

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.138.114>ОСОБЕННОСТИ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ КАПТОПРИЛА В ОРГАНИЗМЕ ТЕПЛОКРОВНЫХ ЖИВОТНЫХ
(КРЫСЫ)

Научная статья

Бесходарная М.И.¹, Шорманов В.К.², Сипливая Л.Е.³, Квачахия Л.Л.⁴, Тарасова О.В.⁵, Кукурека А.В.^{6,*}, Яцюк В.Я.⁷¹ ORCID : 0000-0001-8309-8725;² ORCID : 0000-0001-8872-0691;³ ORCID : 0000-0003-0195-8950;⁴ ORCID : 0000-0001-5899-0420;⁵ ORCID : 0000-0001-5997-2961;⁶ ORCID : 0000-0002-5244-0636;⁷ ORCID : 0009-0009-4860-4069;^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7} Курский государственный медицинский университет, Курск, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (kukurekaav[at]kursksmu.net)

Аннотация

Изучены особенности распределения каптоприла ((2S)-1-[(2S)-3-меркапто-2-метилпропаноил]-пирролидин-2-карбоновой кислоты) у здоровых теплокровных (крысы) и у теплокровных с нарушением выделительной функции почек. Каптоприл, извлечённый из биоматриц путём инфузии со смесью ацетон-метанол (4:6), очищали в колонке (150×10 мм) сорбента «Силасорб С-8» (элюент изопропанол-вода (9:1)) и идентифицировали на пластинах «Сорбфил» ПТСХ-АФ-В-УФ (элюент – этанол), по поглощению УФ-света в среде этанола и методом ВЭЖХ, используя колонку Luna® 5 мкм C-18 100A 250,0×4,0 мм и элюент метанол-ацетонитрил-фосфатный буфер с pH=3 (40:5:55). С помощью разработанных методик установлено, после отравления крыс каптоприлом (LD₅₀×3), преимущественное присутствие аналита у здоровых животных отмечалось в скелетной мускулатуре (125,7±10,9), миокарде (87,0±4,4), желудке и его содержимом (84,8±4,8) и крови (74,8±4,3), у животных с поражением выделительной функции почек – в лёгких (384,4±61,2), тонком кишечнике и его содержимом (334,1±61,7), скелетной мускулатуре (329,9±38,6) и почках (264,9±21,0). Нарушение выделительной функции почек приводит к значительному увеличению присутствия токсиканта во всех исследованных органах.

Ключевые слова: каптоприл, биологический материал, извлечение, определение, распределение у теплокровных.

SPECIFICS OF CAPTOPRIL DISTRIBUTION IN THE ORGANISM OF WARM-BLOODED ANIMALS (RATS)

Research article

Beskhodarnaya M.I.¹, Shormanov V.K.², Siplivaya L.Y.³, Kvachakhiya L.L.⁴, Tarasova O.V.⁵, Kukureka A.V.^{6,*}, Yatsyuk V.Y.⁷¹ ORCID : 0000-0001-8309-8725;² ORCID : 0000-0001-8872-0691;³ ORCID : 0000-0003-0195-8950;⁴ ORCID : 0000-0001-5899-0420;⁵ ORCID : 0000-0001-5997-2961;⁶ ORCID : 0000-0002-5244-0636;⁷ ORCID : 0009-0009-4860-4069;^{1, 2, 3, 4, 5, 6, 7} Kursk State Medical University, Kursk, Russian Federation

* Corresponding author (kukurekaav[at]kursksmu.net)

Abstract

Distribution specifics of captopril ((2S)-1-[(2S)-3-mercapto-2-methylpropanoyl]-pyrrolidin-2-carboxylic acid) in healthy warm-blooded animals (rats) and in warm-blooded animals with impaired renal excretory function were studied. Captopril extracted from biomatrices by infusion with acetone-methanol (4:6) mixture was purified on a column (150×10 mm) of Silasorb C-8 sorbent (eluent isopropanol-water (9: 1)) and identified on "Sorbphil" PTSX-AF-V-UV plates (eluent - ethanol), by UV light absorption in ethanol medium and by HPLC using Luna® 5 μm C-18 100A 250.0×4.0 mm column and eluent methanol-acetonitrile-phosphate buffer with pH=3 (40:5:55). Using the developed techniques it was established, after poisoning rats with captopril (LD₅₀×3), that the predominant presence of the analyte in healthy animals was noted in skeletal muscle (125.7±10.9), myocardium (87.0±4.4), stomach and its contents (84.8±4.8) and blood (74.8±4.3), in animals with kidney excretory function damage – in lungs (384.4±61.2), small intestine and its contents (334.1±61.7), skeletal muscle (329.9±38.6) and kidneys (264.9±21.0). Disturbance of excretory function of kidneys leads to a significant increase in the presence of toxicant in all organs studied.

Keywords: captopril, biological material, extraction, determination, distribution in warm-blooded animals.

Введение

Каптоприл ((2S)-1-[(2S)-3-Меркапто-2-метилпропаноил]-пирролидин-2-карбоновая кислота) – биологически активная субстанция, обладающая гипотензивной активностью и относящаяся к ингибиторам ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [1], [2], [3].

Рассматриваемое соединение – это белый или почти белый кристаллический порошок, который легко растворим в метилхлориде и метаноле, растворим в воде (160 мг/мл) и этаноле, плохо растворим в хлороформе и этилацетате, нерастворим в эфире [4], [5], [6].

Исследуемое вещество обладает токсичностью для теплокровных организмов [7], [8], [9].

LD₅₀ составляет у крыс 4245 мг/кг при пероральном введении, 554 мг/кг – при внутривенном. В литературе описаны случаи отравления людей, в том числе с летальным исходом [8], [9], [10].

Лекарственные средства группы иАПФ, к которым относится и каптоприл, широко применяются в медицине, в том числе для лечения заболеваний мочеполовой системы [4], [11].

Так как исследуемые соединения в большей степени выводятся из организма почками, то использование их у больных с нарушением выделительной функции может привести к увеличению токсичности. Кроме того, может измениться картина распределения в организме.

Широкое применение каптоприла, наличие случаев летального отравления делает актуальным изучение его в химико-токсикологическом отношении.

Вместе с тем многие вопросы химико-токсикологического анализа каптоприла остаются недостаточно разработанными [12], [13].

Целью данной научной работы явилось изучение особенностей распределения каптоприла в организме теплокровных животных (крысы) с нормально функционирующей выделительной функцией почек и в условиях нарушения ее работы при летальных дозах лекарственного препарата, введенного перорально.

Материалы и методы исследования

Объект анализа, используемый в настоящем исследовании – каптоприл ((2S)-1-[(2S)-3-Меркапто-2-метилпропаноил]пирролидин-2-карбоновая кислота) с содержанием основного вещества не менее 99.5%.

Особенности распределения каптоприла в организме теплокровных изучали параллельно на здоровых крысах породы Wistar и на крысах с поражением почек.

Для исследований отбирали 60 крыс-самцов 3-месячного возраста с массой тела 210-260 граммов. У части животных (30 особей) моделировали токсическое поражение почек. Для этого им вводили через зонд в желудок раствор ртуты дихлорида из расчета 2 мг/кг. На третьи сутки делали вывод о нарушении выделительной функции почек по концентрации мочевины и креатинина. Концентрация мочевины составляла 130,4±11,2 мкг/г в организме здоровых крыс и 251,4±25,2 мкг/г в организме крыс с нарушением выделительной функции почек, концентрация креатинина – 13,1±1,7 мкг/г и 26,7±2,4 мкг/г соответственно.

25 крысам-самцам (здоровым или имеющим поражение почек), объединенным в 5 групп по 5 особей, вводили через зонд в желудок каптоприл в виде водной суспензии из расчета 12245 мг/кг (≈ 3 LD₅₀). Через 1 час после введения животных подвергали эвтаназии. После гибели животных одинаковые органы и биожидкости, изъятые от особей внутри каждой группы, объединяли и изучали на наличие данного лекарственного средства. Параллельно исследовали органы и биожидкости животных контрольной группы, включающей 5 особей, которым в желудок вводили дистиллированную воду, не содержащую исследуемого вещества [14], [15].

В процессе исследования определенное количество биожидкости или ткани органа трупа, диспергированной до мелких (2-5 мм) частиц, обрабатывали $\frac{3}{4}$ часа двукратным по массе количеством смеси ацетон-метанол в соотношении 4:6 соответственно, проводя перемешивание через каждые 1/6-1/4 часа. Извлечение декантировали, биоматрицу повторно обрабатывали согласно методике новой порцией изолирующего агента. Второе извлечение объединяли с первым и испаряли смесь в токе воздуха комнатной температуры (18-22°C) досуха. Остаток обрабатывали, перемешивая, 3 раза по 1/20 часа фракциями по 5 мл смеси ацетон-метанол (4:6). Получаемые при этом растворы соединяли, растворители испаряли досуха в токе воздуха.

Остаток растворяли в 3-4 мл смеси изопропанол-вода (9:1) и в растворённом виде вносили в колонку 150×10 мм сорбента «Силасорб С-8» 15 мкм. Элюировали подвижной фазой изопропанол-вода (9:1). Фракции собирали по 2 мл, объединяли фракции, содержащие аналит, и испаряли досуха. Сухой остаток растворяли в 10 мл этанола, получая, таким образом, раствор для исследования.

В отдельные ёмкости (чашки фарфоровые на 25 мл № 1 и № 2) вносили 0,2-4,0 мл и 4,0 мл соответственно раствора для исследования. Растворитель испаряли.

Остаток в чашке № 1 подвергали обработке небольшим (0,2-0,3 мл) количеством этанола, а полученный раствор полосой наносили на пластину «Сорбфил» ПТСХ-АФ-В-УФ в область линии старта. Используя этанол как подвижную фазу, проводили параллельное хроматографирование аналита и вещества-свидетеля.

После элюирования аналита из неподвижной фазы проявленной хроматограммы этанолом поглощающую способность элюата исследовали в области «кварцевого» ультрафиолета.

Остаток в чашке № 2 растворяли в 4 мл подвижной фазы. 16 мкл полученного раствора вводили в хроматограф. Хроматографировали на приборе Agilent 1100 с УФ-детектором в колонке с обращённой фазой, элюируя полярной подвижной фазой.

Аналит идентифицировали по времени удерживания. Количество аналита определяли, исходя из площади хроматографического пика, используя уравнение градуировочного графика.

Основные результаты и обсуждение

При идентификации методом ТСХ анализируемое вещество проявлялось на хроматограммах в УФ-свете в виде темного пятна на более светлом общем фоне пластины. Величина R_f его составляла $0,70 \pm 0,04$, что соответствовало величине R_f стандарта каптоприла.

В процессе идентификации методом УФ-спектрофотометрии сравнение спектральных кривых каптоприла, извлеченного из органов животных и очищенного по вышеописанной схеме, со спектром чистого вещества в этаноле обнаруживалось совпадение формы спектральной кривой и положения точек экстремумов. Максимум определялся при длине волны 218 нм.

Результаты хроматографирования каптоприла в полупрепаративной колонке (150×10 мм) сорбента «Силасорб С-8» 15 мкм показали, что аналит в стандартных условиях проведения процесса содержится в 4 фракции (7-8 мл) элюата.

В контрольных опытах при исследовании извлечений из тканей органов крыс, не получавших каптоприл, установлено отсутствие в них данного вещества.

Измеренное при 218 нм (длина волны для определения аналита методами спектрофотометрии и ВЭЖХ) фоновое поглощение части элюата, соответствующего фракциям, в которых возможно присутствие рассматриваемого вещества, не превышало 0,026 (соответствует присутствию в 1 мл фотометрируемых растворов эндогенных соединений из 1 г одинаковых органов животных) (измерение в области аналитической длины волны).

При использовании ВЭЖХ применялась колонка Luna® 5 мкм C-18 100А 250,0×4,0 мм. Элюирование осуществляли смесью метанол-ацетонитрил-фосфатный буферный раствор с $pH=3$ (40:5:55 по объему) со скоростью 1 мл/мин при температуре термостага колонки 20°C. Аналитической являлась длина волны 218 нм.

При идентификации методом ВЭЖХ время удерживания анализируемого соединения совпадало с таковым вещества-стандарта и составляло 5,979 мин. На хроматограммах анализируемого вещества не обнаруживалось (по сравнению с хроматограммами вещества-стандарта) присутствие дополнительных пиков и заметного смещения базовой линии.

Рассчитанное уравнение градуировочного графика для определения каптоприла методом ВЭЖХ имеет вид: $S=1,351708 \cdot C+1,082694$ (S – площадь пика, C – хроматографируемое количество аналита, нг).

Относительная ошибка среднего результата при определении каптоприла методом ВЭЖХ находится в пределах $\pm 1,1\%$ ($n=6$; $P=0,95$).

Результаты определения каптоприла в органах отравленных животных со здоровыми почками и имеющих токсическое поражение почек представлены в табл. 1 и 2.

Таблица 1 - Содержание каптоприла в биологических объектах, взятых от трупов здоровых крыс

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.138.114.1>

Биологический объект	Найдено, мг/100 г			
		S	S	
Кровь	74,8	3,5	1,6	4,3
Миокард	87,0	3,5	1,6	4,4
Скелетная мускулатура	125,7	8,8	3,9	10,9
Почки	62,8	5,3	2,4	6,5
Легкие	26,8	4,3	1,9	5,4
Желудок и его содержимое	84,8	3,9	1,7	4,8
Печень	34,1	2,3	1,0	2,8
Селезенка	53,9	2,8	1,2	3,4
Тонкий кишечник и его содержимое	7,0	1,3	0,6	1,6

Таблица 2 - Содержание каптоприла в биологических объектах, взятых от трупов крыс с токсическим поражением почек

DOI: <https://doi.org/10.23670/IRJ.2023.138.114.2>

Биологический объект	Найдено, мг/100 г			
		S	S	
Кровь	247,3	14,7	6,6	18,2
Миокард	212,6	8,8	3,9	10,9

Скелетная мускулатура	329,9	31,1	13,9	38,6
Почки	264,9	16,9	7,6	21,0
Легкие	384,4	49,2	22,0	61,2
Желудок и его содержимое	175,9	14,3	6,4	17,7
Печень	243,7	26,6	11,9	33,1
Селезенка	158,8	10,4	4,6	12,9
Тонкий кишечник и его содержимое	334,1	49,6	22,2	61,7

Содержание указанных таблиц позволяет заключить, что попавший через желудок в организм здоровых крыс каптоприл после наступления летального исхода от воздействия его тройной LD₅₀ в значительной степени содержался (мг/100 г) в скелетной мускулатуре (125,7±10,9), миокарде (87,0±4,4), желудке и его содержимом (84,8±4,8) и крови (74,8±4,3) трупов животных. Меньшее присутствие каптоприла отмечалось в тонком кишечнике и его содержимом (53,9±3,4) и печени (34,1±2,8).

У погибших от отравления каптоприлом животных с поражением выделительной функции почек токсикант в значительной степени содержался в лёгких (384,4±61,2), тонком кишечнике и его содержимом (334,1±61,7), скелетной мускулатуре (329,9±38,6) и почках (264,9±21,0). Меньшее присутствие каптоприла отмечалось в крови (247,3±18,2) и печени (243,7±33,1).

Сравнивая характер локализации каптоприла в трупах здоровых животных и животных с токсическим поражением почек, можно заключить, что нарушение выделительной функции почек приводит к значительному увеличению присутствия токсиканта во всех исследованных органах.

Заключение

Разработана схема исследования биоматериала на присутствие в нём каптоприла методами экстракции, спектрофотометрии и хроматографии (ТСХ, колоночная хроматография обычного давления, ВЭЖХ). Проведено изучение характера распределения каптоприла, введённого внутривенно в количестве LD₅₀×3, по органам и тканям здоровых теплокровных (крысы) и теплокровных с токсическим поражением функции почек. Выявлено, что преимущественными объектами содержания каптоприла в организмах здоровых животных (мг/100 г) явились скелетная мускулатура (125,7), миокард (87,9), желудок и его содержимое (84,8), кровь (74,8) и почки (62,7), а в организмах, имеющих почечную патологию, – лёгкие (384,4), тонкий кишечник и его содержимое (334,1), скелетная мускулатура (329,9) и почки (264,9).

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

- Ahmed S. Stability Indicating HPLC Method for Captopril Through Pre Column Derivatization with Pd(II) / S. Ahmed, M. Rizk, F. Belal [et al.] // *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*. — 2006. — Vol. 37. — N 5. — P. 521-532. — DOI: 10.1080/10826070500478999
- El-Gindy A. Stability-indicating HPLC Method for Simultaneous Determination of Captopril, Indapamide, and Their Related Compounds / A. El-Gindy, M.W. Nassar, K. A.-S. Attia [et al.] // *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*. — 2014. — Vol. 37. — N. 5. — P. 696-712. — DOI: 10.1080/10826076.2012.758138
- Sultana N. RP-HPLC Method for the Simultaneous Determination of Captopril and H₂-Receptor Antagonist: Application to Interaction Studies / N. Sultana, M.S. Arayne // *Medicinal Chemistry Volume*. — 2013. — Vol. 3. — N. 1. — P. 183-187. — DOI: 10.4172/2161-0444.1000136
- National Center for Biotechnology Information. — PubChem Compound Summary for CID 44093, Captopril. — URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Captopril> (accessed: 16.10.2023).
- Khamanga S.M. The Use of Experimental Design in the Development of an HPLC-ECD Method for the Analysis of Captopril / S.M. Khamanga, R.B. Walker // *Talanta*. — 2011. — Vol. 83. — P. 1037-1049. — DOI: 10.1016/j.talanta.2010.11.025
- Leanpolchareanchai J. Validation of Analytical Method for Captopril Extemporaneous Preparations by High Performance Liquid Chromatography / J. Leanpolchareanchai, J. Suksiriworapong // *Pharm Sci Asia*. — 2015. — Vol. 42. — N. 2. — P. 85-92. — DOI: 10.14456/mujps.2015.11

7. Shirazi M. Comparison of the Effects of Captopril, Tamoxifen and L-carnitine on Renal Structure and Fibrosis after Total Unilateral Ureteral Obstruction in the Rat / M. Shirazi, A. Noorafshan, M. Kroup, N. Tanideh // *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*. — 2007. — Vol. 41. — N 2. — P. 91-97. — DOI: 10.1080/003655906009179742
8. Park H. Suicide by Captopril Overdose / H. Park, G.V. Purnell, H.G. Mirchandani // *J Toxicol Clin Toxicol*. — 1990. — Vol. 28. — N 3. — P. 379-382. — DOI: 10.3109/15563659008994439
9. Jia L. Acute and Subacute Toxicity and Efficacy of S-nitrosylated Captopril, an ACE Inhibitor Possessing Nitric Oxide Activities / L. Jia, R. Pei, M. Lin, X. Yang // *Food Chem Toxicol*. — 2001. — Vol. 39. — N. 12. — P. 1135-1143. — DOI: 10.1016/s0278-6915(01)00079-5
10. Varon J. Naloxone Reversal of Hypotension due to Captopril Overdose / J. Varon, S.R. Duncan // *Ann Emerg Med*. — 1991. — Vol. 20, N 10. — P. 1125-1127. — DOI: 10.1016/s0196-0644(05)81389-7
11. Шорманов В.К. Особенности изолирования эналаприла из биологического материала / В.К. Шорманов, М.И. Бесходарная, Г.В. Сипливый [и др.] // *Курский научно-практический вестник Человек и его здоровье*. — 2020. — № 2. — С. 82-88. — DOI: 10.21626/vestnik/2020-2/11
12. Shafi N. Concurrent Determination of Diltiazem, Lisinopril, Captopril, and Enalapril in Dosage Formulations and in Human Serum by Liquid Chromatographic Technique / N. Shafi, F.A. Siddiqui, N. Sultana, M.S. Arayne // *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*. — 2015. — Vol. 38. — N. 15. — P. 1466-1473. — DOI: 10.1080/10826076.2015.1050503
13. Sultana N. RP-HPLC Method for Simultaneous Determination of Captopril and Diuretics: Application in Pharmaceutical Dosage Forms and Human Serum / N. Sultana, M.S. Arayne, S. Naveed // *Journal of Chromatography Separation Techniques*. — 2011. — Vol. 2. — P. 1-4. — DOI: 10.4172/2157-7064.1000109
14. Шорманов В.К. Особенности распределения 4-метоксигидроксибензола в организме теплокровных животных при летальных отравлениях / В.К. Шорманов, А.П. Асташкина, М.А. Останин [и др.] // *Судебно-медицинская экспертиза*. — 2016. — Т. 59. — № 4. — С. 48-53. — DOI: 10.17116/sudmed201659448-53
15. Асташкина А.П. Распределение метоксипроизводных гидроксибензола в организме теплокровных животных / А.П. Асташкина, В.К. Шорманов, М.А. Останин [и др.] // *Фармация*. — 2013. — Т. 62. — № 5. — С. 5-8.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Ahmed S. Stability Indicating HPLC Method for Captopril Through Pre Column Derivatization with Pd(II) / S. Ahmed, M. Rizk, F. Belal [et al.] // *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*. — 2006. — Vol. 37. — N 5. — P. 521-532. — DOI: 10.1080/10826070500478999
2. El-Gindy A. Stability-indicating HPLC Method for Simultaneous Determination of Captopril, Indapamide, and Their Related Compounds / A. El-Gindy, M.W. Nassar, K. A.-S. Attia [et al.] // *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*. — 2014. — Vol. 37. — N. 5. — P. 696-712. — DOI: 10.1080/10826076.2012.758138
3. Sultana N. RP-HPLC Method for the Simultaneous Determination of Captopril and H2-Receptor Antagonist: Application to Interaction Studies / N. Sultana, M.S. Arayne // *Medicinal Chemistry Volume*. — 2013. — Vol. 3. — N. 1. — P. 183-187. — DOI: 10.4172/2161-0444.1000136
4. National Center for Biotechnology Information. — PubChem Compound Summary for CID 44093, Captopril. — URL: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Captopril> (accessed: 16.10.2023).
5. Khamanga S.M. The Use of Experimental Design in the Development of an HPLC-ECD Method for the Analysis of Captopril / S.M. Khamanga, R.B. Walker // *Talanta*. — 2011. — Vol. 83. — P. 1037-1049. — DOI: 10.1016/j.talanta.2010.11.025
6. Leanpolchareanchai J. Validation of Analytical Method for Captopril Extemporaneous Preparations by High Performance Liquid Chromatography / J. Leanpolchareanchai, J. Suksiriworapong // *Pharm Sci Asia*. — 2015. — Vol. 42. — N. 2. — P. 85-92. — DOI: 10.14456/mujps.2015.11
7. Shirazi M. Comparison of the Effects of Captopril, Tamoxifen and L-carnitine on Renal Structure and Fibrosis after Total Unilateral Ureteral Obstruction in the Rat / M. Shirazi, A. Noorafshan, M. Kroup, N. Tanideh // *Scandinavian Journal of Urology and Nephrology*. — 2007. — Vol. 41. — N 2. — P. 91-97. — DOI: 10.1080/003655906009179742
8. Park H. Suicide by Captopril Overdose / H. Park, G.V. Purnell, H.G. Mirchandani // *J Toxicol Clin Toxicol*. — 1990. — Vol. 28. — N 3. — P. 379-382. — DOI: 10.3109/15563659008994439
9. Jia L. Acute and Subacute Toxicity and Efficacy of S-nitrosylated Captopril, an ACE Inhibitor Possessing Nitric Oxide Activities / L. Jia, R. Pei, M. Lin, X. Yang // *Food Chem Toxicol*. — 2001. — Vol. 39. — N. 12. — P. 1135-1143. — DOI: 10.1016/s0278-6915(01)00079-5
10. Varon J. Naloxone Reversal of Hypotension due to Captopril Overdose / J. Varon, S.R. Duncan // *Ann Emerg Med*. — 1991. — Vol. 20, N 10. — P. 1125-1127. — DOI: 10.1016/s0196-0644(05)81389-7
11. Shormanov V.K. Osobennosti izolirovaniya enalapriila iz biologicheskogo materiala [Features of Isolation of Enalapril from Biological Material] / V.K. Shormanov, M.I. Beskhodarnaya, G.V. Siplivy, L.E. Siplivaya // *Kurskij nauchno-prakticheskij vestnik Chelovek i ego zdorov'e* [Kursk Scientific and Practical Bulletin Man and his Health]. — 2020. — N 2. — P. 82-88. — DOI: 10.21626/vestnik/2020-2/11 [in Russian]
12. Shafi N. Concurrent Determination of Diltiazem, Lisinopril, Captopril, and Enalapril in Dosage Formulations and in Human Serum by Liquid Chromatographic Technique / N. Shafi, F.A. Siddiqui, N. Sultana, M.S. Arayne // *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*. — 2015. — Vol. 38. — N. 15. — P. 1466-1473. — DOI: 10.1080/10826076.2015.1050503
13. Sultana N. RP-HPLC Method for Simultaneous Determination of Captopril and Diuretics: Application in Pharmaceutical Dosage Forms and Human Serum / N. Sultana, M.S. Arayne, S. Naveed // *Journal of Chromatography Separation Techniques*. — 2011. — Vol. 2. — P. 1-4. — DOI: 10.4172/2157-7064.1000109

14. Shormanov V.K. Osobennosti raspredeleniya 4-metoksigidroksibenzola v organizme teplokrovnyh zhitotnyh pri letal'nyh otravleniyah [Features of the Distribution of 4-methoxyhydroxybenzene in the Body of Warm-blooded Animals with Lethal Poisoning] / V.K. Shormanov, A.P. Astashkina, M.A. Ostanin [et al.] // Sudebno-meditsinskaya ekspertiza [Forensic Examination]. — 2016. — Vol. 59. — N. 4. — P. 48-53. — DOI 10.17116/sudmed201659448-53 [in Russian]

15. Astashkina A.P. Raspredelenie metoksiiproizvodnyh gidroksibenzola v organizme teplokrovnyh zhitotnyh [Distribution of Methoxy Derivatives of Hydroxybenzene in the Body of Warm-blooded Animals] / A.P. Astashkina, V.K. Shormanov, M.A. Ostanin [et al.] // Farmaciya [Pharmacy]. — 2013. — Vol. 62. — N 5. — P. 5-8. [in Russian]