

**ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.03/30.12.2019.К.01.03
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ
БОЖХОНА ИНСТИТУТИ**

ЖАЛИЛОВ ФАЗЛИДДИН СОДИҚОВИЧ

**АНТИДЕПРЕССАНТ ДОРИ ВОСИТАЛАРИ ВА СПАЙСЛАР
МОДИФИКАЦИЯЛАРИНИНГ КИМЁ-ТОКСИКОЛОГИК ВА
БИОФАРМАЦЕВТИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

**02.00.09 – Товарлар кимёси
15.00.02 – Фармацевтик кимё ва фармакогнозия**

**КИМЁ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Фан доктори (DSc) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)

Content of the abstract of doctoral dissertation (DSc)

Жалилов Фазлиддин Содиқович

Антидепрессант дори воситалари ва спайслар модификацияларининг
кимё-токсикологик ва биофармацевтик хусусиятлари 3

Жалилов Фазлиддин Содиқович

Химико-токсикологические и биофармацевтические особенности
антидепрессантных лекарственных средств и модификаций
спайсов..... 29

Jalilov Fazliddin Sodiqovich

Chemical-toxicological and biopharmaceutical features of antidepressant
drugs and modifications of spice 55

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 59

**ЎЗБЕКИСТОН МИЛЛИЙ УНИВЕРСИТЕТИ ҲУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ
ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.03/30.12.2019.К.01.03
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ АСОСИДАГИ БИР МАРТАЛИК
ИЛМИЙ КЕНГАШ**

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ
БОЖХОНА ИНСТИТУТИ**

ЖАЛИЛОВ ФАЗЛИДДИН СОДИҚОВИЧ

**АНТИДЕПРЕССАНТ ДОРИ ВОСИТАЛАРИ ВА СПАЙСЛАР
МОДИФИКАЦИЯЛАРИНИНГ КИМЁ-ТОКСИКОЛОГИК ВА
БИОФАРМАЦЕВТИК ХУСУСИЯТЛАРИ**

**02.00.09 - Товарлар кимёси
15.00.02 - Фармацевтик кимё ва фармакогнозия**

**КИМЁ ФАНЛАРИ ДОКТОРИ (DSc)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси хузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.2.DSc/К.33. рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент фармацевтика институти ва Божхона институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси (ik-kimyo.nuu.uz) ва «ZiyoNet» ахборот таълим порталида (www.ziynet.uz) жойлаштирилган.

Илмий маслаҳатчилар: **Таджиев Мансур Азизович**
фармацевтика фанлари доктори, профессор

Пулатова Лола Таирхоновна
техника фанлари доктори, профессор

Расмий оппонентлар: **Дусматов Азиз Файзаматович**
фармацевтика фанлари доктори, доцент

Абдурахмонов Эргашбой
кимё фанлари доктори, профессор

Ибрагимова Марета Мухарбекована
фармацевтика фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот: **Бухоро давлат университети**

Диссертация химояси Ўзбекистон Миллий университети хузуридаги DSc.03/30.12.2019.К.01.03 рақамли Илмий кенгаш асосидаги бир марталик илмий кенгашнинг 2022 йил «19» 02 соат 11⁰⁰ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100174, Тошкент, Университет кўчаси, 4-уй. Тел.: (+99871)227-12-24, факс: (+99824) 246-53-21; 246-02-24. E-mail:chem0102@mail.ru).

Диссертация билан Ўзбекистон Миллий университетининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (№ 15 рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100174, Тошкент, Университет кўчаси, 4 уй. Тел.: (99871) 246-07-88, 277-12-24; факс: (99871) 246-53-21; 246-02-24; email:nauka@nuu.uz.

Диссертация автореферати 2022 йил «7» 02 кун тарқатилди.
(2022 йил «7» 02 даги 5 рақамли реестр баённомаси).



З.А.Сманова

Бир марталик илмий даражалар берувчи
илмий кенгаш раиси, к.ф.д., профессор

Д. А. Гафурова

Бир марталик илмий даражалар берувчи
илмий кенгаш илмий котиби, к.ф.д.

Н.Х.Қутлимуротова

Бир марталик илмий даражалар берувчи
илмий кенгаш қошидаги илмий семинар
раиси, к.ф.д.

КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳон Соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотида асосан депрессия касаллиги қон босими ва грипп касаллигидан сўнг учинчи ўринни эгаллаб келмоқда. Бу касаллик билан 25% аёллар ва 12% эркеклар азият чекмоқда. Депрессия касаллигини даволашда психотроп препаратлар кенг миқёсида ишлатилиши маиший «кимё» касаллигига сабаб бўлмоқда. Бунинг оқибатида улар билан заҳарланишлар сони ортиб бормоқда, психотроп препаратлар билан заҳарланишлар эса 20,3 % ни ташкил қилмоқда. Депрессия ҳолларида айрим инсонлар гиёҳвандлик воситаларига ружу қўйиш ҳолатлари кузатилади. Шу сабабли антидепрессантлар билан заҳарланиш ҳолатларини ўрганиш ва уларни экспресс ҳамда аниқ таҳлил усуллари билан экспертиза объектларидан аниқлашга катта аҳамият берилади.

Бугунги кунда жаҳонда гиёҳвандлик воситаларининг ноқонуний айланишига қарши кураш ортиб бормоқда, бу уларини криминалистик экспертизаси объектига айлантирмоқда. Бироқ, доимий равишда тақиқланган моддалар рўйхатини шакллантираётган ва тўлдираётган назорат органларининг саъй-ҳаракатларига қарамай, вазиятни тўлиқ назоратга олиш ҳар доим ҳам амалга ошмаяти. Тақиқланган дорилар ўз таъсиридан оз бўлмаган ва баъзан ҳатто юқори бўлган янги моддалар билан алмаштирилади, уларга синтетик каннабиноидлар, спайсларнинг турли хил модификацияларини киритиш мумкин. Уларнинг кичик дозаларида жиддий руҳий асоратларни ривожланиш хавфи билан тасодифий дозани ошириб юбориш натижасида ўта оғир асоратларни келтириб чиқариш хавфлари мавжуд. Шу нуқтаи назардан, ушбу моддаларнинг кимёвий-токсикологик ва биофармацевтик хусусиятларини баҳолаш учун комплекс-тизимли физик-кимёвий таҳлил усуллари ишлаб чиқиш долзарб вазифалардан ҳисобланади.

Республикамизда турли моддалар билан заҳарланишни олдини олиш, экспертиза жараёнларини самарали амалга оширишга алоҳида эътибор қаратилиб, муайян натижаларга эришилмоқда. Ўзбекистон Республикасини 2017-2021 йилларда ривожлантиришнинг бешта устувор йўналиши бўйича Ҳаракатлар стратегиясининг тўртинчи бобида «аҳолига тиббий ва ижтимоий-тиббий хизмат кўрсатиш қулайлиги ҳамда сифатини оширишга... аҳоли ўртасида касалланиш кўрсаткичлари пасайишини ва умр узайишини таъминлаш...»¹ бўйича муҳим вазифалар белгилаб берилган. Шу муносабат билан антидепрессант дори воситалари ва спайслар модификацияларининг (МСП) кимёвий таркиби, тузилиши, ажратиб олиш хусусиятларини ўрганиш, уларни биологик объектлардан ажратиб олиш, экспресс-таҳлил усуллари ишлаб чиқиш, ушбу моддаларнинг суд-кимё экспертизаси ва кимё-токсикологик таҳлиллари талабларини қондирувчи тезкор ва юқори самарали

¹Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги “Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида”ги ПФ-4947-сон Фармони

аниқлаш усуллари ишлаб чиқиш борасидаги тадқиқотларни ўтказиш амалий масалалардан бири ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 10 апрелдаги ПФ-5707-сон «2019-2021 йилларда Республиканинг фармацевтика тармоғини янада жадал ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2021 йил 10 сентябрдаги ПФ-6310-сон «Божхона тартиб-таомилларини соддалаштириш ва давлат божхона хизмати органлари ташкилий тузилмасини янада такомиллаштириш тўғрисида»ги Фармонлари, 2019 йил 6 майдаги ПҚ-4310-сон «Тиббиёт ва фармацевтика таълими ва илм-фани тизимини янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2018 йил 4 декабрдаги ПҚ-4049-сон «Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги суд-тиббий хизмати фаолиятини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги, 2019 йил 17 январдаги ПҚ-4125-сон «Суд экспертлик фаолиятини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарорлари ва ушбу фаолиятга оид меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур илмий тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» ва VII. «Кимё технологиялари ва нанотехнологиялари» устувор йўналишларига мувофиқ бажарилган.

Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи². Ўрганилаётган антидепрессант дори воситалар (АДВ) ва спайслар модификациялар (МСП) ҳосилаларининг таҳлил қилишга йўналтирилган илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасалари, жумладан, Фрайбург университети (Германия), NIPER-A (Ҳиндистон), Newcastle University (Буюк Британия), National Institute of Legal Medicine and Forensic Sciences (Португалия), National and Kapodistrian University of Athens (Греция), Universidade Federal de Santa Catarina (Бразилия), Company of NACCS (Япония), Россия Божхона академияси, ACS (АҚШ), Hoshi University (Япония), University of North Texas (АҚШ), King's College London (Буюк Британия) Миллий фармацевтика университетида (Украина), Ўзбекистон божхона институти, шунингдек Тошкент фармацевтика институтида олиб борилмоқда.

АДВ ва МСП кимё-токсикологик ва биофармацевтик таҳлили бўйича ўтказилган тадқиқотлар натижасига оид жаҳонда қатор, жумладан қуйидаги илмий натижалар олинган: беморнинг қон зардоби, пешоби ва бошқа биологик объектлардан АДВ ва МСП ажратишнинг умумий кенг тарқалган ажратувчилар билан ажратиш усули ишлаб чиқилган (Сарланд университети, Карачи университети), флуоксетин биологик суюқликлардан ажратиб олишнинг хлороформ билан экстракциялашга асосланган усули ишлаб

²Диссертациянинг мавзуси бўйича хорижий илмий-тадқиқотлар шарҳи www.elsevier.com/locate/jethpharm, www.springerlink.com/content ва бошқа манбаларасосида шакллантирилган

чиқилган (Украина Миллий фармацевтика университети), дори-воситалари, жумладан мураккаб кимёвий таркибли товарлар, шунингдек биологик объектлар таркибидаги ўрганилаётган препаратларни физик-кимёвий усуллар ёрдамида идентификация ва миқдорини аниқлаш усули ёрдамида экспертизаси ишлаб чиқилган (Москва тиббиёт академияси, Россия), антидепрессантларни организмга таъсир механизми аниқланган (Фрайбург университети, Германия), антидепрессантларни токсик таъсирлари аниқланган (Янги жанубий Уэлс университети, Австралия), антидепрессантларни таҳлил усуллари ишлаб чиқилган (National Institute of Legal Medicine and Forensic Sciences, Португалия), National and Kapodistrian University of Athens, Греция; Universidade Federal de Santa Catarina, Бразилия), спайсларнинг таҳлил усуллари ишлаб чиқилган (Hoshi University, Япония), University of North Texas, АҚШ), King's College London, Буюк Британия).

Дунёда криминалистик экспертза тадқиқотларида АДВ ва МСп ни таҳлил қилишнинг комплекс – тизимли ягона физик-кимёвий усуллари ишлаб чиқиш, шу жумладан АДВ ва МСп ни аниқлашнинг янги усуллари такомиллаштириш ва яратиш бўйича қатор, жумладан қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: экспертиза намуналари таркибидаги АДВ ва МСп ни аниқлашнинг замонавий таҳлил усуллари ишлаб чиқиш, тегишли моддаларни биологик объектлардан ажратиб олишнинг янги ёндашувларини ишлаб чиқиш ва ажратиб олинган дори воситаларини янги юқори сезгир аналитик ускуналарда идентификациялаш, АДВ ва МСп билан захарланиш олдини олиш ва диагностикаси қилиш учун экспресс-таҳлил усуллари ишлаб чиқиш, ишлаб чиқилган усулларни ҳуқуқни муҳофаза қилиш органлари ва ваколатли экспертза органлари лабораториялари амалиётига жорий этиш.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. АДВ ва МСп билан захарланган одамлар мурдаси ички аъзоларидан кучли таъсир этувчи моддаларни ажратиб олиб кимё-токсикологик ва биофармацевтик нуқтаи назардан таҳлил қилиш услубларини ишлаб чиқиш устида хорижий ва маҳаллий олимлар томонидан олиб борилган тадқиқот ишлари муҳим аҳамиятга эга.

Дунё миқёсида АДВ ва МСп билан захарланиш ҳолатлари ва унда кузатиладиган белгилар, дастлабки таҳлил усуллари ишлаб чиқиш бўйича изланишлар қуйидаги олимлар томонидан олиб борилган: Н.В. Гончарук, Д.Калкер, Ц.Б.Серхов, А.Е.Петухов, Г.В.Раменская, Е.Н.Люст, Ж.Смитсон, Р.Танакуд, L.Truta, A.L.Castro, Abdullah Al-Matrouk, Koichi Saito, Th.D.Kiselak, R.Koerber, O.Apirakkan, A.Frinculescu, J.Klavž, M.Gorenjak, A.Andriolo, O.A.Germek, A.B.Pereira, P. Fontanilleва бошқалар томонидан олиб борилган.

Маҳаллий олимлар И.Р. Асқаров, Л.Т. Пўлатова, К.М. Каримқулов, Г. Ҳамроқулов, Д.А. Раҳимовлар томонидан товарларни божхона экспертизасининг самарали экспресс усуллари ишлаб чиқиш ва жорий этиш бўйича илмий-тадқиқот ишлари олиб борилган.

Мазкур диссертация иши илк бор кимё-токсикологик ва биофармацевтик

тадқиқотлар талабини қондирадиган сезгир, тезкор ва аниқлик даражаси юқори бўлган услубларни ишлаб чиқиш, ишлаб чиқилган таҳлил услубларини биологик объектлар таркибидан ажратиб олинган моддаларни аниқлаш учун тадбиқ этиш ва улар асосида божхона, криминалистика, суд-тиббий шунингдек кимё-токсикологик ва наркологик экспертиза марказларида экспертлар учун зарур бўлган умумлаштирилган услубий қўлланмалар тайёрлаш бўйича илк илмий изланиш ҳисобланади.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент фармацевтика институтининг «Фармацевтик ва токсикологик таҳлил усулларини такомиллаштириш» илмий-тадқиқот ишлари режаси ва БВ-М-Ф7-001 «Синтетик каннабионид спайслар ва антидепрессантларни аниқлаш учун токсикологик ва иммунологик маркерларни ўрганиш» фундаментал лойиҳа (2017-2020 йй.) га мувофиқ амалга оширилди.

Тадқиқотнинг мақсади антидепрессант дори воситалари ва спайслар модификацияларининг кимё-токсикологик ва биофармацевтик хусусиятларини аниқлашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

физик-кимёвий таҳлилнинг замонавий усулларидан фойдаланган ҳолда АДС ва МСп ни аниқлашни алгоритмини яратиш ва суд-криминалистика амалиётига тадбиқ этиш;

экспертза тадқиқотлари давомида далиллар базасини шакллантириш учун ишлаб чиқилган физик-кимёвий таҳлил усулларини валидация кўрсаткичларини тадқиқ қилиш;

экспертза намуналаридан АДВ ва МСп ни аниқлаш учун янги идентификация услубларини ишлаб чиқиш;

замонавий физик-кимёвий таҳлилнинг усулларидан фойдаланган ҳолда АДВ ва МСп ни миқдорий таҳлил услубларини ўрганиш;

суд-криминалистика, кимё-токсикологик, биофармацевтик, божхона, суд-кимё экспертизаларни ўтказишда АДВ ва МСп нинг физик-кимёвий таҳлилларида матрицали эффектнинг таъсирини аниқлаш;

сувли эритмалардан органик эритувчилар ёрдамида АДВ ва МСп ни ажратиб олишнинг оптимал шароитлари ва уларга таъсир этувчи омилларни аниқлаш;

экспертза объектлари таркибидан ажратиб олинган АДВ ва МСп сақловчи ажратмаларни тозалаш ҳамда намунани таҳлилга тайёрлашнинг мўтадил усуллари яратиш;

суяқ намуналар ва биологик суяқликлардан АДС ва МСп ни ажратиб олиш усуллари ишлаб чиқиш ва моддаларни аниқлашга тадбиқ этиш;

биологик объектларнинг (ички органларнинг) модел аралашмаларидан АДВ ва МСп экстракция қилиш шароитларини аниқлаш;

биологик материалларни одатдаги шароитлар ва объект этанол билан консервацияланган ҳолда АДВ ва МСп нинг сақланувчанлигига чириш жараёнининг таъсирини ўрганиш;

АДВ ва МСп билан ўткир ва сурункали захарланиш ҳолатларида уларни биологик суюқликлардан (ошқозон чайинди сувлари, қон, пешоб ва бошқ) таҳлил этишнинг экспресс аниқлаш усуллари яратиш ва уларни аниқлашга жорий этиш;

криминалистика, божхона, фармацевтика ва суд-тиббий экспертиза амалиётига, шунингдек, даволаш муассасаларининг клиник биокимёвий лабораторияларига (биофармацевтик, кимё-токсикологик, криминалистик, наркологик таҳлиллар) татбиқ этиш учун услубий тавсияномаларни тайёрлаш ва тегишли ташкилотларга тавсия этиш.

Тадқиқотнинг объекти сифатида бир гуруҳ антидепрессант хусусиятли дори препаратлари (пароксетин, флувоксамин, флуоксетин, мirtазапин, сертралин, карбамазепин ва бошқ.) ва спайслар (АВ-Fubinаса ва АВ-Chminаса), улар билан захарланган лаборатория ҳайвонлари ҳамда мурда ички аъзолари (жигар, буйрак, ошқозон ва ичак) ва биологик суюқликлар (қон, пешоб, ошқозон чайинди сувлари)дан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг предмети АДВ ва МСп ни экспертлик намуналари (таблетка, капсула, кукун, ўсимлик қолдиқлари ва бошқ.) биологик объектлар (жигар, буйрак, ошқозон-ичак таркибий қисми билан) ва биологик суюқликлар (қон, пешоб, кўз суюқлиги, ошқозон чайинди сувлари)дан ажратиб олиш, идентификация қилиш ва миқдорини аниқлашнинг юққа қатламли хроматография (ЮҚХ), газ хроматография(ГХ), газхромато-масспектрометрия (ГХ-МС), юқори самарали суюқлик хроматографияси (ЮССХ), ультрабинафша спектрофотометрия (УБ-СФ), термодесорбцион сирт ионлашув спектроскопия (ТДСИС) усуллари ўрганиш, комплекс криминалистик тадқиқотлар, ўткир захарланиш ҳолатларида тез тиббий ёрдам кўрсатиш учун АДВ ва МСп ни аниқлашнинг тезкор таҳлил усуллари ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда таҳлилнинг замонавий физик-кимёвий усуллари (ГХ, ГХ-МС, ЮССХ, УБ-СФ, ТДСИС) ва анъанавий ЮҚХ ва микроскопик таҳлил усулларидан фойдаланилди.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

антидепрессант дори воситалари ва спайслар модификацияларни биологик суюқлик ва объектлардан ажратиб олишнинг назарий асосланган услублари ишлаб чиқилган;

антидепрессант дори воситалари ва спайслар модификацияларини кимё-токсикологик ва биофармацевтик нуқтаи назардан ЮҚХ-скрининг, ГХ, ГХ-МС, ЮССХ, УБ-СФ усулида идентификация қилиш ва миқдор таҳлили услубларида аниқланган;

илк бор экспертлик намуналари ва биологик объектларда антидепрессант дори воситалари ва спайслар модификацияларни аниқлаш учун термодесорбцион сирт ионлашув спектроскопия усули ишлаб чиқилган;

экспертиза таҳлиллари пайтида антидепрессант дори воситалари ва спайслар модификациялари сувли эритмалардан органик эритувчилар билан ажратиб олиш учун оптимал шароитларнинг аналитик боғлиқлигини аниқлаш орқали матрица таъсирини камайтириш ва бартараф этиш усули

аниқланган;

турли экспертиза объектлари таркибидаги соэкстрактив моддалардан текширилувчи препаратларни тозалашнинг юпқа қатламли хроматографияси услублари ишлаб чиқилган;

экспертлик намуналарни комплекс тадқиқ қилишнинг концептуал асослари учун антидепрессант дори воситалари ва спайслар модификацияларининг криминалистик, суд-кимё, кимё-токсикологик (наркологик), биофармацевтик тадқиқотларда текшириш босқичлари алгоритми яратилган;

илк бор антидепрессант дори воситалари ва спайсларни экспертиза биологик ашёларида сақланиш муддатлари ва уларга таъсир қилувчи омиллар аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

экспертлик намуналари ва биологик материаллардан антидепрессант дори воситалари ва спайслар модификацияларини ажратиб олиш, чинлиги ва миқдорини аниқлашнинг комплекс усуллари ишлаб чиқилган;

экспертиза таҳлилларини ўтказишда матрица эффектини таъсири ва уни камайтириш усуллари илмий ва амалий жиҳатдан аниқланган;

экспертлик намуналари ва биологик материаллардан ажратиб олинган антидепрессант дори воситалари ва спайслар модификацияларини ЮҚХ-скрининг усулида ёт моддалардан тозалаш услуги аниқланган;

олинган натижалар асосида услубий тавсияномалар, информацион хат ва амални бажариш йўриқномалари ишлаб чиқилган ва ҳуқуқни муҳофаза қилиш органлари ҳамда ваколатли назорат органлари фаолиятида тасдиқланган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Олинган тадқиқот натижаларини қайта ишлашда қўлланилган замонавий статистик таҳлил усуллари, физик-кимёвий усуллар, лаборатория ҳайвонларидаги текширувлар асосида ҳамда валидация кўрсаткичлари асосида тасдиқланган. Ўтказилган тадқиқотлар суд-криминалистика, кимё-токсикологик, биофармацевтик, божхона, суд-кимё экспертизалари жараёнида апробациядан ўтганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти одамларнинг психофаол моддалар билан ўткир ва сурункали заҳарланишини аниқлашнинг суд-кимёвий, суд-тиббиёт, наркологик, кимёвий ва токсикологик экспертизаларида биологик объектларда АДВ ва МСп ни аниқлаш жараёнини осонлаштириш билан белгиланади. Ушбу иш АДВ ва МСп нинг кимёвий-токсикологик ва биофармацевтик хусусиятларини баҳолашнинг биринчи тизимли тадқиқот бўлиб, олинган таҳлилий маълумотларнинг лабораториялараро такрорланишини олдини олиш имконини бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти физик-кимёвий усулларида фойдаланишнинг ишлаб чиқилган алгоритмлари асосида тайёрланган услубий тавсияномалар, информацион хат ва амални бажариш йўриқномалари Республика суд-тиббий экспертиза илмий-амалий маркази ва

унинг вилоятлардаги филиаллари лабораториялари, Ўзбекистон Республикаси Давлат божхона қўмитаси экспертиза лабораторияси, Адлия вазирлиги ва Ички ишлар вазирлиги криминалистика лабораториялари, Республика ихтисослаштирилган наркологиya илмий-амалий тиббиёт маркази лабораторияларида, Фармацевтика тармоғини ривожлантириш агентлиги Дори воситаларини стандартлаш илмий марказилари лабораторияларида АДВ ва МСп ни экспертиза намуналари текширувида синовдан ўтказилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Антидепрессант дори воситалари ва спайслар модификацияларининг кимё-токсикологик ва биофармацевтик изланишлари бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Кимё-токсикологик ва биофармацевтик тадқиқотларда сертралинни аниқлаш» (31.05.2017 й., №3/4/2), «Кимё-токсикологик ва биофармацевтик тадқиқотларда пароксетинни аниқлаш» (31.05.2017 й., №3/4/2), «Кимё-токсикологик ва биофармацевтик тадқиқотларда карбамазепинни аниқлаш» (21.04.2018 й., №2/1/2) услубий тавсияномалари тасдиқланган. (Фармацевтика тармоғини ривожлантириш агентлигининг 12 феврал 2021 йилдаги 25-06/0546-сон маълумотномаси). Натижада, антидепрессант дори воситаларини стандартлаш ва сертификатлаш ҳамда уларни экспертизаси аниқлиги ва сифатини оширишга имкони яратилган;

«Антидепрессантларни термодесорбцион сирт ионлашув спектроскопия усулида таҳлили» (30.20.2020 й., № 01-03/1274) информацион хати, «Биологик суюқликлардан антидепрессантларни суд кимёвий аниқлаш» (30.12.2020 й., №АБЙ.Г.250.2020) ва «Биологик суюқликлардан спайсларни суд кимёвий аниқлаш» (30.12.2020 й., №АБЙ.Г.251.2020) амални бажариш йўриқномалари тасдиқланган. (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2021 йил 22 июндаги 08-09/6514-сон маълумотномаси). Натижада, биологик объектлар ва суюқликлардан антидепрессант дори воситалари ва спайслар модификацияларини ажратиб олиш ва таҳлил қилиш имконияти яратилди, бу эса суд тиббий экспертизаларининг аниқлигини ошириш ва сифатини ошириш имконини беради;

«Суд-криминалистик тадқиқотларда янги синтетик каннабиноид спайсларни газ хромато-масс-спектрометрик усулида аниқлаш» (31.05.2017 й., №3/4/2) услубий тавсияномаси тасдиқланган. (Ўзбекистон Республикаси Давлат божхона қўмитаси лабораториясининг 2021 йил 1 февралдаги 1/16-042-043-сон маълумотномаси). Натижада, таҳлил вақтини қисқартиришга ва тадқиқот харажатларини пасайтириш имконини берган;

услубий тавсияномалар, информацион хат ва амални бажариш йўриқномалари тасдиқланган. (Ўзбекистон Республикаси Адлия вазирлиги Республика суд экспертиза марказининг 2021 йил 28 январдаги 29-18-76-сон маълумотномаси). Натижада, физик-кимёвий таҳлил усулларида фойдаланган ҳолда комплекс методологияни амалий қўллаш учун ишлаб чиқилган янги алгоритм суд-криминалистика амалиётида маълумотларнинг лабораториялараро такрорланишини олдини олиш орқали экспертиза вақтини қисқартириш имкони яратилган;

спайсларни турли экспетрлик объектларда замонавий таҳлил усулларида аниқлашга оид натижалар асосида «5510500-фармация» бакалаврият таълим йўналиши бўйича «Гиёҳванд моддалар таҳлили» ўқув қўлланмаси ишлаб чиқилган (Гувоҳнома №001741). Натижада, бакалаврларнинг суд-кимё, криминалистика ва экспертизаси соҳасидаги билимларини бойитиш ва мустаҳкамлаш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 40 та, жумладан, 12 та халқаро ва 28 та республика илмий-амалий анжуманларида маъруза қилинган ва муҳокамадан ўтган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 95 та илмий ишлар, жумладан, 2 та монография, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фан доктори (DSc) диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 12 та мақола республика ва 3 та мақола хорижий журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация таркиби кириш, адабиётлар шарҳи, бешта боб, хулоса, адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертация ҳажми 190 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида мавзунинг долзарблиги, мақсади ва вазифалари асослаб берилган, муаммонинг ўрганилганлик даражаси, объектлари, тадқиқот предмети, усуллари, ишнинг илмий ва амалий аҳамияти, олинган натижаларнинг илмий жиҳатдан янгилиги ва татбиқ қилиниш ҳолати, таҳлил натижаларини чоп қилиниш даражаси кўрсатилган.

Диссертациянинг биринчи боби «**Антидепрессант дори воситалари ва модификациядаги спайсларни экспертиза таҳлили соҳаларидаги тадқиқотларнинг замонавий ҳолати**» деб номланган биринчи бобида АДВ ва МСп препаратларининг фармакологик хусусиятлари ва заҳарлилиги, фармакокинетикаси ва метаболизми, физик-кимёвий хоссалари, кимё-токсикологик таҳлил усуллари, суд-тиббий ҳамда токсикологик аҳамияти тўғрисидаги илмий адабиётлардаги умумий маълумотлар келтирилган.

Адабиётларда келтирилган маълумотларни чуқур ўрганиш шуни кўрсатдики, АДВ ва МСп нинг турли объектлардаги мавжуд таҳлил усуллари турлича ва улар бир тизимга келтирилмаган. АДВ ва МСп гуруҳи препаратларини тадқиқ қилиш, суд-кимё ва кимё-токсикологик тадқиқот ўтказиш вақтида турли физик-кимёвий усуллар ўртасидаги тафовутларнинг тизимли ёндашув мавжуд эмас. Биологик объектлардан АДВ ва МСп ни ажратиб олишга қаратилган мавжуд усуллар етарлича ишлаб чиқилмаган ва замонавий кимё-токсикологик таҳлил талабларига жавоб бермайди. Чирин бошланган биологик материалларда АДВ ва МСп ни сақланиши ва бу жараёнга консервантларнинг таъсири етарлича ўрганилмаган. Материалларни таҳлил қилиш асосида диссертацияда қўйилган муаммонинг долзарблиги ва муҳимлиги белгилаб берилган.

Диссертациянинг иккинчи боби «Экспертиза тақиқотлари учун антидепрессант дори воситалари ва модификациядаги спайсларнинг физик-кимёвий усулларда таҳлилини ўрганиш» деб номланиб, суд-криминалистика, кимё-токсикологик, биофармацевтик, божхона, суд-кимё тадқиқотлар учун керак бўлган сезгир ва махсус таҳлил усулларини ишлаб чиқиш натижалари келтирилган.

АДВ ва МСп ни аниқлаш мақсадида ўтказилган кўп сонли тажрибалар натижасида анъанавий ЮҚХ усули таклиф қилинган ва этил спирти-хлороформ-бензол (2:1:2) тизимидан фойдаланиш тавсия этилди. АДВ ва МСп ни оқсил табиатли моддалар аралашмаларидан энг мўтадил ажратиш, доғни жойлашган ҳудудини аниқ шакллантириш «Сорбфил», «Силуфол» ва бошқа тайёр пластинкаларида амалга оширилди. Ишлаб чиқилган хроматографиялашнинг мўтадил шароитда АДВ ва МСп ни R_f қийматлари ўрганилди. Ўрганиш натижаларида АВ-chminаса 0,87-0,90, АВ-fubinаса 0,91-0,93, флуоксетин 0,58-0,62, флувоксамин 0,52-0,54, сертралин 0,60-0,62, пароксетин 0,31-0,34, эсциталопрам 0,28-0,30, карбамазепин 0,84-0,85, миртазапин 0,78-0,80, пирлиндол 0,70-0,72 R_f қийматларини кўрсатган.

1-жадвал

АДВ ва МСп тадқиқотлари учун тавсия этилаётган ЮҚХ-скрининг таҳлили шароитлари

Модда номи	Эритувчилар системаси	Очувчи реактив	Сорбфил		Элюант
			R _f	R _x	
Амитриптиллин	этил спирти-хлороформ-бензол (2:1:2)	254 нм УБ нурикўрилади, сўнгра Мунье бўйича тайёрланган Драгендорф реактиви билан ишланади.	0,37	61,7	96% этанол, метанол ёки хлороформ
Эциталопрам			0,29	48,3	
Флуоксетин			0,58	96,7	
Флувоксамин			0,54	90,0	
Имипрамин			0,66	110,0	
Карбамазепин			0,92	153,3	
Миртазепин			0,79	131,7	
Пароксетин			0,33	55,0	
Пирлиндол			0,71	118,3	
Сертралин			0,6	100,0	
Тразадон			0,95	158,3	
Венлафаксин			0,47	78,3	
АВ-chminаса			0,88	146,7	
АВ-fubinаса			0,92	153,3	

Пластинкада моддаларни жойлашган жойини аниқлаш учун куйидаги реагентлар етарли даражада сезгир эканлиги кўрсатилди булар: Бром фенол кўки, Мунье бўйича модификацияланган Драгендорф реактиви, УБ нури, йод буғи, Марки реактиви. Биологик объектлар таркибидан АДВ ва МСп нинг аниқлаш тадқиқотларида тавсия қилинган реактивларнинг яроқлилиги ва сезгирлиги ўрганилган.

Тадқиқотлар натижасида ЮҚХ-скрининг таҳлили учун мўтадил усули ишлаб чиқилди. Ушбу таҳлил усулларида биологик суюқликлар ва биологик

объект таркибидан ажратиб олинган АДВ ва МСп ни аниқлаш мақсадида тажрибалар ўтказилган. Натижалар ишлаб чиқилган ЮҚХ-скрининг усули ўрганилаётган моддаларни идентификация қилиш жараенида яроқли эканлигини кўрсатган.

АДВ ва МСп ни ГХ таҳлилини амалга оширишда Хитой Халқ Республикасида ишлаб чиқарилган “3424А” русумли газ хроматографида олиб борилди. Бу асбоб Agilent PN122-1032G маркали DB-1-DG билан тўлдирилган, узунлиги 30 м, ички диаметри 0,25 мм бўлган металл капилляр хроматографик колонкага ва ион алангаланувчи детекторга эга бўлиб, асбоб тўлалигича “BF-2002 Chromatography Workstation” дастури ёрдамида компьютер орқали бошқарилади. Ташувчи газ - азот, оқим тезлиги 30 мл/дақ; водород оқими тезлиги 30 мл/дақ; ҳаво оқими тезлиги 300 мл/дақ; детектор ҳарорати 300 °С; инжектор (дозатор) ҳарорати 270 °С; колонка термостатининг ҳарорати 250 °С; $P_{\text{кол}} = 0,17 \text{ МПа}$; $K_{\text{бўлиниш}} = 1/30$; таҳлил давомийлиги 10 дақиқа. Ушбу шароитларда АДВ ва МСп ни ушланиш вақтлари топилди. Таҳлил натижалари 2-жадвалда келтирилган.

2-жадвал

АДВ ва МСп учун ГХ усулида ишлаб чиқилган таҳлил шароитларида олинган натижалар

№	Текширилувчи модда	Ушланиш вақти, дақ
1.	АВ-chminаса	8,36
2.	АВ-fubinаса	7,04
3.	Флуоксетин	1,32
4.	Флувоксамин	4,72
5.	Сертралин	6,57
6.	Пароксетин	8,77
7.	Эсциталопрам	6,73
8.	Карбамазепин	6,12
9.	Миртазапин	5,46
10.	Пирлиндол	6,23

АДВ ва МСп ГХ-МС таҳлили Agilent Thechnologies фирмасида ишлаб чиқарилган 7890А GC system-5975С inert XLMSD русумли газ хромато-масс-спектрометр асбобида олиб борилган. АДВ ва МСп ни таҳлил қилиш учун қуйидаги шароитлар ишлаб чиқилди: - узунлиги 15 м, ички диаметри 0,25 мм бўлган металл капилляр колонка ички деворлари сатҳи 0,25 мкм қалинликда НР - 5MS 5% метилфенилсилоксан билан тўлдирилган; инжектор ҳарорати 270 °С; колонка термостати ҳарорати 50 °С дан 200 °С гача, ҳарорат кўтарилиш тезлиги 30 °С/дақ; шу ҳароратда таҳлил 5 дақиқа туради, сўнгра колонка термостати ҳарорати 290 °С гача, ҳарорат кўтарилиш тезлиги 60 °С/дақ; шу ҳароратда таҳлил 8 дақиқа туради; кўзғалувчи фаза – водород, тезлиги 2 мл/дақ; юборилувчи намуна ҳажми 1 мкл; таҳлил вақти 30 дақиқа. Таҳлил учун аниқ миқдорда (0,01 г а.т.) модда сақлаган стандарт намуна

эритмаси асосида тайёрланган 50 ва 100 мкг/мл концентрацияли ишчи эритмалар олинди. Ишчи эритмалар юқорида келтирилган шароитда хроматограф колонкага юборилди. Таҳлил натижасида хроматограммада антидепрессантлар ва спайсларга хос чўққилар пайдо бўлган. Сўнгра ҳосил бўлган чўққилар учун масс-спектрофотометрик таҳлил кўриб чиқилди. Тажриба натижасида олинган АДВ ва МСп нинг хроматограммаси ва масс спектрлари компьютер маълумотлар банкидаги кўрсаткичлар билан солиштирилди ва уларнинг тузилиши тегишли моддалар структурасига мос келиши аниқланди. АДВ ва МСп нинг ГХ-МС усули таҳлили натижалари 3-жадвалда келтирилган.

3-жадвал

ГХ-МС усулда АДВ ва МСп нинг таҳлил натижалари

№	Модда номи	Ушланиш вақти, дақ	Характерли ионлар(m/z)
1.	АВ-chminаса	23,73	41, 55;90; 103; 145; 241; 312; 341; 356
2.	АВ-fubinаса	22,23	44; 83; 109; 145; 225; 253; 262; 324
3.	Флуоксетин	8,34	44; 91; 104; 161; 182; 232; 251; 276; 309
4.	Флувоксамин	19,11	43; 45; 71; 145; 172; 187; 200; 276
5.	Сертралин	18,89	42; 89; 115; 144; 159; 239; 262; 274; 304
6.	Пароксетин	20,37	42; 41; 44; 70; 109; 138; 192; 329
7.	Эсциталопрам	18,95	42; 58; 71; 84; 95; 133; 190; 208; 238; 324
8.	Карбамазепин	20,37	44; 70; 109; 138; 177; 192; 329
9.	Миртазапин	17,63	43; 111; 152; 167; 180; 195; 208; 221; 265
10.	Пирлиндол	12,54	44; 78;89;116; 149; 197;226;249

Ушбу шароитларда биологик ашёлар таркибидан ажратиб олинган АДВ ва МСп ни таҳлили амалга оширилди. ГХ-МС усулининг тавсия этилаётган шароитларда биологик объектлар таркибидан ажратиб олинган АДВ ва МСп ни идентификация кўрсаткичларидан бири сифатида қўлланилиши мумкин.

АДВ ва МСп нинг ЮССХ таҳлили «Agilent Technologies» фирмасининг «Agilent 1200 LC» VWD спектрофотометрик детекторли (190-600 нм) суюқлик хроматографида ўтказилди. Хроматография шароитлари: 3×50 мм ўлчамли пўлат колонка ўлчами 3,5 мкм бўлган Zorbax Eclipse XDB C18 сорбент билан тўлдирилган, кўзғалувчи фаза: 0,03М гептансулфонат натрий, сув ва ацетонитрилнинг тенг нисбатдаги аралашмаси коцентрланган сирка кислотаси ёрдамида рН 4,5 келтирилди, оқим тезлиги 0,8 мл/дақ, юбориладиган ҳажм 20 мкл, тегишли тўлқин узунлигида спектрофотометрда детекторланган.

АДВ ва МСп учун ишлаб чиқилган ЮССХ усулини экспертлик намуналар таркибидан ажратиб олинган ва ёт моддалардан тозаланган намуна учун синаб кўрилганда, ишчи стандарт модданинг ушланиш вақти билан бир хил натижа бериши кузатилган.

АДВ ва МСп нинг ЮССХ усули таҳлили натижалари

№	Модда номи	Ушланиш вақти, дақ
1.	АВ-chminаса	5,14
2.	АВ-fubinаса	5,48
3.	Флуоксетин	1,65
4.	Флувоксамин	1,42
5.	Сертралин	1,61
6.	Пароксетин	1,34
7.	Эсциталопрам	1,05
8.	Карбамазепин	2,41
9.	Миртазапин	2,84
10.	Пирлиндол	3,27

Спектрофотометрия ёки ютилиш спектроскопиясининг физик-кимёвий усули электромагнит нурланишнинг оптик минтақасида ютилиш спектрларини, яъни спектрнинг ултрабинафша (200-400 нм), кўринадиган (400-800 нм) ва инфрақизил (> 800 нм) ҳудудларида ўлчашга асосланган. АДВ ва МСп ни эритмалар ва биологик материаллардан олинган экстрактларда УБ-спектрофотометрия усулида уларнинг спектрал хусусиятларидан фойдаланиш имкониятлари ўрганилди.

Таҳқиқотлар Agilent Technologies фирмасининг UV-VIS - 8453 спектрофотометр асбобида тўлқин узунлиги 220-400 нм доирасида 10 мм қатлам қалинлигида амалга оширилди. Эритувчи сифатида этанол, метанол, 0,1 М хлорид кислота эритмаларидан фойдаланилди. Солиштирувчи эритмалар сифатида АДВ ва МСп стандарт намуналари эритилган мос эритувчилар қўлланилди. АДВ ва МСп турли эритувчилардаги УБ-спектрлари 5-жадвалда келтирилган.

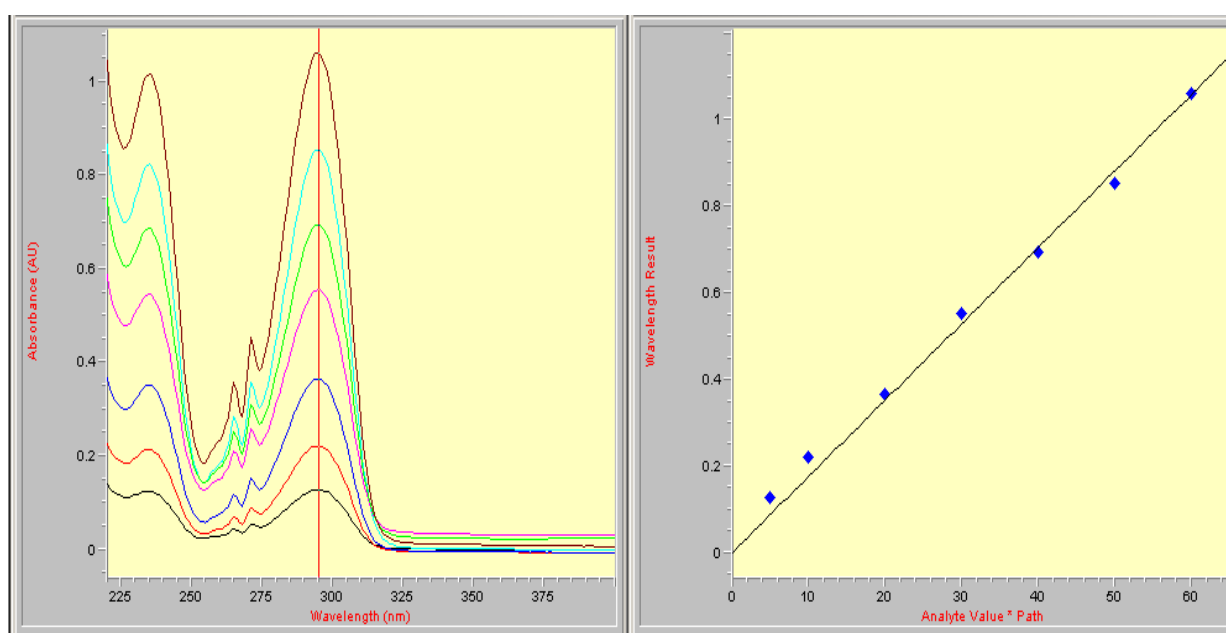
5 - жадвал

АДВ ва МСп нинг УБ-спектрофотометрик кўрсаткичлари

Модда номи	АДВ ва МСп нинг максимум тўлқин узунлиги λ_{\max} (нм)		
	Этанол	Метанол	0,1 М НСІ
АВ-chminаса	210, 303*	210, 303*	-
АВ-fubinаса	302*	302*	-
Флуоксетин	227, 262, 269*, 276	227, 264, 268, 275	226, 263, 275
Флувоксамин	254*	254*	254*
Сертралин	267, 274*, 282	266, 274*, 282	265, 273*, 281
Пароксетин	235, 264, 271, 295*	235, 264, 271, 295*	233, 264, 270, 294*
Эсциталопрам	239*, 275, 284	239*, 275, 283	239*, 275, 284
Карбамазепин	286*	286*	237, 285*
Миртазапин	295*	295*	294*
Пирлиндол	232, 290*	232, 290*	230, 290*

изоҳ: 1. «-» – манфий натижа; 2. «» – тўлқин узунлиги оптик зичлик қийматини аниқлаш тавсия этилади.*

АДВ ва МСп ни УБ-спектрофотометрия усули валидациясини кўрсаткичлари ўрагилди (6-жадвал). Бунинг учун АДВ ва МСп нинг стандарт эритмалари мўтадил эрувчанлиги бўлган эритувчиларда эритмалари тайёрлади. АВ-chminаса, АВ-fubinаса стандарт эритмалари метанолда, флуоксетин, флувоксамин, сертралин, пароксетин, эсциталопрам, карбамазепин, миртазапин ва пирлиндол этанолли эритмалари тайёрланди. Усулнинг нисбий хатолиги 2-3% ташкил қилди. Оптик зичлик қийматлари 0,2 дан 1,0 оралиғида бўлиши оптимал ҳисобланади (1-расм). Ўлчов натижалари асосида оптик зичликнинг эритмалар контсентрациясига боғлиқлиги эгри чизиғи тузилди ва регрессия тенгламаси ва корреляция коэффиценти ҳисоблаб чиқилди. Шунингдек, ўрганилган АДВ ва МСп нинг ўзига хос солиштирма нур ютиш кўрсаткичи (E) ва моляр нур синдириш кўрсаткичи (ϵ) аниқланган.



1 - расм. Пароксетинни УБ-спектрлари ва калибрланган чизмаси

АДВ ва МСп нинг текширилувчи ашёлар таркибидаги модда миқдорларини аниқлаш қуйидаги формула асосида олиб борилади.

$$X = \frac{D \cdot V_1 \cdot 1000}{E_{1cm}^{1\%} \cdot 100 \cdot V_2}$$

бунда, D - эритманинг оптик зичлиги;

$E_{1cm}^{1\%}$ - АДВ ва МСп нинг солиштирма нур ютиш кўрсаткичи;

V_1 - текширилувчи эритма ҳажми, мл;

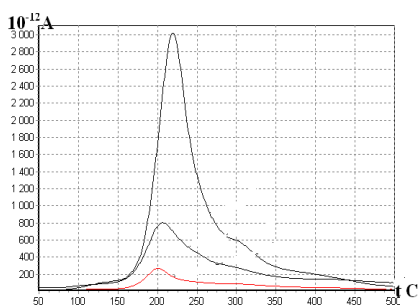
V_2 - текширилувчи ашё ҳажми, мл.

**АДВ ва МСп ни УБ-спектрометрик усулда таҳлил қилишнинг
валидация кўрсаткичлари**

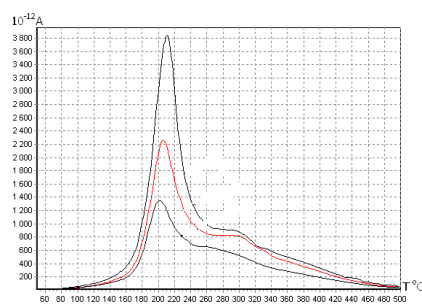
<i>Кўрсаткичлар</i>	<i>AB-Chminaka</i>	<i>AB-Fubinasa</i>	<i>Флуоксатин</i>	<i>Флувоксамин</i>	<i>Сертралин</i>	<i>Пароксетин</i>	<i>Эсциталопрам</i>	<i>Карбамазепин</i>	<i>Миртазапин</i>	<i>Пирлиндол</i>
λ_{\max} , нм	303	302	276	254	274	295	239	286	276	232
Ламберта-Бера қонцнига бўйсунуш диапазоли, мкг/мл	5-30.	4-48.	40-400	4-48.	30-300	5-60.	1-12,5	2-14.	40-400.	0,5-5.
a - регрессия тенгламасининг эркин ҳади	0,0027	-0,015	0,0056	0,0004	0,0029	0,0069	0,0046	0,002	0,0056	0,0112
b - регрессия коэффициенти	0,031	0,0254	0,003	0,0214	0,003	0,0179	0,0763	0,0696	0,003	0,1916
корреляция коэффициенти (r^2)	1	0,9994	0,9999	0,9999	0,9999	0,9998	0,9998	0,9994	0,9999	0,9998
солиштирма нур ютиш кўрсаткичи (E)	31,24	23,99	30,09	181,9	100,21	181,9	77,15	700,38	30,09	199,06
моляр нур ютиш кўрсаткичи(ε)	1114,89	877,22	934,25	5803,25	3068,34	6005,62	2507,18	23523,06	934,25	4531,53
АЧ, мкг/мл	0,1772	1,163	3,78	0,0362	1,9084	0,7732	0,1204	0,0574	3,78	0,1171
ИҚЧ, мкг/мл	0,5316	3,488	11,34	0,1087	5,7253	2,3195	0,3611	0,1723	11,34	0,3513
нисбий стандарт четланиш, %	2,6438	1,094	1,3111	0,9951	1,0214	1,4236	1,9879	1,0956	1,311	1,9879

Биринчи марта АДВ ва МСп ни аниқлаш учун ПИИ-Н-С «Искович-1» индикатори ёрдамида термодесорбцион сиртионлашган спектроскопия усули қўлланилди. Юқорида кўрсатилган асбобда ТДСИС усулида АДВ ва МСп ни аниқлаш бўйича тадқиқотлар қуйидаги шароитларда ўтказилди: эмиттер ҳарорати 390-420 °С, эмиттери кучланиши 400 В, буғлаткич ҳарорати хона ҳароратидан 500 °С гача қўтарилади, спектр ёзувлари мониторда қайд этилди ва ток миқдори 10^{-11} - 10^{-7A} диапазонда ўзгартирилди.

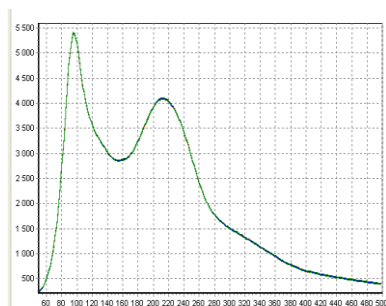
Текширилувчи намуналар 0,01 г (а.т.) тортилиб, 10 мл ли ўлчов колбасида 96% этил спирти билан эритилди. Тайёрланган эритманинг ҳажми белгисигача 96% этил спирти билан етказилди. Шу эритмадан текширилувчи намуналарнинг 100 мкг/мл ишчи стандарт эритмаси тайёрланиб, микрошприц ёрдамида 1 мкл миқдорда ПИИ-Н-С “Искович-1” аппаратининг буғлаткич лентасидаги цилиндрик чуқурчага солинди ва текширилувчи намуналарнинг термодесорбцион спектрлари олинди.



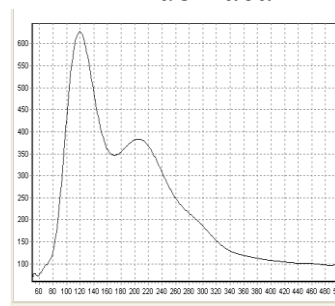
AB-chminasa



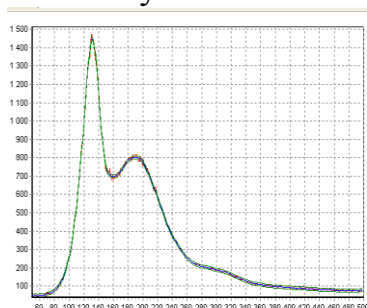
AB-fubinasa



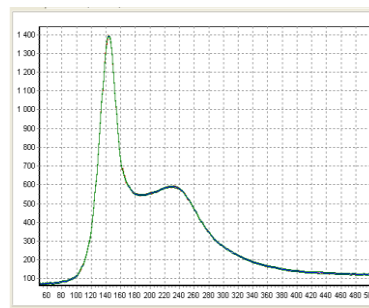
Флуоксатин



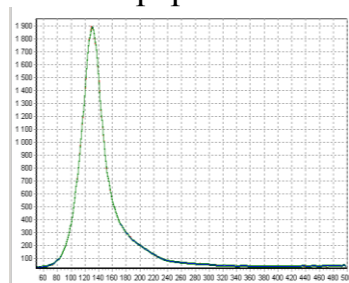
Флувоксамин



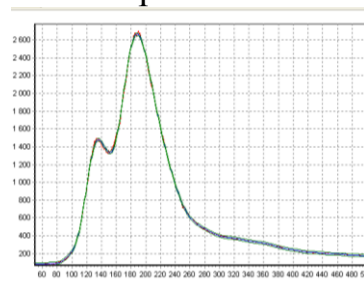
Сертралин



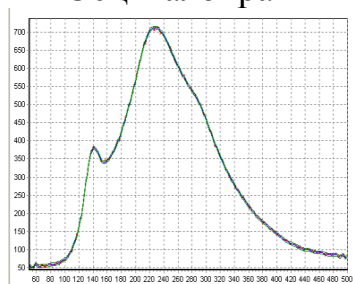
Пароксетин



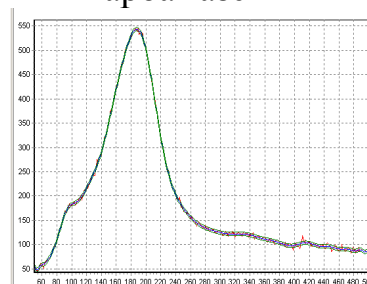
Эсциталопрам



Карбамазепин



Миртазапин



Пирлиндол

Изох: абсцисс ўқи бўйича– буғлаткич ҳарорати (T), °C; ордината ўқи бўйича – ток кучи миқдори (I), A.

2-расм. АДВ ва МСп ни ТДСИ-спектрлари

Натижалар 2-расмда келтирилган. Биологик намуналардан ажратиб олинган АДВ ва МСп идентификациялаш уларнинг стандарт намуналари

эритмали спектрларини бир-бирига таққослаб амалга оширилди. АДВ ва МСп ни ТДСИС усулида аниқлашнинг валидация кўрсаткичлари ўрганилди. Валидацияси натижалари 7-жадвалда келтирилган.

7-жадвал

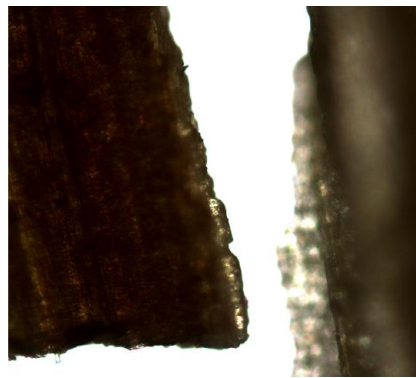
ТДСИС усулида АДВ ва МСп ни таҳлил қилишнинг валидация кўрсаткичлари

Кўрсаткичлар	АВ-chminasa	АВ-fubinasa	Флуоксетин	Флувоксамин	Сертралин	Пароксетин	Эсциталопрам	Карбамазепин	Миртазапин	Пирлиндол
T_{max} , °C	200±10	205±15	96±15 212±15	123±10 203±10	131±15 190±15	144±15	130±15	134±15 188±15	141±15 227±15	184±15
Аниқлашнинг чизиқли диапазони, мкг/мл	10-125	10-125	5,0-30,0	100,0-600,0	50,0-300,0	10,0-450,0	5,0-50,0	1,0-30,0	10-125	5,0-50,0
Ионланиш коэффиценти, ($K_i \times 10^{-12A}$)	30,14	22,97	83,22	4,11	7,41	~10,51	56,29	187,77	49,75	79,64
a – регрессия тенгламасининг эркин ҳади	12,59	53,32	14,8	-25,4	43,87	~139,71	~57,94	67,39	-5,67	-44,45
b - регрессия коэффиценти	29,97	21,92	82,11	4,18	7,05	11,85	59,78	178,08	50,37	82
r^2 -корреляция коэффиценти	0,9827	0,9978	0,9997	0,9987	0,9983	0,9931	0,9948	0,9963	0,9998	0,9989
АЧ, мкг/мл	0,8	4,9	0,4	10	12,4	0,9	0,5	0,8	3	1
ИҚЧ, мкг/мл	2,5	14,6	1,1	25	37,3	2,7	2	2,3	10	3
АЧ max , мкг/мл	175	250	60	1000	600	500	90	35	100	65

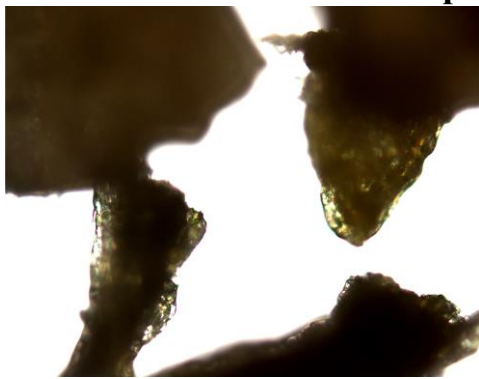
Шу билан бирга, қурилма ионланиш даражаси (ток кучи) 4000-5000 А дан юқори бўлганда таҳлил қилинаётган модда концентрациясини ўлчашни тавсия қилинмайди. Усул валидация кўрсаткичларидан биз эритмалар максимал концентрациясининг тавсия қилинадиган чегараси яъни максимал аниқланиш чегараси ($АЧ_{max}$) аниқланди.

Ўтказилган ТДСИС усули АДВ ва МСп нинг суд-криминалистик, биофармацевтик ва кимё-токсикологик таҳлилларида бу моддаларни идентификациялаш ва миқдорий таҳлили учун яроқлилиги тўғрисида хулоса чиқариш имконини берган.

Махсус ускуналар билан жиҳозланмаган лабораторияларда янги турдаги наркотиклар спайсларнинг дастлабки текшируви микроскопик тадқиқотлар ёрдамидани амалга оширилиш мумкинлиги тажриба йўли билан аниқланган, бунинг натижасида олинган маълумотлар асосида кейинги махсус ускуналар усуллар ёрдамида спайсларни тасдиқлаб олиш мумкин (3-4-расм).



3-расм. АВ-chminасанинг микроскопик тадқиқот натижалари



4-расм АВ-fubinасанинг микроскопик тадқиқот натижалари

Диссертациянинг учинчи боби «Экспертиза таҳлилларини ўтказишда матрица эффеќтини таъсири ва уни камайтириш усуллари» деб номланган ўсимлик хом ашёси ва келиб чиқиши биологик табиатли (қон, сийдик, жигар ва бошқ) объектларидаги “спайслар” ва антидепрессантларни аниқлаш усулларини ишлаб чиқишда, кўпинча биологик матрицанинг текширилувчи моддаларни инструментал физик-кимёвий аниқлашда таъсир этиши билан боғлиқ муаммолар пайдо бўлади. Бугунги кунда бундай муаммоларни аниқлаш ва уларни йўқотиш йўлларини излаш жуда долзарбдир, чунки гиёҳвандлик воситаларини тарқатишни тақиқловчи қонунларни четлаб ўтиш учун ушбу наркотик ҳосилалари уларнинг аналоглари шаклида яратилади. АДВ ва МСп сувли эритмалардан экстракция шароитларини ва экстрагент табиати, рН-муҳит, экстракция сони ва электролитни қўшиш каби омилларнинг ушбу жараёнга таъсирини ўрганишга бағишланган маълумотлар келтирилган. Экстракцияланган АДВ ва МСп миқдорини аниқлаш спектрофотометрик усулда ўтказилган.

Тажрибалар натижасида текшириладиган АДВ ва МСп экстракцияланиши маълум даражада рН муҳит ва фойдаланилган органик эритувчиларнинг табиатига боғлиқ эканлиги аниқланган.

Тажриба натижалари шуни кўрсатдики АВ-chminаса, АВ-fubinаса, ва карбамазепин 6,5-7,5 рН орлиғида қолган моддалалар флуоксетин, флувоксамин, сертралин, пароксетин, эциталопрам, миртазапинва пирлиндол 9-9,5 рН орлиғида максимал миқдорда органик эритувчиларга эриб ўтар экан.

Сувли муҳитдан экстракция жараёнига органик эритувчи табиатининг таъсирини ўрганилди. Бунда тадқиқ қилинаётган АДВ ва МСп хлороформ, этилацетат, бутилацетат, бензол, н-гептан, толуол ва углерод (IV) хлорид билан муҳит кўрсаткичи юқорида келтирилган шароитда турли даражада экстракцияланди. Натижалар 8-жадвалда келтирилган.

8-жадвал

АДВ ва МСп нинг экстракция жараёнига органик эритувчиларнинг таъсири

№	Модда номи	рН мухити	Органик эритувчилар					
			Хлоро-форм	Хлор-бутан	Гексан	Бензол	Диэтил эфир	Этил-ацетат
1	АВ-chminаса	6,8-7,2	88,18	72,35	49,82	42,54	78,23	81,55
2	АВ-fubinаса	6,8-7,2	71,71	77,47	40,2	35,47	58,47	40,93
3	Флуоксетин	9,0-9,5	96,36	72,58	92,43	86,15	69,48	83,65
4	Флувоксамин	9,0-9,5	75,57	9,43	19,9	36,76	60,67	67,76
5	Сертралин	9,0-9,5	91,91	47,88	84,84	62,71	83,09	89,12
6	Пароксетин	9,0-9,5	89,52	63,04	85,82	83,72	82,8	74,28
7	Эсциталопрам	9,0-9,5	76,68	76,68	41,73	44,18	57,91	73,77
8	Карбамазепин	6,8-7,2	91,13	52,67	39,22	48,71	78,37	89,12
9	Миртазапин	9,0-9,5	71,81	64,22	62,91	54,28	94,64	43,24
10	Пирлиндол	9,0-9,5	87,97	71,3	54,8	39,45	65,71	93,6

Жадвалларда келтирилган олинган натижалардан кўришиб турибдики, текширилаётган АДВ ва МСп нинг экстракцияланиши кўп жиҳатдан муҳит рН қиймати ва ишлатилган органик эритувчиларнинг табиатига боғлиқ. Қиёсий жиҳатдан, рН қийматида 6,8-7,2 бўлганда АВ-chminаса ва карбамазепин хлороформда (88,18%), АВ-fubinаса хлоробутанда (77,47 %), максимал даражада сувли муҳитнинг экстракцияланганлиги аниқланди, рН қийматида 9,0-9,5 бўлганда эса флуоксетин (96,36%), флувоксамин (75,57%), сертралин (91,91%), пароксетин (89,52%), эсциталопрам (76,68%), хлороформда, пирлиндол (93,6%) этил ацетатда, миртазапин эса диэтил эфири (94,64%) билан максимал миқдорда ажралиб чиқиши аниқланди.

Экстракция сонини ошириш АДВ ва МСп эритмадан ажратиб олинадиган миқдорини оширади ва уч марта экстракциялашда максимал даражага етади, эритмада электролитлар мавжуд бўлганда экстракция даражаси кам миқдорда ошади, шунинг учун улардан фойдаланиш мақсадга мувофиқ эмас деб топилган.

АДВ ва МСп ни биологик суюқликлардан ажратиб олиш натижалари

Теширилувчи биологик суюқликлар	Қўшилган модда, мкг	Модда номи	АДВ ва МСп аниқланди (n=5)	
			мкг	%
Қон (10 мл)	150	АВ-chminаса	89,67	59,78
		АВ-fubinаса	81,41	54,27
		Флуоксетин	97,98	65,32
		Флувоксамин	78,42	52,28
		Сертралин	90,84	60,56
		Пароксетин	91,56	61,04
		Эсциталопрам	100,2	66,81
		Карбамазепин	91,71	61,14
		Миртазапин	99,51	66,34
		Пирлиндол	89,67	59,78
Сийдик (20 мл)	150	АВ-chminаса	93,65	62,43
		АВ-fubinаса	91,01	60,67
		Флуоксетин	112,08	74,72
		Флувоксамин	92,72	61,81
		Сертралин	108,71	72,47
		Пароксетин	111,18	74,12
		Эсциталопрам	116,79	77,86
		Карбамазепин	104,75	69,83
		Миртазапин	117,98	78,65
		Пирлиндол	96,39	64,26
Ошқозон чайинди сувлари (50 мл)	150	АВ-chminаса	96,38	64,25
		АВ-fubinаса	98,04	65,36
		Флуоксетин	108,66	72,44
		Флувоксамин	94,73	63,15
		Сертралин	109,82	73,21
		Пароксетин	112,29	74,86
		Эсциталопрам	117,98	78,65
		Карбамазепин	105,36	70,24
		Миртазапин	118,37	78,91
		Пирлиндол	98,19	65,46
Қўз суюқлиги (шишасимон тана) (1-2 мл)	100	АВ-chminаса	60,14	60,14
		АВ-fubinаса	56,24	56,24
		Флуоксетин	66,28	66,28
		Флувоксамин	54,32	54,32
		Сертралин	61,27	61,27
		Пароксетин	63,45	63,45
		Эсциталопрам	67,16	67,16
		Карбамазепин	61,84	61,84
		Миртазапин	68,94	68,94
		Пирлиндол	62,05	62,05

Экспертиза намуналари (объектлар) таркибидан ажратиб олинган антидепрессантлар ва спайсларни ёт моддалардан тозалаш ЮҚХ усули таклиф этилди. Бунда мўтадил элюант сифатида 96 % этил спирти тавсия қилинган.

Диссертациянинг тўртинчи боби «Турли экспертиза намуналари (объектлар) таркибидан антидепрессантлар ва спайслар ажратиб олиш ҳамда комплекс тадқиқ қилиш усуллари ишлаб чиқиш» деб номланган. Ушбу бўлимда АДВ ва МСп ни нобиологик ашёвий далиллардан ҳамда биологик объектлар таркибидан ажратиб олиш билан боғлиқ масалаларни тажриба тадқиқотларида ўрганиш натижалари ҳамда экспертлик намуналарни комплекс тадқиқ қилишнинг концептуал асослари келтирилган.

АДВ ва МСп ни қондан ажратишнинг хусусий усуллари ишлаб чиқилган бўлиб, у нейтрал ва ишқорий муҳитга эга сувли эритмадан ҳар бир таҳлил қилинаётган препаратлар учун органик эритувчи билан уч марта экстракция қилишга асосланган бўлиб, натижалар 9-жадвалда келтирилган.

Тавсия этилаётган экстракция шароитларида қон таркибидан, мос равишда АВ-chminаса 59,78 %, АВ-fubinаса 54,27 %, флуоксетин 65,32 %, флувоксамин 52,28 %, сертралин 60,56 %, пароксетин 61,04 %, эсциталопрам 66,81%, карбамазепин 61,14 %, миртазапин 63,87 %, пирлиндол 66,34 % миқдорида ажратиб олиш имконини беради.

АДВ ва МСп ни сийдикдан ажратиб олишнинг хусусий усуллари келтирилган сувли эритмалардан органик эритувчи ёрдамида уч марта экстракциялашга асосланган. Ушбу усуллар сийдик таркибидан, мос равишда АВ-chminаса 65,43 %, АВ-fubinаса 60,67 %, флуоксетин 74,72 %, флувоксамин 61,81 %, сертралин 72,47 %, пароксетин 74,12%, эсциталопрам 76,43 %, карбамазепин 69,83 %, миртазапин 78,65 %, пирлиндол 64,26 % миқдорида ажратиб олинди. Шунингдек ошқозон чайинди сувлари ва кўз суюқлиги таркибидан АДВ ва МСп ни ажратиб олиш усуллари ўранилган.

Шу билан бирга АДВ ва МСп биологик объектдан ажратиб олишда органик заҳарларни ажратиб олишнинг умумий усуллари кўллаш имкониятлари ўрганилган ва уларга қиёсий баҳо берилган. Бу усулларда АДВ ва МСп ажратиб олиш натижалари 10-жадвалда келтирилган. Юқорида кўрсатилган ажратиб олиш усуллари модификацияланган А.А.Васильева усули мақсадга мувофиқ деб топилган ва ушбу усулда моддаларни биологик объектлардан таркибидан, мос равишда АВ-chminаса 31,06 %, АВ-fubinаса 30,47 %, флуоксетин 36,41 %, флувоксамин 30,48 %, сертралин 34,78 %, пароксетин 36,23 %, эсциталопрам 37,64 %, карбамазепин 32,22 %, миртазапин 36,47 %, пирлиндол 33,78 % миқдорида ажратиш мумкинлиги тажриба йўли билан исботланган.

Экспертлик намуналарни комплекс тадқиқ қилишнинг концептуал асослари учун АДВ ва МСп ни криминалистик, суд-кимё, кимё-токсикологик (наркологик), биофармацевтик тадқиқотларда текшириш босқичлари алгоритми ишлаб чиқилган.

Биологик объектлардан органик захарларни ажратишнинг умумий усулларида АДВ ва МСп ни ажратиб олиш натижалари

Теширилувчи биологик объект 10 г (жигар) таркибидан	Қўшилган модда, мкг	Модда номи	АДВ ва МСп аниқланди (n=5)	
			мкг	%
А.А.Васильева усули	200	АВ-chminаса	62,12	31,1
		АВ-fubinаса	60,94	30,5
		Флуоксетин	72,82	36,4
		Флувоксамин	60,96	30,5
		Сертралин	69,56	34,8
		Пароксетин	72,46	36,2
		Эсциталопрам	75,28	37,6
		Карбамазепин	64,44	32,2
		Миртазапин	72,94	36,5
		Пирлиндол	67,56	33,8
В.Ф.Крамаренко усули	200	АВ-chminаса	27,4	13,7
		АВ-fubinаса	23,9	12
		Флуоксетин	23	11,5
		Флувоксамин	23,7	11,9
		Сертралин	33,9	17
		Пароксетин	24,2	12,1
		Эсциталопрам	36,4	18,2
		Карбамазепин	31,01	15,5
		Миртазапин	32,8	16,4
		Пирлиндол	24,4	12,2
Стаса – Отто усули	200	АВ-chminаса	16,22	8,11
		АВ-fubinаса	15,28	7,64
		Флуоксетин	25,02	12,51
		Флувоксамин	19,68	9,84
		Сертралин	24,56	12,28
		Пароксетин	18,9	9,45
		Эсциталопрам	29,5	14,75
		Карбамазепин	25,24	12,62
		Миртазапин	22,28	11,14
		Пирлиндол	17,10	8,55

Диссертациянинг бешинчи боби «Антидепрессант дори воситалари ва спайсларни экспертиза намуналари (биологик ашёлар) да сақланиш муддатлари ва уларга таъсир қилувчи омилларни ўрганиш» деб номланиб, АДВ ва МСп ни биологик объектларда сақланувчанлигини ўрганишга бағишланган тажриба маълумотлари ва бу жараёнга

консервацияланмаган ва консервацияланган, бунда консервант сифатида қўшилган этанолнинг таъсири ўрганилди. Ўрганиш натижалари 11- жадвалда келтирилган.

11-жадвал

АДВ ва МСпбиологик ашёларда сақланиш муддатлари ва уларга таъсир қилувчи омилларни ўрганиш натижалари

Чириган биологик объектларда сақланиш муддатларини ўрганиш(п=5)					
№	Модда номи	Тегишли муддатда аниқланган миқдори, %			
		1 ой	3 ой	6 ой	9 ой
1	АВ-chminаса	54,44	34,54	15,15	-
2	АВ-fubinаса	58,47	32,85	14,54	-
3	Флуоксетин	61,23	41,57	26,86	7,42
4	Флувоксамин	62,28	38,94	30,18	5,17
5	Сертралин	58,47	44,28	22,57	6,29
6	Пароксетин	59,42	48,14	24,19	4,81
7	Эсциталопрам	64,75	40,54	27,14	5,16
8	Карбамазепин	62,41	45,83	26,85	3,18
9	Миртазапин	60,57	39,57	28,15	7,84
10	Пирлиндол	57,46	42,15	20,64	8,27
Консервацияланган биологик объектларда сақланиш муддатларини ўрганиш натижалари (п=5)					
№	Модда номи	3 ой	6 ой	9 ой	12 ой
1	АВ-chminаса	51,4	18,47	4,95	-
2	АВ-fubinаса	49,4	19,26	5,54	-
3	Флуоксетин	61,2	25,83	8,47	-
4	Флувоксамин	62,3	28,48	6,56	-
5	Сертралин	58,5	24,16	5,27	-
6	Пароксетин	59,4	21,94	6,98	-
7	Эсциталопрам	64,8	19,46	7,57	-
8	Карбамазепин	62,4	27,15	9,85	-
9	Миртазапин	60,6	26,33	9,12	-
10	Пирлиндол	57,5	26,81	7,64	-

11-жадвал натижалари шуни кўрсатмоқдаки АДВ ва МСп ни чириган биологик объектларда 6 ой давомида сақланиши аниқланди. Консервацияланган биологик объектларда антидепрессантлар 12 ой, спайслар эса 9 ой сақланиши тажриба йўли билан аниқланди. Назорат тажрибаларида, АДВ ва МСп билан ўтказилган параллел изланишларда манфий натижалар олинди.

ХУЛОСАЛАР

1. АДВ ва МСпбилан учрайдиган захарланиш ҳолатлари суд-кимё ва кимё-токсикологик таҳлили бўйича хорижий ва миллий меъёрий ҳужжатларнинг талаблари даражаси ўрганилиб, мавжуд маълумотлари тизимлаштириш бўйича ёндошув таклиф этилди.

2. Экспертза тадқиқотларида АДС ва МСп нинг кимё-токсикологик ва биофармацевтик хусусиятларини баҳолаш учун физик-кимёвий таҳлил усулларини амалий қўллаш орқали илмий асосланган ягона ёндашув ишлаб чиқилди.

3. Назарий ва экспериментал тадқиқотлар асосида АДВ ва МСп сифатни аниқлашда ГХ, ГХ-МС, ЮССХ, УБ-спектрофотометрия каби замонавий физик-кимёвий усуллари ёрдами уларни ўзаро фарқлаш имкониятлари берувчи муқобил тадқиқот усуллари ишлаб чиқилди. Ушбу усуллардан фойдаланганда АДВ ва МСп ни аниқлаш чегаралари белгиланди.

4. Биринчи марта АДВ ва МСп ни экспертлик объектларида идентификация қилиш учун ТДСИС усули қўлланди.

5. Модификациядаги спайсларни ашёвий далиллар (ўсимликлари хом ашёси) таркибидан микроскопик таҳлили ўтказилди ва ҳар бир ўсимлик таркибида микрокристалларни аниқланиши таркибида спайслар сақлаши мумкинлигини кўрсатувчи дастлабки хулосани беришини кўрсатди.

6. АДВ ва МСп ни сувли эритмалардан тажриба йўли билан органик эритувчилар ёрдамида экстракция қилиш шароитлари аниқланди. Бунда рН қийматида 6,8-7,2 бўлганда АВ-сһminаса, карбамазепин хлороформда, АВ-fubinаса хлоробутанда, рН қийматида 9,0-9,5 бўлганда флуоксетин, флувоксамин, сертралин, пароксетин, эсциталопрам хлороформда, пирлиндол этил ацетатда, миртазапин эса диэтил эфири максимал даражада сувли муҳитга экстракцияланиши аниқланди, Эритмалардан АДВ ва МСп экстракция сони уч қайта бўлганда максимал миқдорда экстракцияланиши аниқланди. Экстракциялаш жараёнига электролитлар сезиларсиз таъсир кўрсатганлиги сабабли уларни қўллаш мақсадга мувофиқ эмас деб топилди.

7. АДВ ва МСп ни ЮҚХ-скрининг таҳлил шароитлари ўрганилди ва объектлардан олинган ажратмаларни соэкстракт моддалардан тозалаш учун элюация шароитлари таклиф этилди.

8. АДВ ва МСп ни нобиологик ва биологик объектлар таркибидан ажратиб олишнинг қулай усуллари амалиётга тавсия этилди. АДВ ва МСп ни ажратиб олишнинг таклиф этилаётган усуллари биологик суюқликлар (қон, пешоб, ошқозон чайинди сувлари, кўз суюқлиги) ва биологик объект (мурда ички аъзолари)лар таркибидан уларни аниқлашнинг амалий жиҳатлари ҳал қилинди.

9. Биологик объектларда АДВ ва МСп нинг сақланиши ўрганилди. Бунда биологик материаллар чириши натижасида АДВ ва МСп текширилаётган объектларда секин аста камайиб боради ва 6 ойдан сўнг уларни аниқлаш имконияти қолмайди. Биологик объектларни консервация қилиниши АДВ сақланиш муддатини 12 ойгача, МСп ни эса 9 ойгача узайтириш имконини берди.

10. Олинган натижалар асосида Республика Суд-тиббий экспертиза илмий-амалий маркази ва унинг вилоятлардаги филиаллари лабораториялари, Республика ихтисослаштирилган наркология илмий-амалий тиббиёт маркази лабораториялари, Ўзбекистон Республикаси Давлат божхона қўмитаси экспертиза лабораторияси, Адлия вазирлиги ва Ички ишлар вазирлиги криминалистика лабораториялари, Фармацевтика тармоғини ривожлантириш агентлиги Дори воситаларини стандартлаш илмий марказлари амалиётига қўллаш учун услубий тавсияномалар, информацион хат ҳамда амални бажариш йўриқномалари тасдиқланиб, чоп этирилди.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ ПО ПРИСУЖДЕНИЮ
НАУЧНОЙ СТЕПЕНИ НА ОСНОВЕ НАУЧНОГО СОВЕТА
DSc.03/30.12.2019.К.01.03 ПРИ НАЦИОНАЛЬНОМ УНИВЕРСИТЕТЕ**

**ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ
ТАМОЖЕННЫЙ ИНСТИТУТ**

ЖАЛИЛОВ ФАЗЛИДДИН СОДИҚОВИЧ

**ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ И БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ
ОСОБЕННОСТИ АНТИДЕПРЕССАНТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ
СРЕДСТВ И МОДИФИКАЦИЙ СПАЙСОВ**

**02.00.09 – Химия товаров
15.00.02 – Фармацевтическая химия и фармакогнозия**

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ
ДОКТОРА ХИМИЧЕСКИХ НАУК (DSc)**

Тема диссертации доктора наук (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2017.2.DSc/K.33

Диссертация выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте и Таможенном институте

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (ik-kimyo.nuu.uz) и Информационно-образовательном портале "ZiyoNet" (www.ziynet.uz).

Научные консультанты:	Таджиев Мансур Азизович доктор фармацевтических наук, профессор
	Пулатова Лола Таирхоновна доктор технических наук, профессор
Официальные оппоненты:	Дусматов Азиз Файзаматович доктор фармацевтических наук, доцент
	Абдурахмонов Эргашбой доктор химических наук, профессор
	Ибрагимова Марета Мухарбековна доктор фармацевтических наук, профессор
Ведущая организация:	Бухарский государственный университет

Защита диссертации состоится «19» 02 2022 г. в 11⁰⁰ часов на заседании Разового научного совета по присуждению научной степени на основе Научного совета DSc.03/30.12.2019.K.01.03 при Национальном университете Узбекистана. (Адрес: 100174, Ташкент, ул. Университетская 4. Тел.: (99871)227-12-24, факс: (99824) 246-53-21; 246-02-24. E-mail: chem0102@mail.ru).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Национального университета Узбекистана (зарегистрирован за № 15). Адрес: 100174, Ташкент, ул. Университетская, 4. Тел.: (99871)227-12-24, факс: (99824) 246-53-21; 246-02-24. Email: pauka@nuu.ru. Административное здание Национального университета Узбекистана, 2-й этаж, 4-й каб.

Автореферат диссертации разослан «7» 02 2022 года.
(протокол рассылки № 15 от «7» 02 2022 года).

**З.А.Сманова**
Председатель разового научного совета по присуждению учёных степеней, д.х.н., профессор

Д.А. Гафурова
Ученый секретарь разового научного совета по присуждению учёных степеней, д.х.н.

Н.Х.Кутлимуртова
Председатель научного семинара при разовом научном совете по присуждению учёных степеней, д.х.н.

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

Актуальность и востребованность темы диссертации. Ежегодный мониторинг Всемирной организации здравоохранения показывает, что депрессия занимает третье место в ряду таких заболеваний как артериальное давление и грипп. Данным заболеванием страдают 25% женщин и 12% мужчин. Для лечения депрессии в медицинской практике широко используются психотропные средства, которые, в случаях самолечения, вызывает так называемую «болезнь бытовой химии». В связи с этим, растет количество отравлений, среди которых, на долю антидепрессантов приходится 20,3%. У некоторых людей, принимающих антидепрессанты, наблюдаются постепенно развивающаяся наркотическая зависимость. В связи с этим, большое значение уделяется изучению случаев отравления антидепрессантами и их определению в экспертных объектах экспрессными и точными методами анализа.

На сегодняшний день, в мировом сообществе с развитием международного законодательства об обороте наркотических средств, наркотики стали объектом криминалистической экспертизы. Однако, несмотря на усилия контрольных и надзирающих органов, постоянно формирующихся и пополняющих список запрещённых веществ, полностью взять ситуацию под контроль не всегда удаётся. На смену запрещённым препаратам, приходят новые, не уступающие, а иногда и превосходящие по своему воздействию, вещества, к которым следует отнести различные модификации синтетических каннабиноидов спайсов. В этом аспекте, неотложными задачами являются разработка унифицированных физико-химических методов анализа для оценки химико-токсикологических и биофармацевтических особенностей указанных веществ, в малых дозах которые, формируют угрозу случайной передозировки с риском развития серьезных психических осложнений.

В Республике Узбекистан, для эффективного проведения процессов экспертизы, особое внимание уделяют профилактике отравлений различными веществами, в целях установления природы их основных компонентов. В этом направлении, достигнуты определённые фундаментальные и прикладные результаты. В четвертой главе «Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан», руководителем нашего государства, сформулированы важные задачи по дальнейшему реформированию сферы здравоохранения, прежде всего первичного звена, скорой и экстренной медицинской помощи, направленное на повышение доступности и качества медицинского и социально-медицинского обслуживания населения, обеспечения, снижения показателей заболеваемости населения и повышения продолжительности жизни населения. В этом отношении проведение исследований по изучению химического состава, структуры, особенностей экстракцией АЛС и МСп, их изолированием из биологических объектов, разработке методик экспресс-анализа и удовлетворяющих требованиям судебно-медицинской экспертизы,

таможенной экспертизы, химико-токсикологическим исследованиям, считается одним из приоритетных задач.¹

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, изложенных в Указах Президента Республики Узбекистан №УП-5707 от 10 апреля 2019 года «О мерах по дальнейшему ускорению развития фармацевтической отрасли республики в 2019-2021 годах», №УП-6310 от 10 сентября 2021 года «Об упрощении таможенных процедур и дальнейшем совершенствовании организационной структуры органов государственной таможенной службы», №ПП-4310 от 6 мая 2019 года «О мерах по дальнейшему развитию системы медицинского и фармацевтического образования и науки», № ПП-4049 от 4 декабря 2018 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию деятельности судебно-медицинской службы Министерства здравоохранения Республики Узбекистан», №ПП-4125 от 17 января 2019 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию судебной медицины», а также других нормативно-правовых документов, принятых в данной сфере.

Соответствие исследований приоритетным направлениям развития науки и технологий республике. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий VI. «Медицина и фармакология» и VII. «Химия технологии и нанотехнологии».

Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации².

Научные исследования, направленные на совершенствование методов химико-токсикологического и биофармацевтического анализа отдельных антидепрессантов (АЛС) и модификаций спайсов (МСП), проводятся в ведущих научных центрах и высших образовательных учреждениях мира, в том числе Фрайбургский университет (Германия), NIPER-A (Индия) Newcastle University (Великобритания), National Institute of Legal Medicine and Forensic Sciences (Португалия), National and Kapodistrian University of Athens (Греция), Universidade Federal de Santa Catarina (Бразилия), Company of NACCS (Япония), Российская таможенная академия (Россия), ACS (США), Hoshi University (Япония), University of North Texas (США), Kings College London (Великобритания), Национальный фармацевтический университет Украины, Таможенном институте ГТК Республики Узбекистан, а также в Ташкентском фармацевтическом институте.

В международных исследованиях, посвященных изучению химико-токсикологического и биофармацевтического анализа АЛС и МСП, были получены ряд научных результатов, в том числе: разработан метод выделения АЛС и МСП из крови, печеночных и других биологических объектов (Сарландский университет, Карачинский университет); разработан метод экстракции отдельных препаратов (флуоксетин) из биологических жидкостей

¹ Указ Президента Республики Узбекистан № УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан».

² Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации оформлен на основании данных источников www.elsevier.com/locate/jethpharm, www.springerlink.com/content

с хлороформом (Национальный фармацевтический университет Украины); разработана экспертиза лекарственных средств, имеющих сложную химическую структуру, а также изучение исследуемых препаратов в составе биологических объектов с помощью метода идентификации и определения размеров с применением физико-химических методов (Московская Медицинская Академия, Россия), установлен механизм воздействия антидепрессантов на организм (Фрайбургский университет, Германия), изучены токсичные воздействия антидепрессантов (Университет Нового Южного Уэльса, Австралия), разработаны методы анализа антидепрессантов (National Institute of Legal Medicine and Forensic Sciences, Португалия), National and Kapodistrian University of Athens, Греция), Universidade de Federal de Santa Catarina, Бразилия), анализ спайсов Hoshi University, Япония), University of North Texas, США), Kings College London, Великобритания).

В мире проводятся ряд исследований по приоритетным направлениям разработки унифицированных физико-химических методов анализа АЛС и МСп при экспертно-криминалистических исследованиях: совершенствование и создание новых методов детекции АЛС и МСп, разработка новых подходов извлечения препаратов из биологических объектов с последующей их идентификацией на новом высокочувствительном аналитическом оборудовании, разработка экспресс - методов анализа для диагностики и предотвращения отравлений АЛС и МСп, внедрение разработанных методов в практику экспертных лабораторий правоохранительных органов и уполномоченных органов контроля для сбора доказательной базы.

Степень изученности проблемы. В исследованиях ученых стран ближнего и дальнего зарубежья в области контроля качества и стандартизации химико-токсикологического анализа АЛС и МСп, приведены только общие данные. В данном направлении, следует отметить работы таких авторов, как Н.В. Гончарук, Д. Калкер, Ц.Б. Серхов, А.Е. Петухов, Г.В. Раменская, Е.Н. Люст, Ж. Смитсон, Р. Танакуд, L. Truta, A.L. Castro, Abdullah Al-Matrouk, Koichi Saito, Th. D. Kiselak, R. Koerber, O. Apirakkan, A. Frinculescu, J.Klavž, M.Gorenjak, A.Andriolo, O.A.Germek, A.V.Pereira, P. Fontanille и др.

Отечественными учёными И.Р. Аскарковым, Д.А. Пулатовой, К.М. Каримкуловым, Г. Хамракуловым, Рахимовым, Л.Т. проводились научно-исследовательские работы по разработке и внедрению эффективных экспресс-методов для осуществления таможенной экспертизы товаров, подготовке предложений по их использованию в практической деятельности таможенных экспертных учреждений.

Данная диссертационная работа является первым научным исследованием по разработке комплексных научно-обоснованных методик с применением физико-химических методов анализа, отличающихся точностью, чувствительностью, селективностью и удовлетворяющих требованиям химико-токсикологических и биофармацевтических исследований АЛС и МСп, с последующим их внедрением в практику при анализе веществ, изолированных из модельных объектов, подготовке

востребованных методических рекомендаций для экспертов таможенной, криминалистической, судебно-медицинской практики, в том числе для химического токсикологического и наркологического обследования.

Связь темы диссертации с планом научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа выполнена в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского фармацевтического института «Совершенствование методов фармацевтического и токсикологического анализа» и Фундаментального гранта БВ-М-Ф7-001 «Исследование токсикологических и иммунологических маркеров для определения синтетических каннабиноидов–спайсов и антидепрессантов» (2017-2020 г.г.).

Цель исследования. Изучение химико-токсикологических и биофармацевтических особенностей антидепрессантных лекарственных средств и модификаций спайсов

Задачи исследования:

создание алгоритма идентификации АЛС и МСп с использованием современных методов физико-химического анализа;

изучение валидационных параметров разработанных методов физико-химического анализа для формирования доказательной базы при проведении экспертных исследований;

разработать новые методы идентификации, позволяющие выявлять АЛС и МСп в экспертных образцах;

изучить методы количественного анализа АЛС и МСп с использованием современных методов физико-химического анализа;

анализ влияния матричного эффекта при проведении судебно - токсикологической и криминалистических экспертиз с использованием физико-химических методов анализа АЛС и МСп;

определение оптимальных условий процесса экстракции АЛС и МСп с помощью органических растворителей из водных растворов и факторов влияющих на них;

определение оптимальных условий к разработке методов очистки, пробоподготовки АЛС и МСп для проведения анализов при экспертных исследованиях;

разработать методики выделения АЛС и МСп из жидких образцов и биологических жидкостей;

определение условий экстракции АЛС и МСп на модельных смесях биологических объектов (внутренних органов);

определение изучение влияния процесса гниения биологических материалов на сохранность АЛС и МСп при консервированном хранении их в обычных условиях и в этаноле;

разработать унифицированные методы экспресс-анализа биологических жидкостей (желудочно-кишечные воды, кровь и моча) людей в случае их острого и хронического отравления АЛС и МСп;

подготовка методических рекомендаций для внедрения в практику криминалистики и судебно-медицинской экспертизы, а также в клинических,

биохимических лабораторий лечебных наркологических учреждений (биофармацевтические, химико-токсикологические, наркологические анализы).

Объектами исследования являются группа лекарственных препаратов антидепрессантного характера (пароксетин, флувоксамин, флуоксетин, миртазапин, сертралин, карбамазепин и др.) а также модификации синтетических каннабиноидов спайсы (AB-fubinasa и AB-chminasa), внутренние органы и биологические жидкости лабораторных животных (печень, почки, желудок и кишечник, кровь, моча, промывные воды желудка), отравленные ими.

Предметом исследования являются экспертные пробы АЛС и МСп (таблетки, капсулы, порошок, остатки растений и др.), выделенные из биологических объектов (печень, почки, рвотная масса, кишечник), из биологических жидкостей (кровь, моча, глазная жидкость, желудочный сок). Практическое применение тонкослойной хроматографии (ТСХ), газовой хроматографии (ГХ), газо-хроматомасс-спектрометрии (ГХ-МС), высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ), ультрафиолетовой спектрофотометрия (УФ-СФ), термодесорбционной поверхностно-ионизационной спектроскопия (ТДПИС), методов экспресс-анализа для обнаружения АЛС и МСп в оперативной медицинской помощи при переходящем отравлении.

Методы исследования. Современные физико-химические методы анализа в исследованиях (ГХ, ГХ-МС, ВЭЖХ, УФ-СФ, ТДПИС) и традиционные методы ТСХ и микроскопического анализа.

Научная новизна исследования заключается в следующем:

разработаны научно-обоснованные методики изолирования антидепрессантных лекарственных средств и модификаций спайсов из экспертных объектов;

разработаны методики идентификации и количественного определения антидепрессантных лекарственных средств и модификаций спайсов с точки зрения химико-токсикологического и биофармацевтического исследования используя методов ТСХ, ГХ, ГХ-МС, ВЭЖХ, УФ-СФ;

впервые разработан метод термодесорбционной ТДПИС для идентификации антидепрессантных лекарственных средств и модификаций спайсов в экспертных образцах и биологических объектах;

установлен способ снижения и устранения матричного эффекта путём определения аналитической зависимости оптимальных условий экстракции антидепрессантных лекарственных средств и модификаций спайсов из водных растворов органическими растворителями с учётом влияние на этот процесс различных при проведении экспертных анализов;

разработан метод очистки антидепрессантных лекарственных средств и модификаций спайсов в проверяемых биологических объектах от соэкстрактивных веществ с применением метода ТСХ;

установлен концептуальный подход алгоритма этапов экспертизы антидепрессантных лекарственных средств и модификаций спайсов в судебно-медицинских, судебно-химических, химико-токсикологических (наркологических), биофармацевтических исследованиях;

впервые определены сроки сохранности препаратов антидепрессантных лекарственных средств и модификаций спайсов под действием консервантов в процессе гниения биологического материала в обычных условиях.

Практические результаты исследования заключается в следующем:

разработаны комплексные методы изолирования, очистки, идентификации и количественного определения антидепрессантных лекарственных средств и модификаций спайсов в экспертных и биологических объектах для составления доказательной базы;

определены оптимальные условия снижения и устранения матричного эффекта путём установления аналитической зависимости оптимальных условий экстракции антидепрессантных лекарственных средств и модификаций спайсов из водных растворов;

разработана методика экспресс-анализа антидепрессантных лекарственных средств и модификаций спайсов, изолированных и очищенных из различных экспертных объектов;

по результатам исследований разработаны методические рекомендации, Информационное письмо, Рабочие инструкции по процедурам), которые внедрены в практику правоохранительных органов и уполномоченных органов контроля.

Достоверность результатов исследования. Уровень достоверности полученных результатов подтвержден на основании современных методов математико-статистического анализа, физико-химических и лабораторных исследований на животных. Проведенное исследование объясняется апробационным процессом судебно-криминалистической, химико-токсикологической, биофармацевтической, таможенной и судебно-химической экспертизы.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования определяется концептуальным совершенствованием комплексного подхода к процессам обнаружения АЛС и МСП в биологических объектах судебно-химической, криминалистической, наркологической, химико-токсикологической экспертизах установления острых и хронических отравлений людей психоактивными веществами. Настоящая работа является первым систематическим исследованием оценки химико-токсикологических и биофармацевтических особенностей АЛС и МСП, позволяющих повысить межлабораторную воспроизводимость получаемой аналитической информации.

Практическая значимость научных исследований заключается в том, что подготовленные методические рекомендации, Информационное письмо и Рабочие инструкции по процедурам, на основе разработанного алгоритма применения физико-химических методов, позволяющих идентифицировать неизвестные АЛС и МСП при досчиточно низкой их концентрации в исследуемых объектах и проводить высокочувствительный подтверждающий экспресс- анализ в экспертных лабораториях правоохранительных органов и уполномоченных органах контроля.

Внедрение результатов исследований. На основании полученных научных результатов исследования химико-токсикологических и биофармацевтических особенностей антидепрессантных лекарственных средств и модификаций спайсов разработаны и внедрены в практику:

утверждены методические рекомендации «Выявление сертралина в химико-токсикологических и биофарматических исследованиях» (31.05.2017 г., № 3/4/2), «Выявление пароксетина в химико-токсикологических и биофарматических исследованиях» (31.05.2017 г., № 3/4/2), «Выявление карбамазепина в химико-токсикологических и биофарматических исследованиях» (21.04.2018г., №2/1/2) (справка 25-06/0546 от от 12 февраля 2021 года Государственного Агентства по развития фармацевтической отрасли). Полученные результаты позволят стандартизировать и сертифицировать препараты антидепрессантных лекарственных средств, повысить точность и качество их исследования;

утверждены информационные письма «Анализ антидепрессантов методом термодесорбционной поверхностно-ионизационной спектроскопии» (30.20.2020г., №01-03/1274), рабочие инструкции процедур «Судебно-химическое определение антидепрессантов в биологических жидкостях» (30.12.2020 г., №РИП.G.250.2020), в том числе «Судебно-химическое определение спайсов в биологических жидкостях» (30.12.2020 г., №РИП.G.251.2020). (справка 08-09/6514 от 22 июня 2021 года Министерства здравоохранения Республики Узбекистан). В результате разработан алгоритм выделения антидепрессантных лекарственных средств и модификаций спайсов из биологических объектов и жидкостей, с целью проведения анализа, позволяющий повысить точность и воспроизводимость судебно-криминалистических экспертиз;

утверждены методические рекомендации (31.05.2017 г., № 3/4/2) «Хромато-масс-спектрометрическое определение новых синтетических каннабиноидов спайсов при судебно-криминалистическом исследовании». (справка №16-042-043 от 1 февраля 2021 года Центральной таможенной лаборатории ГТК Республики Узбекистан). В результате доказано, что полученные результаты исследования имеют важное значение при изучении нелетучих соединений за счёт сокращения времени проб подготовки;

утверждены методические рекомендации, Информационные письма и рабочие инструкции процедур в деятельности научно-практических центров (справка №29-18-76 от 28 января 2021 года Республиканского Центра судебной экспертизы РУз). Разработанный новый алгоритм комплексной методики с использованием физико-химических методов анализа, позволяет повысить межлабораторную воспроизводимость получаемой аналитической информации и способствует сокращению времени проведения анализов, в том числе снижению расходов на исследования;

разработано учебное пособие «Анализ наркотических веществ» по направлению образования бакалавриата 5510500-фармация (свидетельство № 001741), с последующим его внедрением в учебный процесс и лабораторную практику экспертных учреждений, в части касающейся практического

применения результатов определения спайсов с применением современных физико-химических методах анализа на различных экспертных объектах.

Апробация результатов исследования. Результаты исследований были доложены и обсуждены на 40 конференциях, в том числе на 12 международных и на 28 Республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 95 научные работы, в том числе 2 монография, 12 статей в республиканских и 3 статей в зарубежных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов докторских (DSc) диссертаций.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, обзора литературы, пяти глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 190 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

В введении обоснована актуальность и востребованность проведенных исследований, определены цель и задачи, объект и предмет исследования, указано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий, изложены научная новизна и практические результаты исследования, раскрыты научные и практические значения полученных результатов, приведены сведения по реализации результатов исследования в практику, а также опубликованных работ и структуре диссертаций

В первой главе диссертации «**Современное состояние исследований в области эксмеризы, анализ антидепрессантных лекарственных средств и модификаций спайсов**», приведена информация в отношении фармакологических свойств и токсичности, фармакокинетики и метаболизма, физико-химических свойств, методов химико-токсикологического анализа, общей информации научной литературы в области исследования судебно-медицинских и токсикологических анализов.

Глубоко изучены данные зарубежных и отечественных учёных в области разработок методов анализа АЛС и МСп в различных биологических объектах. Однако, в них нет системного подхода по практическому применению физико-химических методов анализа при исследовании АЛС и МСп при проведении судебно-химических и химико-токсикологических исследований. Существующие методы выделения АЛС и МСп из биологических объектов недостаточно разработаны и не соответствуют требованиям современного химико-токсикологического анализа. В биоматериалах, в которых начался процесс разложения, недостаточно изучена длительность сохранения в них АЛС и МСп, также не определено влияние консервантов на этот процесс. Сравнительный анализ литературных данных позволил сформулировать актуальность и значимость поставленной в диссертации проблемы.

Во второй главе диссертации «**Изучение физико-химических методов анализа антидепрессантов и модифицированных спайсов для**

экспертных исследований» приведены результаты разработки чувствительных и селективных методов анализа, необходимых для судебно-криминалистической, химико-токсикологической, биофармацевтической, таможенной и судебно-химической экспертиз.

В результате многочисленных экспериментов по выявлению АЛС и МСп был предложен традиционный метод хроматографии, в котором для разделения компонентов рекомендована система в соотношении этиловый спирт-хлороформ-бензол (2:1:2). Наибольшее выделение АЛС и МСп из смесей белков, осуществлено на готовых пластинках «Сорбфил», «Силуфол» и других. Вразработанной ТСХ изучены значения АЛС и МСп R_f в умеренных условиях. Результаты исследования показали значения R_f: АВ-chminasa 0,87-0,90, АВ-fubinasa 0,91-0,93, флуоксетин 0,58-0,62, флувоксамин 0,52-0,54, сертралин 0,60-0,62, пароксетин 0,31-0,34, эстициталопрам 0,28-0,30, карбамазепин 0,84-0,85, мirtазапин 0,78-0,80, пирлиндол 0,70-0,72 R_f.

Таблица 1

Среда анализов ТСХ-скрининга, рекомендуемого для исследований АЛС и МСп

Названия веществ	Система растворителей	Реактивы	Сорбфил		Элюант
			R _f	R _x	
Амитриптиллин	этанол-хлороформ-бензол (2:1:2)	254 нм УФ-луча затем будут работать с реактивом Драгендорф, изготовленным по Мунье	0,37	61,7	96% этанол, метанол или хлороформ
Эцитолопрам			0,29	48,3	
Флуоксентин			0,58	96,7	
Флувоксамин			0,54	90,0	
Имипрамин			0,66	110,0	
Карбамазепин			0,92	153,3	
Миртазепин			0,79	131,7	
Пароксетин			0,33	55,0	
Пирлиндол			0,71	118,3	
Сертралин			0,6	100,0	
Тразадон			0,95	158,3	
Венлафаксин			0,47	78,3	
АВ-chminasa			0,88	146,7	
АВ-fubinasa			0,92	153,3	

Для определения местоположения веществ на пластинке было показано, что наиболее чувствительными реагентами были бром фенол, реактив Драгендорфа модифицированный по Мунье, УФ луч, йод, реактив Марки. Изучена пригодность и чувствительность реактивов, рекомендованных для обнаружения в исследованиях биообъектов АЛС и МСп.

В результате проведенных исследований был разработан умеренный метод анализа ТСХ-скрининга, позволяющий проводить идентификацию и очистку АЛС и МСп, выделенных из биологических жидкостей и

содержимого биологических объектов. Полученные результаты показали, что разработанный метод ТСХ-скрининга оказался валидным в процессе идентификации исследуемых веществ и очистки.

Исследование АЛС и МСп с применением метода газовой хроматографии, проводили в газовом хроматографе «3424А» (производство КНР). Этот инструмент оснащен PN122-1032G марки Agilent DB-1-DG с металлической капиллярной колонкой длиной 30 м и внутренним диаметром 0,25 мм с хроматографической колонкой толщиной 0,25 мкм и ионизирующим детектором, управляемый компьютером с помощью программы «BF-2002 Chromatography Workstation», газ-носитель - азот, скорость потока 30 мл/мин; скорость потока водорода 30 мл/мин; скорость потока воздуха 300 мл/мин; температуры детектора 300 °С; температуры инжектора (дозатора) 270 °С; температура термостата колонки 250 °С; $P_{\text{кол}} = 0,17 \text{ МПа}$; К выделение = 1/30; продолжительность анализа 10 мин. В этих условиях обнаружены сроки задержания АЛС и МСп. Результаты анализа приведены в табл. 2.

Таблица 2

Результаты исследования АЛС и МСп, полученные методом ГХ

№	Названия веществ	Время удерживания, мин
1.	АВ-chminаса	8,36
2.	АВ-fubinаса	7,04
3.	Флуоксетин	1,32
4.	Флувоксамин	4,72
5.	Сертралин	6,57
6.	Пароксетин	8,77
7.	Эсциталопрам	6,73
8.	Карбамазепин	6,12
9.	Миртазапин	5,46
10.	Пирлиндол	6,23

Анализ АЛС и МСп методом газ-хроматомасс-спектрометрии (ГХ-МС) был проведен на газ-хроматомасс-спектрометре марки 7890А GC system-5975С inert XLMSD фирмы Agilent Technologie при следующих условиях: металлическая капиллярная колонка длиной 15 м с внутренним диаметром 0,25 мм толщиной 0,25 мкм HP-5MS заполненная 5% метилфенилсилоксаном; температура инжектора 270 °С; температура термостата колонки от 50 °С до 200 °С; скорость повышения температуры 30 °С/мин; время анализа при заданной температуре анализ составляет 5 минут, затем при повышении температуры термостата колонки до 290 °С, скорость повышения температуры составило 60 °С/мин, анализ при этой температуре занимает 8 минут; подвижная фаза - водород, скорость 2 мл/мин; объем вводимой пробы образца 1 мкл; время анализа 30 минут.

Для анализа были получены рабочие растворы с концентрацией 50 и 100 мкг/мл. Рабочие растворы были хроматографированы в вышеуказанных условиях. В результате анализа на хроматограмме появились пики, характерные для антидепрессантов и спайсов.

В аналогичных условиях проведен анализ АЛС и МСп, выделенных из биологических материалов.

Таблица 3

Результаты исследований АЛС и МСп, полученные методом ГХ/МС

№	Названия веществ	Время удерживания, мин	Характерные ионы (m/z)
1.	АВ-chminаса	23,73	41, 55;90; 103; 145; 241; 312; 341; 356
2.	АВ-fubinаса	22,23	44; 83; 109; 145; 225; 253; 262; 324
3.	Флуоксетин	8,34	44; 91; 104; 161; 182; 205; 232; 251; 276; 309
4.	Флувоксамин	19,11	43; 45; 71; 145; 172; 187; 200; 276
5.	Сертралин	18,89	42; 89; 115; 144; 159; 239; 262; 274; 304
6.	Пароксетин	20,37	42; 41; 44; 70; 109; 138; 192; 329
7.	Эсциталопрам	18,95	42; 58; 71; 84; 95; 133; 190; 208; 238; 324
8.	Карбамазепин	20,37	44; 70; 109; 138; 177; 192; 329
9.	Миртазапин	17,63	43; 111; 139; 152; 167; 180; 195; 208; 221; 265
10.	Пирлиндол	12,54	44; 78; 89; 116; 149; 197; 226; 249

Анализ с использованием высокоэффективной жидкостной хроматографии АЛС и МСп был проведен на жидкостном хроматографе фирмы «Agilent Technologies» с спектрофотометрическим детектором (190-600 нм) VWD «Agilent 1200 LC». Условия хроматографии: стальная колонка размером 3×50 мм заполнена сорбентом Zorbax Eclipse XDB C18 размером частиц 3,5 мкм. Подвижная фаза: 0,03М гептансульфонат натрия, вода и ацетонитрил в равных соотношениях, доведенная с помощью концентрированной уксусной кислоты до рН 4,5. Наблюдается, что времена удерживания на хроматограммах разработанной ВЭЖХ методики для исследуемых АЛС и МСп, выделенных из биологических объектов и очищенных от посторонних примесей соответствуют времени удерживания рабочего стандартного образца.

**Результаты исследований методом АЛС и МСп, полученные
методом ВЭЖХ**

№	Названия веществ	Время удерживания, мин
1.	АВ-chminаса	5,14
2.	АВ-fubinаса	5,48
3.	Флуоксетин	1,65
4.	Флувоксамин	1,42
5.	Сертралин	1,61
6.	Пароксетин	1,34
7.	Эсциталопрам	1,05
8.	Карбамазепин	2,41
9.	Миртазапин	2,84
10.	Пирлиндол	3,27

Была изучена возможность использования спектроскопических методов анализа в исследованиях АЛС и МСп. Метод спектрофотометрии применяется в диапазоне длин волн от 200 до 400 нм для ультрафиолетовой области спектра, от 400 до 800 нм для видимой области и далее менее 800 нм для инфракрасной области спектра.

УФ-спектрофотометрические показатели АЛС и МСп

Названия веществ	Максимальная длина волны АЛС и МСп λ_{\max} , (нм)		
	Этанол	Метанол	0,1 М НСІ
АВ-chminаса	210, 303*	210, 303*	-
АВ-fubinаса	302*	302*	-
Флуоксетин	227, 262, 269*, 276	227, 264, 268, 275	226, 263, 275
Флувоксамин	254*	254*	254*
Сертралин	267, 274*, 282	266, 274*, 282	265, 273*, 281
Пароксетин	235, 264, 271, 295*	235, 264, 271, 295*	233, 264, 270, 294*
Эсциталопрам	239*, 275, 284	239*, 275, 283	239*, 275, 284
Карбамазепин	286*	286*	237, 285*
Миртазапин	295*	295*	294*
Пирлиндол	232, 290*	232, 290*	230, 290*

Примечание: 1. «-» - отрицательный результат; 2. Рекомендуется определить значение оптической плотности длины волны «».*

Изучалась УФ-спектральная характеристика АЛС и МСп в экстрактах, полученных из растворов и биологических материалов с содержанием АЛС и МСп. Исследования растворов веществ проводились на спектрофотометре

UV-VIS - 845 фирмы Agilent Technologies в кюветах с толщиной слоя 10 мм в пределах длин волн 220-400 нм. В качестве растворителей использовали растворы этанола, метанола, хлористоводородной кислоты 0,1М. В качестве растворов для сравнения использовали, растворы стандартных образцов (АЛС и МСп), растворенные в указанных растворителях. УФ-спектры в различных растворителях АЛС и МСп, приведены в табл. 5.

Рассчитаны валидационные параметры количественного анализа АЛС и МСп методом УФ-спектрофотометрии. Для этого приготовили стандартные растворы АЛС и МСп в оптимальных растворителях: растворы АВ-chminаса, АВ-fubinаса в метаноле, флуоксетина, флувоксамина, сертралина, пароксетина, эсциталопрама, карбамазепина, миртазапина и пирлиндолла в этаноле.

Известно, что измерение оптической плотности с относительной ошибкой 2-3% может быть в диапазоне значений от 0,2 до 1,0 (Рис.1.). Таким образом установлены оптимальные показатели разбавления, позволяющие определить необходимую концентрацию для анализа. На основе результатов измерений построена прямая линия зависимости оптической плотности от концентрации растворов, рассчитаны уравнение регрессии и коэффициент корреляции. Также были рассчитаны удельные (E) и молярные показатели поглощения АЛС и МСп (ϵ).

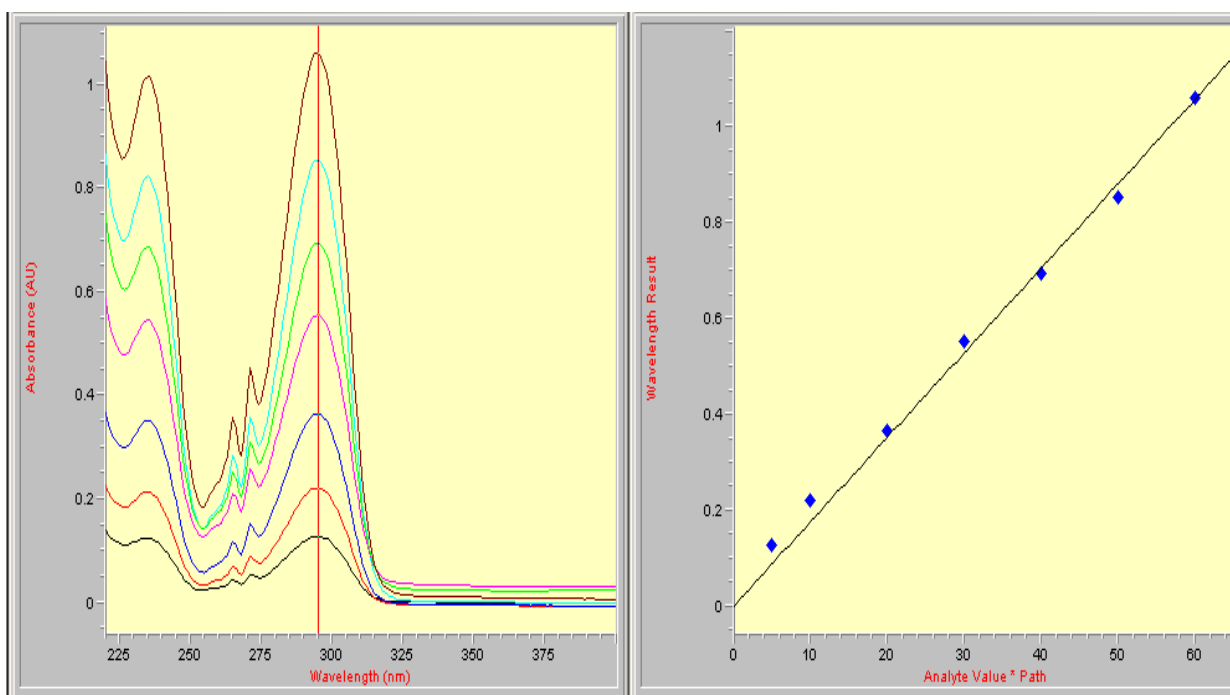


Рис.1. УФ-спектры пароксетина и калибровочный график

Количественный анализ методом УФ-спектрофотометрии. При показании прибора оптической плотности свыше 1,00 необходимо снизить концентрацию путем разбавления раствора и дальнейшего расчета количества анализируемого вещества методом УФ-спектрофотометрии через построение калибровочного графика. (показано на примере пароксетина) Для этого 0,1 г (точная навеска) пароксетина, помещают в мерную колбу

вместимостью 100мл, добавляют 95% этиловый спирт, растворяют путем встряхивания и доводят объем колбы 96% этанолом до метки.

Таблица 6

**Показатели валидации анализа УФ-спектрометрического метода
АЛС и МСп**

Показатели	АВ-chinasa	АВ-fubinasa	Флуоксетин	Флувоксамин	Сертралин	Пароксетин	Эсциталопрам	Карбамазепин	Миргазин	Пирлиндол
λ_{\max} , нм	303	302	276	254	274	295	239	286	276	232
Диапазон подчинения кантцны Ламберта-Бера,мкг/мл	5-30	4-48	40-400	4-48	30-300	5-60	1-12,5	2-14	40-400	0,5-5
a - свободный элемент уравнения регрессии	0,0027	-0,015	0,0056	0,0004	0,0029	0,0069	0,0046	0,002	0,0056	0,0112
b - коэффициент регрессии	0,031	0,0254	0,003	0,0214	0,003	0,0179	0,0763	0,0696	0,003	0,1916
Коофициент коориляции (r^2)	1	0,9994	0,9999	0,9999	0,9999	0,9998	0,9998	0,9994	0,9999	0,9998
Удельные показатели поглощения (E)	31,24	23,99	30,09	181,9	100,21	181,9	77,15	700,38	30,09	199,06
Молярное показатели поглощение (ϵ)	1114,89	877,22	934,25	5803,25	3068,34	6005,62	2507,18	23523,06	934,25	4531,53
ПО, мкг/мл	0,1772	1,163	3,78	0,0362	1,9084	0,7732	0,1204	0,0574	3,78	0,1171
ПОпр,мкг/мл	0,5316	3,488	11,34	0,1087	5,7253	2,3195	0,3611	0,1723	11,34	0,3513
Относительное стандартное отклонение, %	2,6438	1,094	1,3111	0,9951	1,0214	1,4236	1,9879	1,0956	1,311	1,9879

Определение содержания АЛС и МСп (мг) рассчитывается по следующей формуле.

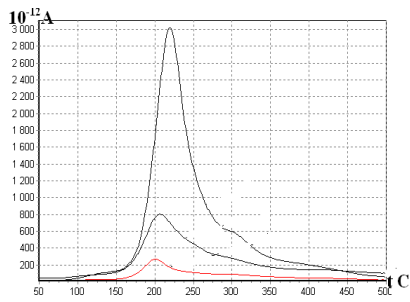
$$X = \frac{D \cdot V_1 \cdot 1000}{E_{1cm}^{1\%} \cdot 100 \cdot V_2}$$

где: D- оптическая плотность раствора;

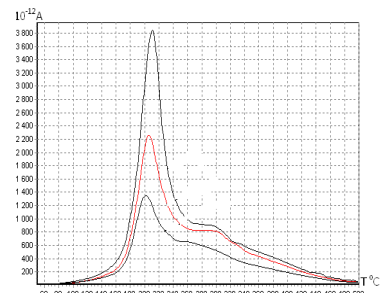
$E_{1cm}^{1\%}$ - удельный показатель поглощения АЛС и МСп;

V_1 - объем исследуемого раствора, мл;

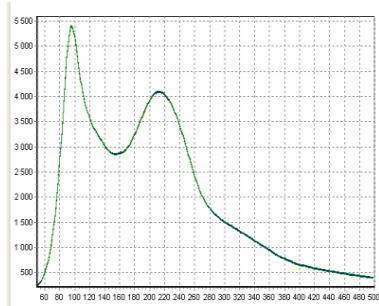
V_2 - объем проверяемого исследуемого объекта,мл.



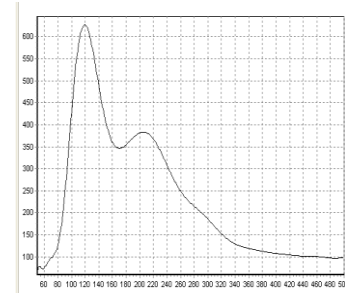
АВ-chminasa



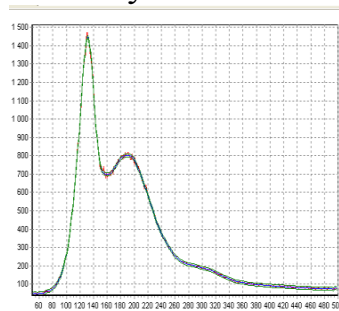
АВ-fubinasa



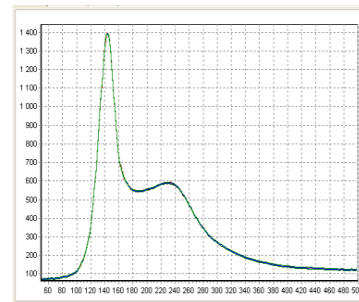
Флуоксатин



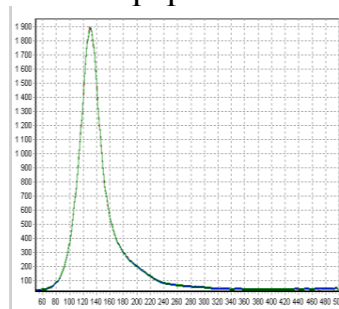
Флувоксамин



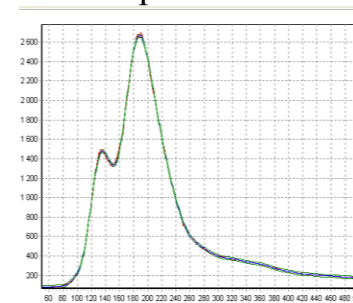
Сертралин



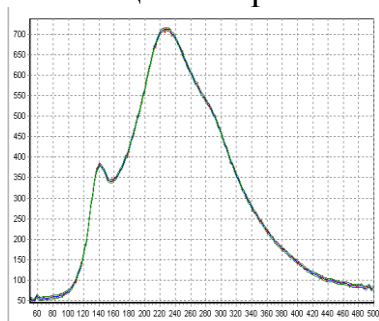
Пароксетин



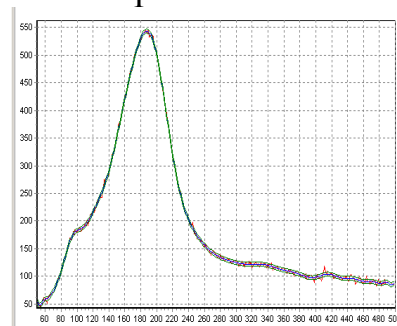
Эсциталопрам



Карбамазепин



Миртазапин



Пирлиндол

Примечание: температура углекислого газа (T), °C; по стрелке ордината - количество силы тока (I), A.

Рис. 2. ДПИ-спектры АЛС и МСП

Впервые для определения АЛС и МСп был применен метод термодесорбционной спектроскопии с помощью индикатора РИ-N-S «Искович-1». На выше указанном приборе были проведены исследования по определению АЛС и МСп методом ТДПИС в следующих условиях: температура эмиттеров 390-420 °С, усиление эмиттеров 400 В, температура облучателя от комнатной температуры до 500 °С, записи спектра были зафиксированы на мониторе и изменены в диапазоне 10^{-11} - 10^{-9} А АЛС и МСп.

Для постановки анализа, взвешивали точную навеску 0,01 г тестируемого образца, растворяли в 96 % растворе этилового спирта в колбе, объемом 10 мл, раствор доводили до метки 96 % этиловым спиртом. Затем, из этого раствора готовили рабочий стандартный раствор (50 мкг/мл), из которого брали микрошприцом 1 мкл раствора и вводили в цилиндрическую полость парообразующей ленты аппарата ПИИ-N-S «Искович-1». После введения, получали термодесорбционные поверхностно-ионизационные спектры. Результаты показаны на рис.2.

Таблица 7

Показатели валидации анализа АЛС и МСп, проведенного методом ТДПИС

Показатели	АВ-chminasa	АВ-fubinasa	Флуоксетин	Флувоксамин	Сертралин	Пароксетин	Эсциталопрам	Карбамазепин	Миртазапин	Пирлиндол
Tmax, °С	200±10	205±15	96±15 212±15	123±10 203±10	131±15 190±15	144±15	130±15	134±15 188±15	141±15 227±15	184±15
Диапазон линейности, мкг/мл	10-125	10-125	5,0-30,0	100,0-600,0	50,0-300,0	10,0-450,0	5,0-50,0	1,0-30,0	10-125	5,0-50,0
Коэффициент ионизация (К _и х10-12А)	30,14	22,97	83,22	4,11	7,41	~10,51	56,29	187,77	49,75	79,64
Свободный член урав. регрессии (а)	12,59	53,32	14,8	-25,4	43,87	~139,71	~57,94	67,39	-5,67	-44,45
Коэфф. регрессии (b)	29,97	21,92	82,11	4,18	7,05	11,85	59,78	178,08	50,37	82
Коэфф. корреляции (r ²)	0,9827	0,9978	0,9997	0,9987	0,9983	0,9931	0,9948	0,9963	0,9998	0,9989
ПО, мкг/мл	0,8	4,9	0,4	10	12,4	0,9	0,5	0,8	3	1
ПОпр, мкг/мл	2,5	14,6	1,1	25	37,3	2,7	2	2,3	10	3
ПОmax, мкг/мл	175	250	60	1000	600	500	90	35	100	65

Идентификацию АЛС и МСп, выделенных из биологических образцов, проводили путем сравнения спектров растворов их стандартных образцов.

Рассчитаны валидационные параметры анализа «спайсов» и антидепрессантов методом ТДПИС. Результаты валидации разработанной методики методом ТДПИС для идентификации АЛС и МСп, приведены в таблице 10. Вместе с тем, производителям приборов не рекомендуется измерять концентрацию анализируемого вещества при мощности тока выше

4000-5000 А, в методе валидации приводится рекомендуемое количество максимальной концентрации растворов (PO_{max}).

Проведенное исследование позволило сделать выводы о пригодности ТДПИС метода при проведении анализа АЛС и МСп в судебно-криминалистических и химико-токсикологических экспертизах.

Для идентификации модификаций спайсов, выделенных из различных объектов растительного происхождения, была изучена особенность их микроскопической структуры, представленной на рис. 3-4.

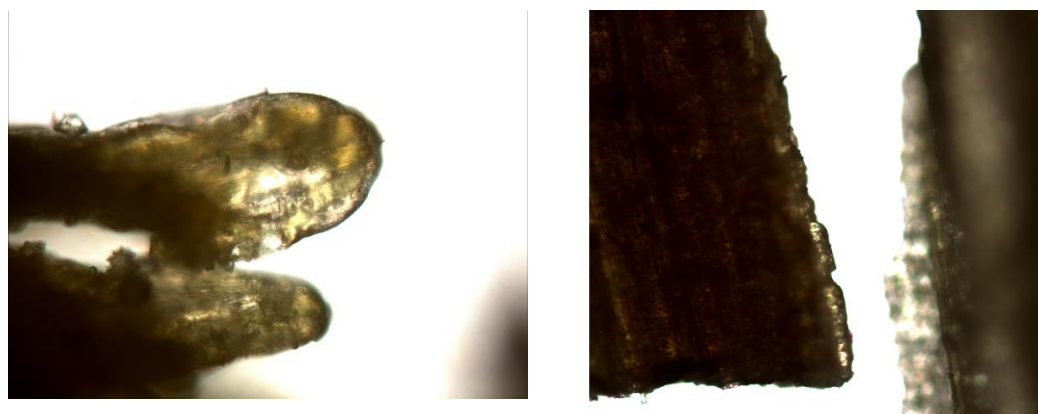


Рис.3. Результаты микроскопического исследования AV-chminasa

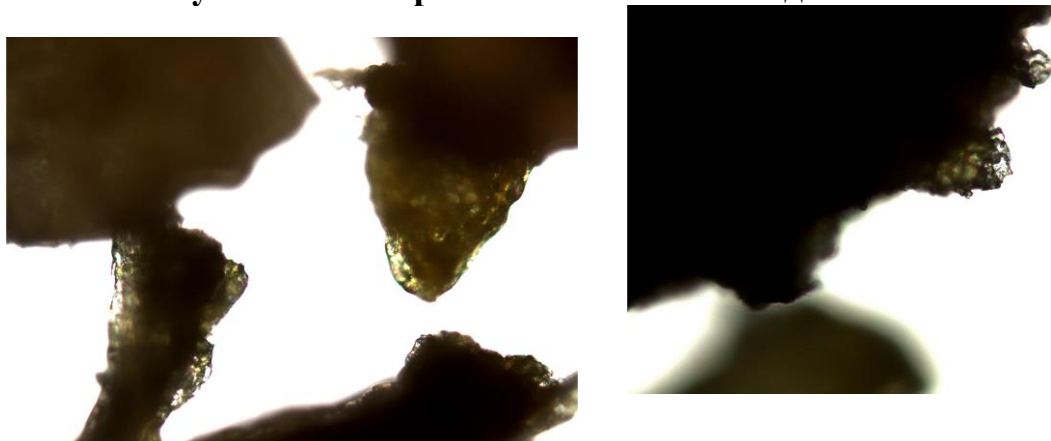


Рис.4. Результаты микроскопического исследования AV-fubinasa

Третья глава диссертации «Влияние и методы снижения матричного эффекта при проведении экспертных анализов» посвящена разработке методов выявления АЛС и МСп из объектов растительного (трава) и биологического происхождения (кровь, моча, печень и др.) с учётом влияния матричного эффекта. На сегодняшний день, актуальной становится проблема выделения АЛС и МСп путём устранения данного влияния на качество проводимых анализов при диагностики ранних стадий наркозависимости. Приведены данные, посвященные изучению условий экстракции из водных растворов АЛС и МСп и влияния на этот процесс таких факторов, как природа экстрагента, рН-среда, число экстракций и добавление электролита. Определение экстракорпоральных АЛС и МСп проведено спектрофотометрическим методом. В результате проведенных

экспериментов было установлено, что экстракция исследуемых АЛС и МСп, зависит от среды рН и природы используемых органических растворителей.

Результаты эксперимента показали, что АВ-chminаса, АВ-fubinаса, а также карбамазепин при рН 6,5-7,5 переходят максимально в органические растворители, а флуоксетин, флувоксамин, сертралин, пароксетин, эсциталопрам, миртазапин и пирлиндол при рН 9-9,5.

Изучено влияние природы органического растворителя на процесс экстракции из водной среды. При этом, исследуемые АЛС и МСп в хлороформе, этилацетате, бутилацетате, бензоле, n-гептане, толуоле и углероде (IV) хлориде в условиях, приведенных выше, экстрагируются в органический растворитель в различной степени. Результаты приведены в табл. 8.

Таблица 8

Влияние органических растворителей на процесс экстракции АЛС и МСп

№	Названия веществ	Среда рН	Органические растворители					
			Хлороформ	Хлорбутан	Гексан	Бензол	Диэтилэфир	Этилацетат
1	АВ-chminаса	6,8-7,2	88,18	72,35	49,82	42,54	78,23	81,55
2	АВ-fubinаса	6,8-7,2	71,71	77,47	40,2	35,47	58,47	40,93
3	Флуоксетин	9,0-9,5	96,36	72,58	92,43	86,15	69,48	83,65
4	Флувоксамин	9,0-9,5	75,57	9,43	19,9	36,76	60,67	67,76
5	Сертралин	9,0-9,5	91,91	47,88	84,84	62,71	83,09	89,12
6	Пароксетин	9,0-9,5	89,52	63,04	85,82	83,72	82,8	74,28
7	Эсциталопрам	9,0-9,5	76,68	76,68	41,73	44,18	57,91	73,77
8	Карбамазепин	6,8-7,2	91,13	52,67	39,22	48,71	78,37	89,12
9	Миртазапин	9,0-9,5	71,81	64,22	62,91	54,28	94,64	43,24
10	Пирлиндол	9,0-9,5	87,97	71,3	54,8	39,45	65,71	93,6

Из полученных результатов, представленных в табл. 8 видно, что экстракция АЛС и МСп во многом зависят от величины рН, окружающей среды и природы используемых органических растворителей. При сравнении было установлено, что максимально из водной среды экстрагировалась при рН 6,8-7,2 АВ-chminаса (88,18 %) и карбамазепин (91,13 %) с хлороформом, АВ-fubinаса с хлоробутаном (77,47 %), при рН 9,0-9,5, флуоксетин (96,36%), флувоксамин (75,57%), сертралин (91,91%), пароксетин (89,52%), эсциталопрам (76,68%), с хлороформом, пириндол (93,6%) с этилацетатом и миртазапин (94,64%) с диэтиловым эфиром.

В четвертой главе диссертации «**Изолирование антидепрессантов и спайсов из модельных образцов экспертизы и разработка комплексных методов исследования**» приведены результаты разработанных методов выделения АЛС и МСп из небиологических объектов, связь результатов

Таблица 9

Результаты выделения АЛС и МСп из биологических жидкостей

Исследуемые биологические жидкости	Добавленное вещество, мкг	Названия веществ	Точность АЛС и МСп (n=5)	
			мкг	%
Кровь (10 мл)	150	АВ-chminаса	89,67	59,78
		АВ-fubinаса	81,41	54,27
		Флуоксетин	97,98	65,32
		Флувоксамин	78,42	52,28
		Сертралин	90,84	60,56
		Пароксетин	91,56	61,04
		Эсциталопрам	100,2	66,81
		Карбамазепин	91,71	61,14
		Миртазапин	99,51	66,34
		Пирлиндол	89,67	59,78
Моча (20 мл)	150	АВ-chminаса	93,65	62,43
		АВ-fubinаса	91,01	60,67
		Флуоксетин	112,08	74,72
		Флувоксамин	92,72	61,81
		Сертралин	108,71	72,47
		Пароксетин	111,18	74,12
		Эсциталопрам	116,79	77,86
		Карбамазепин	104,75	69,83
		Миртазапин	117,98	78,65
		Пирлиндол	96,39	64,26
Желудочные воды (50 мл)	150	АВ-chminаса	96,38	64,25
		АВ-fubinаса	98,04	65,36
		Флуоксетин	108,66	72,44
		Флувоксамин	94,73	63,15
		Сертралин	109,82	73,21
		Пароксетин	112,29	74,86
		Эсциталопрам	117,98	78,65
		Карбамазепин	105,36	70,24
		Миртазапин	118,37	78,91
		Пирлиндол	98,19	65,46
Стекловидное тело глаза (1-2 мл)	100	АВ-chminаса	60,14	60,14
		АВ-fubinаса	56,24	56,24
		Флуоксетин	66,28	66,28
		Флувоксамин	54,32	54,32
		Сертралин	61,27	61,27
		Пароксетин	63,45	63,45
		Эсциталопрам	67,16	67,16
		Карбамазепин	61,84	61,84
		Миртазапин	68,94	68,94
		Пирлиндол	62,05	62,05

исследования выделения их из биообъектов, определены концептуальные основы комплексного исследования экспертных выборок.

Таблица 10

Результаты выделения препаратов АЛС и МСп в общих способах выделения органических ядов из биологических объектов

Исследуемый биологический объект состоит из 10 г	Добавка, мкг	Названия веществ	Точность АЛС и МСп (n=5)	
			мкг	%
Метод А.А.Васильева	200	АВ-chminasa	62,12	31,1
		АВ-fubinasa	60,94	30,5
		Флуоксетин	72,82	36,4
		Флувоксамин	60,96	30,5
		Сертралин	69,56	34,8
		Пароксетин	72,46	36,2
		Эсциталопрам	75,28	37,6
		Карбамазепин	64,44	32,2
		Миртазапин	72,94	36,5
		Пирлиндол	67,56	33,8
Метод В.Ф.Крамаренко	200	АВ-chminasa	27,4	13,7
		АВ-fubinasa	23,9	12
		Флуоксетин	23	11,5
		Флувоксамин	23,7	11,9
		Сертралин	33,9	17
		Пароксетин	24,2	12,1
		Эсциталопрам	36,4	18,2
		Карбамазепин	31	15,5
		Миртазапин	32,8	16,4
		Пирлиндол	24,4	12,2
Метод Стаса – Отто	200	АВ-chminasa	16,22	8,11
		АВ-fubinasa	15,28	7,64
		Флуоксетин	25,02	12,51
		Флувоксамин	19,68	9,84
		Сертралин	24,56	12,28
		Пароксетин	18,9	9,45
		Эсциталопрам	29,5	14,75
		Карбамазепин	25,24	12,62
		Миртазапин	22,28	11,14
		Пирлиндол	17,1	8,55

Разработаны алгоритм практического применения комплексных методов выделения АЛС и МСп из крови, основанные на трехкратной

экстракции органическим растворителем для каждого анализируемого препарата из водного раствора с нейтральной и щелочной средой, результаты приведены в табл. 9. Установлено, что в рекомендуемых условиях экстракции из крови, извлекаются следующие количества исследуемых веществ: АВ-chminаса 59,78%, АВ-fubinаса 54,27%, флуоксетин 65,32%, флувоксамин 52,28%, сертралин 60,56%, пароксетин 61,04%, эсциталопрам 66,81%, карбамазепин 61,14%, мirtазапин 63,87%, пирлиндол 66,34%.

Оптимально подобранные условия методов извлечения АЛС и МСп из мочи, основаны на трехкратной их экстракции из приведенных водных растворов с помощью органического растворителя. Показано, что данные методы позволяют выделять АВ-chminаса 65,43%, АВ-fubinаса 60,67%, флуоксетин 74,72%, флувоксамин 61,81%, сертралин 72,47%, пароксетин 74,12%, эсциталопрам 76,43%, карбамазепин 69,83%, мirtазапин 78,65 %, пирлиндол 64,26%.

Разработан алгоритм выделения АЛС и МСп из состава прополосканного желудка и глазной жидкостях

. Параллельно с выделением АЛС и МСп из различных объектов изучена возможность применения общих методов выделения органических ядов и дана сравнительная оценка. Результаты выделения АЛС и МСп приведены в табл. 10.

При использовании модифицированного классического метода А.А.Васильевой, были выделены из биологических объектов следующие вещества: АВ-chminаса 31,06 %, АВ-fubinаса 30,47%, флуоксетин 36,41%, флувоксамин 30,48%, сертралин 34,78%, пароксетин 36,23%, эсциталопрам 37,64%, карбамазепин 32,22%, мirtазапин 36,47%, пирлиндол 33,78%.

Для концептуальной основы комплексного исследования экспертных образцов разработан алгоритм этапов экспертизы АЛС и МСп в судебно-криминалистических (таможенных), судебно-химических, химико-токсикологических (наркологических), биофармацевтических исследованиях.

В пятой главе диссертации **«Изучение сроков хранения антидепрессантных лекарственных средств и модификаций спайсов в биологических объектах и факторов, влияющих на их сохранность»** представлены результаты экспериментальных данных по изучению сохранности АЛС и МСп в биологических объектах в консервированном и неконсервированном состоянии, влиянию на сохранность изучаемых веществ этанола, добавленного в качестве консерванта. Полученные результаты исследований предсталены в табл. 11.

Результаты, представленные в табл. 11 показывают, что АЛС и МСп хранятся в биологических объектах в течение 6 месяцев. В консервированных биологических объектах АЛС сохраняются в течение 12 месяцев, а МСп - 9 месяцев. В ходе контрольных экспериментов, в отношении АЛС и МСп, были получены отрицательные результаты.

Результаты исследования сроков сохранения АЛС и МСп в биологических объектах и факторов, влияющих на их сохранность

Изучение сроков хранения в гнилых биологических объектах (p = 5)					
№	Названия веществ	Определенное количество в соответствующий срок, %			
		1 месяц	3 месяца	6 месяца	9 месяца
1	АВ-Chminаса	54,44	34,54	15,15	-
2	АВ-fubinаса	58,47	32,85	14,54	-
3	Флуоксетин	61,23	41,57	26,86	7,42
4	Флувоксамин	62,28	38,94	30,18	5,17
5	Сертралин	58,47	44,28	22,57	6,29
6	Пароксетин	59,42	48,14	24,19	4,81
7	Эсциталопрам	64,75	40,54	27,14	5,16
8	Карбамазепин	62,41	45,83	26,85	3,18
9	Миртазапин	60,57	39,57	28,15	7,84
10	Пирлиндол	57,46	42,15	20,64	8,27
Результаты исследования сроков хранения на консервированных биологических объектах (p = 5)					
№	Названия веществ	3 месяца	6 месяца	9 месяца	12 месяца
1	АВ-chminаса	51,4	18,47	4,95	-
2	АВ-fubinаса	49,4	19,26	5,54	-
3	Флуоксетин	61,2	25,83	8,47	-
4	Флувоксамин	62,3	28,48	6,56	-
5	Сертралин	58,5	24,16	5,27	-
6	Пароксетин	59,4	21,94	6,98	-
7	Эсциталопрам	64,8	19,46	7,57	-
8	Карбамазепин	62,4	27,15	9,85	-
9	Миртазапин	60,6	26,33	9,12	-
10	Пирлиндол	57,5	26,81	7,64	-

ВЫВОДЫ

1. На основании изученных зарубежных и отечественных нормативных документов по судебно-химическому и химико-токсикологическому анализу случаев отравлений антидепрессантных лекарственных средств и модификаций спайсов, предложен научно-практический подход к систематизации методов экспертных исследований.

2. Разработан научно-обоснованный унифицированный подход практического применения физико-химических методов анализа для оценки химико-токсикологических и биофармацевтических особенностей антидепрессантных лекарственных средств и модификаций спайсов, при экспертных исследованиях.

3. Разработаны альтернативные методики, позволяющие определять наличие антидепрессантных лекарственных средств и модификаций спайсов, с помощью унифицированных физико-химических методов анализа таких, как ТСХ, ГХ, ГХ-МС, ВЭЖХ, УФ-спектрофотометрии с целью установления их химического состава. При использовании этих методов определен предел обнаружения антидепрессантных лекарственных средств и модификаций спайсов,.

4. Впервые применен метод ТДПИС для идентификации антидепрессантных лекарственных средств и модификаций спайсов, на модельных объектах.

5. По проведенному микроскопическому анализу модифицированных спайсов в растительных объектах (растительное сырье), были выявлены специфические аспекты их идентификации из вещественных доказательств.

6. Изучены условия экстракции с помощью органических растворителей из водных растворов антидепрессантных лекарственных средств и модификаций спайсов. При этом АВ-chminasa, карбамазепин в хлороформе экстрагировались при значении рН 6,8-7,2, АВ-fubinasa в хлоробутане, при значении рН 9,0-9,5, для флуоксетин, флуоксамина, сертралина, пароксетина, эсциталопрама, пирлиндолла в хлороформе. Установлено, что максимальная степень извлечения из растворов была получена при трехкратном числе извлечений антидепрессантных лекарственных средств и модификаций спайсов. Установлено, что использование электролитов нецелесообразно, так как они оказывают незначительное влияние на процесс экстракции.

7. Предложена аналитическая среда для скрининга метода ТСХ антидепрессантных лекарственных средств и модификаций спайсов, а также установлена элюционная среда для очистки исследуемых вещества от соэкстрактных веществ.

8. Предложены методы выделения антидепрессантных лекарственных средств и модификаций спайсов из биологических жидкостей (кровь, моча, рвотная масса, глазная жидкость) и практические аспекты их обнаружения из биологических объектов (внутренних органов трупа) с учётом возможности подбора оптимальных условий устранения матричных эффектов.

9. Изучены показатели сохраняемости антидепрессантных лекарственных средств и модификаций спайсов в биологических объектах. Установлено, что в результате разложения биологического материала с содержанием антидепрессантных лекарственных средств и модификаций спайсов наблюдается постепенное снижение их в исследуемых объектах и через 6 месяцев невозможно их обнаружить. Однако, проведение процесса консервации биологических объектов, позволило продлить срок обнаружения антидепрессантных лекарственных средств до 12 месяцев, в том числе модификаций спайсов до 9 месяцев.

10. Разработаны, утверждены и внедрены методические рекомендации, информационное письмо и рабочая инструкция по процедурам в практику лаборатории Республиканского научно-практического центра судебно-медицинской экспертизы и его областных филиалов, в ЦТЛ ГТК Рерублики Узбекистан, в Республиканском центре судебных экспертиз им. Х. Сулаймановой при Министерства юстиции, в Республиканском специализированном научно-практическом медицинском центре наркологии, Центре стандартизации лекарственных средств при агентстве по развитию фармацевтической отрасли.

**ONE-OFF SCIENTIFIC COUNCIL ON THE BASIS OF SCIENTIFIC
COUNCIL AWARDING SCIENTIFIC DEGREES DSc.03/30.12.2019.K.01.03
AT THE NATIONAL UNIVERSITY OF UZBEKISTAN**

**TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE
CUSTOMS INSTITUTE**

JALILOVFAZLIDDIN SODIQOVICH

**CHEMICAL-TOXICOLOGICAL AND BIOPHARMACEUTICAL
FEATURES OF ANTIDEPRESSANT DRUGS AND MODIFICATIONS OF
SPICE**

**02.00.09 - Chemistry of goods
15.00.02 - Pharmaceutical chemistry and pharmacognosy**

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR SCIENCE (DSc)
ON CHEMICAL SCIENCES**

Tashkent - 2022

The subject of doctor of chemical sciences (DSc) dissertation is registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under number B2017.2.DSc/K.33.

Doctor of Science (DSc) dissertation has been carried out at the Tashkent pharmaceutical institute and Customs institute.

The abstract of dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) is available on the website at www.ik-kimyo.nuu.uz and on the website of «ZiyoNET» information-educational portal www.ziyo.net.uz.

Scientific consultants:	Tadiyev Mansur Azizovich Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor
	Pulatova Lola Tairxanovna Doctor of Technical Sciences, professor
Official opponents:	Dusmatov Aziz Fayzamatovich Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor
	Abdurahmonov Ergashboy Doctor of Chemical Sciences, professor
	Ibragimova Mareta Mukharbekova Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor
Leading organization:	Bukhara State University

The defense of the dissertation will take place on "15" 02 2022 at 11⁰⁰ at a meeting of the One-Time Scientific Council for the award of a scientific degree on the basis of the Scientific council DSc.03/30.12.2019.K.01.03 at the National university Uzbekistan (Address: 100174, Tashkent, University str. 4. Tel.: (99871)227-12-24; fax: (99824)246-53-21, 246-02-24; E-mail: chem0102@mail.ru).

The dissertation can be reviewed at the Informational Resource Centre of the National University of Uzbekistan (registration number 15) (Address: 100174, Tashkent, University str., 4. Administrative building of the Nation University of Uzbekistan, 2nd floor, 4th room)

The abstract of the dissertation has been distributed on «7» 02 2022
Protocol at the registration № 5 dated «7» 02 2022


Z.Smanova
Chairman of the one-off Scientific Council for awarding of scientific degrees,
Doctor of Chemical Sciences, Professor

D. Gafurova
Scientific Secretary of the one-off Scientific Council on award of scientific degrees,
Doctor of Chemical Sciences

N. Qutlimratova
Chairman of Scientific Seminar under one-off Scientific Council for awarding the scientific degrees,
Doctor of Chemical Sciences, Professor

INTRODUCTION (abstract of the thesis of the Doctor of Sciences (DSc))

The aim of research work The study of chemical-toxicological and biopharmaceutical features of antidepressant drugs and spice modification

The objects of the research work a group of antidepressant drugs (paroxetine, fluvoxamine, fluoxetine, mirtazapine, sertraline, carbamazepine, etc.) as well as spices (AB-fubinaca and AB-Chminaca) internal organs and biological fluids (liver, kidneys, stomach and intestines, blood, urine, gastric washings) of poisoned laboratory animals.

The scientific novelty of the research is as follows:

scientifically based methods for isolating antidepressant drugs and spice modifications from expert (biological) objects have been developed;

developed methods for the identification and quantification of antidepressant drugs and spice modifications from the point of view of chemical-toxicological and biopharmaceutical research using TLC, GC, GC-MS, HPLC, UV-SF;

for the first time, a method of thermodesorption surface ionization spectroscopy was developed for the identification of antidepressant drugs and spice modifications in expert samples and biological objects;

a method was established to reduce and eliminate the matrix effect by determining the analytical dependence of the optimal conditions for the extraction of antidepressant drugs and modifications of spices from aqueous solutions with organic solvents, taking into account the influence of various factors on this process (the pH value of the medium, the nature of the organic solvent, etc.) when conducting expert analyzes;

a method was developed for the purification of antidepressant drugs and spice modifications in the tested biological objects from co-extractive substances using the TLC method;

a conceptual approach was established for the algorithm of the stages of examination of antidepressant drugs and spice modifications in forensic, forensic chemical, chemical-toxicological (narcological), biopharmaceutical studies;

for the first time, the shelf life of antidepressant drugs and spice modifications under the influence of preservatives during the decay of biological material under normal conditions was determined.

Implementation of research results. On the basis of the obtained scientific results of the study of the chemical-toxicological and biopharmaceutical characteristics of antidepressant drugs and modifications of spice, the following were developed and introduced into practice:

As a result, it became possible to analyze the poisoning of people by a cleaner approved methodological recommendations «Identification of sertraline in chemical-toxicological and biopharmatic studies» (31.05.2017, No. 3/4/2), «Identification paroxetine in chemical-toxicological and biopharmatic studies» (31.05.2017, No. 3/4/2), «Identification of carbamazepine in chemical-toxicological and biopharmatic studies» (04/21/2018, No. 2/1/2) (certificate 08-09 / 6514 of 22.06.2021 of the Ministry of Health, certificate and conclusion 25-06 / 0546 of 12.02.2021 of the State Agency for the Development of the

Pharmaceutical Industry). The results obtained will make it possible to standardize and certify antidepressant drugs preparations and improve the accuracy and quality of their research;

Information letters «Analysis of antidepressants by thermal desorption surface-ionization spectroscopy» (30.20.2020, №. 01-03 / 1274), the working instructions for procedures «Forensic-chemical determination of antidepressants from biological fluids» (12/30/2020, №.RIP.G.250.2020), including «Forensic-chemical determination of spice from biological fluids» (12/30/2020., №.RIP.G.251.2020) (reference 08-09 / 6514 of June 22, 2021 of the Ministry of Health). As a result, an algorithm for extracting ALS and MSP from biological objects and liquids was developed for the purpose of analysis, which allows to improve the accuracy and reproducibility of forensic examinations;

approved methodological recommendations (May 31, 2017, №.3/4/2) «Chromato-mass spectrometric determination of new synthetic spice cannabinoids in forensic research.» (Reference and conclusion №.16-042-043 of 01.02.2021, Laboratories of the State Customs Committee of Republic of Uzbekistan) It is proved that the results of use are the most optimal in the study of non-volatile compounds by reducing the time of preparation samples;

approved methodological recommendations, information letters and working instructions for procedures in the activities of the following scientific and practical centers (certificate and conclusions of the Republican Center for Forensic Expertise named after Kh. Suleymanov under the Ministry of Justice of the Republic of Uzbekistan No. 29-18-76 dated 28.01.2021; The developed new algorithm of a complex technique using physicochemical methods of analysis allows to increase the interlaboratory reproducibility of the obtained analytical information and helps to reduce the time of analysis, including the reduction of research costs;

A study guide «Analysis of narcotic substances» has been developed in the direction of education for undergraduate 5510500-pharmacy (certificate No. 001741) based on the results of determining spice in modern methods of analysis at various expert objects. As a result, it allowed to enrich and strengthen the knowledge of bachelors in the field of forensic chemical examination.

The structure and volume of dissertation. The structure of the dissertation consists of an introduction, five chapters, conclusions, a list of literatures and applications. The volume of the dissertation is 190 pages.

Эълон қилинган ишлар руйхати
Список опубликованных работ
List of published works
I бўлим (I часть; I part)

1. Пулатова Л.Т., Жалилов Ф.С. Практическое использование физико-химических методов анализа для качественного и количественного определения синтетических каннабиноидов «спайсов» и антидепрессантов (*monography*) // LAP LAMBERT Academic Publishing/ ISBN 978-613-7-38299-8. – 2018. – Maurituus. – 140 с. (02.00.09.)
2. Жалилов Ф.С., Пулатова Л.Т. Спектроскопик таҳлил усулларини антидепрессант дори воситалари ва спайслар таҳлилида қўллаш. Монография. – Т.: IQTISODIYOT, 2020. – 85 б.
3. Jalilov F.S., Pulatova L.T., Jalilova F.S., Sharipova O.Z., Meliboyeva Sh.Sh. Analysis of sertraline from biological fluids by thermal desorption surface-ionizing spectroscopy // The Pharma Innovation Journal 2020; 9(6): 603-606(NAAS RATING: 5.23, Impact Factor: RJIF 5.98).
4. Tkach, V. V., Kushnir, M. V., de Oliveira, S. C., Salomova, H. Z., Jalilov F., and....The Theoretical Description for Fluoxetine Electrochemical Determination, Assisted by CoO(OH)-Nanoparticles, Deposited Over the Squaraine Dye // Orbital: Electron. J. Chem. 2021, 13, 53. [http://dx.doi.org/10.17807/orbital.v13i1.1573\(53-56\)](http://dx.doi.org/10.17807/orbital.v13i1.1573(53-56)) Elsevier, (IF=0.41, Scopus)
5. Жалилов Ф.С., Таджиев М.А. Способы обнаружения флуоксетина избиологических жидкостей // Фармация. – Санкт-Петербург, 2016. – Спец.выпуск. – С. 587-590. (15.00.00. №8)
6. Жалилов Ф.С., Султонова Г.М., Тожиев М.А. Депрес дори воситасини юпка қатламли хроматография усулида таҳлилинини ўрганиш // Ўзбекистон фармацевтик хабарномаси. – Тошкент, 2009. –№2. – Б. 22-25. (15.00.00., №4)
7. Жалилов Ф.С., Тожиев М.А. Суд-кимё амалиётида карбамазепинни юпка қатламли хроматография усулида таҳлилинини ўрганиш // Ўзбекистон фармацевтик хабарномаси. – Тошкент, 2011. – №4. – Б. 25-28. (15.00.00., №4)
8. Жалилов Ф.С. Карбамазепинни термодесорбцион сирт ионлашув спектроскопия усулида таҳлили // Farmatsevtika jurnali. – Тошкент, 2012. – №1. -Б. 46-49.(02.00.00., №2)
9. Жалилов Ф.С., Тожиев М.А. Миртазапинни сувли эритмалардан мўтадил экстракция жараёни ўрганиш // Farmatsevtika jurnali. – Тошкент, 2014. – №1. -Б. 19-23. (02.00.00., №2)
10. Жалилов Ф.С. Сувли эритмалардан пиразидолни мўтадил экстракция жараёни ўрганиш // Farmatsevtika jurnali. – Тошкент, 2015. –№2. -Б. 37-41. (02.00.00., №2)
11. Жалилов Ф.С., Таджиев М.А. Биологик суюқликлар таркибидан ажратиб олинган пароксетинни замонавий спектроскопия усулида таҳлили // Farmatsevtika jurnali. – Тошкент, 2016. –№4. -Б. 45-48. (02.00.00., №2)

12. Жалилов Ф.С., Таджиев М.А., Пулатова Л.Т. Сувли эритмалардан сертралинни мўтадил экстракция жараёни ўрганиш // *Farmatsevtika jurnali*. – Тошкент, 2018. – №2. -Б. 56-60. (02.00.00., №2)
13. Жалилов Ф.С., Пулатова Л.Т., АВ-fubinasa спайсини сувли ажратмалардан экстракция жараёни ва унга таъсир қилувчи омилларни ўрганиш // *Farmatsevtika jurnali*. – Тошкент, 2019. –№4. - Б. 67-71. (02.00.00., №2)
14. Жалилов Ф.С., Пулатова Л.Т., Жалилова Ф.С., Мустафаев У.Ғ., Зокирова Г.Р., Вохидова Н.Н., Усмонова М.К. Кимё-токсикологик тадқиқотлар учун флуоксетин дори воситасини газ-хромато-масс спектрометрия усулида таҳлил шароитларини ишлаб чиқиш // *Инфекция, иммунитет и фармакология*. – Тошкент, 2019. –№4. -Б. 55-59. (15.00.00., №6)
15. Жалилов Ф.С., Мустафаев У.Ғ., Иминова И.М., Тоштемирова Ч.Т., Пулатова Л.Т., Жалилова Ф.С. Пароксетин дори воситасини кимё-токсикологик тадқиқотлари учун замонавий таҳлил усулларини ишлаб чиқиш // *Ўзбекистон фармацевтик хабарномаси*. – Тошкент, 2019.– №4. – Б. 85-89. (15.00.00., №4)
16. Жалилов Ф.С. Флувоксаминни биологик суюкликлар таркибидан ажратиб олиш жараёнини ўрганиш // *Farmatsevtika jurnali*. – Тошкент, 2020. –№4. - Б. 38-43. (02.00.00., №2)
17. Жалилов Ф.С., Пулатова Л.Т. Термодесорбцион сирт ионлашув спектроскопия усулини эциталограм таҳлилида қўллаш // *Farmatsevtika jurnali*. – Тошкент, 2020. – №4. - Б. 54-58. (02.00.00., №2)

II бўлим (II часть; IIpart)

18. Jalilov F.S., Sultonova M. Development of conditions for sertraline analysis by the method of thermodesorption surface-ionizing spectroscopy // *British Journal of Education and Scientific Studies*. – London, 2016.-v. XII. - №1. - P.888-894.
19. Жалилов Ф.С. Республикамиз фармацевтика саноати ва сифат // *Standart jurnali*. – Тошкент, 2016. – №3. – Б. 46.
20. Жалилов Ф.С. Антидепрессантларнинг Ўзбекистон фармацевтика бозорида тутган ўрни // *Аптеки Узбекиста*. – Тошкент, 2016. – №3. -Б. 8-11.
21. Жалилов Ф.С., Зокирова Г.Р., Мустафаев У.Ғ., Бекчанов Б.С., Жалилова Ф.С., Пулатова Л.Т. Определение сертралина из крови методом тонкослойной хроматографии // *Вестник науки и образования*, – Россия, - 2019. –№23(77). – С. 108-110
22. Ф.С. Жалилов, Л.Т. Пулатова, У.А. Жалилова, С.С. Тураева, Н.С.Файзуллаева Создание методов современного хромато-спектрального анализа при экспертизе лекарственного препарата пароксетин // *Журнал «Science Time»* – Казан, -2018. –№12. – С. 51-55
23. Жалилов Ф.С., Тожиев М.А. Применение метода термодесорбционной поверхностно-ионизационной спектроскопии при анализе пароксетина // *«Фармация: современное состояние, достижения и перспективы» сборник*

- материалов международной научно-практической конференции. – Алмата, 2010. – С. 20-24.
24. Жалилов Ф.С., Таджиев М.А., Ахмеджанов И.Г. Разработка методики термодесорбционной поверхностно-ионизационной спектроскопического анализа некоторых антидепрессантов // Материалы “VII Национального съезда фармацевтов Украины” Харьков, 2010. - С. 151.
 25. Jalilov F.S., Zoxidova A., Zokirova G., Tojiyev M., Jalilova F. Development of thermodesorption surface ionization spectroscopy method of analysis of some antidepressants // The 50th Annual Meeting of TIAFT – To protect society from drug abuse and chemical terrorism. – Hamamatsu(Japan). 2012. – P. 107-108.
 26. Жалилов Ф.С., Болтаев Ф.Р., Облоёров С.Д. Способы обнаружения венфлаксина // Сборник материалов III Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 2013. – С. 231-232.
 27. Жалилов Ф.С., Мирзаев М.Б., Насриддинов Ж.Р. Применение метода термодесорбционной поверхностно-ионизационной спектроскопии при анализе сертралина // Сборник материалов III Всероссийской научной конференции студентов и аспирантов с международным участием «Молодая фармация – потенциал будущего», Санкт-Петербург, 2013. – С. 259.
 28. Jalilov F.S., Tadjiev M. Development of thermodesorption surface ionization spectroscopy method of analysis of sertraline and venlafaxine // 54th Annual Meeting of the International Association of Forensic Toxicologists (TIAFT) Meeting. - Brisbane, Australia. 2016. - P.171
 29. Jalilov F.S., Tadjiev M., Axmedjanov I., Iskandarov A., Abdikarimov B. Determination of carbamazepine in biological fluids // 54th Annual Meeting of the International Association of Forensic Toxicologists (TIAFT) Meeting. - Brisbane, Australia. 2016. - P.172.
 30. Fazliddin Jalilov, Lola Pulatova, Shohista Tashmukhamedov Technique of receiving antibodies to synthetic cannabinoids «spices» and some antidepressants for development of diagnostic test system // Fortox 2017 Taking action to decrease road fatalities and injuries Bled, Slovenia, 2017. - P. 28-29
 31. Fazliddin Jalilov, Mansur Tojiev, Lola Pulatova, Feruza Jalilova Application of the Thermodesorption surface – ionization spectroscopy method in Amitriptyline analysis // Fortox 2017 Taking action to decrease road fatalities and injuries Bled, Slovenia, 2017. - P. 29-30
 32. Исхакова С.С., Хасанов У., Жалилов Ф.С., Жалилова Ф.С. Термодесорбционная поверхностно-ионизационная спектроскопия: высокочувствительное обнаружение следовых количеств синтетических каннабиноидов - производных индазола в курительных смесях // XIII науково-практичної конференції з міжнародною участю управління якістю в фармації. Україна, Харюв, 2019. – С. 222-226

33. Исхакова С.С., Жалилов Ф.С., Хасанов У., Расулев У.Х. Поверхностно-ионизационная масс- и термодесорбционная спектроскопия: обнаружение и анализ следовых количеств синтетического каннабиноида АВ-fubinasa в курительных смесях // Вестник Южно-казахстанской медицинской академии – Шимкент, - 2018. –№4. - С. 139-140
34. Жалилов Ф.С. Разработка условий анализа эсциталопрам методом тонкослойной хроматографии // Материалы Международной научно-практической конференции “Современная фармация: новые подходы в образовании и актуальные исследования”, приуроченной к 30-летию Независимости Республики Казахстан,- Нур-Султан, 2021. – С. 149-150
35. Жалилов Ф.С., Саидкаримова Е.Т., Пулатова Л.Т. Способы обнаружения пирлиндолы // Материалы Международной научно-практической конференции “Современная фармация: новые подходы в образовании и актуальные исследования”, приуроченной к 30-летию Независимости Республики Казахстан, - Нур-Султан, 2021. – С. 150-153
36. Жалилов Ф.С., Тожиев М.А., Байрамова Н., Ахмеджанов И.Ф. Биологик суюқликлар таркибидан карбамазепин дори моддасини тахлили // “Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқаришнинг долзарб масалалари”, илмий амалий анжуман материаллари. – Тошкент, 2008. – Б. 267-268.
37. Жалилов Ф.С., Тожиев М.А., Султонова Г.М., Ахмеджанов И.Ф. Депрес дори моддасини термодесорбцион сирт ионлашув спектроскопия усулида сифат тахлили // “Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқаришнинг долзарб масалалари”, илмий амалий анжуман материаллари. – Тошкент, 2008. – Б. 268-269.
38. Жалилов Ф.С., Тожиев М.А., Саидкаримова Н., Эргашова И., Очилов М. Рексетин дори моддасини термодесорб-цион сирт ионлашув спектроскопия усулида сифат тахлили // “Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқаришнинг долзарб масалалари”, илмий амалий анжуман материаллари. – Тошкент, 2008. – Б. 338-339.
39. Жалилов Ф.С., Ахмеджанов И.Ф., Мадгазина М.А., Тожиев М.А. Амитриптилин дори воситасини газ хромато – масс спектрометрия усулида тахлили // “Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқаришнинг долзарб масалалари”, илмий амалий анжуман материаллари. – Тошкент, 2008. – Б. 333-334.
40. Жалилов Ф.С., Мадгазина М.А., Ахмеджанов И.Ф. Пешоб таркибидан лепонекс дори моддасини ажратиб олиш ва тахлили // “Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқаришнинг долзарб масалалари”, илмий амалий анжуман материаллари. – Тошкент, 2008. – Б. 349-350.
41. Жалилов Ф.С., Байрамова Н.Р., Тожиев М.А., Ахмеджанов И.Ф. Карбамазепин дори моддасини юпка қатламли хроматография усулида биологик суюқликлар таркибидан тахлилинини ўрганиш // “Тиббиётни долзарб муаммолари” мавзу сидаги талабалар ва ёш олимларнинг XVI илмий амалий анжуман материаллари. Урганч, 2009. 14 май – Б. 176-177.
42. Жалилов Ф.С., Очилов М., Алимова Ф., Тожиев М.А. Феварин дори моддасини термодесорбцион сирт ионлашув спектроскопия усулида

сифат таҳлили // “Тиббиётни долзарб муаммолари” мавзу сидаги талабалар ва ёш олимларнинг XVI илмий амалий анжуман материаллари. Урганч, 2009. – Б.182-183.

43. Жалилов Ф.С., Султонова Г.М., Тожиев М.А., Ахмеджанов И.Ф. Суд – кимё амалиётида депрес дори моддасининг юпка қатламли хроматография усулида таҳлилини ўрганиш // “Тиббиётни долзарб муаммолари” мавзу сидаги талабалар ва ёш олимларнинг XVI илмий амалий анжуман материаллари. Урганч, 2009. – Б. 210.
44. Жалилов Ф.С., Тожиев М.А., Ахмеджанов И.Ф., Эргешова И.Т. Суд кимё амалиётида УБ – спектрофотометрик усулда карбамазепинни таҳлилини ўрганиш // Материалы “Актуальные вопросы судебной медицины и медицинского права». –Ташкент– Самарканд, 2009. -С. 96-99.
45. Жалилов Ф.С., Султонова Г.М., Тожиев М.А., Ахмеджанов И.Ф. Депрес дори воситасини газ –хромато-масс спектрометрия усулида таҳлил шароитларини ишлаб чиқиш ва суд кимё амалиётида қўллаш // Материалы “Актуальные вопросы судебной медицины и медицинского права». – Ташкент– Самарканд, 2009.- С.100-102.
46. Жалилов Ф.С., Тожиев М.А., Ахмеджанов И.Ф., Мадгазина М.А., Байрамова Н.Р. Карбамазепин дори воситасини юпка қатламли хроматография усулида таҳлилини ўрганиш // Материалы “Актуальные вопросы судебной медицины и медицинского права». – Ташкент– Самарканд, 2009. - С.114-117.
47. Жалилов Ф.С., Тожиев М.А., Ахмеджанов И.Ф., Мирхайтов Т., Мадгазина М.А. «ТОХИ-ЛАВ» скрининг усулида феварин дори воситасини таҳлилини ўрганиш // Материалы “Актуальные вопросы судебной медицины и медицинского права» – Ташкент– Самарканд, 2009. - С.117-120.
48. Жалилов Ф.С., Ахмеджанов И.Ф., Мадгазина М.А., Таджиев М.А., Жалилова Ф.С. Опий алкалоидлари билан заҳарланган наркоман қони ва пешобини газ хромато – масс спектрометрик таҳлили // “Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқаришнинг долзарб масалалари”, илмий амалий анжуман материаллари. – Тошкент, 2010. – Б. 180-181.
49. Жалилов Ф.С. Суд-кимё амалиётида флуоксаминни юпка қатламли хроматография усулида таҳлили // “Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси” илмий амалий анжуман материаллари. – Тошкент, 2011. – Б. 227.
50. Жалилов Ф.С. Пешоб таркибидан карбамазепинни термодесорбцион сирт ионлашув спектроскопия усулида таҳлили // “Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси” илмий амалий анжуман материаллари. – Тошкент, 2011. – Б. 229.
51. Жалилов Ф.С., Тожиев М.А., Жалилова Ф.С. Пароксетин дори воситасини юпка қатламли хроматография усулида таҳлилини ўрганиш // “Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси” илмий амалий анжуман материаллари. – Тошкент, 2011. – Б. 230.

52. Жалилов Ф.С., Балтаев Д.С., Тожиев М.А. Термодесорбцион сирт ионлашув спектроскопия усулида велаксин дори моддасини сифат таҳлили // “Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси” илмий амалий анжуман материаллари. – Тошкент, 2011. – Б. 231.
53. Жалилов Ф.С., Зохидова А.О., Ахмеджанов И.Г. Применение метода термодесорбционной поверхностно-ионизационной спектроскопии при анализе пирозидола // Материалы конференции молодых ученых «Актуальные проблемы химии природных соединений» посвященной памяти акад. С.Ю. Юнусова. – Ташкент, 2012. – С. 349-350.
54. Жалилов Ф.С., Зокирова Г.Р., Тожиев М.А. УБ-спектрофотометрик усулда депрес дори воситасини микдорий таҳлилини ишлаб чиқиш // Х.Сулаймонова номидаги Республика суд экспертиза маркази «Қонунийликни таъминлашда суд экспертизанинг ўрни» Республика идоралараро илмий-амалий конференция материаллари. – Тошкент, 2011. –Б. 144-147.
55. Жалилов Ф.С., Тожиев М.А., Болтаев Ф.Р., Мирзаев М.Б., Фатхуллаева М. Суд-кимё амалиётида тразодон дори воситани микросталлоскопик таҳлилини ўрганиш // “Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси”, илмий амалий анжуман материаллари. – Тошкент, 2012. – Б. 370-371.
56. Жалилов Ф.С. Зохидова А.О., Тожиев М.А., Жалилова Ф.С. Биосуяқликлар таркибидаги миртазапинни УБ-спектрофотометрия усулида сифат таҳлили // “Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси”, илмий амалий анжуман материаллари. – Тошкент, 2012. – Б. 372-373.
57. Жалилов Ф.С. Эрова Т.Х., Ахмедова М.О., Жалилова Ф.С., Худойбердиев А.И. Юпқа қатламли хроматография усулида опий алкалоидларини кимё кримина-листик таҳлилини ўрганиш // “Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси”, илмий амалий анжуман материаллари. – Тошкент, 2012. – Б. 403-405.
58. Жалилов Ф.С., Зокирова Г.Р., Тожиев М.А. Флуокситинни биологик суяқликлардан ажратиш олиш ва сифатини таҳлил қилиш // «Ўзбекистонда суд-тиббий экспертиза хизматининг ҳолати ва такомиллаштириш йўллари» илмий-амалий конференция материаллари – Тошкент, 2012. – Б. 125-128.
59. Жалилов Ф.С., Тожиев М.А., Махмудова М.А., Азизов Ш.И. Суд-кимё амалиётида УБ-спектрофотометрия усулида сертралин дори воситасини чинлигини аниқлаш // Профессор Маннон Азизович Азизов таваллудининг 100 йиллигига бағишланган «Талабалар илмий жамиятининг анъанавий 70- илмий анжуман материаллари. – Тошкент, 2013. - Б. 86.
60. Jalilov F.S., Tojiyev M.A., Pulatov Sh.F., Boltayev D.S. Methods of detection fluoxetine // Профессор Маннон Азизович Азизов таваллудининг 100 йиллигига бағишланган «Талабалар илмий жамиятининг анъанавий 70- илмий анжуман материаллари. – Тошкент, 2013. - Б. 83.

61. Jalilov F.S., Тожиев М.А., Болтаев Ф.Р., Мирзаев М.Б. Карбамазепин дори воситасини суд кимё амалиётида микрокристаллоскопик таҳлилинги ўрганиш // Профессор Маннон Азизович Азизов таваллудининг 100 йиллигига бағишланган «Талабалар илмий жамиятининг анъанавий 70-илмий анжуман материаллари. – Тошкент, 2013. - Б. 88-89.
62. Жалилов Ф.С., Тожиев М.А., Юнусов У.Ж., Усмоналиева М. Экстракция пирлиндолла из водных растворов в зависимости от рН среды // Профессор Маннон Азизович Азизов таваллудининг 100 йиллигига бағишланган «Талабалар илмий жамиятининг анъанавий 70-илмий анжуман материаллари. – Тошкент, 2013. - Б. 86-87.
63. Жалилов Ф.С., Тожиев М.А., Болтаев Ф.Р., Махмудова М.А., Фарманова Н.Т., Ходжаева М.А. Суд-кимё амалиётида сертролин дори воситасини микрокристаллоскопик таҳлилинги ўрганиш // “Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқаришнинг долзарб масалалари”, илмий амалий анжуман материаллари. – Тошкент, 2013. – Б. 68-70.
64. Жалилов Ф.С., Тожиев М.А., Болтаев Ф.Р., Мирзаев М.Б., Насриддинов Ж.Р. Сувли эритмалардан пирлиндолни экстракция жараёнига рН-муҳитини таъсирини ўрганиш // “Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқаришнинг долзарб масалалари”, илмий амалий анжуман материаллари. – Тошкент, 2013. – Б. 64-66.
65. Жалилов Ф.С., Болтаев Ф.Р., Тожиев М.А., Темиров Б.Б., Ёғмуров А. Юқори самарали суюқлик хроматографияси усулида флуоксетин таҳлили // “Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси”, илмий амалий анжуман материаллари. – Тошкент, 2014. – Б. 80-82.
66. Жалилов Ф.С., Тожиев М.А., Ахмеджанов И.Ф., Болтаев Ф.Р., Юнусов Ў. Применение метода термодесорбционной поверхностно - ионизационной спектроскопии при анализе миртазапина // Материалы конференции молодых ученых «Актуальные проблемы химии природных соединений». посвященной памяти акад. С.Ю.Юнусова. – Ташкент, 2015. – С. 172.
67. Жалилов Ф.С., Тожиев М.А., Насриддинов Ж.Р., Норкулова Г.Ш. Анализ пароксетина методом ВЭЖХ // Материалы конференции молодых ученых «Актуальные проблемы химии природных соединений». посвященной памяти акад. С.Ю.Юнусова. – Ташкент, 2015. – С. 171.
68. Жалилов Ф.С., Ахмеджанов И.Г., Захидова А.А., Таджиев М.А., Пирматова М.Х., Хусанова Д.Р. Исследование биологических жидкостей методом ГХ/МС при комбинированном отравлении карбамазепином и парацетамолом // 1-ая Региональная конференция Международной Ассоциации Судебных Токсикологов (The International Association of Forensic Toxicologists) для стран СНГ и Центральной Азии: «Проблемы судебной и клинической токсикологии» – Ташкент, 2015. – С. 106-107.
69. Жалилов Ф.С., Изучение оптимальных условий экстракции пароксетина из водных растворов // 1-ая Региональная конференция Международной Ассоциации Судебных Токсикологов (The International Association of Forensic Toxicologists) для стран СНГ и Центральной Азии: «Проблемы судебной и клинической токсикологии» – Ташкент, 2015. – С. 74-75.

70. Жалилов Ф.С., Таджиев М.А, Болтаев Ф.Р., Холбоева С.У., Темуров Б. УБ-спектрофотометрия усулида сертралин дори воситасини кимё токсикологик таҳлили // 1-ая Региональная конференция Международной Ассоциации Судебных Токсикологов (The International Association of Forensic Toxicologists) для стран СНГ и Центральной Азии: «Проблемы судебной и клинической токсикологии» – Ташкент, 2015. – С. 147-149.
71. Жалилов Ф.С., Таджиев М.А., Ахмеджанов И.Г., Мирхўжаев А.Б., Файзуллаева Ш.Х. Анализ венлафаксина методом ВЭЖХ // 1-ая Региональная конференция Международной Ассоциации Судебных Токсикологов (The International Association of Forensic Toxicologists) для стран СНГ и Центральной Азии: «Проблемы судебной и клинической токсикологии» – Ташкент, 2015. – С. 147-149.
72. Жалилов Ф.С., Таджиев М.А., Абдикаримов Б.А., Файзуллаева Ш.Х. Биологик суюкликлар таркибидан флувоксамини юқори самарали суюклик хроматографияси усулида таҳлили // Ўзбекистон шошилилинч тиббий ёрдам врачлари ассоциациясининг III-съезди материаллари. – Тошкент, 2015. - Б. 315-316.
73. Жалилов Ф.С., Таджиев М.А., Ахмеджанов И.Г., Саидов А.А. Изучение оптимальных условий экстракции сертралина из водных растворов // Ўзбекистон шошилилинч тиббий ёрдам врачлари ассоциациясининг III-съезди материаллари. – Тошкент, 2015. - Б. 316-317.
74. Жалилов Ф.С., Таджиев М.А., Захидова А.А., Холбоева С.У., Саидов А.А. Сертралинни сувли эритмалардан экстракция жараёнига рН-муҳитини таъсирини ўрганиш // “Таълим, фан ва ишлаб чиқаришда фармациянинг долзарб муаммолари”, илмий амалий анжумани(халқаро иштирокида) материаллари. – Тошкент, 2015. – Б. 126-128.
75. Жалилов Ф.С., Таджиев М.А., Абдикаримов Б.А., Файзуллаева Ш.Х., Ҳожиёв Ҳ.А. Юқори самарали суюклик хроматографияси усулида амитриптилин таҳлили // “Таълим, фан ва ишлаб чиқаришда фармациянинг долзарб муаммолари”, илмий амалий анжумани (халқаро иштирокида) материаллари. – Тошкент, 2015 й 29-30 ноябрь, – Б. 128-129.
76. Жалилов Ф.С., Хурсанов С.Д., Таджиев М.А., Хаитов Ф.И., Зарипова Р.Ш. УБ-спектрофотометрия усулида қон таркибидан эцитолопрамни мониторинги ёки биофармацевтик тадқиқотлари // “Таълим, фан ва ишлаб чиқаришда фармациянинг долзарб муаммолари”, илмий амалий анжумани (халқаро иштирокида) материаллари. – Тошкент, 2016.– Б. 100-101.
77. Жалилов Ф.С. Биологик объектлардан наркотик ва психотроп моддаларни аниқлашда таҳлил учун намуналар олиш, жиҳозлаш ҳамда уларни кимё токсикологик текширувга тақдим қилиш // “Фавқулотда вазиятлардаги тергов ва экспертлик ҳаракатлари” илмий ишлар тўплами. – Тошкент, 2016.– Б. 28-31.
78. Жалилов Ф.С., Захидова А.А, Пирматова М.Х., Абдикаримов Б.А., Нурматова М., Файзуллаева Ш. Разработка условий анализа сертралина методом тонкослойной хроматографии//Анестезиология-реаниматология

- ва клиник токсикология фанларининг муаммаолари ва истиқболлари конференция материаллари материаллари. - Бухоро, 2016. - Б. 270.
79. Жалилов Ф.С., Ахмеджанов И.Г., Таджиев М.А., Бобоев З.Д., Хурсандов С.Д. Кимё-токсикологик ва биофармацевтик тадқиқотларда миртазапин микдорини УБ-спектрофотометрия усулида таҳлили // Анестезиология-реаниматология ва клиник токсикология фанларининг муаммаолари ва истиқболлари конференция материаллари материаллари. – Бухоро, 2016. - Б. 270-271.
 80. Jalilov F.S., Fayzullayeva Sh. Working methods of analysis tricyclic antidepressant medicinal drug for biopharmaceutical research // «Соғлом она ва бола йили» га бағишланган Талабалар илмий жамиятининг аъъанавий 73- илмий анжуман материаллари. – Тошкент, 2016. - Б. 68.
 81. Jalilov F.S., Hursandov S.D. Working biopharmaceutical research of the medicinal drug escitalopram // «Соғлом она ва бола йили» га бағишланган Талабалар илмий жамиятининг аъъанавий 73- илмий анжуман материаллари. – Тошкент, 2016. - Б. 69.
 82. Жалилов Ф.С., Султонова М., Холбоева С. Сертралинни токсикологик аҳамияти ва унинг препаратларини Ўзбекистон фармацевтика бозорида тутган ўрнини таҳлили // «Соғлом она ва бола йили» га бағишланган Талабалар илмий жамиятининг аъъанавий 73- илмий анжуман материаллари. – Тошкент, 2016. - Б. 75.
 83. Жалилов Ф.С., Сабитова М.А., Норкулова Г.Ш., Файзуллаева Ш.Х., Хурсандов С.Д. Ўзбекистон фармацевтика бозорида – антидепрессантлар // «Ёш олимлар» Республика илмий-амалий конференцияси материаллари. - Термиз, 2017. - Б. 159.
 84. Жалилов Ф.С., Файзуллаева Ш.Х., Хурсандов С.Д. Депрессияга қарши трициклик антидепрессантларнинг токсикологик хоссалари ҳақида // «Ёш олимлар» Республика илмий-амалий конференцияси материаллари. - Термиз, 2017. - Б. 196-197.
 85. Jalilov F.S., Pulatova L.T. Methods for identification of syntehetic drugs-spices in expert researches// 12th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds - Tashkent. 2017. - P.68.
 86. Жалилов Ф.С., Холбоева С. Сертралинни қондан ажратиб олиш усулини ишлаб чиқиш // “Халқ билан мулоқот ва инсон манфаатлари йили” га бағишланган талабалар илмий жамиятининг аъъанавий 74-илмий анжуман материаллари, – Тошкент, 2017. - Б. 125-126.
 87. Jalilov F.S., Hursandov S., Sultonova M.Sh., Pulatova L.T. Essitalopram dori vositasini GX-MS-MS usulida tahlil sharoitlarini ishlab chiqish // “Халқ билан мулоқот ва инсон манфаатлари йили” га бағишланган талабалар илмий жамиятининг аъъанавий 74-илмий анжуман материаллари, – Тошкент, 2017. - Б. 126-127.
 88. Жалилов Ф.С., Файзуллаева Ш., Норкулова Г., Таджиев М.А. Анализ имипрапина методом газожиткостной хроматографией // “Халқ билан мулоқот ва инсон манфаатлари йили” га бағишланган талабалар илмий

- жамиятининг анъанавий 74-илмий анжуман материаллари, – Тошкент, 2017. - Б. 129-130.
89. Jalilov F.S., Bobonazarov U.M., Malikova M.A., Uzokov R . Trazadon dori vositasini yuqqa qatlamli xromatografiya usulida tahlilini o‘rganish // “Халқ билан мулоқот ва инсон манфаатлари йили” га бағишланган талабалар илмий жамиятининг анъанавий 74-илмий анжуман материаллари, – Тошкент, 2017. - Б. 130-131.
90. Таджиев М.А., Пулатова Л.Т. АВ- Fubinacанинг УБ-спектрофотометрик усулида тахлилини ўрганиш // Сборник матер.научно-практ.конф. «Вклад Абу Али Ибн Сино в развитие фармации и актуальные проблемы современной фармацевтики» - 2018. – С. 170 – 172.
91. Жалилов Ф.С., Пулатова Л.Т., Алимджанов И.И., Иминова И.М. Ўт суюқлиги таркибидан пароксетин дори воситасини ажратиб олиш ва тахлили // «Инновации в медицине» Республика илмий-амалий конференцияси материаллари. - Андижон, 2019. - Б. 405-406.
92. Жалилов Ф.С., Пулатова Л.Т. Спайс АВ-fubinacани сувли эритмалардаи экстракция жараёнига таъсир қилувчи омилларни ўрганиш// «Инновации в медицине» Республика илмий-амалий конференцияси материаллари. - Андижон, 2019. - Б. 406-407.
93. Жалилов Ф.С., Пулатова Л.Т. Антидепрессантлар ва спайслар тахлилида хроматографик усуллар // Сборник тезисов II Международная онлайн научно - практическая конференция «Актуальные вопросы фармакологии: от разработки лекарств до их рационального применения» - Бухара, 6-7 май, 2021. С.148
94. Жалилов Ф.С., Пулатова Л.Т., Саидкаримова Ё.Т. АВ-Chiminika нинг УБ-спектрометрик усулда тахлил қилишнинг валидацион кўрсаткичларини ўрганиш // “Абу Али Ибн Сино ва замонавий фармацевтикада инновациялар” IV Халқаро-илмий амалий анжуман мақолалар тўплами, - Тошкент, 2021. - В. 135-136.
95. Жалилов Ф.С., Саидкаримова Е.Т., Пулатова Л.Т. Газ суюқлик хроматография усулида миртазапин дори воситасини сифатини назорат қилиш // “Farmatsevtika sohasining bugungi holati: muammolar va istiqbollar” Xalqaro ilmiy-amaliy anjumani materiallari, - Toshkent, 2021. - В. 163-164.

Босишга рухсат этилди: 08.02.2022 йил.
Бичими 60x84 ¹/₁₆, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табағи: 4.3. Адади 100. Буюртма № 29.
Тел (99) 832 99 79; (97) 815 44 54.
Гувоҳнома reestr № 10-3279
“IMPRESS MEDIA” МЧЖ босмаҳонасида чоп этилган.
100031, Тошкент ш., Яккасарой тумани, Қушбеги кўчаси, 6-уй