в течение 10 мин, дважды водой по 5 мин, затем 10 мин фоновым электролитом. Между съемками капилляр промывали фоновым электролитом в течение 3 мин.

Эффективную электрофоретическую подвижность из экспериментальных данных рассчитывали следующим образом:

$$\mu_{эфф,i} = \frac{ll_{эфф}}{U}\left(\frac{1}{a_{1,i} - t_{кор}} - \frac{1}{t_{ЭОП,i} - t_{кор}}\right),$$

$$t_{кор} = (t_{окон} + t_{нач})/2,$$

где l и $l_{эфф}$ – общая и эффективная длина капилляра, U – напряжение, $a_{1,i}$ – центр пика ХВЛ функции для i пика [29], $t_{кор}$ – поправка времени для учета того, что напряжение прикладывается не моментально и не с нулевого момента времени, $t_{ЭОП}$ – время миграции маркера ЭОП (нейтрального соединения – ДМСО), $t_{нач}$ – время, с которого начинает прикладываться напряжение (0.01 мин), $t_{окон}$ – время, при котором напряжение достигает заданного значения (0.18 мин).

Константы устойчивости комплексов, ионные подвижности и 95% доверительные интервалы находили методом нелинейной регрессии, используя программы MS Excel и OriginPro 8.1 (OriginLab Corporation, Northampton, USA). Параметр a_1 ХВЛ функции для электрофоретических пиков находили с применением программы CEval (Prague, Czech Republic) [30].

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Были зарегистрированы электрофореграммы ДФБ, ДСкБ и ДСБ с применением фоновых электролитов с добавлением 0–10 мМ РАМЕБ. На рис. 2 приведены примеры полученных электрофореграмм. Поскольку при pH 9.18 кислотные группы полностью диссоциированы (рис. 1б), исследованные производные бетулина представлены в виде двухзарядных анионов и на электрофореграммах при положительной полярности регистрируются после пика нейтрального соединения (ДМСО). При низком содержании РАМЕБ в фоновом электролите электрофоретические пики исследуемых производных бетулина имели треугольную форму, и электрофоретическая подвижность рассчитывалась не через время миграции в максимуме пика, а используя a_1 параметр функции Хаархоффа–ван дер Линде [10]. Рисунок 2 на примере пика ДСБ при 0.01 мМ содержании РАМЕБ в фоновом электролите иллюстрирует, что отличие этих временных параметров может быть довольно значительно (вертикальная пунктирная линия показывает время, равное параметру a_1). Пик ДФБ выглядит более симметричным, чем пики ДСБ и ДСкБ, поскольку концентрация ДФБ в пробе ниже из-за более высокой чувствительности детектирования, а треугольность

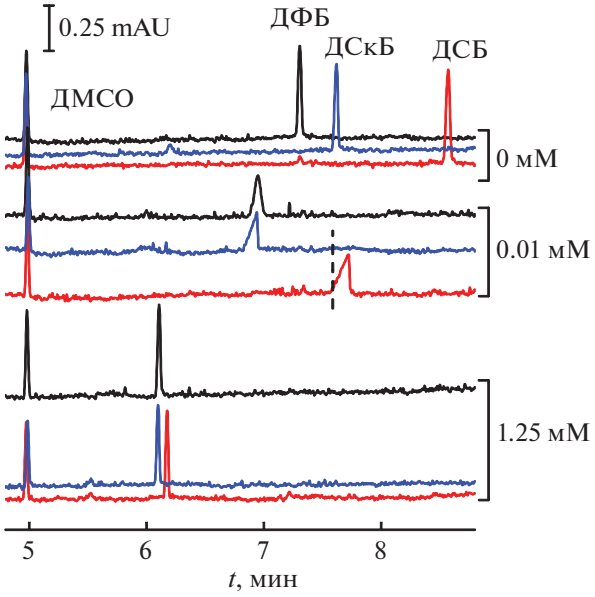

Рис. 2. Примеры электрофореграмм, зарегистрированных с применением фоновых электролитов, содержащих 0, 0.01 и 1.25 мМ РАМЕБ. mAU – миллиединицы поглощения. Вертикальная пунктирная линия соответствует времени, равному параметру a_1 ХВЛ-функции.

пиков в свою очередь зависит от концентрации аналита [10].

На основе полученных электрофореграмм были рассчитаны электрофоретические подвижности и построены концентрационные зависимости этих подвижностей, скорректированных на изменение вязкости (рис. 3). В рамках 1 : 1 взаимодействия хорошо описываются только данные для ДСкБ (рис. 3а). Такая ситуация может быть связана с тем, что расположение молекулы ДСкБ внутри полости метилированных производных β-ЦД неблагоприятно для образования 1 : 2 комплексов. Для ДФБ и ДСБ наблюдается явное (больше экспериментальной ошибки в измерении электрофоретических подвижностей) отклонение экспериментальных точек от теоретических зависимостей, учитывающих образование только 1 : 1 комплексов. Отклонение достигает 1.5 и 5% для ДФБ и ДСБ, притом, что погрешность измерения электрофоретических подвижностей не превышает 0.4–0.7%. Поэтому для ДФБ и ДСБ экспериментальные данные были обработаны с учетом образования 1 : 1 и 1 : 2 комплексов. Рассчитанные константы устойчивости с 95% доверительным интервалом приведены в таблице 1. На рис. 4 представлены диаграммы распределения форм исследованных производных бетулина в зависимости от отрицательного логарифма концентрации ЦД. Видно, что для ДФБ и для ДСБ доля и 1 : 1 и 1 : 2 комплексов довольно значительна при концентрациях РАМЕБ выше 0.1 мМ.

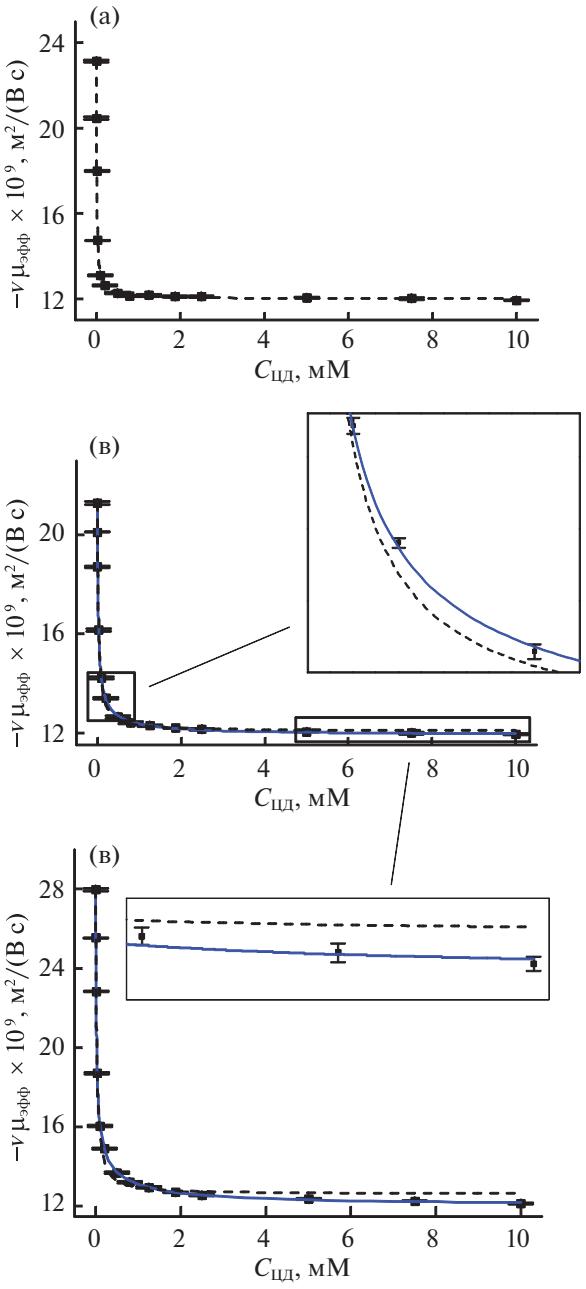

Рис. 3. Зависимости эффективной электрофоретической подвижности ДСкБ (а), ДФБ (б) и ДСБ (в), скорректированной на изменение вязкости, от концентрации РАМЕБ в фоновом электролите. Пунктирной и сплошной линиями обозначены теоретические кривые, учитывающие образование только 1 : 1 комплексов, уравнение (1), и образование одновременно и 1 : 1 и 1 : 2 комплексов, уравнение (2).

Используемый РАМЕБ также является практически диметилированным производным: степень замещения водорода в гидроксильных группах β-ЦД, рассчитанная исходя из молекулярной массы РАМЕБ, заявленной производителем (1310), и молекулярной массы β-ЦД (1135), со-

Таблица 1. Десятичные логарифмы констант устойчивости и ионные подвижности для ЦД комплексов эфирных производных бетулина в среде 0.0100 М тетрабората натрия с pH 9.18 при 25°C (ионная сила 0.0200 М). В скобках или после "±" указаны границы 95% доверительного интервала

Соединение/ЦД	$\lg\beta_{11}$	$\lg\beta_{12}$	Ионные подвижности (10^{-9} м^2/(В с))			Ссылка
			$-\mu_B$	$-\mu_{11}$	$-\mu_{12}$	
ДФБ/РАМЕБ	4.64 ± 0.05	7.91 (6.66–8.19)	21.28 ± 0.06	13.0 ± 0.6	11.90 ± 0.08	Это исследование
ДСБ/РАМЕБ	4.78 ± 0.02	8.02 (7.63–8.23)	27.97 ± 0.08	14.7 ± 0.6	12.0 ± 0.2	
ДСкБ/РАМЕБ	4.94 ± 0.02	–	23.15 ± 0.06	11.99 ± 0.02	–	
ДФБ/ДМ-β-ЦД	4.98 (4.95–5.01)	7.52 (7.26–7.68)	21.3 ± 0.1	13.7 ± 0.1	11.2 ± 0.3	[15]
ДСБ/ДМ-β-ЦД	4.97 (4.89–5.03)	8.24 (6.82–8.52)	28.0 ± 0.2	14.3 ± 0.9	11.5 ± 0.3	[15]
ДСкБ/ДМ-β-ЦД	5.25 ± 0.02	–	23.1 ± 0.1	11.55 ± 0.04	–	[15]
ДФБ/β-ЦД	4.25 (4.16–4.32)	7.27 (6.73–7.50)	21.2 ± 0.1	14.8 ± 0.7	12.6 ± 0.1	[11]
ДСБ/β-ЦД	4.04 (4.00–4.08)	5.91 (4.60–6.20)	27.8 ± 0.1	16.7 ± 0.2	13.7 ± 1.9	[11]
ДСкБ/β-ЦД	4.38 (4.26–4.48)	7.58 (6.90–7.84)	23.1 ± 0.1	15.8 ± 1.0	12.8 ± 0.1	[11]
ДФБ/ГП-β-ЦД	4.85 (4.73–4.95)	8.56 (7.75–8.82)	21.3 ± 0.1	14.4 ± 1.1	11.3 ± 0.1	[12]
ДСБ/ГП-β-ЦД	4.61 (4.57–4.64)	7.11 (6.57–7.34)	28.1 ± 0.1	14.9 ± 0.4	11.6 ± 0.6	[12]
ДСкБ/ГП-β-ЦД	4.92 (4.86–4.97)	8.54 (8.23–8.72)	23.2 ± 0.1	14.5 ± 0.6	11.39 ± 0.09	[12]

ставляет около 1.8 на один остаток глюкозы или 12.5 на 1 молекулу этого ЦД. Как видно из таблицы 1, значения констант устойчивости этих 1 : 1 комплексов ниже почти в 2 раза ($\lg\beta_{11}$ меньше на 0.2–0.3 логарифмические единицы), чем константы 1 : 1 комплексов ДМ-β-ЦД (гептакис-(2,6-ди-О-метил)-β-ЦД со степенью замещения 14.5 метильных групп на одну молекулу ЦД или

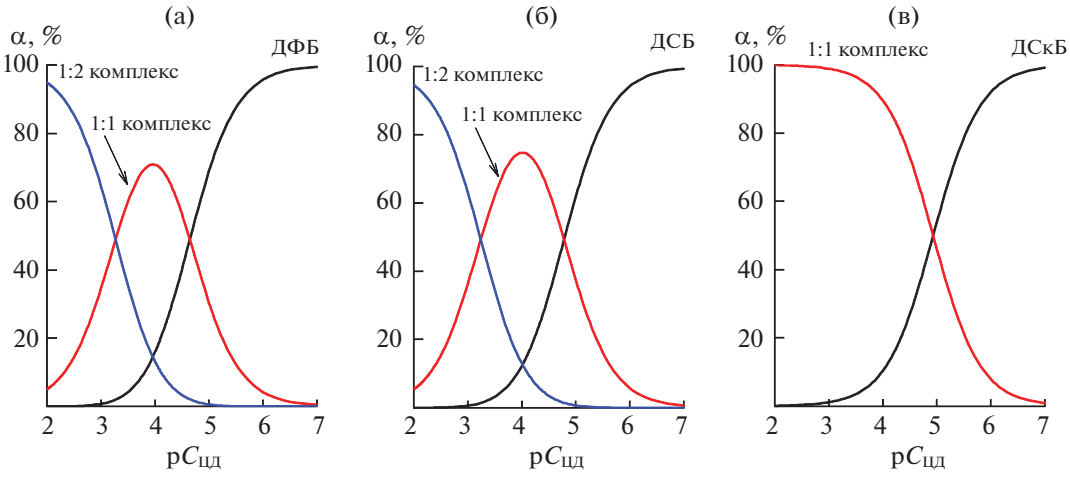

Рис. 4. Диаграмма распределения форм ДФБ (а), ДСБ (б) и ДСкБ (в) в зависимости от концентрации РАМЕБ в среде 0.0100 М тетрабората натрия с pH 9.18 (ионная сила 0.0200 М) при 25°C.

2.1 на один остаток глюкозы). Константы связывания для 1 : 2 комплексов определяются с большой погрешностью и не отличаются в пределах ошибки для комплексов метилированных производных ЦД.

Полученные константы устойчивости 1 : 1 комплексов выше в 2–5 раз, чем таковые β-ЦД комплексов этих же соединений (таблица 1). При сравнении с данными для ГП-β-ЦД наблюдается более сложная картина: для ДФБ полученная в данной работе β_{11} ниже в 1.6 раза, чем константа для ГП-β-ЦД, в то время как для ДСБ значение β_{11} в 1.5 раза выше, а для ДСкБ значения β_{11} в пределах ошибки одинаковые. Интересно, что именно для РАМЕБ производного характерны различающиеся в пределах ошибки значения констант связывания для всех трех изученных производных бетулина. Причем для ДСкБ наблюдается наивысшее значение, потом идет ДСБ, а затем ДФБ. Для β- и ГП-β-ЦД-комплексов ДСБ характерно наименьшее значение β_{11}, а значения для ДФБ и ДСкБ этих ЦД комплексов в пределах ошибки одинаковые. Что касается β_{12}, то для ДФБ их значения для разных ЦД-комплексов в пределах ошибки одинаковые, а для ДСБ для РАМЕБ комплексов выше, чем β_{12} для β-ЦД и ГП-β-ЦД комплексов почти на два и один порядок, соответственно.

Таким образом, впервые определены константы устойчивости 1 : 1 и 1 : 2 комплексов ряда эфирных производных бетулина с РАМЕБ методом АКЭ. В общем случае константы устойчивости 1 : 1 комплексов этих производных бетулина выше, чем константы β-ЦД комплексов и ниже, чем константы устойчивости ДМ-β-ЦД, γ-ЦД и ГП-γ-ЦД комплексов. Полученные результаты представляют интерес для оптимизации процессов микрокапсулирования производных бетулина за счет получения комплексов включения (комплексов “хозяин–гость”) с рандомно метилированным β-ЦД для повышения биодоступности этих фармакологически активных соединений.

Работа выполнена в рамках государственного задания Института химии и химической технологии СО РАН (проект FWES-2021-0012, номер регистрации 121031500209-6 в ЕГИСУ НИОКТР) с использованием оборудования Красноярского регионального центра коллективного пользования ФИЦ КНЦ СО РАН.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. *Crini G.* // Chem. Rev. 2014. V. 114. P. 10940. https://doi.org/10.1021/cr500081p
2. *Толстиков Г.А., Флехтер О.Б., Шульц Э.Э. и др.* // Химия в интересах устойчивого развития. 2005. Т. 13. С. 1. *Tolstikov G.A., Flekhter O.B., Shultz E.E. et al.* // Chem. Sustainable Develop. 2005. V. 13. P. 1.
3. *Sbârcea L., Ledeţi A., Udrescu L. et al.* // J. Therm. Anal. Calorimetry. 2019. V. 138. P. 2787. https://doi.org/10.1007/s10973-019-08359-6
4. *Claude B., Morin Ph., Lafosse M., Andre P.* // J. Chromatogr. A. 2004. V. 1049. P. 37. https://doi.org/10.1016/j.chroma.2004.06.133
5. *Fontanay S., Kedzierewicz F., Duval R.E., Clarot I.* // J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. 2012. V. 73. P. 341. https://doi.org/10.1007/s10847-011-0063-y
6. *Попова О.В., Сурсякова В.В., Бурмакина Г.В. и др.* // Докл. АН. 2015. Т. 461. № 1. С. 41. *Popova O.V., Sursyakova V.V., Burmakina G.V. et al.* // Dokl. Chem. 2015. V. 461. № 1. P. 67. https://doi.org/10.1134/S0012500815030039 https://doi.org/10.7868/S0869565215070154
7. *Ren T., Xu Z.* // Electrophoresis. 2018. V. 39. P. 1006. https://doi.org/10.1002/elps.201700408
8. *Sursyakova V.V., Levdansky V.A., Rubaylo A.I.* // J. Mol. Liq. 2019. V. 283. P. 325. https://doi.org/10.1016/j.molliq.2019.03.092
9. *Sursyakova V.V., Levdansky V.A., Rubaylo A.I.* // Electrophoresis. 2020. V. 41. P. 112. https://doi.org/10.1002/elps.201900347
10. *Sursyakova V.V., Levdansky V.A., Rubaylo A.I.* // Anal. Bioanal. Chem. 2020. V. 412. P. 5615. https://doi.org/10.1007/s00216-020-02777-4
11. *Sursyakova V.V., Levdansky V.A., Rubaylo A.I.* // J. Sib. Fed. Univ. Chem. 2020. V. 13. № 4. P. 534. https://doi.org/10.17516/1998-2836-0203
12. *Sursyakova V.V., Levdansky V.A., Rubaylo A.I.* // Electrophoresis. 2021. V. 42. P. 700. https://doi.org/10.1002/elps.202000189
13. *Sursyakova V.V., Rubaylo A.I.* // J. Sep. Sci. 2021. V. 44. № 22. P. 4200. https://doi.org/10.1002/jssc.202100507
14. *Sursyakova V.V., Levdansky V.A., Rubaylo A.I.* // Electrophoresis. 2022. V. 43. P. 535. https://doi.org/10.1002/elps.202100173
15. *Sursyakova V.V., Levdansky V.A., Rubaylo A.I.* // J. Sep. Sci. 2022. V. 45. № 19. P. 3745. https://doi.org/10.1002/jssc.202200453
16. *Sursyakova V.V., Maksimov N.G., Levdansky V.A., Rubaylo A.I.* // J. Incl. Phenom. Macrocycl. Chem. 2023. V. 103. № 3–4. P. 109. https://doi.org/10.1007/s10847-023-01182-5
17. *Buko V., Zavodnik I., Palecz B. et al.* // J. Mol. Liq. 2020. V. 309. art. № 113118. https://doi.org/10.1016/j.molliq.2020.113118
18. *Dehelean C.A., Soica C., Peev C. et al.* // Farmacia. 2011. V. 59. № 1. P. 51.
19. *Popova O.V., Sursyakova V.V., Burmakina G.V. et al.* // J. Sib. Fed. Univ. Chem. 2016. V. 9. № 2. P. 171. https://doi.org/10.17516/1998-2836-2016-9-2-171-176
20. *Sursyakova V.V., Maksimov N.G., Levdansky V.A., Rubaylo A.I.* // J. Pharm. Biomed. Anal. 2018. V. 160. P. 12. https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.07.038

21. *Sursyakova V.V., Levdansky V.A., Rubaylo A.I.* // Electrophoresis. 2019. V. 40. P. 1656. https://doi.org/10.1002/elps.201800516
22. *Olabi M., Stein M., Wätzig H.* // Methods. 2018. V. 146. P. 76. https://doi.org/10.1016/j.ymeth.2018.05.006
23. *Dubský P., Dvořák M., Ansorge M.* // Anal. Bioanal. Chem. 2016. V. 408. P. 8623. https://doi.org/10.1007/s00216-016-9799-y
24. *Bowser M.T., Chen D.D.Y.* // J. Phys. Chem. A. 1999. V. 103. P. 197. https://doi.org/10.1021/jp982917e
25. *Bowser M.T., Chen D.D.Y.* // Anal. Chem. 1998. V. 70. P. 3261. https://doi.org/10.1021/ac9713114
26. *Levdanskii V.A., Levdanskii A.V., Kuznetsov B.N.* // Chem. Nat. Compounds. 2017. V. 53 P. 310. https://doi.org/10.1007/s10600-017-1976-5
27. *Левданский В.А., Левданский А.В., Кузнецов Б.Н.* Способ получения дифталата бетулинола: патент 2614149 РФ // Опубл. 23.03.2017.
28. *Левданский В.А., Левданский А.В., Кузнецов Б.Н.* Способ получения дисукцината бетулинола: патент 2638160 РФ // Опубл. 12.12.2017.
29. *Le Saux T., Varenne A., Gareil P.* // Electrophoresis. 2005. V. 26. P. 3094. https://doi.org/10.1002/elps.200500029
30. *Dubský P., Ördögová M., Malý M., Riesová M.* // J. Chromatogr. A. 2016. V. 1445. P. 158. https://doi.org/10.1016/j.chroma.2016.04.004