

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019. Far.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

НУРМАТОВА МАЛОХАТ ИСМАТОВНА

**ИМИДАКЛОПРИД ВА АЦЕТАМИПРИДНИНГ КИМЁ-
ТОКСИКОЛОГИК ТАҲЛИЛ УСУЛЛАРИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ**

15.00.02-фармацевтик кимё ва фармакогнозия

**ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент – 2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Content of the abstract of doctor of philosophy dissertation (PhD)

Нурматова Малохат Исмамовна

Имидаклоприд ва ацетамипридининг кимё-токсикологик таҳлил
усулларини ишлаб чиқиш 3

Нурматова Малохат Исмамовна

Разработка методов химико-токсикологического анализа имидаклоприда
и ацетамиприда 21

Nurmatova Maloxat Ismatovna

Development of methods for chemical and toxicological analysis of
imidacloprid and acetamiprid 39

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works 43

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ
ХУЗУРИДАГИ ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ
DSc.04/30.12.2019. Far.32.01 РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ

ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ

НУРМАТОВА МАЛОХАТ ИСМАТОВНА

**ИМИДАКЛОПРИД ВА АЦЕТАМИПРИДНИНГ КИМЁ-
ТОКСИКОЛОГИК ТАҲЛИЛ УСУЛЛАРИНИ ИШЛАБ ЧИҚИШ**

15.00.02-фармацевтик кимё ва фармакогнозия

**ФАРМАЦЕВТИКА ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент – 2022

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2021.2.PhD/Far51 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Тошкент фармацевтика институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-санофаси (www.pharm.uz) ва «ZiyoNet» Аxbopот тиланим порталда (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:	Юлдашев Закирджан Абидович фармацевтика фанлари доктори, профессор
Расмий оппонентлар:	Тиллаева Гулнора Урунбаевна техника фанлари доктори, профессор Юлдашев Ойбек Мамбетович фармацевтика фанлари номзоди
Етакчи ташкилот:	Тошкент тиббиёт академияси

Диссертация ҳимояси Тошкент фармацевтика институти ҳузуридаги DSc.04/30.12.2019. Far.32.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2022 йил «4» 01 сент 15 даги мажлисида бўлиб ўтади (манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45-уй. Тел.: (+99871) 256-37-38, факс: (+99871) 256-45-04, e-mail: info@pharm.uz).

Диссертация билан Тошкент фармацевтика институти Аxbopот-ресурс марказида танишиш мумкин (32 рақам билан рўйхатга олинган). Манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45 уй. Тел. (+99871) 256-37-38.

Диссертация автореферати 2022 йил «10» 05 куни тарқатилди
(2022 йил «10» 05 даги 36 рақамли реестр баённомаси).



К.С.Ризаев
Илмий даражалар берувчи Илмий
кенгаш раиси, т.ф.д.

Ё.С.Кариева
Илмий даражалар берувчи Илмий
кенгаш илмий котиби, фарм.ф.д.,
профессор

Ф.Ф.Урманова
Илмий даражалар берувчи Илмий
кенгаш қондаги илмий семинар
раиси, фарм.ф.д., профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Бутун жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти маълумотларига кўра, дунё бўйича ҳар йили одамларни пестицидлар билан ўткир заҳарланишларнинг 500 мингдан ортиқ ҳолатлари қайд қилинади ва бу заҳарланишларнинг 90% турли озиқ-овқат маҳсулотлари таркибидаги пестицидлар туфайли содир бўлади. Шунинг учун дунё миқёсида кенг тарқалган ва сўнги вақтларда одамларнинг заҳар-ланишига сабаб бўлган қатор пестицидларнинг турли ашёлардан, жумладан биологик объектлардан ажратиб олиш, умумий ва ўзига хос таҳлил усул-ларини ишлаб чиқиш ва амалиётга татбиқ этиш муҳим аҳамият касб этади.

Жаҳон миқёсида қишлоқ хўжалигида кенг қўлланилаётган неоникотиноид гуруҳига оид пестицидлар (имидаклоприд, ацетамиприд)нинг заҳарлилик хусусиятини аниқлаш, биологик объект ва суюқликлардан олинган ажралмаларда уларни таҳлил қилиш бўйича илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада ушбу моддаларни ажратиб олиш ва таҳлил қилишнинг оптимал усул ҳамда услубларини яратиш ҳамда суд-тиббий экспертиза амалиётига жорий қилишга алоҳида эътибор берилмоқда.

Республикамизда одамларни турли моддалар, шу жумладан пестицидлар билан заҳарланишни олдини олиш, уларни турли ашёлар таркибидан ажратиб олиш усулларини ишлаб чиқиш, кимё-токсикологик таҳлил ва суд-кимё экспертиза жараёнларининг самарасини оширишга алоҳида эътибор қаратилиб, муайян натижаларга эришилмоқда. Ўзбекистон Республикасини 2022-2026 йилларга мўлжалланган «Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси»да «марказлашган лаборатория, стерилизация ва юқори технологик текширувлар тизимини ташкил этиш...»¹ каби долзарб вазифалар белгиланган. Бу борада заҳарли моддаларни биологик объектлардан ажратиб олиш имкониятларини ўрганиш, селектив таҳлил усулларини ишлаб чиқиш, марказлашган лабораториялар ишини такомиллаштириш, уларни услубий таъминотини яхшилаш амалий масалалардан бири ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 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, 2019 йил 6 майдаги ПҚ-4310-сон «Тиббиёт ва фармацевтика таълими ва илм-фани тизимини янада ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарорлари, Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2019 йил 10 апрелдаги ПФ-5707-сон «2019-2021 йилларда республиканинг фармацевтика тармоғини янада жадал ривожлантириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Фармони ва мазкур фаолиятга оид меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

¹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2022 йил 28 январдаги “2022-2026 йилларга мўлжалланган Янги Ўзбекистоннинг тараққиёт стратегияси тўғрисида”ги ПФ-60-сон Фармони

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланиши-нинг устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур илмий тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Пестицидларни лаборатория ҳайвонлари ички аъзоларидан ажратиб олиш ва кимё-токсикологик нуқтаи назардан таҳлил қилиш услубларини ишлаб чиқишда республикамизнинг етакчи олимлари Л.Т.Икрамов, Х.С.Зайнутдинов, О.А.Алимханов, А.Ю.Ташпулатов, Т.Мирхаитов, А.К.Саидвалиев каби олимлар томонидан олиб борилган тадқиқот ишлари муҳим аҳамиятга эга.

Дунё миқёсида пестицидлар билан заҳарланиш ҳолатлари ва унда кузатиладиган белгилар, дастлабки таҳлил усуллари ишлаб чиқиш бўйича изланишлар қуйидаги олимлар томонидан олиб борилган: Т.В.Бойко, М.Эдлстон, М.Р.Филлипс, Л.К.Герунова, В.И.Герунов, М.Н.Гонохова, О.Ю.Еремина, S.Shadnia, Н.Н.Могаддам, А.Кумар, А. Варма, А.Кумар, А.И.Илларионов, А.А.Деркач, Yuanyuan Zhao, Jiawen Yang, Jinbo Ren, Yilin Hou, Zhenzhen Han, Jiapeng Xiao, Yu Li, Yanhua Wang, Yu Cheng Zhu, Wenhong Li, Jun Ueyama, Arisa Aoi, Yuko Ueda, Naoko Oya, Yuka Sugiura, Yuki Ito, Aaron C. Gooley, Richard D. Fell, Andre S. Gilburn, Nils Bunnefeld, John McVean Wilson, Marc S. Botham, Tom M. Brereton, Richard Fox, Dave Goulson.

Мазкур диссертация иши илк бор имидаклоприд ва ацетамипридни кимё-токсикологик тадқиқотлар талабини қондирадиган сезгир, тезкор ва аниқлиги юқори даражада бўлган таҳлил услубларини, биологик объект ва суюқликлардан ажратиб олиш усуллари ишлаб чиқиш, пестицидларни биологик материалда сақланиши ва лаборатория ҳайвонлари ички аъзоларига тарқалишини ўрганиш, натижаларини суд-кимё амалиётига тавсия юзасидан олиб борилган биринчи илмий изланиш ҳисобланади.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент фармацевтика институтининг «Фармацевтик ва токсикологик таҳлил усуллари тақомиллаштириш» мавзусидаги илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади. Имидаклоприд ва ацетамиприд билан заҳарланиш ҳолатларининг илмий жиҳатдан асосланган суд-кимё ва кимё-токсикологик таҳлил усуллари ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

имидаклоприд ва ацетамипридни сезгир ва селектив таҳлил услубларини ишлаб чиқиш ҳамда мавжуд услубларни тақомиллаштириш;

ишлаб чиқилган таҳлил услубларини суд-кимё объектлари (биологик суюқликлар, ички аъзолар)дан ажратиб олинган имидаклоприд ва ацетамипридни аниқлашга татбиқ этиш;

имидаклоприд ва ацетамипридни қон, пешоб, ички аъзолардан ажратиб олиш услубларини ишлаб чиқиш, уларга таъсир қилувчи омилларни ўрганиш ва мўътадил услубларни таклиф қилиш;

имидаклоприд ва ацетамипридни биологик объектларда сақланиш муддатлари ҳамда бунга таъсир қилувчи омилларни ўрганиш;

имидаклоприд ва ацетамипридни лаборатория ҳайвонлари ички аъзоларига тарқалишини ўрганиш асосида суд-тиббий экспертларига экспертиза учун олинадиган ички аъзолар бўйича тавсиялар тайёрлаш;

олинган натижалар асосида услубий тавсияномалар тайёрлаб, уларни Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Республика Суд-тиббий экспертиза илмий-амалий маркази ва унинг Тошкент шаҳар, вилоятлардаги филиалларининг суд-кимё бўлимлари ҳамда Республика шошилинч тиббий ёрдам илмий марказининг токсикология илмий-клиник бўлини амалиётига жорий этиш.

Тадқиқот объекти сифатида имидаклоприд ва ацетамиприд сақлаган лаборатория ҳайвонлари ички аъзолари (жигар, буйрак, ошқозон ва ичак бўлаклари) ҳамда биологик суюқликлар (қон, пешоб) олинган.

Тадқиқотнинг предмети имидаклоприд ва ацетамиприд суд-тиббий экспертиза объектлари (лаборатория ҳайвонлари ички аъзолари, қон, пешоб)дан ажратиб олиш, идентификация қилиш ва миқдорини аниқлашнинг самарали, юқори сезгирлик, қайталанувчанлик ва аниқликка эга бўлган таҳлил усуллари ишлаб чиқишдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотда таҳлилнинг замонавий физик-кимёвий усуллари: юпқа қатлам хроматографияси (ЮҚХ), юқори самарали суюқлик хроматографияси (ЮССХ), ультрабинафша спектрофотометрия (УБ-СФ)дан фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

илк бор биологик суюқлик ҳамда объектлардан имидаклоприд ва ацетамипридни ажратиб олишнинг амалий жиҳатдан асосланган услублари ишлаб чиқилган;

имидаклоприд ва ацетамипридни кимё-токсикологик нуқтаи-назардан ЮҚХ, ЮССХ, УБ-СФ усулида идентификация қилиш ва таҳлил услублари ишлаб чиқилган ҳамда мазкур пестицидларнинг миқдорини ушбу таҳлил услубларида аниқланган;

имидаклоприд ва ацетамипридни органик эритувчилар ёрдамида сувли муҳитдан экстракцияланиши, бу жараёнга таъсир этувчи омиллар, жумладан, органик эритувчилар табиати, эритманинг рН кўрсаткичи, экстракция сони, электролитларнинг таъсири аниқланган ва олинган натижалар асосида ушбу моддаларни биосуюқликлардан ажратиб олиш услуби ишлаб чиқилган;

имидаклоприд ва ацетамипридни биологик объектларда сақланиш муддатлари ва бу жараёнга таъсир қилувчи омиллар таъсири ҳамда мазкур пестицидлар билан заҳарланишлар содир бўлган ҳолатларда уларни ички аъзоларига тарқалиши аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

имидаклоприд ва ацетамиприд билан заҳарланишлар содир бўлганда биологик суюқлик ва биологик объектлардан ажратиб олишнинг мўътадил услублари ишлаб чиқилган;

ажратиб олинган имидаклоприд ва ацетамиприд ЮҚХ усулида ёт моддалардан тозаланган ва олинган ажралмаларда дастлабки таҳлил амалга оширилган;

олинган ажратмаларда имидаклоприд ва ацетамипридни сифат ва миқдорини аниқлашнинг инструментал ЮССХ, УБ-СФ усуллари ёрдамида тезкор услублар ишлаб чиқилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги замонавий математик статистик таҳлил усуллари, физик-кимёвий, лаборатория ҳайвонларидаги текширувлар асосида тасдиқланган, суд-кимё экспертизаси ва илмий-токсикологик таҳлил жараёнларида синовдан ўтганлиги билан белгиланади.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти имидаклоприд ва ацетамипридни биологик объект ва суюқликлардан ажратиб олиш ҳамда уларни юпқа қатлам хроматографиси, юқори самарали суюқлик хроматографияси, ультрабинафша спекрофотометрия усулларида идентификация қилиш ва миқдорини аниқлашнинг сезгир ва селектив усуллари ишлаб чиқилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ишлаб чиқилган таҳлил услубларини амалиётга қўллаш орқали имидаклоприд ва ацетамиприд билан ўткир заҳарланиш ҳолатлари рўй берганда беморларнинг биологик суюқликлари (қон, пешоб) таркибидан ажратиб олиб, қисқа муддат ичида аниқлаб, заҳарланган беморларга тез тиббий ёрдам кўрсатишга имкон бериши билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Имидаклоприд ва ацетамиприд кимё-токсикологик таҳлил усулларини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Биологик суюқликлардан ацетамиприд ва имидаклопридни ажратиб олиш ва таҳлил қилиш» (11.06.2021 й. №8 н-р/491 ва 28.07.2021й № 8н-р/ 693) услубий тавсияномалари Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан тасдиқланган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 9 февралдаги 08-09/4353-сон маълумотномаси). Натижада мазкур пестицидлар билан заҳарланишларни таҳлил қилиш имконини берган;

«Имидаклоприд ва ацетамипридни биологик объектдан ажратиб олиш ва таҳлил қилиш» (11.06.2021 й. №8 н-р/490) услубий тавсиянома Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан тасдиқланган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 9 февралдаги 08-09/4353-сон маълумотномаси). Натижада имидаклоприд ва ацетамиприд пестицидлари билан ўткир заҳарланишлар содир бўлганда биологик объектларни суд-тиббий экспертиза нуктаи назаридан таҳлил қилиш имконини берган;

имидаклоприд ва ацетамиприднинг кимё-токсикологик таҳлил усулларини ишлаб чиқиш бўйича олинган илмий натижалар Республика суд-тиббий экспертиза илмий-амалий маркази ҳамда унинг вилоятлардаги филиаллари амалиётга татбиқ этилган (Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш

вазирлигининг 2022 йил 9 февралдаги 08-09/4353-сон маълумотномаси). Натижада ушбу пестицидлар билан захарланиш рўй берганда имидаклоприд ва ацетамипридни биологик объектлар таркибидан тезкор ва аниқ кимё-токсикологик таҳлилини амалга ошириш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари 4 та халқаро ва 2 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамадан ўтган.

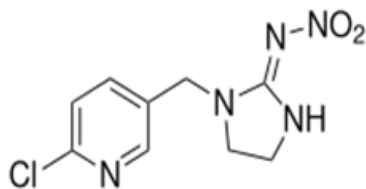
Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация иши бўйича жами 13 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) илмий даражасини олиш учун асосий натижаларни чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 5 та илмий мақола, жумладан 4 таси республикада ва 1 таси хорижий журналларда нашр қилинган.

Диссертация тузилиши ва ҳажми: Диссертация таркиби кириш, бешта боб, хулосалар, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан ташкил топган. Диссертациянинг ҳажми 117 бетни ташкил қилган.

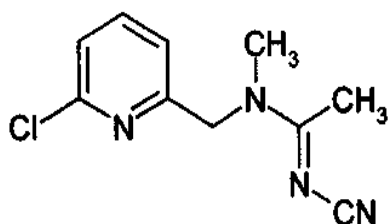
ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида олиб борилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазифалари, объект ва предметлари тавсифланган, республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён қилинган, олинган натижаларнинг илмий ва амалий аҳамияти очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш ҳамда нашр этилган ишлар ва диссертация таркиби юзасидан маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Неоникотиноид пестицидларнинг қишлоқ хўжалигида қўлланилиши ва мавжуд муаммолари**» деб номланган биринчи бобида ацетамиприд ва имидаклоприд ҳақида маълумотлар келтирилган. Жумладан, пестицидларнинг токсикокинетикаси, токсикодинамикаси, физик-кимёвий хоссалари ҳақидаги маълумотлар ушбу бобдан ўрин олган.



Имидаклоприд қаймоқ рангли ҳидсиз кристалл кукун. Толуол, ацетонитрил, этил ва изопропил спиртлари, дихлорметан каби органик эритувчиларда яхши, сувда эса кам эрийди.



Ацетамиприд оқ-ялтироқ, ҳидсиз кристалл кукун, учмайди, ўз-ўзидан ёнмайди, 98,9 °C эрийди, 200°C да парчаланади. Ацетон, этил ва метил спиртлари, ацетонитрил, дихлорметан, хлороформ, тетрагидрофуран каби органик эритувчиларда

яхши, сувда эса кам эрийди.

Шунингдек, имидаклоприд ва ацетамипридни қишлоқ хўжалиги ва тиббий-санитария ҳамда маиший зараркунандаларга қарши курашишда қўлланилиши, уларнинг таъсири ҳақидаги умумий маълумотларни ўз ичига олган адабиётлар шарҳи келтирилган. Мазкур бобда имидаклоприд ва ацетамиприднинг адабиётларда келтирилган мавжуд таҳлил усул ва услублар шарҳи ва уларга берилган қиёсий тавсиф, афзалликлари ва камчиликлари келтирилган.

Диссертациянинг «Имидаклоприд ва ацетамиприднинг мўътадил таҳлил усуллари ишлаб чиқиш ва мавжуд услубларни такомиллаштириш» деб номланган иккинчи бобида пестицидларни ЮҚХ, УБ-СФ, ЮССХ усулларида таҳлил қилишнинг мўътадил услубларини ишлаб чиқиш ҳамда кимё-токсикологик объектлардан ажратиб олинган моддаларни аниқлашга татбиқ этиш борасидаги тадқиқотлар баён этилган.

Юпқа қатлам хроматографияси усулида имидаклоприд ва ацетамиприднинг таҳлил қилиш услубларини ишлаб чиқиш учун турли органик эритувчилар ва уларнинг аралашмаларидан иборат системаларда пестицидларни хроматографик тақсимланиши ўрганилган. Натижада энг мўътадил хроматографик система сифатида имидаклоприд учун хлороформ-ацетон-аммиакнинг 25% эритмаси (9:1:1), ацетамиприд учун эса хлороформ-ацетон-диэтиламин (50:30:20) аралашмалари танланган. Имидаклоприд ва ацетамиприднинг пластинкада жойлашган ўрнини аниқлаш учун ёритувчи реагент сифатида Мунье бўйича модификацияланган Драгендорф реактиви ва сульфат кислотасининг 20% эритмаси тавсия этилган. Ишлаб чиқилган усул модель биологик суюқлик ва объектлар таркибидан ажратиб олинган имидаклоприд ва ацетамипридни таҳлилида синаб кўрилган ва ижобий натижалар олинган (1-жадвал).

1-жадвал

Биологик объектдан ажратиб олинган пестицидларни ЮҚХ усулида аниқлаш натижалари

Танланган эритувчилар системаси	Объектлар		
	қон	пешоб	жигар
	Rf қиймати		
Имидаклоприд			
Хлороформ-ацетон-аммиакнинг 25% эритмаси (9:1:1)	0,50	0,52	0,52
Ацетамиприд			
Хлороформ-ацетон-диэтиламин эритмаси (50:30:20)	0,52	0,55	0,58

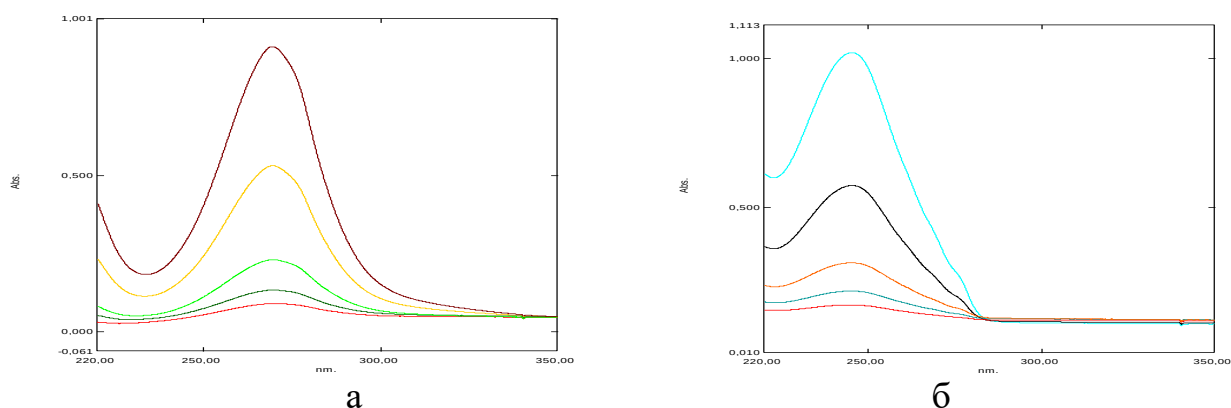
1-жадвалдаги натижалар асосида хулоса қилиш мумкинки, ишлаб чиқилган ЮҚХ услуги биологик суюқлик ва объектлардан ажратиб олинган имидаклоприд ва ацетамипридни таҳлил қилишда қўллаш ва моддаларни идентификация қилиш мумкин.

Имидаклоприд ва ацетамиприднинг УБ-спектрофотометрик таҳлил услуги «SHIMADZU UV-1800» русумли спектрофотометрда ишлаб чиқилган. Бунинг учун ацетамиприд ва имидаклоприднинг стандарт намуналаридан 95 % этил

спиртидаги 0,1% ишчи стандарт эритмалари тайёрлаб олинган. Моддалар эритмаларининг оптик зичлигини аниқлаш 200-400 нм тўлқин узунлигида қатлам қалинлиги 10 мм бўлган кварц кюветада олиб борилган. Солиштирувчи эритма сифатида 95 % этил спирти қўлланилган. Пестицидлар эритмаларининг УБ-спектрлари олиниб таҳлил қилинганда ацетамиприднинг 95 % этил спиртидаги эритмаси 246 нм ва имидаклоприднинг эритмаси эса 269 нм тўлқин узунлигида юқори нур ютиш кўрсаткичига эга эканлиги аниқланган. Бу натижалар адабиётларда келтирилган маълумотлар билан солиштирилган ва улар мос келиши аниқланган.

Ацетамиприд ва имидаклоприднинг миқдорини УБ-спектрофотометрия усулида аниқлаш учун калибрлаш чизмаси тузилди. Бунинг учун ацетамиприд ва имидаклоприд стандарт намуналари кукунидан аналитик тарозида 0,1 г (а.т.) тортиб олиниб сифими 100 мл бўлган ўлчов колбаларига солинди, уларга 20 мл 95 % этил спирти қуйиб яхшилаб чайқатилиб моддалар эритилди ва ҳажми ўлчов колбасини белгисигача ушбу эритувчи билан етказилди.

Мазкур эритмалардан суюлтириш усули ёрдамида турли концентрацияли ишчи стандарт эритмалар тайёрланди. Тайёрланган эритмаларнинг оптик зичликлари моддаларнинг максимум нур ютиш соҳаларида ўлчанди (1-расм) ва олинган натижалар ёрдамида калибрлаш чизмалари чизиб олинди.



1-расм. Имидаклоприд (а) ва ацетамиприд (б) стандарт намуналарининг этил спиртидаги турли концентрацияли эритмаларини УБ-спектрлари

Пестицидлар эритмаларининг концентрацияси 10-90 мкг/мл оралиғидаги Бугер-Ламберт-Бер қонунига бўйсунishi аниқланди. Ишлаб чиқилган УБ-спектрофотометрия таҳлил услубининг аниқлиги ва қайтарилувчанлигини ўрганиш мақсадида аниқ концентрацияли стандарт намуналар эритмалари ёрдамида таҳлиллар олиб борилди. Бунинг учун имидаклоприд ва ацетамиприднинг 0,5 мг/мл эритмаларидан 5 тадан намуна тайёрланиб, эритмаларнинг оптик зичлиги 269 нм (имидаклоприд) ва 246 нм (ацетамиприд) тўлқин узунлигида аниқланди. Кўрсаткичлар асосида уларнинг солиштирма ва моляр нур ютиш кўрсаткичлари қийматлари ҳисобланди. Солиштирма нур ютиш кўрсаткичининг ўртача қийматлари ацетамиприд учун 86,11 ва имидаклоприд учун 1963,17; моляр нур ютиш кўрсаткичининг ўртача қиймати, мос равишда, 91,8 ва 2348,01 ташкил қилди.

Ишлаб чиқилган услубнинг аниқлиги ва қайтарилувчанлигини ўрганиш учун бир хил концентрациядаги бешта эритманинг спектрлар олиниб, моддаларнинг миқдорлари ҳисобланди. Натижалар 2- ва 3-жадвалларда келтирилган.

2-жадвал

Ишлаб чиқилган УБ-СФ таҳлил услубининг аниқлиги ва қайталанувчанлигини ўрганиш натижалари

Ацетамиприд миқдори, мкг	Аниқланди		Метрологик таҳлил натижалари
	мкг	%	
5,00	4,95	99,00	$\bar{X}=99,52$; $T(95\%-4)=2,78$; $S_2=0,1328$; $S=0,3645$; $S_x=0,1630$; $\Delta \bar{X}=0,4531$; $\Delta X=1,0133$; $\varepsilon=0,4553$; $\bar{\varepsilon}=1,0182\%$;
5,00	4,98	99,60	
5,00	4,97	99,40	
5,00	5,00	100,00	
5,00	4,98	99,60	

3-жадвал

Ишлаб чиқилган УБ-СФ таҳлил услубининг аниқлиги ва қайталанувчанлигини ўрганиш натижалари

Имидаклоприд, миқдори, мкг	Аниқланди		Метрологик таҳлил натижалари
	мкг	%	
5,00	4,98	99,60	$\bar{X}=99,00$; $T(95\%-4)=2,78$; $S_2=0,4000$; $S=0,6324$; $S_x=0,2828$; $\Delta x=1,7582$; $\Delta \bar{X}=0,7863$; $\varepsilon=1,7759\%$; $\varepsilon=0,7942\%$;
5,00	4,90	98,00	
5,00	4,96	99,20	
5,00	4,97	99,40	
5,00	4,99	98,80	

Юқоридаги 2- ва 3- жадвалларда берилган маълумотлардан кўриниб турибдики, ацетамиприд учун ўртача нисбий хатолик 1,0182; имидаклоприд учун ўртача нисбий хатолик 0,7942 % ошмади. Бу эса ишлаб чиқилган услубнинг етарли даражада аниқлиги ва қайтарилувчанлигидан далолат беради. Ишлаб чиқилган таҳлил услубини биологик суюқлик ва объектлардан ажратиб олинган имидаклоприд ва ацетамипридни текшириш учун тадбиқ этилди. Модель биологик объект таркибидан ажратиб олинган ажралмалар ЮҚХ усулида тозаланиб, УБ-спектрофотометрда таҳлил қилинди.

Олинган натижалар имидаклоприд ва ацетамиприд билан одамларнинг заҳарланиши юз берганда қон ва пешоб ёки ўлим қайд этилганда мурда ички аъзолар таркибидан пестицидлар ажратиб олиниб, УБ-спектрофотометрия усулида идентификация қилиш ва миқдорини аниқлаш мумкинлигини кўрсатди.

Имидаклоприд ва ацетамипридни ЮССХ таҳлил услуги LC-20 Prominence (Shimadzu) диодматрицали УФ-детектор билан жиҳозланган SPD-M20A юқори самарали суюқлик хроматографида ишлаб чиқилди. Хроматограф ўлчами 150 x 4,6 мм бўлган шиша колонка билан жиҳозланган. Колонка заррачалар ўлчами 5 мкм бўлган Perfekt Sil 300 ODS C18

шимдирилган сорбент билан тўлдирилган. Кўзғолувчи фаза сифатида ацетонитрил ва сувнинг 70:30 нисбатдаги аралашмасидан фойдаланилди. Оқим тезлиги 2,0 мл/дақ ташкил қилди.

Имидаклоприд ва ацетамиприднинг стандарт намуналаридан 5, 15, 25 мг (а.т.) алоҳида-алоҳида тортиб олиниб сиғими 50 мл бўлган ўлчов колбаларига солинди, устига 20 мл дан ацетонитрил қуйилди ва ультра товушли сув ҳаммомида 60°C ҳароратда 30 дақиқага қолдирилди. Сўнгра хона ҳароратида совутилиб, ўлчов колба белгисига қадар эритувчи билан етказилди (А эритмалар).

Ушбу А эритмалардан ўлчов пипеткаси ёрдамида 5,0 мл олиниб сиғими 50,0 мл бўлган ўлчов колбасига солинди, эритмаларнинг ҳажми ацетонитрил билан белгисигача етказилди. Эритмалар 0,45 мкм мембранали филтрдан ўтказилди. Намуналар ишчи ҳолатдаги асбоб инжекторига 20 мкл ҳажмда юборилди. Хроматограф УФ-детекторида имидаклоприд учун 269 нм ва ацетамиприд учун эса 246 нм тўлқин узунлиги танланди. Юқорида келтирилган услуб билан таҳлил қилинганда моддаларнинг ушланиш вақтлари имидаклоприд учун 2,251 ва ацетамиприд учун эса 2,190 дақиқани ташкил қилди. Хроматографик чўққилар симметрияси 0,95 ни ташкил қилди.

Тажрибаларнинг кейинги босқичида ушбу таҳлил услубини чизиқлилиги ўрганилди. Ишчи стандарт ва текширилувчи эритмалардан 20 мкл ҳажмда хроматограф колонкасига юқоридаги шароитларда юборилди ва олинган хроматографик чўққиларнинг кўрсаткичлари ҳисобланди. Олинган натижалар асосида имидаклоприд ва ацетамиприд концентрациясининг чўққи майдони юзасига боғлиқлиги ўрганилди (4-ва 5-жадваллар).

Ишлаб чиқилган таҳлил услубини модель қон, пешоб ва жигар намуналаридан ажратиб олинган имидаклоприд ва ацетамипридни аниқлашга татбиқ этилди. Биосуюқликлар (қон, пешоб) ва биообъектлар (жигар)дан имидаклоприд ва ацетамипридни ишлаб чиқилган услуб ёрдамида ажратиб олинди. Ажралмалар хроматографик усулда тозаланди ва ЮССХ усулида таҳлил қилинди (2-, 3-ва 4-расмлар).

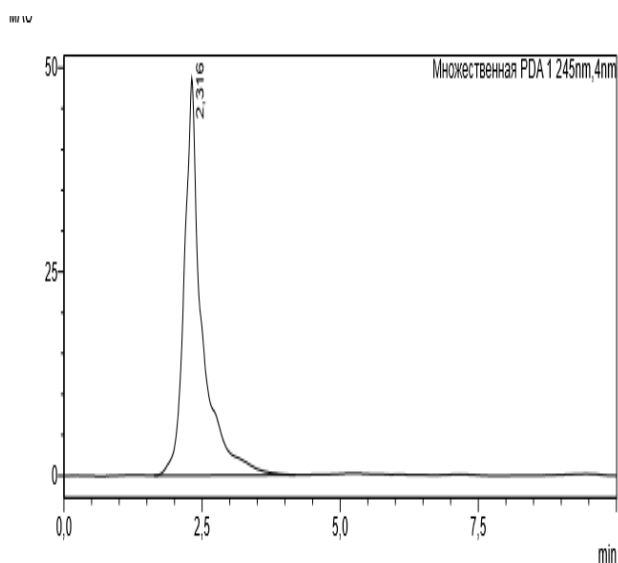
4-жадвал

Имидаклоприднинг ЮССХ таҳлил шароитларининг чизиқлилигини ўрганиш натижалари

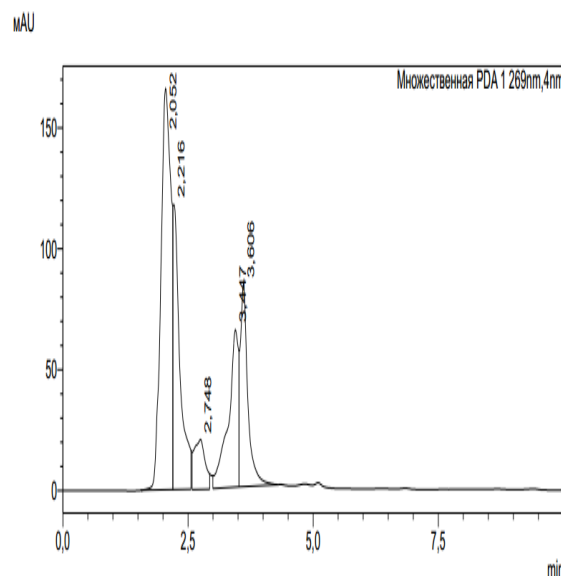
Эритмадаги модда миқдори, мкг/мл	Модданинг стандарт намунадаги хроматографик чўққисининг майдон юзаси	Ушланиш вакти, дақиқа	Текширилувчи модданинг хроматографик чўққисининг майдон юзаси	Ушланиш вакти, дақиқа
5	557428,0	2,240	1101128,0	2,216
15	1674439,0	2,255	2549162,0	2,218
25	2674148,0	2,251	3673972,0	2,219

**Ацетамиприднинг ЮССХ таҳлил шароитларининг чизиқлилигини
ўрганиш натижалари**

Эритмадаги модда миқдори, мкг/мл	Стандарт модданинг хроматографик чўққисининг майдон юзаси	Ушланиш вақти, дақиқа	Текширилувчи модданинг хроматографик чўққисининг майдон юзаси	Ушланиш вақти, дақиқа
5	473085,0	2,317	3879621,0	2,309
15	1389139,0	2,321	3779029,0	2,316
25	2227700,0	2,338	3822156,0	2,307



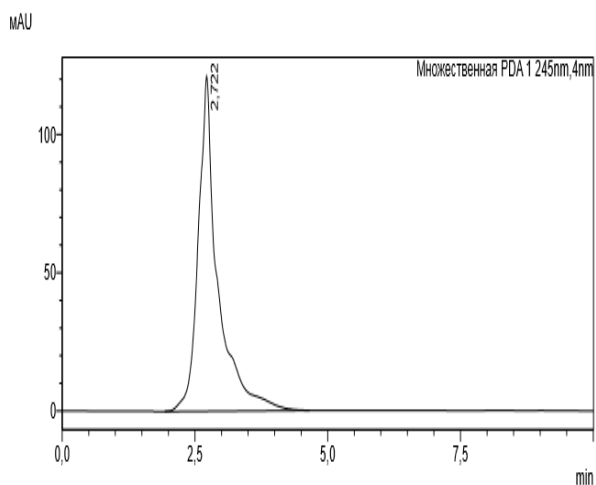
(a)



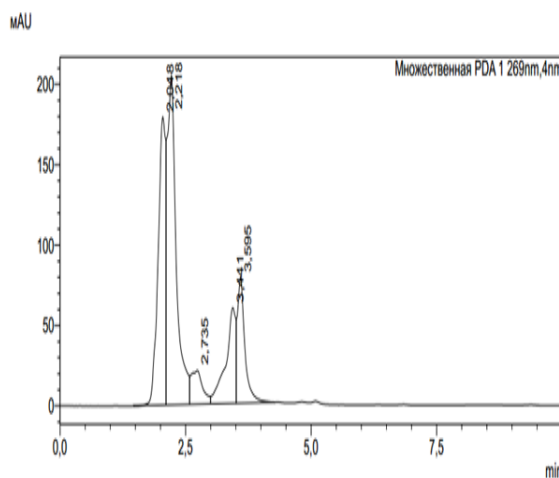
(b)

**2-расм. Қон намуналаридан ажратиб олинган ацетамиприд (а) ва
имидаклоприд (б) хроматограммаси**

Sample acetamidrid peshob C:\Users\user\Desktop\Нова нарка (2)\Sample013.lcd

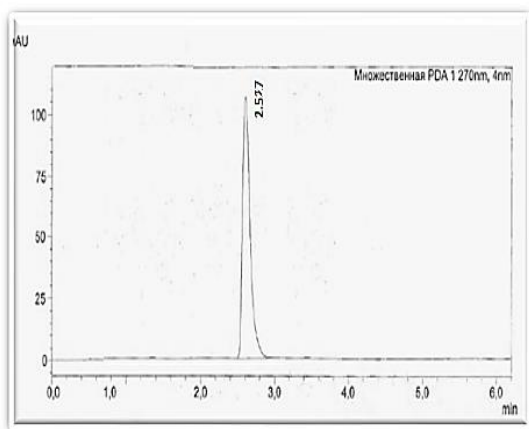


(a)

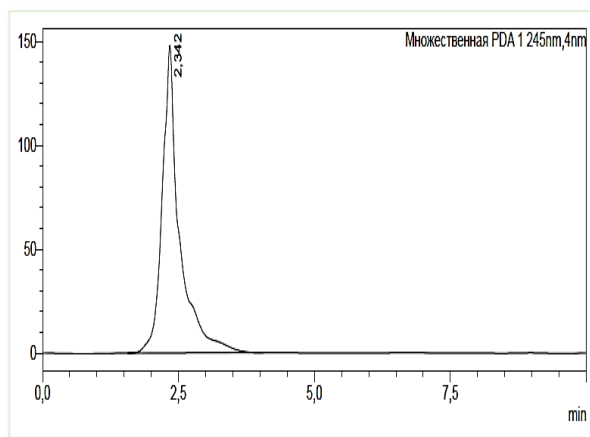


(b)

**3-расм. Пешоб намуналаридан ажратиб олинган ацетамиприд (а) ва
имидаклоприд (б) хроматограммаси**



(а)



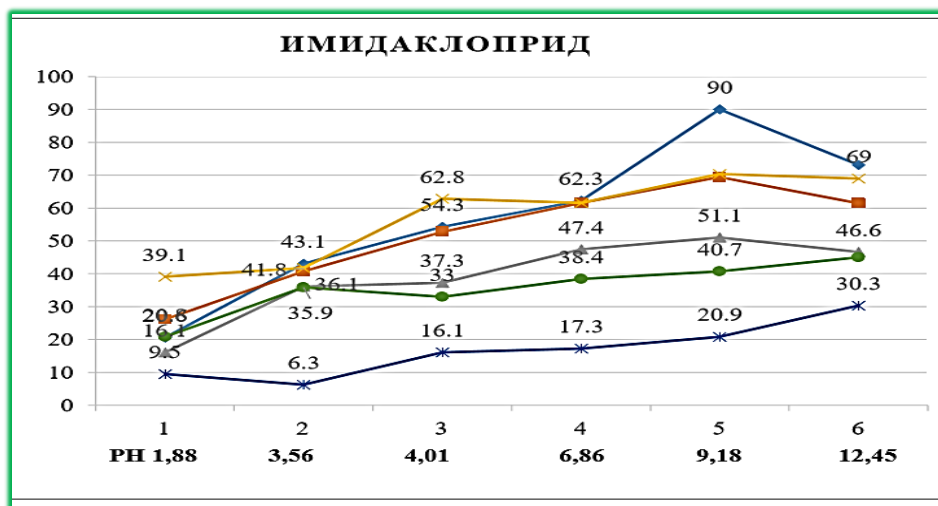
(б)

4-расм. Биологик объект намуналаридан ажратиб олинган имидаклоприд (а) ва ацетамиприд (б) хроматограммасы

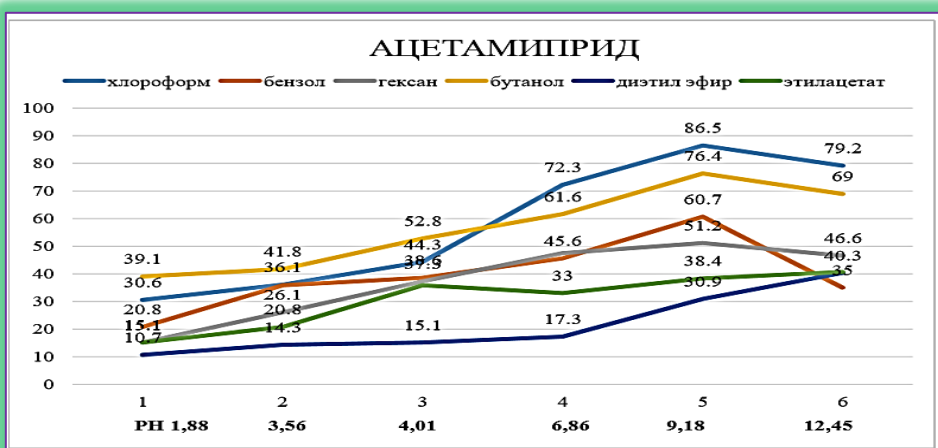
Юқоридаги расмларда келтирилган хроматограммалар тавсия этилаётган ЮССХ услуги биологик суюқликлар ва объектлардан ажратиб олинган ацетамиприд ва имидаклопридни таҳлил қилиш учун яроқли эканлигини кўрсатди.

«Имидаклоприд ва ацетамипридни сувли муҳитдан органик эритувчилар ёрдамида экстракция қилиш услубларини ишлаб чиқиш» номли учинчи бобда сувли аралашма таркибидан пестицидларни ажратиб олишнинг экстракция услубини ишлаб чиқиш ва бу жараёнга таъсир этувчи омиллар: органик эритувчилар табиати, эритманинг рН кўрсаткичи, экстракция сони ва электролитларнинг таъсирини ўрганиш натижалари келтирилган. Ажратиб олиш жараёнига органик эритувчининг табиатини таъсирини ўрганиш учун экстрагент сифатида хлороформ (қайнаш ҳарорати (бундан кейин - қ.х.) - 61 °С), бензол (қ.х. - 81°С), гексан (қ.х. - 69 °С), этилацетат (қ.х. - 75 °С), диэтил эфир (қ.х. - 35 °С), бутанол (қ.х. - 118 °С) каби эритувчилардан фойдаланилди. Ўрганилаётган пестицидларни сувли аралашмалардан максимал экстракцияланадиган рН-муҳитни аниқлаш мақсадида рН қийматлари 1,88; 3,56; 4,01; 6,86; 9,18; и 12,45 бўлган стандарт фиксаналлардан эритмалар тайёрланди. Имидаклоприд ва ацетамипридни стандарт намуналаридан алоҳида-алоҳида 0,01 г (а.т.) олиниб сиғими 100 мл бўлган ўлчов колбаларига солинди ва 5-10 мл 95% этил спиртида эритилиб, сўнгра эритмалар ҳажми шу спирт ёрдамида белгисигача етказилди. Ушбу ишчи стандарт эритмаларидан 1 мл олиниб ҳажми 100 мл бўлган колбаларга солинди ва уларга турли рН-муҳитига мос универсал буфер эритмалардан 9,0 мл дан қўшилиб яхшилаб аралаштирилиб 1 соатга хона ҳароратида қолдирилди. Белгиланган вақт ўтгач аралашмалар ажратгич воронкаларга ўтказилди ва ҳар бирига алоҳида-алоҳида 10 мл юқорида келтирилган органик эритувчилар қўшилди. Аралашмалар 15 дақиқа давомида чайқатилди. Органик эритувчилар қатламлари сувли қисмлардан тўлиқ ажралгач уларни чинни идишларга 5 г сувсиз натрий сульфат тузи солиниб

шу эритувчи билан намланган фильтр қоғозларидан ўтказиб сувли қатламдан ажратилди. Сўнгра фильтр қоғозлар ушбу эритувчи билан ювилди ва ювиндилар асосий филтратларга қўшилди. Органик эритувчи ёрдамида олинган экстрактлар ҳарорати 40-50 °С бўлган сув ҳаммомида парлатилди. Чинни идишдаги куруқ қолдиқлар 4-5 мл 95% этил спиртида эритилди ва уларнинг сифими 25 мл бўлган ўлчов колбасига ўтказилди, сўнгра белгисигача этил спирти билан етказилди. Колбадаги экстрактлар яхшилаб аралаштирилиб, экстракцияланган пестицидларнинг миқдори спектрофотометрик усулда таҳлил қилинди (5- ва 6-расмлар).



5-расм. Имидаклопридни экстракция жараёнига органик эритувчи табиати ва рН-муҳит кўрсаткичининг таъсирини ўрганиш натижалари



6-расм. Ацетамипридни экстракция жараёнига органик эритувчи табиати ва рН-муҳити кўрсаткичининг таъсирини ўрганиш натижалари

Юқоридаги расмларда келтирилган маълумотлар хлороформ билан рН-муҳити 9,18 бўлганда имидаклоприд ва ацетамипридни экстракцияланиш даражаси юқори бўлишини кўрсатди. Сувли эритма таркибидан имидаклопридни экстракцияланиш даражаси хлороформ билан 90 %; бензол – 69,4%; гексан – 51,1%; бутанол – 70,4%; диэтил эфири – 20,9%; этилацетат

– 40,7% ташкил қилди. Ацетамиприднинг экстракцияланиш даражаси хлороформ билан 86,5%; бензол – 60,7%; гексан – 51,2%; бутанол – 76,4%; диэтил эфири – 30,9%; этилацетат – 38,4% ташкил қилди. Имидаклоприд ва ацетамипридни сувли эритмалардаги рН қиймати 9,18 бўлган шароитда натрий хлориднинг 5% эритмаси ва аммоний сульфатнинг 25% эритмаси каби электролитлар иштирокида хлороформ билан экстракцияланганда, экстракцияланиш даражаси, мос равишда, 90,1 % ва 86,9 % ташкил қилди. Ишлаб чиқилган экстракция услуги ёрдамида имидаклоприд ва ацетамипридни биологик суюқлик ва объектлардан олинган ажратмалардан максимал ажратиб олиш, ёт моддалардан тозалаш учун суд-кимё лабораторияларида фойдаланиш мумкинлиги кўрсатилди.

Тўртинчи боб **«Имидаклоприд ва ацетамипридни биологик суюқликлар ва объектлар таркибидан ажратиб олиш услубларини ишлаб чиқиш»**га бағишланган бўлиб, унда ўрганилаётган пестицидларни кимё-токсикологик тадқиқотлар ва суд-кимё экспертизаси объектлари саналмиш биологик суюқликлар (қон ва пешоб) ва объектлардан (ички аъзолар: жигар, буйрак, ошқозон-ичаклар бўлаклари ва б.) ажратиб олиш услубларини ишлаб чиқишга бағишланган тадқиқотлар натижалари келтирилган.

Ўрганилаётган пестицидларни қон намуналаридан ажратиб олиш услубини ишлаб чиқиш учун имидаклоприд ва ацетамиприд сувли муҳитдан экстракция қилиш усулидан фойдаланилди.

Сигими 100 мл бўлган шиша идишга 0,5 мг пестицидлар сақлаган 10 мл модель қон намуналари солиниб, рН-муҳити универсал индикатор ёрдамида текшириб турилган ҳолда сульфат кислотанинг 10 % эритмасидан томчилатиб қўшиб 2,0-2,5 келтирилди ва хона ҳароратида 2 соат қолдирилди. Сўнгра аралашмалар центрифуга қилинди, центрифугатлар ажратгич воронкаларига ўтказилди ва 10 мл диэтил эфири ёрдамида экстракциялаб балласт моддалардан тозаланди. Сувли қисмлар рН-муҳити универсал индикатор ёрдамида назорат қилинган ҳолда аммиакнинг 25% эритмаси ёрдамида рН=9,0-9,5 келтирилди. Сўнгра 10 мл хлороформ билан 3 қайта экстракцияланди. Хлороформли экстрактлар таркибидаги намликни бартараф этиш учун 3-5 г сувсизлантирилган натрий сульфат солинган фильтр қоғозлари орқали филтрланди. Филтратлар куруқ қолдиқ қолгунча хона ҳароратида қурилди. Куруқ қолдиқлар 1 мл этанолда эритилиб, ЮҚХ усулида тозаланди ва ишлаб чиқилган услублар ёрдамида таҳлил қилинди. Таҳлил натижалари 6-жадвалда келтирилган.

6-жадвалда келтирилган маълумотларга кўра, биологик суюқликлардан пестицидларни ажратиб олишнинг ишлаб чиқилган услуги ёрдамида имидаклопридни модель қон намуналаридан ўртача 52,00 % миқдорда ажратиб олиб, 1,91% нисбий хатолик билан аниқлаш мумкин. Мазкур услуб билан ацетамипридни модель қон намуналаридан 67,56 % миқдорда ажратиб олиб 1,63 % нисбий хатолик билан аниқлашга эришилди.

Модель пешоб намуналаридан ажратиб олинган имидаклоприд ва ацетамипридни таҳлил натижалари (кўшилган миқдори 0,5 мг)

Ажратиб олинган миқдор				Метрологик таҳлил натижалари	
имидаклоприд		ацетамиприд		имидаклоприд	ацетамиприд
мг	%	мг	%	$f=4; T(95\%,4)=2,78;$ $\bar{X}=52,00; S^2=0,6400;$ $S=0,8000; S_x=0,3577;$ $\Delta X=2,2240; \Delta \bar{X}=0,9946;$ $\varepsilon=4,27\%; \bar{\varepsilon}=1,91\%;$	$f=4; T(95\%,4)=2,78;$ $\bar{X}=67,56; S^2=0,7880;$ $S=0,8876; S_x=0,3969;$ $\Delta X=2,4677; \Delta \bar{X}=1,1036;$ $\varepsilon=3,65\%; \bar{\varepsilon}=1,63\%;$
0,260	52,00	0,340	68,00		
0,264	52,80	0,341	68,20		
0,264	52,80	0,342	68,40		
0,256	51,20	0,333	66,60		
0,256	51,20	0,333	66,60		

Пешоб намуналаридан ўрганилаётган моддаларни ажратиб олиш услубини ишлаб чиқиш қуйидаги тартибда олиб борилди. Сигими 100 мл бўлган идишга 0,5 мг имидаклоприд ва ацетамиприд сақлаган модель пешоб намуналаридан 25 мл солиниб, рН-муҳити универсал индикатор ёрдамида текшириб турган ҳолда сульфат кислотанинг 10 % эритмасидан томчилатиб қўшиб 2,0-2,5 келтирилди ва хона ҳароратида 2 соат қолдирилди. Аралашмалар 10 мл хлороформ ёрдамида икки марта экстракция қилинди. Экстрактлар ташлаб юборилди. Сувли қисм рН-муҳити универсал индикатор ёрдамида назорат қилинган ҳолда аммиакнинг 25% эритмаси ёрдамида рН=9,0-9,5 келтирилди. Сўнггра юқорида келтирилган қон намуналаридан пестицидларни ажратиб олиш услубидагидек давом этирилди. Олинган натижалар 7-жадвалда келтирилди.

Модель пешоб намуналаридан ажратиб олинган имидаклоприд ва ацетамипридни таҳлил натижалари (кўшилган миқдори 0,5 мг)

Ажратиб олинган миқдор				Метрологик таҳлил натижалари	
имидаклоприд		ацетамиприд		имидаклоприд	ацетамиприд
мг	%	мг	%	$f=4; T(95\%,4)=2,78;$ $\bar{X}=62,76; S^2=0,5680;$ $S=0,7536; S_x=0,3370;$ $\Delta X=2,095; \Delta \bar{X}=0,9369;$ $\varepsilon=3,33\%; \bar{\varepsilon}=1,49\%;$	$f=4; T(95\%,4)=2,78;$ $\bar{X}=73,28; S^2=0,3120;$ $S=0,5585; S_x=0,2497;$ $\Delta X=1,5528; \Delta \bar{X}=0,6944;$ $\varepsilon=3,34\%; \bar{\varepsilon}=0,94\%;$
0,308	61,60	0,369	73,80		
0,314	62,80	0,364	72,80		
0,313	62,60	0,367	73,40		
0,318	63,60	0,369	73,80		
0,316	63,20	0,363	72,60		

7-жадвалда келтирилган маълумотлар модель пешоб намуналаридан ўрганилаётган моддаларни ажратиб олишнинг тавсия қилинаётган услуби ёрдамида имидаклопридни 62,76% миқдорда ажратиб олиш ва уни 1,49% нисбий хатолик билан аниқлаш мумкинлигини кўрсатди. Мазкур услуб қўлланганда модель пешоб намуналаридан ацетамипридни 73,28% миқдорда ажратиб олиниб ва уни 0,94 нисбий хатолик билан аниқлашга эришилди.

Биологик объектлар таркибидан имидаклоприд ва ацетамипридни ажратиб олишнинг самарали услубини ишлаб чиқиш учун сигими 250 мл

бўлган тоза куруқ колбаларга яхшилаб майдаланган 100 г биологик объект (жигар) солинди, сўнгра уларга имидаклоприд ва ацетамипридни 100 мкг/мл концентрациядаги стандарт ишчи эритмасидан 5 мл қўшилиб 1 кунга совитгичга қўйилди. Кейинги куни объектларга 0,02 М сульфат кислота эритмасидан қўйилиб рН-муҳити 2-2,5 келтирилди ва чайқатиб турган ҳолда 2 соатга қолдирилган. Ажратмаларни кислота қисми тоза колбага дока ёрдамида сузиб олинди ва объектлар яна 1 соатдан икки маротаба 0,02 М сульфат кислотаси эритмаси билан бўктирилди. Олинган ажратмалар бирлаштирилди ва центрифуга қилинди. Центрифугатларнинг тиниқ қисми ажратгич воронкаларига ўтказилди ва рН-муҳити яна бир бор теширилгандан сўнг 10 мл этилацетат (ацетамиприд) ва 10 диэтил эфир (имидаклоприд) ёрдамида ёт ва балласт моддалардан экстракция усулида тозаланди. Органик эритувчи қаватлар ташлаб юборилди. Сувли қисмлар рН-муҳити универсал индикатор ёрдамида назорат қилинган ҳолда аммиакнинг 25% эритмаси ёрдамида 9,0 келтирилди ва 10 мл хлороформ билан 3 қайта экстракцияланди. Хлороформли экстрактлар бирлаштирилиб таркибидаги намликни бартараф этиш учун 3-5 г сувсизлантирилган натрий сульфат солинган фильтр қоғозлари орқали филтрланди. Филтратлар куруқ қолдик қолгунча хона ҳароратида қуритилди. Куруқ қолдиқлар 1 мл 95% этил спиртида эритилиб, ЮҚХ усулида тозаланди ва тавсия қилинаётган усуллар ёрдамида таҳлил қилинди. Пестицидларни таҳлил натижалари 8-жадвалда келтирилган.

8-жадвал

Биологик объект таркибидан ажратиб олинган имидаклоприд ва ацетамиприд миқдорини аниқлаш натижалари (қўшилган миқдор 0,5 мг)

Ажратиб олинган миқдор				Метрологик таҳлил натижалари	
имидаклоприд		ацетамиприд		имидаклоприд	ацетамиприд
мг	%	мг	%		
0,316	63,20	0,330	66,00	$f=4; T(95\%,4)=2,78;$ $\bar{X}=62,64; S^2=0,5480;$ $S=0,3310; S_x=0,3577;$ $\Delta X=2,0579; \Delta \bar{X}=0,9203;$ $\varepsilon=3,28\%; \bar{\varepsilon}=1,46\%$	$f=4; T(95\%,4)=2,78;$ $\bar{X}=67,28; S^2=1,0120;$ $S=1,005; S_x=0,4498;$ $\Delta X=2,796; \Delta \bar{X}=1,2506$ $\varepsilon=4,15\%; \bar{\varepsilon}=1,85\%;$
0,314	62,80	0,334	66,80		
0,316	63,20	0,335	67,00		
0,307	61,40	0,341	68,20		
0,313	62,60	0,342	68,40		

8-жадвалдаги маълумотлардан кўриниб турибдики, такомиллаштирилган услуб ёрдамида модель биологик объект таркибидан ацетамипридни ўртача 67,28 %, имидаклопридни эса ўртача 62,64 % миқдорда ажратиб олиш мумкин.

Бешинчи боб «Имидаклоприд ва ацетамипридни тажриба ҳайвонлари ички аъзоларида тарқалиши ҳамда уларнинг биологик объектларда сақланиш муддатлари ва бунга таъсир қилувчи омилларни ўрганиш»га бағишланган.

Тажриба ҳайвони сифатида санитария-гигиеник талабларга жавоб берадиган виварий шароитида сақланган тана вазни 1,8 кг ва 1,4 кг бўлган

иккала жинс қуёнлардан фойдаланилди. Қуёнлар ошқозонига зонд орқали имидаклоприд ва ацетамиприднинг янги тайёрланган сувли эритмаларидан, мос равишда, 588,6 мг/кг ва 303,8 мг/кг юборилди. Сўнгра 4-5 соат давомида қуёнлар ҳолати кузатилди.

Имидаклоприд ва ацетамиприд билан ўткир заҳарланиш ҳолатларида уларнинг кўп миқдори жигар, ошқозон, буйрак, йўғон ва ингичка ичаклар, қон ва пешобда аниқланди. Бошқа аъзоларда имидаклоприд ва ацетамиприд нисбатан кам миқдорда тўпланиши аниқланди.

Биологик объектлар таркибида имидаклоприд ва ацетамипридни оддий шароитда сақланиши ва консервант сифатида қўшилган 95% этил спиртининг бу жараёнга таъсири ўрганилди. Биологик объект лаборатория шароитда уч ой муддатда сақланганда имидаклоприд 13 %, объект консерваланган ҳолатда сақланганда эса 14 % миқдорда аниқланди. Таркибида ацетамиприд бўлган биологик объект лаборатория шароитида 90 кун давомида сақланганда уни 4,4 %, этил спирти билан консерваланган биологик объект таркибида эса 5,6 % сақланиши аниқланди.

ХУЛОСАЛАР

1. Неоникотиноид гуруҳига мансуб имидаклоприд ва ацетамиприд пестицидларининг чинлиги ва миқдорини аниқлашнинг ЮҚХ, УБ-спектрофотометрия ва ЮССХ услублар ишлаб чиқилиб, ушбу таҳлил услубларининг сезгирлиги, селективлиги аниқланди ҳамда турли объектлар таркибидан ажратиб олинган имидаклоприд ва ацетамиприд таҳлили учун татбиқ этилди.

2. Сувли эритмалардан имидаклоприд ва ацетамипридларни экстракция усулида ажратиб олиш услуби ишлаб чиқилиб, ушбу жараёнга таъсир этувчи омиллар белгиланди. Имидаклоприд ва ацетамипридни сувли аралашмалардан рН қиймати 9,18 бўлганда хлороформ билан экстракцияланиш тавсия этилди.

3. Биологик суюқликлар (қон ва пешоб) ва биологик объект таркибидан имидаклоприд ва ацетамипридлар ажратиб олишнинг ишлаб чиқилган самарали услуби кимё-токсикологик таҳлилларда қўллашга тавсия этилди.

4. Имидаклоприд ва ацетамипридлар билан заҳарланиш содир бўлганда суд-кимёгарларига текширувни амалга ошириш учун қон, пешоб, агар ўлим ҳолатлари юз берган бўлса, жигар, ошқозон-ичак бўлаклари, буйрак, қон ва пешобдан иборат намуналар юборилиши тавсия этилди.

5. Имидаклоприд ва ацетамипридларнинг биологик объектлар таркибида сақланиш муддатлари ва бу жараёнга таъсир этувчи омиллар белгиланди.

6. Олинган натижалар асосида 2 та услубий тавсиянома тайёрланди ва Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан тасдиқланиб Республика Суд-тиббий экспертиза илмий-амалий маркази ва унинг Тошкент шаҳар, вилоятлардаги филиалларининг суд-кимё бўлимлари ҳамда Республика шошилинич тиббий ёрдам илмий маркази токсикология илмий-клиник бўлинмасида қўллаш учун рухсат этилди.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.04/30.12.2019.Far.32.01 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ
ТАШКЕНТСКОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ ИНСТИТУТЕ**

ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ

НУРМАТОВА МАЛОХАТ ИСМАТОВНА

**РАЗРАБОТКА МЕТОДОВ ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКОГО
АНАЛИЗА ИМИДАКЛОПРИДА И АЦЕТАМИПРИДА**

15.00.02-фармацевтическая химия и фармакогнозия

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)
ПО ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИМ НАУКАМ**

Ташкент – 2022

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2021.2.PhD/Far51.

Диссертация выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекском, русском, английском (резюме)) размещен на веб-странице научного совета (www.pharmi.uz) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net).

Научный руководитель:	Юлдашев Закирджан Абидович доктор фармацевтических наук, профессор
Официальные оппоненты:	Тиллаева Гулнора Урунбаевна доктор технических наук, профессор Юлдашев Ойбек Мамбетович кандидат фармацевтических наук
Ведущая организация:	Ташкентская медицинская академия

Защита диссертации состоится «24» 05 2022 года в «13» часов на заседании научного совета DSc.04/30.12.2019.FAR.32.01 при Ташкентском фармацевтическом институте (адрес: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38, факс: (+99871) 256-45-04, e-mail: pharmi@pharmi.uz).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского фармацевтического института (регистрационный номер 32) по адресу: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, улица Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38.

Автореферат диссертации разослан «10» 05 2022 г.
(реестр протокола рассылки № 32 от «10» 05 2022 г.).



К.С. Ризаев
Председатель научного совета по
присуждению ученых степеней, д.м.н.

Ё.С.Кариева
Учашай секретарь научного совета по
присуждению ученых степеней,
д.фарм.н., профессор

Ф.Ф. Урманова
Председатель научного семинара при
научном совете по присуждению ученых
степеней, д.фарм.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно во всем мире регистрируется более 500 тысяч случаев острого отравления людей пестицидами, и 90% этих отравлений вызваны пестицидами, находящимся в различных пищевых продуктах. Поэтому изолирование широко распространенных в последние годы и вызывающих отравления людей пестицидов из различных объектов, в том числе биологических, разработка и внедрение в практику общих и специфических методик их анализа, имеют важное значение.

Во всем мире проводятся научные исследования по определению токсичности пестицидов, относящихся к группе неоникотиноидов (имидаклоприд, ацетамиприд), широко применяемых в сельском хозяйстве, анализу их в извлечениях, полученных из биологических объектов и жидкостей. В связи с этим особое внимание уделяется разработке оптимальных методов и методик разделения и анализа этих веществ и внедрению их в практику судебно-медицинской экспертизы.

В нашей республике было уделено особое внимание и достигнуты определенные результаты по предотвращению отравлений пестицидами, повышению эффективности разработки методов их изолирования из различных объектов, химико-токсикологических исследований и судебно-медицинской экспертизы. Одним из основных задач, обозначенных в «Стратегии развития нового Узбекистана на 2022-2026 годы» является «Создание централизованных лабораторий, системы стерилизации и высокотехнологичных исследований»¹. В этой связи изучение возможности изолирование токсичных веществ из биологических объектов, разработка селективных методов их анализа, усовершенствование деятельности лаборатории, улучшение их практической обеспеченности является одной из практическая задач.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных Указом Президента Республики Узбекистан ПФ-5707 от 10 апреля 2019 года «О дальнейших мерах по ускоренному развитию фармацевтической отрасли республики в 2019-2021 годах», Постановлениями Президента Республики Узбекистан 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 г. «О мерах по дальнейшему совершенствованию судебно-экспертной деятельности», а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

¹ Указ Президента Республики Узбекистан за № ПФ-60 от 28 января 2022 года «О Стратегии развития Нового Узбекистана на 2022 - 2026 годы».

Соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республики. Данное научное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий республики VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Важное значение имеют научно-исследовательские работы по изучению случаев отравления пестицидами и разработке методов их определения во внутренних органах сельскохозяйственных животных, таких отечественных ученых, как Л.Т.Икрамов, Х.С.Зайнутдинов, О.А.Алимханов, А.Ю.Ташпулатов, Т.Мирхаитов, А.К.Саидвалиев.

В мировом масштабе научные исследования по изучению отравлений пестицидами проведены следующими учеными: Т.В.Бойко, М.Эддлстоном, М.Р.Филлипсом, Л.К.Геруновой, В.И.Геруновым, М.Н.Гоноховой, О.Ю.Ереминой, S.Shadnia, Н.Н.Могаддамом, А.Кумаром, А.Вармой, А.Кумаром, А.И.Илларионовым, А.А.Деркач, Yuanyuan Zhao, Jiawen Yang, Jinbo Ren, Yilin Hou, Zhenzhen Han, Jiapeng Xiao, Yu Li, Yanhua Wang, Yu Cheng Zhu, Wenhong Li, Jun Ueyama, Arisa Aoi, Yuko Ueda, Naoko Oya, Yuka Sugiura, Yuki Ito, Aaron C. Gooley, Richard D. Fell, Andre S. Gilburn, Nils Bunnefeld, John McVean Wilson, Marc S. Botham, Tom M. Brereton, Richard Fox, Dave Goulson.

Настоящая диссертационная работа является первым научным исследованием по разработке чувствительных, селективных и экспресс методов анализа выделенных из биологических объектов имидаклоприда и ацетамиприда, отвечающих требованиям химико-токсикологических исследований пестицидов, изучению сохраняемости и распределения их во внутренние органы лабораторных животных.

Связь темы диссертации с планом научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского фармацевтического института «Совершенствование методов фармацевтического и токсикологического анализа».

Целью исследования является разработка научно обоснованных судебно-химических и химико-токсикологических методов анализа имидаклоприда и ацетамиприда при отравлении ими.

Задачи исследования:

разработка новых чувствительных и селективных методик анализа имидаклоприда и ацетамиприда, а также совершенствование существующих методик;

апробация разработанных методик анализа для исследования имидаклоприда и ацетамиприда, изолированных из объектов судебно-химического исследования (биологических жидкостей и внутренних органов);

разработка методик изолирования имидаклоприда и ацетамиприда из крови, мочи, внутренних органов, изучение факторов, влияющих на этот процесс, и рекомендация оптимальных методик анализа исследуемых пестицидов;

изучение сохраняемости имидаклоприда и ацетамиприда в биологических объектах и факторов, влияющих на этот процесс;

разработка рекомендаций для судебно-медицинских экспертов по выбору внутренних органов для направления в экспертизу на основании изучения распределения имидаклоприда и ацетамиприда по внутренним органам лабораторных животных;

подготовка и утверждение в установленном порядке методических рекомендаций на основании полученных результатов и внедрение их в практику судебно-химических отделов Республиканского научно-практического центра судебно-медицинской экспертизы Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, его областных филиалов и г. Ташкенте, а также отделений научно-клинической токсикологии Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи МЗ РУз.

Объектом исследования являются внутренние органы (печень, почки, желудок и кишечник) и биологические жидкости (кровь, моча) лабораторных животных, содержащие имидаклоприд и ацетамиприд.

Предметом исследования является разработка эффективных методик изолирования имидаклоприда и ацетамиприда из объектов судебно-медицинской экспертизы (внутренних органов лабораторных животных, крови, мочи) их идентификации и количественное определение, с помощью эффективных высокочувствительных, и воспроизводимых аналитических методик.

Методы исследования. При выполнении настоящего исследования использованы современные методы физико-химического анализа: тонкослойная хроматография (ТСХ), высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), ультрафиолетовая спектрофотометрия (УФ-СФ).

Научная новизна исследования заключается в следующем:

впервые разработаны практически обоснованные методики изолирования имидаклоприда и ацетамиприда из биологических жидкостей и объектов;

разработаны методики обнаружения, идентификации и количественного определения имидаклоприда и ацетамиприда с точки зрения судебно-химической экспертизы с помощью методов ТСХ, ВЭЖХ, УФ-СФ, а также данными методами определены количественное содержание пестицидов;

разработаны методики экстракции имидаклоприда и ацетамиприда из водной среды, изучены факторы, влияющие на этот процесс: природа органического растворителя, pH-среды, кратность экстракции, влияние электролитов на степень экстракции; на основании полученных результатов разработана методика изолирования исследуемых веществ из биожидкостей;

определены сроки сохраняемости имидаклоприда и ацетамиприда в биологических объектах и влияние факторов на этот процесс, также

определено распространение пестицидов по внутренним органам при отравлении ими.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

разработаны оптимальные методики изолирования имидаклоприда и ацетамиприда из биологических жидкостей и объектов при отравлении ими;

изолированные имидаклоприд и ацетамиприд очищали от посторонних примесей методом ТСХ и проводили предварительный анализ полученных извлечений;

разработаны экспресс-методы определения качества и количества имидаклоприда и ацетамиприда в полученных экстрактах с использованием инструментальных методов ВЭЖХ, УФ-СФ.

Достоверность результатов исследования. Достоверность результатов исследования подтверждается использованием современных методов математико-статистического анализа, физико-химических, лабораторных исследований на животных, а также испытаниями в судебно-химических и научно-токсикологических исследованиях.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость результатов исследования обусловлена разработкой методик изолирования имидаклоприда и ацетамиприда из биологических жидкостей и объектов, а также чувствительных и селективных методик их идентификации и количественного определения с использованием тонкослойной хроматографии, высокоэффективной жидкостной хроматографии и УФ-спектрофотометрии.

Практическая значимость результатов исследования заключается в том, что использование разработанных методик при остром отравлении имидаклопридом и ацетамипридом для изолирования их из биологических жидкостей (крови, мочи) организма и быстрого определения дает возможность оказать отравленным больным экстренную медицинскую помощь.

Внедрение результатов исследований. На основании научных результатов, полученных при разработке методов химико-токсикологического анализа имидаклоприда и ацетамиприда:

Министерством здравоохранения утверждены методические рекомендации (8н-р/491 от 11 июня 2021 г. и 8н-р/693 от 28 июля 2021 г.) «Изолирование ацетамиприда и имидаклоприда из биологических жидкостей и их анализ» (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан 08-09/4353 от 9 февраля 2022 г.). В результате получена возможность анализировать отравления этими пестицидами;

Министерством здравоохранения утверждены методические рекомендации (8 н-р/490 от 11.06. 2021года) «Изолирование имидаклоприда и ацетамиприда из биологических объектов и их анализ» (справка Министерства здравоохранения Республики Узбекистан 08-09/4353 от 9 февраля 2022 года). В результате получена возможность проводить судебно-химическую экспертизу при отравлении людей имидаклопридом и ацетамипридом;

научные результаты, полученные по разработке методов химико-токсикологического анализа имидаклоприда и ацетамиприда, внедрены в практику Республиканского научно-практического центра судебно-медицинской экспертизы, а также его областных филиалов (справка № 08-09/4353 Министерства здравоохранения Республики Узбекистан от 9 февраля 2022 г.). В результате в случае отравления этими пестицидами предоставлена возможность быстрого и точного химико-токсикологического анализа имидаклоприда и ацетамиприда из состава биологических объектов.

Апробация результатов исследования. Результаты настоящего исследования обсуждены на 4 международных и 2 республиканских научно-практических конференциях.

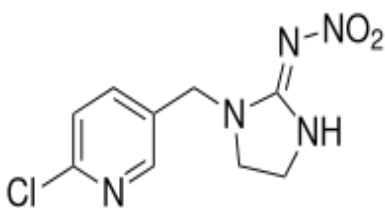
Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 13 научных работ, из них 5 научных статей в научных изданиях, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации на соискание степени доктора философии (PhD), в том числе 4 статьи опубликованы в республиканских и 1 статья в зарубежных журналах.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, пяти глав, выводов, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 117 страниц.

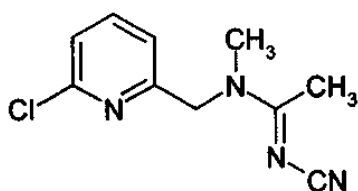
ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обоснованы актуальность и востребованность диссертации, определены цели и задачи, объект и предмет исследования, указано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий республике, изложены научная новизна и практическая значимость полученных результатов, приведены сведения о внедрении в практику результатов исследования и опубликованных работах, а также структуре диссертации.

Первая глава диссертации, названная **«Применение неоникотиноидных пестицидов в сельском хозяйстве и существующие проблемы»**, посвящена обзору литературы, который включает общие сведения об ацетамиприде и имидаклоприде, относящихся к группе неоникотиноидов. Представлены сведения о токсикокинетике, токсикодинамике, физико-химических свойствах ацетамиприда и имидаклоприда, их применении в сельском хозяйстве и быту, случаях и симптомах отравления, изменениях, происходящих при этом в организме и клинические характеристики.



Имидаклоприд – кристаллический порошок кремового цвета без запаха. Хорошо растворяется в таких органических растворителях, как толуол, ацетонитрил, этиловый и изопропиловый спирты, дихлорметан, но мало растворим в воде.



Ацетамиприд – белый блестящий кристаллический порошок без запаха, нелетучий, негорючий, температура плавления 98,9°C, разлагается при 200 °С. Хорошо растворяется в таких органических растворителях, как ацетон,

этиловый и метиловый спирты, ацетонитрил, дихлорметан, хлороформ, тетрагидрофуран, мало растворяется в воде.

В этой главе представлены также сведения о применении имидаклоприда и ацетамиприда в сельском хозяйстве и быту. Приведены данные о симптомах отравления и изменениях, протекающих в отравленном организме. Изложены результаты критического изучения существующих методик анализа изучаемых пестицидов.

Во второй главе диссертации, озаглавленной «**Разработка оптимальных методов анализа имидаклоприда и ацетамиприда и усовершенствование существующих методик**», приведены результаты исследования по разработке оптимальных методов анализа пестицидов с помощью ТСХ, УФ-СФ, ВЭЖХ и использования их при анализе веществ, изолированных из химико-токсикологических объектов.

Для разработки методики анализа имидаклоприда и ацетамиприда методом тонкослойной хроматографии изучено разделение пестицидов в различных органических растворителях и системах, состоящих из их смесей. В результате установлено, что для имидаклоприда подходящей является система, состоящая из смеси хлороформ-ацетон-25% раствор аммиака в соотношении 9:1:1, а для ацетамиприда – хлороформ-ацетон-диэтиламин в соотношении 50:30:20. При проявлении зон локализации пестицидов на хроматографической пластинке удовлетворительные результаты были получены с реактивом Драгендорфа, модифицированного по Мунье, и 20 % раствором серной кислоты. Разработанная методика была успешно апробирована при анализе имидаклоприда и ацетамиприда, выделенных из модельных образцов биологических жидкостей и объектов (табл. 1).

Таблица 1

Результаты анализа пестицидов, выделенных из биологических объектов, методом ТСХ

Выбранные системы растворителей	Объекты		
	кровь	моча	печень
	Значения Rf		
Имидаклоприд			
Хлороформ-ацетон-25% раствор аммиака (9:1:1)	0,50	0,52	0,52
Ацетамиприд			
Хлороформ-ацетон- диэтиламин (50:30:20)	0,52	0,55	0,58

На основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что разработанная методика ТСХ анализа может быть использована для обнаружения идентификации имидаклоприда и ацетамиприда, выделенных из биологических жидкостей и объектов.

Методика анализа имидаклоприда и ацетамиприда методом УФ-спектрофотометрии разработана на спектрофотометре марки «SHIMADZU UV-1800». Для этого были приготовлены 0,1% рабочие растворы стандартных образцов имидаклоприда и ацетамиприда в 95% этиловом спирте. Оптическая плотность указанных растворов измерялась в кварцевой кювете толщиной 10 мм при длине волны 200-400 нм. При изучении УФ-спектров растворов пестицидов было обнаружено, что раствор ацетамиприда в 95% этиловом спирте имел максимум светопоглощения при 246 нм, а раствор имидаклоприда – при длине волны 269 нм. Результаты сопоставления полученных нами данных с данными, представленными в литературе, показало их полное соответствие.

Для количественного определения ацетамиприда и имидаклоприда с помощью УФ-спектрофотометрии был построен калибровочный график. Для этого по 0,1 г (т.н.) стандартных образцов ацетамиприда и имидаклоприда помещали в мерные колбы вместимостью 100 мл, заливали 20 мл 95% этилового спирта хорошо встряхивали до растворения субстанции и затем тем же спиртом объем доводили до метки.

Из этих растворов методом разбавления готовили рабочие стандартные растворы разной концентрации. Оптическую плотность приготовленных растворов измеряли в области максимального поглощения света каждым веществом (рис. 1) и по полученным результатам строили калибровочные графики.

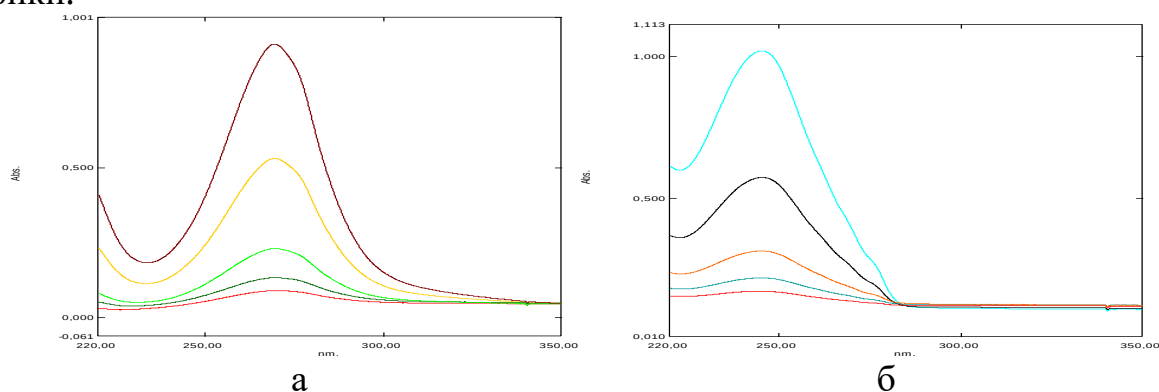


Рис. 1. УФ-спектры спиртовых растворов стандартных образцов имидаклоприда (а) и ацетамиприда (б)

Установлено, что рабочие стандартные растворы пестицидов в диапазоне концентраций 10–90 мкг/мл подчиняются объединенному закону Бугера-Ламберта-Бера. Для определения точности и воспроизводимости разработанного метода УФ-спектрофотометрического анализа были проведены исследования с использованием растворов стандартных образцов, имеющих точные концентрации. Для этого готовили по 5 образцов растворов имидаклоприда и ацетамиприда с концентрацией 0,5 мг/мл и определяли оптическую плотность растворов при 269 нм (имидаклоприд) и 246 нм (ацетамиприд). На основании полученных данных были рассчитаны их удельные и молярные показатели поглощения.

Средние значения удельного показателя поглощения составили для ацетамиприда 86,11 и для имидаклоприда – 1963,17; среднее значение молярного показателя поглощения составило 91,8 и 2348,01 соответственно.

Для определения точности и воспроизводимости разработанной методики измеряли оптическую плотность пяти растворов пестицидов, имеющих одинаковую концентрацию, и определяли количественное содержание. Результаты определений представлены в таблицах 2, 3.

Таблица 2

Результаты определения точности и воспроизводимости разработанного метода УФ-СФ

Количество ацетамиприда, мкг	Определено		Метрологические характеристики
	мкг	%	
5,00	4,95	99,00	$\bar{X} = 99,52; T(95\%-4) = 2,78;$ $S_2 = 1,328; S = 0,3645;$ $S_x = 0,1630; \Delta \bar{X} = 1,4531;$ $\Delta X = 1,0133; E = 1,0182 \%;$ $\varepsilon = 0,4553;$
5,00	4,98	99,60	
5,00	4,97	99,40	
5,00	5,00	100,00	
5,00	4,98	99,60	

Таблица 3

Результаты определения точности и воспроизводимости разработанного метода УФ-СФ

Количество имидаклоприда, мкг	Определено		Метрологические характеристики
	мкг	%	
5,00	4,98	99,60	$\bar{X} = 99,00; T(95\%-4) = 2,78;$ $S_2 = 0,4000; S = 0,6324;$ $S_x = 0,2828; \Delta \bar{X} = 1,7582;$ $\Delta \bar{X} = 0,7863; E = 1,7759\%;$ $\varepsilon = 0,7942\%;$
5,00	4,90	98,00	
5,00	4,96	99,20	
5,00	4,97	99,40	
5,00	4,99	98,80	

Данные, приведенные в таблицах 2 и 3, показывают, что содержание ацетамиприда можно определить со средней относительной ошибкой 1,0182, а имидаклоприд определяется со средней относительной ошибкой 0,7942 %. Это данные свидетельствует о том, что разработанный метод количественного определения изучаемых пестицидов достаточно точен и воспроизводим.

Изучена возможность применения разработанной методики в анализе имидаклоприда и ацетамиприда, изолированных из модельных биологических объектов, предварительно очищенных методом ТСХ.

Результаты показали, что разработанная УФ-спектрофотометрическая методика может быть использована в анализе имидаклоприда и ацетамиприда, изолированных из крови и мочи, а также из внутренних органов лиц, отравленных исследуемыми пестицидами, в случае летального исхода.

Методика ВЭЖХ анализа имидаклоприда и ацетамиприда была разработана на высокоэффективном жидкостном хроматографе LC-20 Prominence (Shimadzu) SPD-M20A, снабженном диод-матричным УФ-детектором, стеклянной колонкой размером 150 x 4,6 мм, заполненной сорбентом, пропитанным неподвижной фазой Perfect Sil 300 ODS C18. В качестве подвижной фазы использовали смесь ацетонитрила и воды в соотношении 70:30. Скорость потока составила 2,0 мл/мин.

Для приготовления исследуемых растворов отдельно взвешивали по 5, 15, 25 мг (т.н.) стандартных образцов имидаклоприда и ацетамиприда, затем навески вносили в мерные колбы вместимостью 50 мл, прибавляли по 20 мл ацетонитрила и колбы оставляли на ультразвуковой водяной бане при 60 °С на 30 мин. После этого их охлаждали до комнатной температуры и доводили объем этим же растворителем до метки (растворы А).

Далее мерной пипеткой отбирали по 5,0 мл растворов А и помещали в мерные колбы вместимостью 50,0 мл, доводя объем раствора ацетонитрилом до метки. Растворы фильтровали через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм и вводили по 20 мкл в инжектор хроматографа установив на УФ-детекторе хроматографа для имидаклоприда длину волны 269 нм и для ацетамиприда – 246 нм. При хроматографировании в приведенных выше условиях время удерживания имидаклоприда составило 2,251 мин, ацетамиприда – 2,190 мин. Симметричность хроматографических пиков составила 0,95.

На следующем этапе исследований была изучена линейность разработанной методики анализа. Для этого использовали растворы стандартных образцов имидаклоприда и ацетамиприда, а также вытяжки, полученные из биологических объектов. Брели по 20 мкл из каждого раствора и вводили в инжектор хроматографа. На полученных хроматограммах определяли параметры удерживания исследуемых пестицидов. По результатам были построены графики зависимости концентраций имидаклоприда и ацетамиприда от площади поверхности хроматографических пиков (табл. 4, 5).

Разработанная методика анализа была применена при исследовании имидаклоприда и ацетамиприда, изолированных из модельных образцов крови, мочи и печени. Из биожидкостей (кровь, моча) и биообъекта (печень) имидаклоприд и ацетамиприд изолировали по разработанной методике, полученные вытяжки очищали и анализировали методом ВЭЖХ в условиях, приведенных выше. В результате были получены хроматографические пики имидаклоприда и ацетамиприда со временем удерживания, соответствующим стандартным образцам пестицидов (рис.2,3,4).

Таблица 4

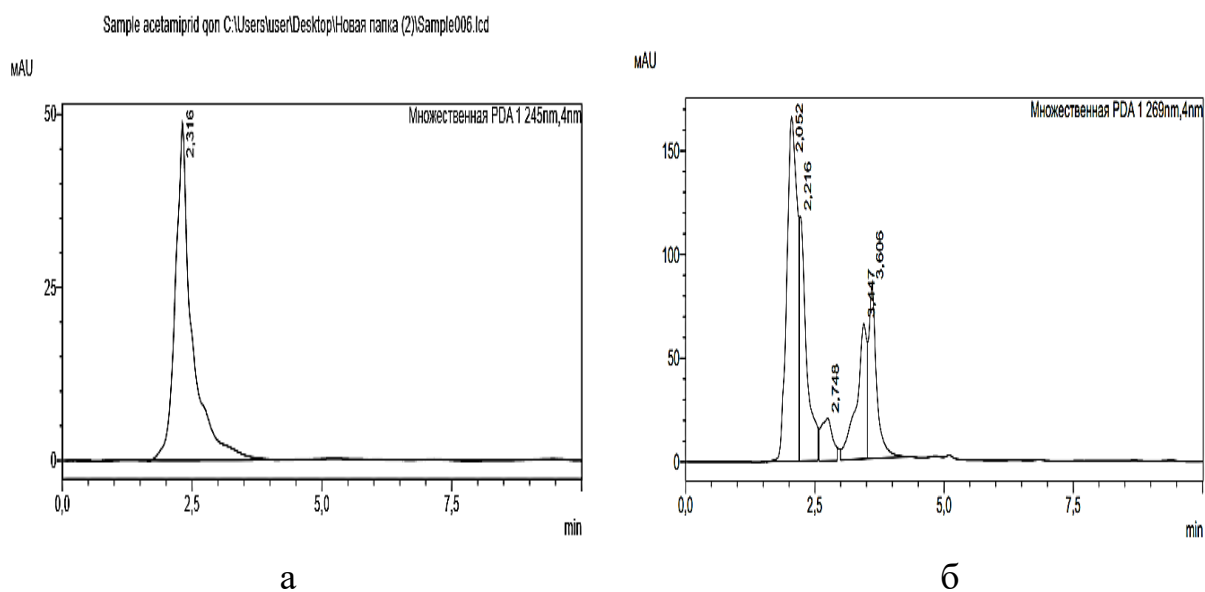
**Результаты изучения линейности разработанной методики анализа
имидаклоприда методом ВЭЖХ**

Количество вещества в растворе, мкг/мл	Площадь хроматографичес- кого пика стандартного образца пестицида	Время удержива- ния, мин.	Площадь хроматографичес- кого пика исследуемого образца	Время удержива- ния, мин
5	557428,0	2,240	1101128,0	2,216
15	1674439,0	2,255	2549162,0	2,218
25	2674148,0	2,251	3673972,0	2,219

Таблица 5

**Результаты изучения линейности разработанной методики анализа
ацетамиприда методом ВЭЖХ**

Количес- тво вещества в растворе, мкг/мл	Площадь хроматографи- ческого пика стандартного образца пестицида	Время удержива- ния, мин.	Площадь хроматографичес- кого пика исследуемого образца	Время удержива- ния, мин
5	473085,0	2,317	3879621,0	2,309
15	1389139,0	2,321	3779029,0	2,316
25	2227700,0	2,338	3822156,0	2,307



**Рис.2. Хроматограмма ацетамиприда (а) и имидаклоприда (б),
изолированных из проб крови**

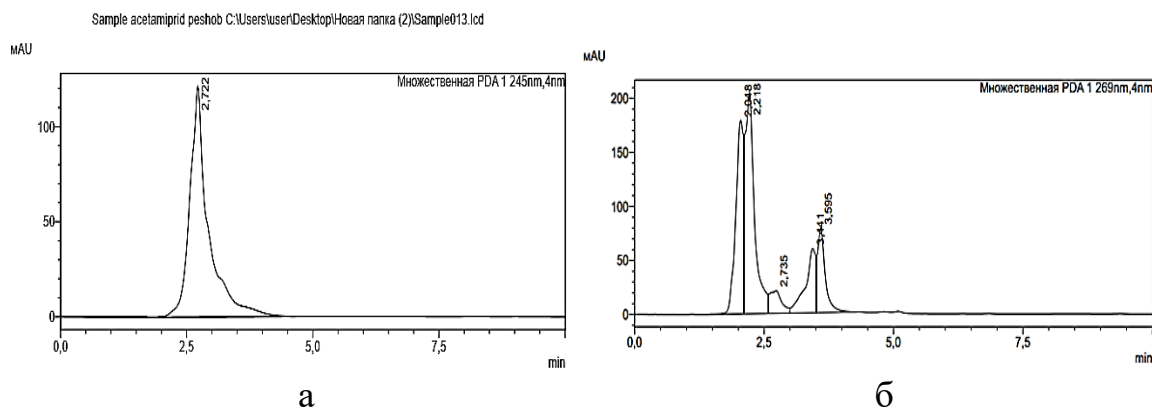


Рис.3. Хроматограммы ацетамирида (а) и имидаклоприд (б), изолированных из проб мочи

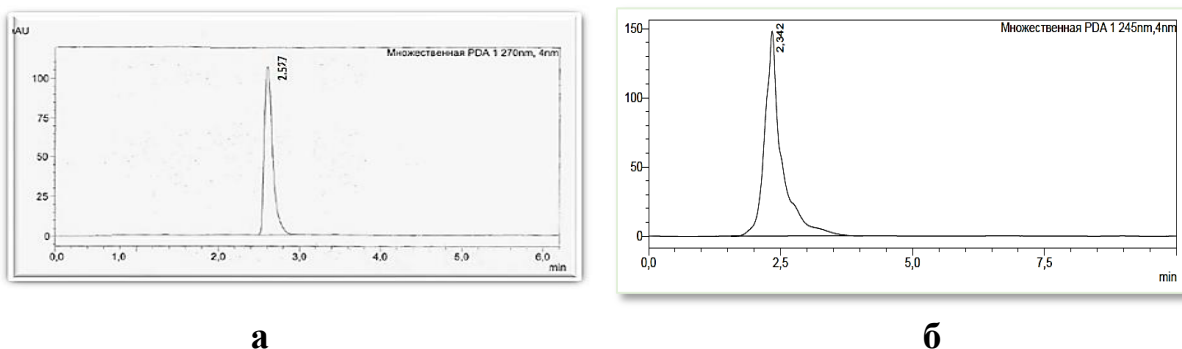


Рис. 4. Хроматограмма имидаклоприда(а) и ацетамирида(б), изолированных из проб печени

Приведенные хроматограммы свидетельствуют о том, что разработанная методика ВЭЖХ анализа исследуемых пестицидов может быть применен для анализа ацетамирида и имидаклоприда, изолированных из биологических жидкостей и объектов.

В третьей главе диссертации под заглавием «**Разработка методик экстракции ацетамирида и имидаклоприда из водной среды с помощью органических растворителей**» представлены результаты разработки методик экстракции пестицидов из водной среды и изучения влияния таких факторов, как природа органического растворителя, рН среды, кратность экстракции и присутствие электролитов на процесс экстрагирования ацетамирида и имидаклоприда. Для изучения влияния природы органического растворителя на процесс экстрагирования ацетамирида и имидаклоприда использовали хлороформ (температура кипения (далее т.к.) - 61°C), бензол (т.к. - 81°C), гексан (т.к. - 69 °C), этилацетат (т.к. - 75 °C), диэтиловый эфир (т.к. - 35 °C), бутанол (т.к. - 118 °C). С целью определения значения рН-среды, при которой достигается максимальная экстракция пестицидов из водной среды, готовили растворы с различными значениями рН-среды. При этом использовали стандартные фиксаналы со значениями рН 1,88; 3,56; 4,01; 6,86; 9,18; и 12,45.

Отдельно взвешивали по 0,01 г (т.н.) стандартных образцов имидаклоприда и ацетамирида, затем навески вносили в мерные колбы, вместимостью 100 мл, прибавляли 5-10 мл 95% этилового спирта и

растворяли, доводили объем этим же спиртом до метки. По 1 мл полученных растворов помещали в конические колбы вместимостью 100 мл и добавляли в каждую 9,0 мл универсального буферного раствора, имеющего различные значения рН среды. Смеси энергично перемешивали и оставляли при комнатной температуре на 1 ч. По истечении указанного времени смеси переносили в делительные воронки и в каждую по отдельности добавляли по 10 мл указанных выше органических растворителей. Смеси тщательно встряхивали в течение 15 мин. После разделения слоев органический растворитель отделяли от водной фазы. Фазу органического растворителя фильтровали через бумажный фильтр, содержащий 5 г безводного натрия сульфата, предварительно смоченного этим же растворителем, в фарфоровую чашку. Затем фильтры промывали 2-3 раза небольшим объемом этого растворителя, смывы прибавляли к основному фильтрату. Полученные экстракты упаривали на водяной бане при температуре 40-50 °С до получения сухого остатка. Сухой остаток растворяли в 4-5 мл 95% этилового спирта, переносили в мерные колбы вместимостью 25 мл и доводили объем до метки тем же спиртом. Затем определяли количественное содержание проэкстрагированных пестицидов методом УФ-спектрофотометрии (рис. 5, 6).

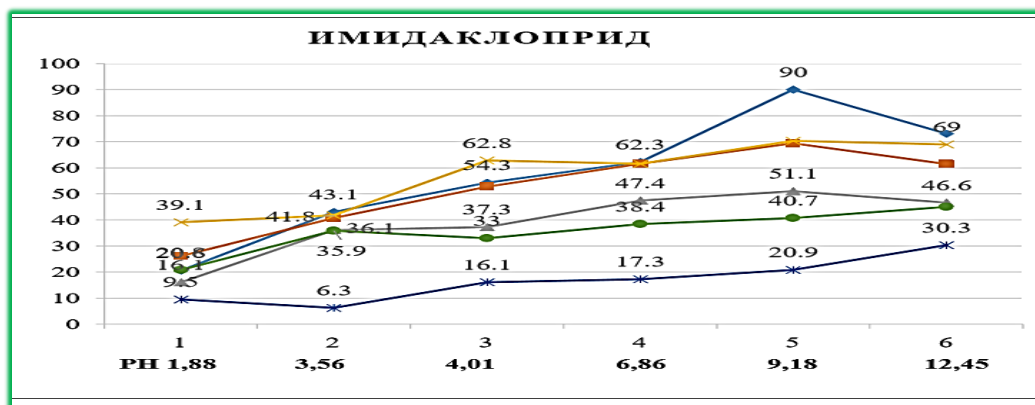


Рис. 5. Влияние природы органического растворителя и рН среды на процесс экстрагирования имидаклоприда

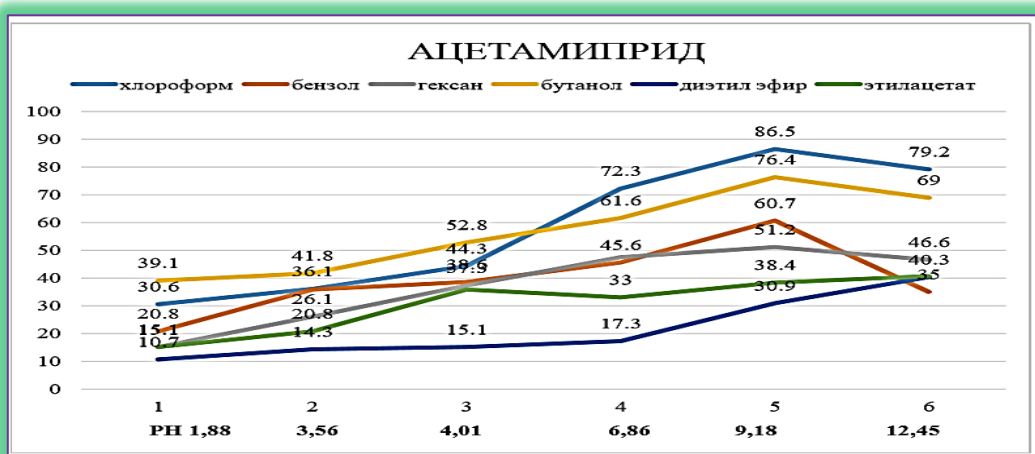


Рис. 6. Влияние природы органического растворителя и рН среды на процесс экстрагирования ацетамиприда

Данные, представленные на рисунках 8 и 9, свидетельствует о том, что при экстрагировании имидаклоприда и ацетамиприда наилучшие результаты были получены с использованием хлороформа при рН – 9,18. Степень экстракции имидаклоприда из водных растворов хлороформом при рН 9,18 составляет 90 %, бензолом – 69,4 %; гексаном – 51,1 %; бутанолом – 70,4 %, диэтиловым эфиром – 20,9 %, этилацетатом – 40,7%.

В случае экстрагирования ацетамиприда из водных растворов хлороформом при рН=9,18 степень экстракции составляет 86,5%; бензолом – 60,7%; гексаном – 51,2%; бутанолом – 76,4%; диэтиловым эфиром – 30,9%, этилацетатом – 38,4%.

Присутствие таких электролитов, как 5% раствор натрия хлорида и 25% раствор аммония сульфата, при экстракции из водных растворов имидаклоприда и ацетамиприда в вышеприведенных условиях незначительно влияет на степень экстракции, которая составляет 90,1 % и 86,9 % соответственно.

Четвертая глава диссертации, названная **«Разработка методики извлечения имидаклоприда и ацетамиприда из биологических жидкостей и объектов»**, посвящена разработке методик изолирования имидаклоприда и ацетамиприда из биологических жидкостей (крови и мочи) и объектов (внутренних органов: печени, почек, желудочно-кишечного тракта и др.).

Для разработки методик изолирования изучаемых пестицидов из биологических жидкостей нами были использованы результаты изучения условий экстрагирования имидаклоприда и ацетамиприда из водной среды.

В коническую колбу, вместимостью 100 мл вносили по 10 мл модельной крови, содержащей 0,5 мг пестицидов, затем по каплям добавляли 10 % раствор серной кислоты со значением рН среды до 2,0-2,5 по универсальному индикатору. Смесь оставляли на 2 ч при комнатной температуре. После истечения указанного времени ее центрифугировали, переносили в делительные воронки и для удаления балластных веществ экстрагировали 10 мл диэтилового эфира. Экстракт отбрасывали и рН водного слоя доводили 25% раствором аммиака до 9,0-9,5, после чего трижды экстрагировали по 10 мл хлороформа. Для удаления влаги хлороформные экстракты пропускали через бумажный фильтр с 3,5 г безводного натрия сульфата. Фильтраты упаривали при комнатной температуре до получения сухого остатка. Сухой остаток растворяли в 1 мл этанола, очищали методом ТСХ и анализировали с помощью разработанной методики. Результаты проведенных исследований представлены в таблице 6.

Данные, представленные в таблице 6, показывают, что при использовании разработанного метода изолирования пестицидов из биологических жидкостей имидаклоприд был выделен из модельных проб крови в среднем на 52,00 % и определен с относительной погрешностью 1,91%. Ацетамиприд изолируется из модельных образцов крови в количестве 67,56% и определяется с относительной погрешностью 1,63%.

Таблица 6

Результаты анализа имидаклоприда и ацетамиприда, изолированных из модельных образцов крови (добавлено 0,5 мг)

Изолированное количество				Метрологические характеристики	
имидаклоприд		ацетамиприд		имидаклоприд	ацетамиприд
мг	%	мг	%		
0,260	52,00	0,340	68,00	$f=4; T(95\%,4)=2,78$ $\bar{X}=52,00; S^2=0,6400;$ $S=0,8000; S_x=0,3577;$ $\Delta X=2,2240; \Delta \bar{X}=0,9946;$ $\varepsilon=4,27\%; \bar{\varepsilon}=1,91\%;$	$f=4; T(95\%,4)=2,78$ $\bar{X}=67,56; S^2=0,7880;$ $S=0,8876; S_x=0,3969;$ $\Delta X=2,4677; \Delta \bar{X}=1,1036;$ $\varepsilon=3,65\%; \bar{\varepsilon}=1,63\%;$
0,264	52,80	0,341	68,20		
0,264	52,80	0,342	68,40		
0,256	51,20	0,333	66,60		
0,256	51,20	0,333	66,60		

Разработка метода изолирования исследуемых веществ из образцов мочи проводилась в следующем порядке. В конические колбы вместимостью 100 мл вносили по 25 мл модельной мочи, содержащей 0,5 мг пестицидов, затем доводили значение pH среды до 2,0-2,5, добавляя по каплям 10 % раствора серной кислоты по универсальному индикатору. Смеси перемешивали и оставляли на 2 ч при комнатной температуре. Затем смеси центрифугировали, центрифугаты переносили в делительные воронки и экстрагировали 10 мл диэтилового эфира. Эфирные экстракты, содержащие балластные вещества, отбрасывали. К оставшимся водным фазам добавляли 25% раствор аммиака до значения pH=9,0-9,5, после чего трижды экстрагировали по 10 мл хлороформа. Далее поступали так, как указано выше при изолировании пестицидов из пробы крови. Результаты представлены в таблице 7.

Согласно данным, приведенным в таблице 7, при использовании разработанного метода изолирования пестицидов из модельных проб мочи имидаклоприда выделяли в среднем 62,76% и определяли с относительной ошибкой 1,49%. Ацетамиприда был выделен в количестве 73,28% и определен с относительной ошибкой 0,94.

Таблица 7

Результаты анализа имидаклоприда и ацетамиприда, изолированных из модельных образцов мочи (добавлено 0,5 мг)

Изолированное количество				Метрологические характеристики	
имидаклоприд		ацетамиприд		имидаклоприд	ацетамиприд
мг	%	мг	%		
0,308	61,60	0,369	73,80	$f=4; T(95\%,4)=2,78$ $\bar{X}=62,76; S^2=0,5680;$ $S=0,7536; S_x=0,3370;$ $\Delta X=2,095; \Delta \bar{X}=0,9369;$ $\varepsilon=3,33\%; \bar{\varepsilon}=1,49\%;$	$f=4; T(95\%,4)=2,78$ $\bar{X}=73,28; S^2=0,3120;$ $S=0,5585; S_x=0,2497;$ $\Delta X=1,5528; \Delta \bar{X}=0,6944;$ $\varepsilon=3,34\%; \bar{\varepsilon}=0,94\%;$
0,314	62,80	0,364	72,80		
0,313	62,60	0,367	73,40		
0,318	63,60	0,369	73,80		
0,316	63,20	0,363	72,60		

С целью разработки эффективного метода изолирования имидаклоприда и ацетамиприда из биологических объектов 100 г тонкоизмельченной

навески печени помещали в чистые сухие колбы, вместимостью 250 мл, затем добавляли по 5 мл стандартного рабочего раствора имидаклоприда и ацетамиприда в концентрации 100 мкг/мл и оставляли в холодильнике на одни сутки. На следующий день объекты заливали 0,02 М раствором серной кислоты, доводили рН среды до 2-2,5 и оставляли на 2 ч при постоянном встряхивании. Кислую водную вытяжку процеживали через марлю в другую колбу, и объекты еще дважды настаивали с раствором 0,02 М серной кислоты по 1 ч. Полученные вытяжки объединяли и центрифугировали. Прозрачную часть центрифугатов переносили в делительные воронки, снова проверяли рН среды и очищали от посторонних и балластных веществ, используя 10 мл этилацетата для ацетамиприда и 10 мл диэтилового эфира для имидаклоприда. Слои органического растворителя выбрасывали. Значение рН среды водных фракций доводили до рН 9,0, с помощью 25% раствора аммиака по универсальному индикатору и экстрагировали 3 раза по 10 мл хлороформа. Далее поступали так, как указано выше при изолировании пестицидов из пробы крови. Результаты представлены в таблице 8.

Таблица 8

Результаты количественного анализа имидаклоприда и ацетамиприда, изолированных из биологического объекта (добавлено 0,5 мг)

Изолированное количество				Метрологические характеристики	
имидаклоприд		ацетамиприд		имидаклоприд	ацетамиприд
Мг	%	мг	%		
0,316	63,20	0,330	66,00	$f=4; T(95\%,4)=2,78;$ $\bar{X}=62,64; S^2=0,5480;$ $S=0,3310; S_x=0,3577;$ $\Delta X=2,0579; \Delta \bar{X}=0,9203;$ $\varepsilon=3,28\%; \bar{\varepsilon}=1,46\%;$	$f=4; T(95\%,4)=2,78;$ $\bar{X}=67,28; S^2=1,0120;$ $S=1,005; S_x=0,4498;$ $\Delta X=2,796; \Delta \bar{X}=1,2506;$ $\varepsilon=4,15\%; \bar{\varepsilon}=1,85\%;$
0,314	62,80	0,334	66,80		
0,316	63,20	0,335	67,00		
0,307	61,40	0,341	68,20		
0,313	62,60	0,342	68,40		

Результаты, представленные в таблице 8, показывают, что при использовании разработанной нами методики изолирования пестицидов из биологических объектов в среднем удастся изолировать 62,72% имидаклоприда и 67,28% ацетамиприда.

Пятая глава диссертации посвящена **«Изучению распределения имидаклоприда и ацетамиприда в органах экспериментально отравленных животных, определению сроков сохраняемости их в биологических объектах и факторов, влияющих на этот процесс»**. В качестве экспериментальных животных использованы кролики обоего пола массой 1,8 кг и 1,4 кг, содержащиеся в условиях вивария, отвечающего требованиям санитарной гигиены. Точное количество свежеприготовленных водных растворов исследуемых пестицидов (имидаклоприд - 588,6 мг/кг и ацетамиприд - 303,8 мг/кг) вводили в желудки кроликов через зонд.

Установлено, что при остром отравлении имидаклопридом и ацетамипридом их наибольшее количество определяется в печени, желудке, почках, толстой и тонкой кишках, крови и моче. Отмечено, что в других

органах определяются относительно небольшие количества имидаклоприда и ацетамиприда.

Изучена сохраняемость имидаклоприда и ацетамиприда в биологических объектах в естественных условиях и при консервации 95% этиловым спиртом. При этом установлено, что при хранении модельных объектов в лабораторных условиях в течение трех месяцев имидаклоприд был определен в количестве около 13 %, а ацетамиприд через 60 дней определялся в количестве 4,4 %. При консервации объектов в то же время имидаклоприд был определен в количестве 14 %, а ацетамиприд 5,6%.

ВЫВОДЫ

1. Разработаны ТСХ, УФ-спектрофотометрии, ВЭЖХ методики качественного и количественного определения имидаклоприда и ацетамиприда, относящихся к группе неоникотиноидных пестицидов, определены показатели их чувствительности и специфичности; методики внедрены в анализе имидаклоприда и ацетамиприда, изолированных из различных объектов.

2. Определены факторы, влияющие на разработанную методику экстракции имидаклоприда и ацетамиприда из водных растворов. Рекомендовано экстрагировать имидаклоприд и ацетамиприд из водных растворов хлороформом при pH=9,18.

3. Разработанная эффективная методика изолирования имидаклоприда и ацетамиприда из биологических жидкостей (крови и мочи) и биологических объектов рекомендована для применения в химико-токсикологических исследованиях.

4. При отравлении имидаклопридом и ацетамипридом рекомендовано направлять судебным химикам для анализа образцы крови, мочи, в случае летального исхода – образцы печени, почек, части желудочно-кишечного тракта, образцы крови и мочи.

5. Определена сохраняемость имидаклоприда и ацетамиприда в биологических объектах и факторы, влияющие на этот процесс.

6. По результатам проведенных исследований подготовлены 2 методические рекомендации, которые утверждены Министерством здравоохранения Республики Узбекистан и рекомендованы к применению в практике судебно-химических отделов Республиканского научно-практического центра судебно-медицинской экспертизы, его филиалов в г Ташкенте и областях, а также отделении научно-клинической токсикологии Республиканского Научного центра экстренной медицинской помощи.

**SCIENTIFIC COUNCIL DSc.04 / 30.12.2019.Far.32.01
ON AWARDING SCIENTIFIC DEGREES AT THE
TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE**

TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE

NURMATOVA MALOKHAT ISMATOVNA

**DEVELOPMENT OF METHODS FOR CHEMICAL-TOXICOLOGICAL
ANALYSIS OF IMIDACLOPRIDE AND ACETAMIPRIDE**

15.00.02-pharmaceutical chemistry and pharmacognosy

**DISSERTATION ABSTRACT
FOR THE DOCTOR OF PHILOSOPHY (PhD)
ON PHARMACEUTICAL SCIENCES**

Tashkent – 2022

The title of the dissertation of doctor of philosophy (PhD) on pharmaceutical sciences has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration number of B2021.2.PhD / Far51.

The dissertation has been prepared at the Tashkent pharmaceutical institute.

The abstract of the dissertation is posted in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) on the website of the Scientific Council (www.pharmi.uz) and on the website of «ZiyoNet» information and education portal: www.ziyo.net.

Scientific Supervisor: Yuldashev Zakirizhan Abidovich
Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor

Official opponents: Tillaeva Gulnara Urunbaevna
Doctor of Technical Sciences, professor

Yuldashev Oybek Mambetovich
Candidate of Pharmaceutical sciences

Leading Organization: Tashkent Medical Academy

Defense will take place on «25» 05 2022 at 13⁰⁰ at the meeting of the Scientific Council DSC.04/30.12.2019.Far.32.01 at the Tashkent pharmaceutical institute (address: 100015, Tashkent city, Mirabad district, Aibek st., 45. Tel.: (+99871) 256-37-38, fax: (+99871) 256-45-04, e-mail: info@pharmi.uz).

The dissertation has been registered at the Information Resource Centre of the Tashkent pharmaceutical institute (№ 32). Address: 100015, Tashkent city, Mirabad district, Aibek st., 45. Tel.: (+99871) 256-37-38.

Abstract of the dissertation is distributed on «10» 05 2022.
(Protocol at the register № 32 dated «10» 05 2022).



K.S. Rizaev
Chairman of scientific council on
conferment of scientific degrees, D.M.Sc.

E.S. Karieva
Scientific secretary of scientific council on
conferment of scientific degrees,
D.Pharm.Sc., professor

F.F. Urmanova
Chairman of the Scientific Seminar Under
scientific council on conferment of
scientific degrees, D.Pharm.Sc., professor

INTRODUCTION

(abstract of the dissertation of Doctor of Philosophy (PhD))

The aim of the study is the development of scientifically based forensic chemical and chemical-toxicological methods for the analysis of imidacloprid and acetamiprid in case of poisoning by them.

The objects of the study are internal organs (liver, kidneys, stomach and intestines) and biological fluids (blood, urine) of laboratory animals containing imidacloprid and acetamiprid.

The scientific novelty of the study is as follows:

for the first time, practically substantiated methods for isolating imidacloprid and acetamiprid from biological fluids and objects have been developed;

methods for the detection, identification and quantification of imidacloprid and acetamiprid were developed from the point of view of forensic chemical examination using TLC, HPLC, UV-SF methods, as well as the quantitative content of pesticides was determined by these methods;

methods for the extraction of imidacloprid and acetamiprid from an aqueous medium have been developed, the factors influencing this process have been studied: the nature of the organic solvent, pH environment, extraction ratio, the effect of electrolytes on the degree of extraction; on the basis of the results obtained, a method for isolating the studied substances from biofluids was developed;

the shelf life of imidacloprid and acetamiprid in biological objects and the influence of factors on this process were determined, the distribution of the studied pesticides in internal organs in case of poisoning by them was also determined.

Implementation of the results of the research. Based on the scientific results obtained in the development of methods for the chemical-toxicological analysis of imidacloprid and acetamiprid:

The Ministry of Health approved methodological recommendations (8n-r/491 of 11.06.2021 and 8n-r/693 of 28.07.2021) «Isolation of acetamiprid and imidacloprid from biological fluids and their analysis» (certificate of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan 08-09/4353 February 9, 2022). As a result, it became possible to analyze poisonings with these pesticides;

The Ministry of Health approved methodological recommendations (8 n-r/490 dated June 11, 2021) «Isolation of imidacloprid and acetamiprid from biological objects and their analysis» (certificate of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan 08-09/4353 February 9, 2022). As a result, it became possible to conduct a forensic chemical examination in case of poisoning of people with imidacloprid and acetamiprid;

scientific results obtained on the development of methods for the chemical and toxicological analysis of imidacloprid and acetamiprid have been introduced into the practice of the Republican Scientific and Practical Center for Forensic Medical Examination of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan, its branches in Tashkent and the Tashkent region (letter of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan dated 08-09 / 4353 February 9, 2022).

The structure and volume of dissertation. The structure of the thesis consists of an introduction, five chapters, conclusions, bibliography and appendices. The volume of the thesis is 117 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WOKS

I бўлим (I часть, I part)

1. Нурматова М.И., Юлдашев З.А. Имидоклоприд ва ацетомиприд пестицидларини юпқа қатлам хроматографик таҳлил услубини ишлаб чиқиш // Фармацевтика журнали. –2019. – №1. –Б. 48-54.(15.00.02., №2).
2. Нурматова М.И., Юлдашев З.А. Имидоклоприд ва ацетомиприд пестицидларини юпқа қатлам хроматографик таҳлил қилиш услубини такомиллаштириш // Фармацевтика журнали, –2020. –№1. –Б. 48-54. (15.00.02., №2).
3. Юлдашев З.А., Нурматова М.И. Имидаклоприд ва ацетамипридни сувли муҳитдан органик эритувчилар ёрдамида экстракция қилиш шароитларини ўрганиш // Фармацевтика журнали, –2021. –№1.–Б.110-115. (15.00.02., №2).
4. Нурматова М.И., Юлдашев З.А. Имидаклоприд ва ацетамиприд лаборатория ҳайвонлари ички аъзоларида тарқалиши ва тўпланишини ўрганиш // Инфекция, иммунитет ва фармакология. 2021. -№5. –Б.143-150. (15.00.00., №6).
5. Yuldashev Z.A., Nurmatova M.I. Storage of Imidaclopride and Acetamyprid in Biological Objects and Study of Conservative Effects on This Process // RA Journal Of Applied Research.-2021.-Vol.07.- Issue 12.-P.2754-2757 (ISSN: 2394-6709, SJIF=6,59).

II бўлим (II часть, II part)

6. Yuldashev Z.A., Nurmatova M.I. Development Analysis Methods of Pesticides Acetamipride isolated from a biological object by UV-Spectrophotometry // Annals of the Romanian Society for Cell Biology.-2021.- Vol. 25, Issue 2.- P. 4067 – 4073.
7. Nurmatova M.I., Yuldashev Z.A. Development of techniques of the analysis of imidokloprid by the method of HPLC //Journal of Critical Reviews (JCR).2020.-Vol. 7, Issue 5.-P. 1657-1663 (ISSN:2394-5125, Scopus=0,6).
8. Нурматова М.И., Юлдашев З.А. УФ-спектрофотометрия усулида имидаклоприд пестицидини таҳлил услубини ишлаб чиқиш // Фармацевтика соҳасининг бугунги ҳолати: муаммолари ва истикболлари (халқаро олимлар иштирокида)ги республика илмий-амалий анжуман материаллари. –Тошкент, 2019. –Б. 496-498.
9. Нурматова М.И., Юлдашев З.А. Ацетомиприд пестицидининг юқори самарали суюқлик хроматография усулида аниқлаш услубини ишлаб чиқиш / Фармацевтика соҳасининг бугунги ҳолати: муаммолари ва

- истикболлари (халқаро олимлар иштирокида)ги республика илмий-амалий анжуман материаллари. –Тошкент, 2019. –Б.482-484.
10. Нурматова М.И., Юлдашев З.А. Обнаружение ацетамиприда в биологических объектах / Материалы IV международной научно-практической конференции «Лекарства – человеку. Современные проблемы фармакотерапии и назначения лекарственных средств». – Харьков, 2020 г. –С.413-414.
 11. Нурматова М.И., Юлдашев З.А. Ацетамиприд пестицидини сувли муҳитдан органик эритувчилар ёрдамида экстракция қилиш шароитларини ўрганиш / «Абу Али Ибн Сино ва замонавий фармацевтика инновациялар» III халқаро илмий амалий анжуман материаллари. – Тошкент. 2021. –Б.154-155.
 12. Нурматова М.И., Юлдашев З.А. Изучение оптимальных условий экстракции имидаклоприда из водных растворов / Материалы IV международной научно-практической конференции «Лекарства – человеку. Современные проблемы фармакотерапии и назначения лекарственных средств». –Харьков, 2021. –С. 619-620.
 13. Нурматова М.И., Юлдашев З.А. Имидаклопридни биологик объектларда сақланиши ва бу жараёнга консервант таъсирини ўрганиш // «Фармацевтика соҳасининг бугунги ҳолати: муаммолари ва истикболлари» (халқаро-илмий амалий анжумани материаллари). – Тошкент, 2021. –Б. 396.

Автореферат «Фармацевтика журнали» таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб,
ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлари ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босмахона лицензияси:



9338

Бичими: 84x60 $\frac{1}{16}$. «Times New Roman» гарнитураси.

Рақамли босма усулда босилди.

Шартли босма табоғи: 2,75. Адади 100 дона. Буюртма № 35/22.

Гувоҳнома № 851684.

«Тірографф» МЧЖ босмахонасида чоп этилган.

Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Беруний кўчаси, 83-уй.