

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

---

**ТОШКЕНТ ФАРМАЦЕВТИКА ИНСТИТУТИ**

**УСМАНАЛИЕВА ЗУМРАД УКТАМОВНА**

**ИМИДАЗОЛ ҲОСИЛАЛАРИ БЎЛГАН АНТИГЕЛЬМИНТ ДОРИ  
ВОСИТАЛАРИНИНГ КИМЁ-ТОКСИКОЛОГИК ТАДҚИҚОТЛАРИ**

**15.00.02 – фармацевтик кимё ва фармакогнозия**

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

**Тошкент-2022**

**Фан доктори диссертацияси (DSc) автореферати мундарижаси**

**Оглавление автореферата диссертации доктора наук (DSc)**

**Contents of the abstract of doctoral dissertation (DSc)**

**Усмналиева Зумрад Уктамовна**

Имидазол ҳосилалари бўлган антигельминт дори воситаларининг  
кимё-токсикологик тадқиқотлари ..... 3

**Усмналиева Зумрад Уктамовна**

Химико-токсикологические исследования антигельминтных  
лекарственных средств производных имидазола..... 29

**Usmanalieva Zumrad Uktamovna**

Chemical and toxicological studies of anthelmintic drugs of imidazole  
derivatives..... 55

**Эълон қилинган ишлар рўйхати**

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

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

---

**УСМАНАЛИЕВА ЗУМРАД УКТАМОВНА**

**ИМИДАЗОЛ ҲОСИЛАЛАРИ БЎЛГАН АНТИГЕЛЬМИНГ ДОРИ**  
**ВОСИТАЛАРИНИНГ КИМЁ-ТОКСИКОЛОГИК ТАДҚИҚОТЛАРИ**

**15.00.02 – фармацевтик кимё ва фармакогнозия**

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

**Тошкент-2022**

**Фан доктори (DSc) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси хузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2021.3.DSc/Fag.30. рақам билан рўйхатга олинган.**

Диссертация Тошкент фармацевтика институтида бажарилган.

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

**Илмий маслаҳатчи:** **Зулфикарниева Дилноза Алишеровна**  
фармацевтика фанлари доктори, доцент

**Расмий оппонентлар:** **Комилов Хожинасрор Маъсудович**  
фармацевтика фанлари доктори, профессор

**Шуқирбекова Алма Боранбековна**  
фармацевтика фанлари доктори, профессор

**Абдуллабекова Вилюятхон Нуруллабековна**  
фармацевтика фанлари доктори, профессор

**Етакчи ташкилот:** **Тошкент педиатрия тиббиёт институти**

Диссертация химояси Тошкент фармацевтика институти хузуридаги DSc.04/30.12.2019.Fag.32.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2022 йил «4» май соат 18 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@pharmi.uz).

Диссертация билан Тошкент фармацевтика институти Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (33 рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100015, Тошкент ш., Миробод тумани, Ойбек кўчаси, 45 уй. Тел.: (+99871) 256-37-38.

Диссертация автореферати 2022 йил «20» май кун тарқатилди (2022 йил «20» май даги 53 рақамли реестр баённомаси).



**К.С.Ризиев**

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.Урминова**

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, фарм ф.д., профессор

## КИРИШ (фан доктори (DSc) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилоти (ЖССТ) маълумотига кўра, инсонда содир бўладиган касалликларнинг 70-80 фоизи паразит-гижжаларнинг таъсирида келиб чиқади ва бугунги кунда гельминтларнинг инсонларда учрайдиган 250дан ортиқ тури мавжуд. Аҳоли орасида антигельминт дори воситаларга талаб ортиб бориши, улар кўп микдорда ва шифокор назоратсиз қабул қилиниши, таркибидаги фаол субстанциялар нафақат гельминтлар, балки меъёрдан ортиқ қабул қилинганда инсон организмга ҳам ноҳўя таъсир кўрсатиши натижасида мазкур фармакотерапевтик гуруҳ воситалари билан заҳарланиш ҳолатлари кенг учрамоқда. Шу муносабат билан, антигельминт дори препаратлари билан заҳарланишнинг олдини олиш, биологик объект ва суюқликлардан ажратиб олиш, аниқ ва тезкор усуллар ёрдамида аниқлаш катта аҳамиятга эга.

Ҳозирги кунда жаҳонда антигельминт дори воситаларининг ноҳўя таъсирлари сабабли заҳарланиш ҳолатлари юз берганда тезкор диагностик таҳлилларни ўтказиш, заҳарланган биологик объектлардан ажратиб олишнинг умумий, ўзига хос усулларини ишлаб чиқиш борасида илмий тадқиқотлар олиб борилмоқда. Бу борада, ушбу фармакологик гуруҳ дори воситаларининг таъсир этувчи моддаларини аниқлашнинг замонавий таҳлил усулларини ишлаб чиқиш, мазкур усулларни суд-кимё экспертиза лабораториялар амалиётига таъбиқ этиш, шошилинич тиббий ёрдам кўрсатиш марказларида экспресс таҳлил усулларини қўллаш, суд кимёгарлари фаолияти учун амалий ёрдам кўрсатишга қаратилган тадқиқотларга алоҳида эътибор берилмоқда.

Республикада бугунги кунда учрайдиган заҳарли таъсир этувчи моддаларни аниқлашда суд-кимё ва кимё-токсикологик таҳлиллари талабларини қондирадиган тезкор ва юқори самарали аниқлаш усулларини ишлаб чиқиш, экспертиза лабораторияларни услубий таъминот билан таъминлаш бўйича муайян натижаларга эришилмоқда. Ўзбекистон Республикаси суд-экспертлик фаолиятини ривожлантиришнинг 2021 - 2025 йилларга мўлжалланган концепциясининг 1-илоvasида «суд-экспертлик фаолиятида илмий-тадқиқот ишларини ривожлантириш, шу жумладан услубий ва регламентларни такомиллаштириш ҳамда соҳага фан ва техника ютуқларини жорий этиш...»<sup>1</sup> бўйича муҳим вазифалар белгилаб берилган. Бу борада суд-тиббий экспертиза фаолиятида заҳарли таъсирга эга бўлган антигельминт дори воситаларини биологик объектлардан ажратиб олиш имкониятларини ўрганиш, тизимли таҳлил услубларини ишлаб чиқиш, марказлашган лабораториялар ишини такомиллаштириш, уларни услубий таъминотини янада ривожлантириш муҳим аҳамият касб этади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2018 йил 4 декабрдаги ПҚ-

<sup>1</sup> Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2021 йил 5 июлдаги ПФ-6256-сон «Ўзбекистон Республикасида суд-экспертлик тизимини такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Фармони

4049-сон «Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги суд-тиббий хизмати 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, 2019 йил 17 январдаги ПҚ-4125-сон «Суд экспертлик фаолиятини янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарорлари ва мазкур соҳага тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда 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» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

**Диссертация мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи<sup>2</sup>.**

Имидазол ҳосилалари бўлган антигельминт дори воситаларини таҳлил қилишга йўналтирилган илмий изланишлар жаҳоннинг етакчи илмий марказлари ва олий таълим муассасаларида, жумладан, Cairo University Faculty of Agriculture (Egypt), Laboratory of Medicine and Pathology, University of Toronto, In the Laboratory of Medicine and Pathology, University of Alberta, (Canada), Oxford University (USA), Sigma Institute of Pharmacy (India), Курск агросаноат ишлаб чиқариш илмий текшириш институти, Курск Давлат қишлоқ хўжалиги академияси, Курск Давлат тиббиёт университети, Волга Давлат тиббиёт университети, В.В.Закусова номидаги фармакология илмий текшириш институти, Бутунроссия фундаментал ва амалий паразитология илмий текшириш институти (Россия Федерацияси), Белоруссия Давлат тиббиёт университети (Белоруссия) олиб борилмоқда.

Имидазол ҳосилалари бўлган антигельминт дори воситаларини биологик объектлардан ажратиб олиш, уларни турли усуллар ёрдамида таҳлилин амалга оширишга оид олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги илмий натижалар олинган: левамизолни аниқлашда ГХ-МС ва СХ-ГМС усуллари қўлланилган (University of Toronto, Canada); альбендазолни ЮССХ ва УВ-спектрофотометрия усулларида таҳлил қилиш шароитлари ишлаб чиқилган (Sigma Institute Of Pharmacy, India), левамизолни биологик суюқликлардан ажратиб олиб, ГХ-МС усулида аниқланган (University of Alberta, Canada), альбендазол ва мебендазолларни модел объектларида таҳлил усули яратилган (Курск Давлат тиббиёт университети, Россия Федерацияси); левамизолни қаҳрабо кислота билан комбинацияланган дори воситасини нематодаларга самарали таъсир кўрсатиши аниқланган (Курск агросаноат ишлаб чиқариш илмий тадқиқот институти, Россия Федерацияси); мебендазол билан празиквантел асосида янги дори технологияси тақлиф этилиб, уларни сифатини текшириш учун ЮҚХ, ЮССХ усуллари ишлаб чиқилган ва стандартланган (Хайнонлар ва озуқалар учун дори

<sup>2</sup> Диссертациянинг мавзуси бўйича хорижий илмий тадқиқотлар шарҳи [www.elsevier.com/locate/jethnarn](http://www.elsevier.com/locate/jethnarn), [www.springerlink.com](http://www.springerlink.com) ва бошқа манбаелар асосида ошқолантирилган.

воситаларининг сифатини стандартлаштириш Бутунроссия Давлат маркази, Россия Федерацияси); альбендазол ва мебендазолни ноҳўя иммунобиологик таъсирлари тажриба ҳайвонларида аниқланган (К.И.Скрябин номидаги гельминтология илмий-тадқиқот институти, Россия Федерацияси).

Дунёда антигельминт дори воситалари билан турли даражадаги захарланиш ҳолатларини олдини олиш бўйича қатор, жумладан қуйидаги устувор йўналишларда тадқиқотлар олиб борилмоқда: антигельминт дори воситаларининг таъсир этувчи моддаларини аниқлашнинг замонавий таҳлил усулларини ишлаб чиқиш, ушбу усулларни суд-кимё экспертиза лабораториялар амалиётига татбиқ этиш, шонининч тиббий ёрдам кўрсатиш марказларида экспресс таҳлил усулларини олиб бориш, суд-тиббий экспертизаси марказларида аниқ ва сезгир таҳлил усулларини қўлиниш, суд кимёгарлари фаолияти учун амалий ёрдам кўрсатиш.

**Муаммонинг ўрганилганлик даражаси.** Имидазол ҳосиллари бўлган антигельминт дори воситалар (альбендазол, мебендазол, мепамин, левамизол) ни захарланган биологик объектлардан ажратиб олиш, суд-кимё ва кимё-токсикологик нуқтаи назаридан таҳлил қилиш усулларини ишлаб чиқиш борасида хорижий ва маҳаллий олимлар томонидан илмий тадқиқот ишлари олиб борилган.

Дунё миқёсида антигельминт дори воситаларини фармако-токсикологик хусусиятларини аниқлаш, уларни таҳлил қилиш усулларини ишлаб чиқиш ва экспертиза лабораторияларнинг иш жараёнига татбиқ этиш борасида қуйидаги олимлар томонидан илмий тадқиқот ишлари олиб борилган: L.Sh. Jennifer, J.F.Casale, L.Tong, K.L.Lynch, J.Shen, M.Danaher, F.John, J.F.Casale, L.P.Raymon, E.Bertol, И.А.Архипов, Е.В.Абрамова, Л.А.Верещагина, Б.В.Виолин, Г.Г.Максименя, Е.В.Лагерева, С.Т.Карелин, Л.А.Смирнова, А.А.Илларионов, Е.В.Караченцева, А.А.Евглевский, С.С.Халиков, А.И.Варламова, В.К.Шорманов ва б.

Мазкур фармакотерапевтик гуруҳ дори воситаларини таҳлил қилишнинг замонавий физик-кимёвий таҳлил усулларини ишлаб чиқиш, стандартлаш ишларини амалга ошириш бўйича ўзбек олимларидан Ш.Абдуллаев, Т.Содиқов, Х.Н.Ариповлар илмий тадқиқот ишларини олиб борганлар.

Мазкур диссертация иши илк бор имидазол ҳосиллари бўлган антигельминт дори воситалари учун кимё-токсикологик тадқиқотлар талабини қондирадиган тезкор, аниқ ва сезгир бўлган услубларни ишлаб чиқиш, ишлаб чиқилган таҳлил услубларини биологик объектлар таркибидан ажратиб олинган моддаларни аниқлаш учун татбиқ этиш ва улар асосида Республика суд-тиббий экспертиза илмий-амалий маркази ва унинг филиалларининг суд-кимё бўлимлари фаолияти учун зарур бўлган умумлаштирилган услубий тавсияномалар тайёрлаш бўйича илмий изланиш хисобланади.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Тошкент фармацевтика институти илмий-тадқиқот ишлари

режасининг «Фармацевтик ва токсикологик таҳлил усулларини такомиллаштириш» мавзусидаги илмий-тадқиқот ишлари доирасида бажарилган.

**Тадқиқотнинг мақсади** имидазол ҳосилалари бўлган антигельминт дори воситалари (альбендазол, мебендазол, медамин, левамизол) билан заҳарланиш ҳолатларининг назарий жиҳатдан асосланган суд-кимё ва кимё-токсикологик таҳлил усулларини ишлаб чиқишдан иборат.

**Тадқиқотнинг вазифалари:**

имидазол ҳосилалари бўлган антигельминт дори воситаларини замонавий физик-кимёвий таҳлил усулларида аниқлашнинг оптимал таҳлил услубларини ишлаб чиқиш ҳамда мавжуд шароитларини такомиллаштириш ва уларни суд-кимё ва кимё-токсикологик объектлар учун татбиқ этиш;

Ўрганилаётган имидазол ҳосилалари бўлган антигельминт дори воситаларини сувли муҳитдан экстракцияси ва бунга таъсир этувчи омилларни ўрганиш ҳамда бунинг асосида биологик суюқликлар таркибидан ажратиб олишнинг тезкор диагностик усулларини ишлаб чиқиш;

модел ашёлар таркибидан имидазол ҳосилалари бўлган антигельминт дори воситаларини ажратиб олишнинг самарали услубларини ишлаб чиқиш;

Ўткир заҳарланиш ҳолатларида имидазол ҳосилалари бўлган антигельминт дори воситаларини лаборатория ҳайвонлари ички аъзоларига тарқалиши ва тўпланишини аниқлаш;

Ўрганилаётган антигельминт дори воситаларини биологик объектларда сақлаш муддатлари ҳамда уларга таъсир қилувчи омилларни аниқлаш;

ишлаб чиқилган таҳлил услубларини суд-тиббий экспертизаси объектларидан ажратиб олинган моддаларни аниқлаш учун тавсия этиш.

**Тадқиқотнинг объекти** сифатида альбендазол, мебендазол, медамин, левамизол дори воситалари ва уларнинг стандарт намуналари, модел ашёлар (жигар, қон ва пешоб) олинган.

**Тадқиқотнинг предмети** имидазол ҳосилалари бўлган антигельминт дори воситаларини суд-тиббий экспертиза объектлари (лаборатория ҳайвонлари ички аъзолари, қон, пешоб ва ошқозон чайинди сувлари)дан ажратиб олиш, сифат ва миқдорини аниқлашнинг замонавий физик-кимёвий усулларини ишлаб чиқиш ва уларни суд-кимё бўлимлари ҳамда ўткир заҳарланиш ҳолатларида тез-тиббий ёрдам кўрсатиш учун клиник токсикология бўлимлар имидиетини тибқиқ этишдан иборат.

**Тадқиқотнинг усуллари.** Тадқиқотни бажаришда замонавий физик-кимёвий усуллари (юкка катлам хроматографияси, юкори самарали суюқлик хроматография, УВ-спектрофотометрия, термодесорбцион сирт ионлашув спектроскопия) усулларидан фойдаланилган.

**Тадқиқотнинг илмий аниқлаш куйиди ишлардан иборат:**

антигельминт дори воситаларини аниқлаш учун ЮКХ, ЮССХ, УВ-спектрофотометрия ва ТДСНС таҳлил усулларида аниқлашнинг оптимал услублари ишлаб чиқилган;

мавжуд таҳлил услубларини такомиллаштирилган ва кимё-токсикологик

текширув объектларида моддалар аниқланган;

имидазол ҳосилалари бўлган антигельминт дори воситаларини сувли муҳитдан экстракциясига таъсир этувчи омиллар аниқланган ва моддаларни биологик суюқликлар таркибидан ажратиб олишнинг тезкор диагностик усуллари ишлаб чиқилган;

илк бор альбендазол, мебендазол, медамин ва левамизол дори воситаларини биологик объектлардан ажратиб олишнинг назарий асосланган услублари ишлаб чиқилган;

имидазол ҳосилалари бўлган антигельминт дори воситаларини захарланган лаборатория ҳайвонлари ички аъзоларига тарқалиши ва тўпланиши аниқланган;

альбендазол, мебендазол, медамин ва левамизол препаратларини биологик объектларда сақланиш муддатлари ҳамда уларга таъсир қилувчи омиллари аниқланган.

**Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:**

альбендазол, медамин, левамизол дори воситаларини замонавий ТДСИС усулида экспресс таҳлил қилиш услублари ишлаб чиқилган ва биологик суюқликлардан ажратиб олинган ушбу моддалар таҳлили учун қўлланилган;

модел ашёлар таркибидан ажратиб олинган альбендазол, мебендазол, медамин, левамизол дори воситалари ЮҚХ скрининг усулида ёт моддалардан тозалаб олинган;

биологик суюқлик ва объектлардан ажратиб олинган имидазол ҳосилалари бўлган антигельминт дори воситаларининг миқдори УБ-спектрофотометрия ва ЮССХ усулларида қиёсий аниқланган.

**Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги.** Олинган натижаларнинг ишончлилиги даражаси математик статистик таҳлил усулларидан фойдаланилганлиги, замонавий физик-кимёвий таҳлил натижаларининг тасдиқланганлиги ва олиб борилган тадқиқотлар суд-кимё экспертизаси фаолиятида апробациядан ўтганлиги билан изоҳланади.

**Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.** Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти имидазол ҳосилалари бўлган антигельминт препаратларини биологик объект ва биологик суюқликлар таркибидан ажратиб олишнинг тезкор диагностик усулларини ишлаб чиқилганлиги ҳамда уларни таҳлил қилишнинг ЮҚХ-скрининг, ЮССХ, УБ-спектрофотометрия ва ТДСИС каби замонавий физик-кимёвий таҳлил усуллари ёрдамида аниқлаш имконини яратилганлиги билан изоҳланади.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти ишлаб чиқилган таҳлил услубларини амалиётга қўллаш орқали имидазол ҳосилалари бўлган антигельминт дори воситалари билан захарланиш ҳолатларида беморларга тез тиббий ёрдам кўрсатишга имкон бериши билан изоҳланади. Тайёрланган услубий тавсияномалар Республика Суд-тиббий экспертизаси илмий-амалий маркази ва унинг вилоятлардаги филиаллари суд-кимё бўлимларида ҳамда Республика шошилинч тиббий ёрдам илмий марказининг клиник токсикология бўлимида ўрганилаётган моддаларни аниқлаш ишларини олиб боришга хизмат қилади.

**Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши.** Имидазол ҳосилалари бўлган антигельминт дори воситаларининг кимё-токсикологик тадқиқотлари бўйича олинган илмий натижалар асосида:

«Антигельминт таъсирли дори воситаларини биологик объект ва биологик суюқликлардан ажратиб олиш ва хроматографик усулларда таҳлил қилиш» (7.08.2021 й., №8н-р/728) услубий тавсиянома Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 19 апрелдаги 08-10355-сон маълумотномаси). Натижада антигельминт таъсирли дори воситаларини аниқ усулларда таҳлил қилиш имконини берган;

«Суд-кимё амалиётида антигельминт таъсирли дори воситаларини спектрал усулларда таҳлил қилиш» (7.08.2021 й., №8н-р/729) услубий тавсиянома Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 19 апрелдаги 08-10355-сон маълумотномаси). Натижада антигельминт таъсирли дори воситаларини суд-кимё бўлимларида биологик объект ва биологик суюқликлардан ажратиб олиш ва таҳлил қилиш имконини берган;

«Экспресс анализ при острых отравлениях некоторыми антигельминтными препаратами» (7.08.2021 й., №8н-р/727) услубий тавсиянома Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 19 апрелдаги 08-10355-сон маълумотномаси). Натижада антигельминт таъсирли дори воситаларидан ўткир захарланиш ҳолатларида клиник токсикология бўлимларида тезкор таҳлилларни ўтказиш имконини берган;

«Антигельминт таъсирли дори воситаларини биологик объектларда сақланиши ва тарқалишини аниқлаш» (7.08.2021 й., №8н-р/730) услубий тавсиянома Ўзбекистон Республикаси соғлиқни сақлаш вазирлиги томонидан тасдиқланган (Соғлиқни сақлаш вазирлигининг 2022 йил 19 апрелдаги 08-10355-сон маълумотномаси). Натижада антигельминт таъсирли дори воситаларидан захарланиш ҳолатларида уларнинг қайси аъзоларда тўпланишини аниқлаш, ҳамда таҳлил ўтказилиши мумкин бўлган вақт оралиғини аниқлаш имконини берган.

**Тадқиқот натижаларининг яробаҳисси.** Мазкур тадқиқот натижалари 13 та халқаро ва 5 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамидан ўтган.

**Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги.** Диссертация мавзуси бўйича жами 32 та илмий иш чоп этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг докторлик диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 11 та мақола, жумладан 9 таси республика ва 2 таси хорижий журналларда нашр этилган.

**Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми.** Диссертация таркиби кириш, олтига боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертация ҳажми 178 бетни ташкил этган.

## ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Диссертациянинг кириш қисмида олиб борилган тадқиқотларнинг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқотнинг мақсади ва вазибалари, 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 очиб берилган, тадқиқот натижаларини амалиётта жорий қилиш ҳамда нашр этилган ишлар ва диссертация таркиби юзасидан маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг биринчи боби «Имидазол ҳосилалари бўлган антигельминт дори воситалари ҳақида умумий маълумотлар» деб номланган бўлиб, бунда антигельминт дори воситаларининг гельминтларга таъсир этиш механизми бўйича таснифи тўғрисидаги умумий маълумотларни ўз ичига олган адабиётлар шарҳи келтирилган. Ушбу бобда имидазол ҳосилалари бўлган антигельминт дори воситалари: альбендазол, мебендазол, медамин, левамизолларнинг токсикологик хусусиятлари ва улар билан учрайдиган заҳарланиш ҳолатлари, физик-кимёвий хоссалари ва уларни кимё-токсикологик тадқиқ қилиш муаммолари ҳақида маълумотлар келтирилган.

Иккинчи боб «Имидазол ҳосилалари бўлган антигельминт дори воситаларининг хроматографик таҳлил услубларини ишлаб чиқиш ва мавжуд усулларини такомиллаштириш»га бағишланган бўлиб, имидазол ҳосилалари бўлган антигельминт дори воситаларини ЮҚХ, ЮССХ, усулларида таҳлил қилишнинг мўътадил шароитларини ишлаб чиқиш ҳамда кимё-токсикологик объектлардан ажратиб олинган моддани аниқлашга татбиқ этиш борасидаги тадқиқотлар баён этилган.

ЮҚХ усулида имидазол ҳосилалари бўлган антигельминт дори воситаларини балласт моддалардан тозалаш, идентификациялаш мақсадида бир неча органик эритувчилар ва уларнинг аралашмаларида хроматографик тақсимланиши, хроматограммадаги доғларни ёритишда қўлланиладиган реактивлар сезгирлиги ўрганилди. Таҳлил «Silufol UV-254» маркали тайёр хроматографик пластинкаларда олиб борилди. Олинган таҳлил натижаларга асосан альбендазол, медамин ва мебендазолларни хроматографиялашда хлороформ-этил спирти-чумоли кислотанинг (8:1:1) нисбатдаги аралашмаси сақлаган эритувчилар системаси мақбуллиги аниқланди. Левамизол учун эса хлороформ-этил спирти-чумоли кислотанинг (4:1:2) нисбатдаги аралашмаси мақбул деб белгиланди. Хроматограммадаги доғларни ёритишда фойдаланилган реактивлар сезгирлигини аниқлаш борасида олиб борилган тажрибалар натижасида ўрганилаётган антигельминт дори воситалари учун УБ-нури ва Мунье бўйича модификацияланган Драгендорф реактивлари энг сезгир деб танлаб олинди. Уларнинг сезгирлиги 1 мкг ташкил этди.

Юпқа қатлам хроматографик усул ёрдамида имидазол ҳосилалари бўлган антигельминт дори воситаларини балласт моддалардан тозалаш мақсадида элюация қилиш имкониятлари ўрганилди.

Тадқиқотлар натижасида ЮҚХ-скрининг таҳлили учун муътадил услублар ишлаб чиқилди. Ушбу таҳлил услубларида биологик суюқликлар ва объект таркибидан ажратиб олинган альбендазол, мебендазол, медамин ва левамизолни аниқлаш ва тозалаш мақсадида тажрибалар ўтказилди. Натижалар ишлаб чиқилган ЮҚХ-скрининг усули имидазол ҳосилалари бўлган антигельминт дори воситаларини идентификациялаш ва ажратмаларни тозалашда яроқлигини кўрсатди. Таҳлил натижалари 1-жадвалда келтирилган.

1-жадвал

**Ўрганилаётган антигельминт дори воситалари учун ишлаб чиқилган ЮҚХ-скрининг таҳлил услублари**

Моддалар	Эритувчилар системаси	Очувчи реактив	Rf кўрсаткич	Элюант
Альбендазол	хлороформ - этил спирти - чумоли кислота (8:1:1)	УБ-нурда товланиш; Мунье буйича модификацияланган Драгендорф реактиви	0,70	0,1 М хлорид кислота
Мебендазол			0,60	
Медамин			0,66	
Левамизол	хлороформ - этил спирти - чумоли кислота (4:1:2)	Мунье буйича модификацияланган Драгендорф реактиви	0,47	0,1 М сульфат кислота

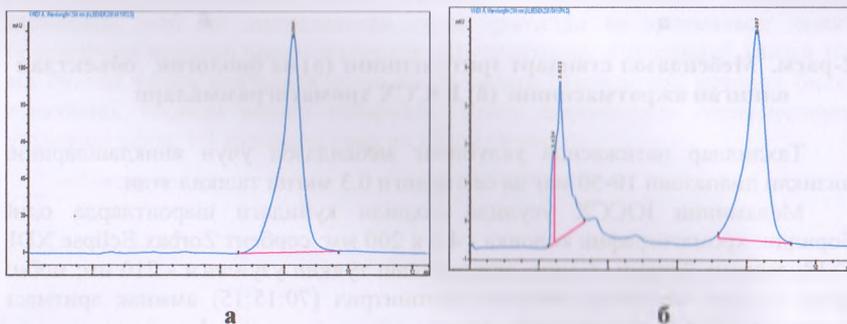
ЮССХ усули тезкор услублардан бўлиб, мураккаб таркибли аралашмалардаги моддаларни бир-биридан ажратиш, сифат ва миқдорини аниқлаш имкониятларини беради. Услубнинг афзалликларини инobatта олган ҳолда имидазол ҳосилалари бўлган антигельминт дори воситаларини ЮССХ усулида таҳлил қилиш услуги ишлаб чиқилди. Ушбу усул Республика Суд-тиббий экспертизаси илмий-амалий маркази ва унинг вилоятлардаги филиалларининг суд-кимё бўлимларида мавжуд бўлган УБ-спектрофотометрия услугига муқобил усул сифатида танлаб олинди.

Тажрибалар «Agilent 1100 series» русумли юқори самарали суюқлик хроматографида олиб борилди. Асбоб юқори босимда ишлашга мўлжалланган изократик насос, 190-600 нм тўлқин узунликларида таҳлил ўтказувчи спектрофотометрик детектор, қўзғалувчи физик таркибидаги газларни йўқотувчи курилма, 20 мкл ҳажмли ўлчов ускуни – «Rheodyne» ињектори ва хроматографик колонкадан ташкил топган. Асбоб тўлалигича «Chemstation A.09.03» дастури ёрдамида компютер орқали бошқарилади.

Альбендазолнинг юқори самарали суюқлик хроматография усулида аниқлашда истишишлар қушидаги шартларда олиб борилди: хроматографик колонка - 3x100 мм; сорбент - Eclipse XDB; заррача ўлчами - 3,5 мкм; детекцияланган тўлқин узунлиги - 294 нм; мобил фаза: аммоний дигидрофосфат - метанол (300/700), элюант оқими тезлиги - 1,0 мл/дақ; колонка ҳарорати - уй ҳарорати; тешиқ таҳлил давомийлиги 15 дақиқа.

Альбендазолнинг стандарт шиммусидан 0,02 г (а.т) тортилиб, 50 мл ўлчов қолбасида 5 мл 1% сульфит кислота эритмасида эритилиб, эритманинг

ҳажми белгисигача мобил фаза билан етказилди. Шу эритмадан альбендазолнинг ишчи стандарт эритмалари тайёрланиб, таҳлили амалга оширилди. Ишлаб чиқилган хроматографик таҳлил шароитлари асосида биологик объект ва биологик суюқликлар таркибидан ажратиб олинган альбендазолни хроматографияси амалга оширилганда, ишчи стандарт модданинг ушланиш вақти билан бир хил натижа бериши кузатилди. Ушбу шароитларда альбендазолнинг ушланиш вақти 8,2 дақиқани ташкил қилди. (1-расм).

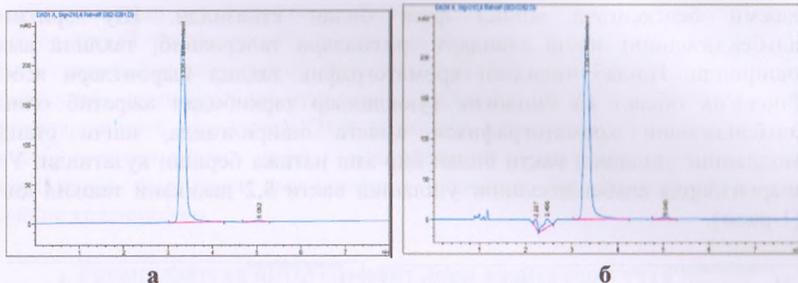


**1-расм. Альбендазол стандарт эритмасининг (а) ва биологик объектидан олинган ажратмасининг (б) ЮССХ хроматограммалари**

Тажрибалар натижасида услубнинг альбендазол учун аниқлашларнинг чизикли диапазони 1-40 мкг ва сезгирлиги 0,3 мкгни ташкил этди.

Мебендазолни ЮССХ усулида таҳлили куйидаги шароитларда олиб борилди: хроматографик колонка - 4,6 x150 мм; сорбент - Eclipse ACE 5 C18 S/N – А 82851; заррача ўлчами - 5 мкм; детекциялаш тўлқин узунлиги - 210 нм; мобил фаза: аммоний дигидрофосфат-метанол (20:80); элюент оқими тезлиги - 1,0 мл/дақ.; колонка ҳарорати - уй ҳароратига тенг; таҳлил давомийлиги 10 дақиқа.

Мебендазолнинг стандарт намунасида 100 мг (а.т) тортилиб, 100 мл ўлчов колбасида 5 мл 1% сульфат кислотада эритилди ва эритманинг ҳажми белгисигача метанол билан етказилди. Шу эритмадан 1мл олиниб ҳажми 100 мл бўлган ўлчов колбасига солинди ва ҳажми белгисигача метанол билан етказилиб, таҳлили амалга оширилди. Ишлаб чиқилган хроматографик таҳлил шароитлари асосида биологик объект ва биологик суюқликлар таркибидан ажратиб олинган мебендазолни таҳлили амалга оширилганда, ишчи стандарт модданинг ушланиш вақти билан бир хил натижа бериши кузатилди. Ушбу шароитларда мебендазолнинг ушланиш вақти 3,3 дақиқани ташкил қилди (2-расм).

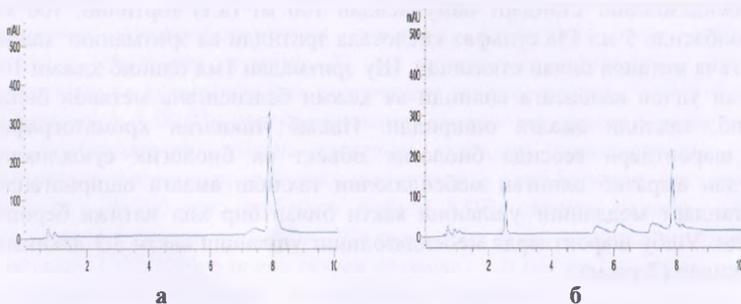


**2-расм. Мебендазол стандарт эритмасининг (а) ва биологик объектдан олинган ажратмасининг (б) ЮССХ хроматограммалари**

Таҳлиллар натижасида услубнинг мебендазол учун аниқлашларнинг чизикли диапазони 10-50 мкг ва сезgirлиги 0,3 мкгни ташкил этди.

Медаминни ЮССХ усулида таҳлили куйидаги шароитларда олиб борилди: хроматографик колонка - 4,6 x 200 мм; сорбент Zorbax Eclipse XDB C-18; заррача ўлчами - 5 мкм; детекциялаш тўлқин узунлиги - 210 нм; мобил фаза: фосфат кислотаси-метанол-ацетонитрил (70:15:15) аммиак эритмаси ёрдамида pH=6,0 келтирилган; элюент оқими тезлиги - 1 мл/дақ.; колонка ҳарорати - хона ҳароратига тенг; таҳлил давомийлиги 10 дақиқа.

Медаминнинг стандарт намунасида 0,02 г (а.т) тортилиб, 50 мл ўлчов колбасида 5 мл 1% хлорид кислота билан эритилиб, эритманинг ҳажми белгисигача мобил фаза билан етказилди. Шу эритмадан медаминнинг ишчи стандарт эритмалари тайёрланиб, таҳлили амалга оширилди. Ишлаб чиқилган хроматографик таҳлил шароитлари асосида биологик объект ва биологик суюқликлар таркибидан ажратиб олинган медаминни хроматографияси амалга оширилганда, ишчи стандарт модданинг ушланиш вақти билан бир хил натижа бериши кузатилди. Танланган хроматографик шароитларда медаминнинг ушланиш вақти 7,9 дақиқани ташкил қилиши аниқланди (3-расм).



**3-расм. Медаминнинг стандарт эритмасининг (а) ва биологик объектдан олинган ажратмасининг (б) ЮССХ хроматограммалари**

Тажрибалар натижасида услубнинг медамин учун аниқлашларнинг чизиқли диапазони 1-6 мкг ва сезгирлиги 0,5 мкг ташкил қилиши аниқланди.

Левамизолни юқори самарали суюқлик хроматография усулида таҳлили куйидаги шароитларда олиб борилди: хроматографик колонка - 4,6 x 150 мм; сорбент - Eclipse XDB C-18; заррача ўлчами - 3 мкм; детекциялаш тўлқин узунлиги - 215 нм; мобил фаза: метанол-дистилланган сув (80:20); элюент окими тезлиги - 2,0 мл/дақ.; колонка ҳарорати - уй ҳароратига тенг; таҳлил давомийлиги 10 дақиқа.

Левамизолнинг стандарт намунасида 25 мг (а.т) тортилиб, 25 мл ўлчов колбасида 5-10 мл дистилланган сувда эритилди ва эритманинг ҳажми белгисигача метанол билан етказилди. Шу эритмадан 1мл олиниб ҳажми 100 мл бўлган ўлчов колбасига солинди ва ҳажми белгисигача метанол билан етказилиб, таҳлили амалга оширилди. Ушбу шароитларда левамизолнинг ушланиш вақти 3,9 дақиқани ташкил қилди (4-расм).



**4-расм. Левамизолнинг стандарт эритмасининг (а) ва биологик объектдан олинган ажратмасининг (б) ЮССХ хроматограммалари**

Ишлаб чиқилган хроматографик таҳлил шароитлари асосида биологик объект ва биологик суюқликлар таркибидан ажратиб олинган левамизолни хроматографияси амалга оширилганда, ишчи стандарт модданинг ушланиш вақти билан бир хил натижа бериши кузатилди.

Тажрибалар натижасида услубнинг левамизол учун аниқлашларнинг чизиқли диапазони 0,015-0,075 мкг ва сезгирлиги 0,01 мкгни ташкил этди.

Учинчи боб «Имидазол ҳосилалари бўлган антигельминт дори воситаларининг спектрал таҳлил услубларини ишлаб чиқиш» деб номланган бўлиб, бунда имидазол ҳосилалари бўлган антигельминт дори воситаларини спектрал усуллардан: УВ-спектрофотометрия ва ТДСИС усулларида таҳлил қилишнинг мўътадил услубларини ишлаб чиқиш ҳамда кимё-токсикологик объектлардан ажратиб олинган моддани аниқлаш учун татбиқ этишга бағишланган тадқиқотлар баён этилган.

УВ-спектрофотометрия усули сезгирлиги, тезкорлиги ва осон бажарилиши билан бир қанча афзалликларга эга. Шу билан бирга ҳозирги

кунда Республика Суд-тиббий экспертизаси илмий-амалий маркази ва унинг вилоятлардаги филиалларининг суд-кимё бўлимлари мазкур асбоб билан етарлича таъминланганлигини инobatга олиб, имидазол ҳосилалари бўлган антигельминт дори воситаларини УБ-спектрофотометрия усулида таҳлили ўрганилди. Имидазол ҳосилалари бўлган антигельминт дори воситаларининг УБ-спектрофотометрик таҳлилини ишлаб чиқиш учун «Agilent Technologies» фирмасининг 8453E Spectroscopy System русумли спектрофотометридан фойдаланилди.

Бунинг учун 0,05 г (а.т) альбендазолни стандарт намунасида тортилиб, 50 мл ўлчов колбасига солиниб, уни 0,1 М хлорид кислотада эритилди ва ҳажмини ўлчов колбасини белгисигача 0,1 М хлорид кислота билан етказилди. Альбендазолни оптик кўрсаткичини аниқлаш учун қатлам қалинлиги 10 мм, тўлқин узунлиги 220 дан 350 нм соҳасида олиб борилди. Солиштирилувчи эритма сифатида 0,1 М хлорид кислота олинди. Тажриба натижалари асосида альбендазолнинг 0,1 М хлорид кислотадаги эритмаси 291 нм тўлқин узунлигида юқори нур ютиш кўрсаткичига эга эканлиги аниқланди.

Олинган таҳлил натижалари асосида альбендазолни 1-5 мкг/мл микдордаги эритмаси Бугер-Ламберт-Бер қонунига бўйсиниши аниқлаб олинди. Альбендазолнинг солиштирама ва моляр нур ютиш кўрсаткичларининг ўртача қийматлари мос равишда, ўртача 1032,4 ҳамда 27405,4 ташкил қилди.

Мебендазолни УБ-спектрофотометрия усулида оптик кўрсаткичини аниқлаш учун 0,05 г (а.т) мебендазолни стандарт намунасида тортилиб, 50 мл ўлчов колбасига солинди ва 0,1 М хлорид кислотада эритилди. Тайёрланган эритмани ўлчов колбасини белгисигача 0,1 М хлорид кислота билан етказилди ва мебендазолни оптик кўрсаткичини аниқлаш учун қатлам қалинлиги 10 мм, тўлқин узунлиги 220 дан 350 нм соҳасида олиб борилди. Солиштирилувчи эритма сифатида 0,1 М хлорид кислота қўлланилди. Тажриба натижалари асосида мебендазолнинг 0,1 М хлорид кислотадаги эритмаси 286 нм тўлқин узунлигида юқори нур ютиш кўрсаткичига эга эканлиги аниқланди.

Тажриба натижалари асосида мебендазолни 2-10 мкг/мл микдордаги эритмаси Бугер-Ламберт-Бер қонунига бўйсиниши аниқлаб олинди. Мебендазолнинг солиштирама ва моляр нур ютиш кўрсаткичларининг ўртача қийматлари мос равишда, ўртача 587 ҳамда 17316,5 ташкил қилди.

Медаминни оптик кўрсаткичини аниқлаш учун 0,05 г (а.т) медаминни стандарт намунасида тортилиб, 50 мл ўлчов колбасига солинди ва 0,1 М хлорид кислотада эритилди. Тайёрланган эритмани ўлчов колбасини белгисигача 0,1 М хлорид кислота билан етказилди ва оптик кўрсаткичини аниқлаш учун қатлам қалинлиги 10 мм, тўлқин узунлиги 220 дан 350 нм соҳасида олиб борилди. Солиштирилувчи эритма сифатида 0,1 М хлорид кислота қўлланилди. Тажриба натижалари асосида медаминнинг 0,1М хлорид кислотадаги эритмаси 281 нм тўлқин узунлигида юқори нур ютиш кўрсаткичига эга эканлиги аниқланди.

Олинган таҳлил натижалари асосида медаминни 5-25 мкг/мл микдордаги эритмаси Бугер-Ламберт-Бер қонунига бўйсиниши аниқлаб олинди. Медаминнинг солиштирма ва моляр нур ютиш кўрсаткичлари мос равишда, ўртача 425,9 ҳамда 8143,9 қийматларни ташкил қилди.

Левамизолни УБ-спектрофотометрия усулида оптик кўрсаткичини аниқлаш учун 0,05 г (а.т) левамизолнинг стандарт намунасида тортилиб, 50 мл ўлчов колбасига солинди ва 0,1 М сульфат кислотада эритилди. Тайёрланган эритмани ўлчов колбасини белгисигача 0,1 М сульфат кислота билан етказилди ва қатлам қалинлиги 10 мм, тўлқин узунлиги 220 дан 350 нм соҳасида таҳлили олиб борилди. Солиштирилувчи эритма сифатида 0,1 М сульфат кислота қўлланилди. Тажриба натижалари асосида левамизолнинг 0,1 М сульфат кислотадаги эритмаси 210 нм тўлқин узунлигида юқори нур ютиш кўрсаткичига эга эканлиги аниқлаб олинди.

Тажриба натижалари асосида левамизолни 1-7 мкг/мл микдордаги эритмаси Бугер-Ламберт-Бер қонунига бўйсиниши аниқлаб олинди. Тажрибалар асосида олинган маълумотларга таянган ҳолда левамизолни солиштирма ва моляр нур ютиш кўрсаткич қийматлари ҳисобланди. Левамизолнинг солиштирма ва моляр нур ютиш кўрсаткичларининг ўртача қийматлари мос равишда, ўртача 1190 ҳамда 24311,7 ташкил қилди.

УБ-спектрофотометрик усулда олинган натижалар биологик объект ва биологик сувоқликлардан ажратиб олинган ва ёт моддалардан тошланган ажратмалар таркибидан имидазол ҳосилалари бўлган ангигельминт дори воситаларини ушбу усулда идентификациялаш ва микдорий таҳлилининг амалга оширишда қўлланилди ва ижобий натижаларга эришилди.

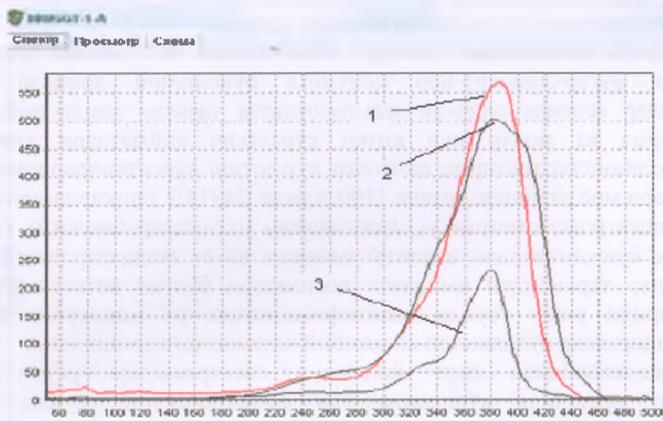
Термодесорбцион сирт ионлашув спектроскопия усули органик моддалар таҳлилида қўлланиладиган физик-кимёвий усуллар орасида ўзининг сезгирлиги, жуда кам микдордаги текширилувчи моддаларни аниқлашга имкон бериши билан ажралиб туради. Ушбу усул Ўзбекистон Республикаси Фанлар Академиясининг У.А.Орифов номидаги электроника институти томонидан тавсия этилган бўлиб, бу модда молекулаларини ҳароратини дастурлаштирилган йўсинда буғлатиш ва уларнинг сирт ионлашув детекторида термодесорбцион спектрлар кўринишида кайд қилинишига асосланган. Таҳлиллар ПИИ-Н-С «Искович-1» аппаратида олиб борилди.

Термодесорбцион сирт ионлашув спектроскопик таҳлиллар қуйидаги шароитда олиб борилди: эмиттер - иридий қоришмали оксидланган молибден; эмиттер кучланиши - 405 В; эмиттер ҳарорати - 390 - 420°C, буғлатиш ҳарорати - хона ҳароратидан 505°C; ҳаво оқими - 50 л/соат (компрессор кучланиши 12 В); таҳлил учун олинган текширилувчи намуна ҳажми - 1,0 мкл; таҳлил давомийлиги - 3 дақиқа; спектрларни ёзиб олиш бевосита компьютер дастури ёрдамида амалга оширилади.

Альбендазолнинг стандарт намунасида 0,01 г (а.т) тортилиб, сифими 10 мл бўлган ўлчов колбасида 0,1 мл 1% хлорид кислотада эритилди ва ҳажми белгисигача 95% этил спирти билан етказилди. Шу эритмадан альбендазолнинг 100 мкг/мл ишчи стандарт эритмаси тайёрланиб,

микрошприц ёрдамида 1 мкл миқдорда ПИИ-Н-С «Искович-1» аппаратининг буглатгич лентасидаги цилиндрик чуқурчага солинди ва альбендазолнинг термодесорбцион сирт ионлашув спектрлари олинди. Олинган термодесорбцион спектрларни компьютернинг маълумотлар банкига эталон спектр сифатида ёзиб қўйилди.

Альбендазолнинг термодесорбцион сирт ионлашув спектроскопик тадқиқотлари, унинг 95% этил спиртдаги эритмаси  $-382 \pm 10^{\circ}\text{C}$  чизикли спектрни ҳосил бўлиши кузатилди. ТДСИ спектрлари асосида биологик суюқликлар таркибидан ажратиб олинган ва ёт моддалардан тозаланган намуна эритмани альбендазолнинг ишчи стандарт намуналарининг максимал ионлашув ҳарорати билан бир хил натижа бериши кузатилди (5-расм).



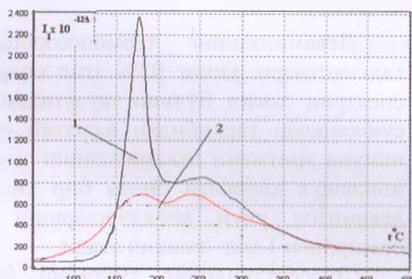
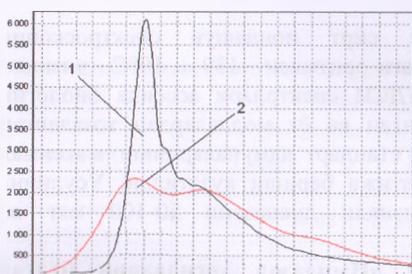
Абсцисса чизиги бўйлаб эмиттер ҳарорати (Т),  $^{\circ}\text{C}$ ; Ордината чизиги бўйлаб ток кучи қиймати (I), А.

**5-расм.** Альбендазолнинг ТДСИ спектрлари: 1-альбендазолнинг ишчи стандарт намунаси, 2-пешобдан ажратиб олинган альбендазол, 3-қондан ажратиб олинган альбендазол

Усулнинг альбендазол учун аниқлашларнинг чизикли диапазони 10-50 мкг ва сезгирлиги 0,5 мкг ни ташкил этди.

Медаминни стандарт намунасида 0,01 г (а.т.) тортилиб, сифими 10 мл бўлган ўлчов колбасида 0,1 мл 1% хлорид кислотада эритилди. Тайёрланган эритманинг ҳажми колба белгисигача 95% этил спирти билан етказилди. Шу эритмадан медаминнинг 100 мкг/мл ишчи стандарт эритмаси тайёрланиб, микрошприц ёрдамида 1 мкл миқдорда ПИИ-Н-С «Искович-1» аппаратининг буглатгич лентасидаги цилиндрик чуқурчага солинди ва медаминнинг термодесорбцион сирт ионлашув спектроскопик таҳлили олиб борилди.

Медаминнинг олинган термодесорбцион спектрларни компьютернинг маълумотлар банкига уни эталон спектр сифатида ёзиб қўйилди (6-расм).



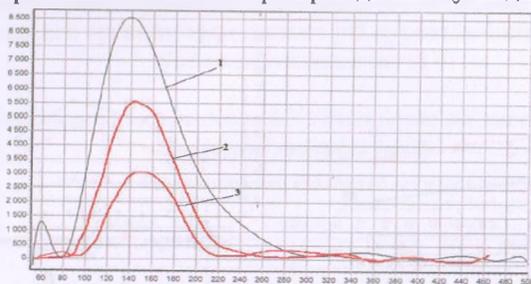
**6-расм. Медаминнинг ТДСИ спектрлари: а) 1-медаминнинг ишчи стандарт намунаси, 2-пешобдан ажратиб олинган медамин;**

**б) 1-медаминнинг ишчи стандарт намунаси, 2-қондан ажратиб олинган медамин**

Термодесорбцион сирт ионлашув спектроскопик тадқиқотлари натижасида медаминнинг 95% этил спиритдан эритмаси  $-179 \pm 15^\circ\text{C}$  ва  $\sim 227 \pm 10^\circ\text{C}$  ларда чизиқли спектрларни пайдо бўлиши билан аниқлаб олинди. ТДСИ спектрлари асосида биологик суюқликлар таркибидан ажратиб олинган ва ёт моддалардан тозаланган намуна эритмаси медаминнинг ишчи стандарт намуналарининг максимал ионлашув ҳарорати билан бир хил натижа бериши кузатилди. Тажрибалар натижасида усулнинг медамин учун аниқлашларнинг чизиқли диапазони 1-100 мкг ва сезгирлиги 0,5 мкг ташкил қилиши аниқланди.

Левамизолни стандарт намунасида 0,01 г (а.т) тортилиб, сиғими 10 мл бўлган ўлчов колбасида 95% этил спирити билан эритилди ва ҳажми белгисигача 95% этил спирити билан етказилди. Шу эритмадан левамизолнинг 100 мкг/мл ишчи стандарт эритмаси тайёрланиб, микрошприц ёрдамида 1 мкл миқдорда ПИИ-Н-С «Искович-1» аппаратининг буғлатгич лентасидаги цилиндрик чуқурчага солинди ва левамизолнинг термодесорбцион сирт ионлашув спектрлари олинди.

Левамизолнинг олинган термодесорбцион спектрларни компьютернинг маълумотлар банкига эталон спектр сифатида ёзиб қўйилди (7-расм).

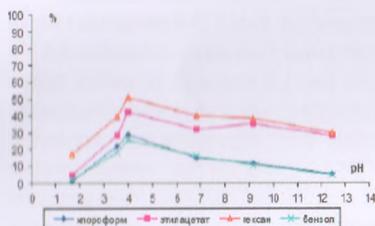


**7-расм. Левамизолнинг ТДСИ спектрлари: 1-левамизолнинг ишчи стандарт намунаси, 2-пешобдан ажратиб олинган левамизол, 3-қондан ажратиб олинган левамизол**

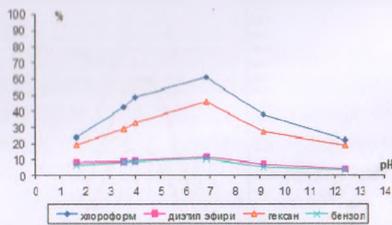
Левамизолнинг термодесорбцион сирт ионлашув спектроскопик тадқиқотлари, унинг 95% этил спиртдаги эритмаси  $\sim 139 \pm 10^\circ\text{C}$  чизиқли спектрни ҳосил бўлиши кузатилади. ТДСИ спектрлари асосида биологик суюқликлар таркибидан ажратиб олинган ва ёт моддалардан тозаланган намуна эритмани левамизолнинг ишчи стандарт намуналарининг максимал ионлашув ҳарорати билан бир хил натижа бериши кузатилади. Усулнинг левамизол учун аниқлашларнинг чизиқли диапазони 50-100 мкг ва сезгирлиги 1 мкг ташкил этади.

Диссертациянинг тўртинчи боби «Имидазол ҳосилалари бўлган антигельминт дори воситаларини сувли муҳитдан органик эритувчилар ёрдамида экстракция қилиш шароитларини ишлаб чиқиш ва уларга таъсир этувчи омилларни ўрганиш»га бағишланган. Ушбу бобда имидазол ҳосилалари бўлган антигельминт дори воситаларини экстракция шароитларини ишлаб чиқишга бағишланган тадқиқотлар баён қилинган. Ушбу тадқиқотлар биологик суюқликлардан захарли моддаларни ажратиб олишда қўлланилди. Бу эса имидазол ҳосилалари бўлган антигельминт дори воситалари билан ўткир захарланиш ҳолатлари юз берганда инсонларга тез тиббий ёрдам кўрсатиш учун тезкор таҳлил ўтказиш ва тўғри ташхис қўйишда муҳим ҳисобланади.

Имидазол ҳосилалари бўлган антигельминт дори воситаларини сувли муҳитдан органик эритувчилар ёрдамида экстракциялаб ажратиб олишда таъсир этувчи омиллар: эритманинг pH кўрсаткичи, органик эритувчилар табиати, экстракция сони ва электролитларнинг таъсири ўрганилган. Ажратиб олиш жараёнига органик эритувчининг табиатини таъсирини ўрганиш учун этилацетат, диэтил эфири, бензол, хлороформ, гексан каби эритувчилардан фойдаланилди. Экстракция жараёнига муҳитнинг pH кўрсаткичи катта таъсир кўрсатади. Шунинг учун стандарт фиксаналлар ёрдамида (ГОСТ 8.135-74, pH метрик стандарт титр) pH муҳитнинг кўрсаткичлари 1,68; 3,56; 4,01; 6,86; 9,18; ва 12,45 тенг бўлган эритмалар тайёрланди ва альбендазол, мебендазол, медамин ва левамизолларнинг экстракциясига таъсири ўрганилди. Таҳлил натижалари 8-9-расмлар ва 2-5 жадвалларда келтирилган.



а



б

8-расм. Сувли муҳитдан альбендазол (а) ва мебендазол (б)ни экстракциясига органик эритувчи ва pH кўрсаткичининг таъсирини ўрганиш чизмаси (n=1)

2-жадвал

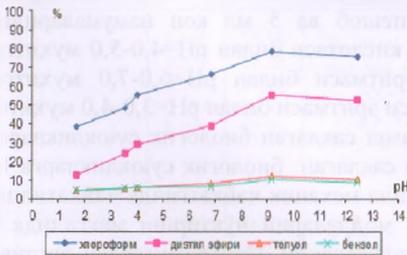
**Альбендазолни экстракциясига электролитлар ва экстракция  
сонининг таъсири (n=5)**

Электролит	Экстракция сони ва ажратиб олинган альбендазол миқдори							
	1 марта		2 марта		3 марта		4 марта	
	мкг	%	мкг	%	мкг	%	мкг	%
Электролит қўшилмаган	50,62	50,62	78,81	78,81	85,70	85,70	87,14	87,14
(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	48,95	48,95	77,34	77,34	83,72	83,72	85,65	85,65
NaCl	46,62	46,62	75,53	75,53	82,84	82,84	84,12	84,12

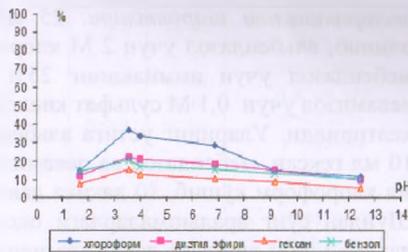
3-жадвал

**Мебендазолни экстракциясига электролит ва экстракция  
сонининг таъсири (n=5)**

Электролит	Экстракция сони ва ажратиб олинган мебендазол миқдори							
	1 марта		2 марта		3 марта		4 марта	
	мкг	%	мкг	%	мкг	%	мкг	%
Электролит қўшилмаган	60,80	60,80	90,78	90,78	96,80	96,80	97,15	97,15
(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	58,75	58,75	88,43	88,43	96,55	96,55	97,41	97,41
NaCl	57,64	57,64	87,62	87,62	94,84	94,84	95,17	95,17



а



б

**9-расм. Сувли муҳитдан медаминни (а) ва левамизол (б)ни  
экстракциясига органик эритувчи ва рН кўрсаткичининг таъсири  
ўрганиш чизмаси (n=1)**

4-жадвал

**Медаминни экстракциясига электролит ва экстракция  
сонининг таъсири (n=5)**

Электролит	Экстракция сони ва ажратиб олинган медамин миқдори							
	1 марта		2 марта		3 марта		4 марта	
	мкг	%	мкг	%	мкг	%	мкг	%
Электролит қўшилмаган	78,53	78,53	92,72	92,72	97,65	97,65	98,25	98,25
(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	76,82	76,82	91,54	91,54	95,94	95,94	96,75	96,75
NaCl	75,63	75,63	92,34	92,34	96,84	96,84	97,17	97,17

**Левамизолни экстракциясига электролит ва экстракция  
сонининг таъсири (n=5)**

Электролит	Экстракция сони ва ажратиб олинган левамизол миқдори							
	1 марта		2 марта		3 марта		4 марта	
	мкг	%	мкг	%	мкг	%	мкг	%
Электролит қўшилмаган	37,02	37,02	72,62	72,62	96,59	96,59	97,64	97,64
(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	27,77	27,77	70,34	70,34	92,37	92,37	93,55	93,55
NaCl	27,04	27,04	69,42	69,42	90,35	90,35	92,72	92,72

Бешинчи боб «Имидазол ҳосилалари бўлган антигельминт дори воситаларини турли объектлардан ажратиб олиш шароитларини ишлаб чиқиш» деб номланган бўлиб, изланишлар давомида ўрганилаётган антигельминт дори воситаларини биологик суюқликлардан экстракцияси ўрганилди. Бунда имидазол ҳосилалари бўлган антигельминт дори воситаларини биологик суюқликлардан ажратиб олишда 4-бобда келтирилган мўътадил экстракция шароитларидан фойдаланилди ва ўрганилаётган моддаларнинг миқдорий таҳлили УБ-спектрофотометрия усулида ҳамда унга муқобил усул бўлган ЮССХ усулларида олиб борилди.

*Альбендазол, мебендазол ва левамизолни биосуюқликлардан экстракциялаш шароитлари:* 25 мл пешоб ва 5 мл қон намуналаридан олиниб, альбендазол учун 2 М хлорид кислотаси билан рН=4,0-5,0 муҳитга, мебендазол учун аммиакнинг 25% эритмаси билан рН=6,0-7,0 муҳитга, левамизол учун 0,1 М сульфат кислотаси эритмаси билан рН=3,0-4,0 муҳитга келтирилди. Уларнинг устига альбендазол сақлаган биологик суюқликларга 10 мл гексан, мебендазол ва левамизол сақлаган биологик суюқликларга 10 мл хлороформ қўшиб, 10 дақиқа давомида механик чайқатгичда чайқатилди. Шундан сўнг аралашмалардаги оксил моддаларни чўктириш мақсадида 5 дақиқа (3000 айл/дак) давомида центрифугаланди. Центрифугатдан органик эритувчилар қатламлари ажратиб олиниб, қолган сувли қатламлари яна 5 мл органик эритувчилар билан экстракцияланиб, улар қуйиб олинди ва экстрактлар бирлаштирилиб, 5 г сувсиз натрий сульфат тузи сақлаган филтёр коғозидан ўтказилди. Филтратдан органик эритувчилар хона ҳароратида парлатилиб, қолдиқларни 5 мл этил спиртида эритилди ва альбендазол, мебендазол ва левамизолни юпқа қатлам хроматография усулида ёт моддалардан тозаланиб, сўнгра уларнинг миқдори УБ-спектрофотометрия ва ЮССХ усулларида аниқланди.

*Медаминни биосуюқликлардан экстракциялаш шароитлари:* 25 мл пешоб ва 5 мл қон намуналаридан олиниб, 0,1 М хлорид кислотаси билан рН=2,0-2,5 га келтирилди ва оксил моддалардан тозаланиш мақсадида 10 мл бензол билан экстракцияланди. Бензол қатлами тишиб юборилди. Биологик суюқлик қисми аммиакнинг 10% эритмаси билан рН=8,0-9,0 га келтирилиб, унга 10 мл хлороформ қўшиб, 10 дақиқа давомида механик чайқатгичда чайқатилди. Шундан сўнг аралашмаларни оксил моддаларни чўктириш

максалида 5 дақиқа (3000 айл/дак) давомида центрифугаланди. Центрифугатдан хлороформ қатлами ажратиб олинди, қолган сувли қатлам 5 мл хлороформ билан экстракцияланиб, хлороформ куйиб олинди. Хлороформли экстрактлар бирлаштирилиб, 5 г сувсиз натрий сульфат тузи сақлаган филтър қоғозидан ўтказилди. Филтър 5 мл хлороформ билан ювилди. Филтратдан органик эритувчи хона ҳароратида парлатилиб, қолдиқни 5 мл этил спиртида эритилди ва медаминни юкка қатлам хроматография усулида ёт моддалардан тозаланиб, сўнгга УБ-спектрофотометрия ва ЮССХ усулида тахлили амалга оширилди. Тахлил натижалари 6- ва 7-жадвалларда келтирилган.

6-жадвал

**Ангигельминт дори воситаларини қондан ажратиб олиш натижалари (5 мл қонга 1,0 мг модда қўшилган)**

№	Моддалар номи	УБ-спектрофотометрия усули		ЮССХ усули			
		аниқланган миқдор		метрологик тахлил натижалари	аниқланган миқдор		метрологик тахлил натижалари
		мг	%		мг	%	
1	Альбендазол	0,552	55,27	$\bar{X} = 52,79$ $S^2 = 2,466$ $S = 1,570$ $S_x = 0,702$ $\Delta \bar{X} = 4,366$ $\Delta \bar{X} = 1,952$ $\varepsilon = 8,270\%$ $\bar{\varepsilon} = 3,698\%$	0,548	54,81	$\bar{X} = 56,46$ $S^2 = 2,477$ $S = 1,574$ $S_x = 0,703$ $\Delta \bar{X} = 4,176$ $\Delta \bar{X} = 1,957$ $\varepsilon = 7,749\%$ $\bar{\varepsilon} = 3,465\%$
		0,533	53,30		0,586	58,60	
		0,517	51,74		0,570	57,02	
		0,523	52,35		0,550	55,01	
		0,513	51,32		0,569	56,90	
2	Мебендазол	0,538	53,84	$\bar{X} = 55,51$ $S^2 = 1,875$ $S = 1,369$ $S_x = 0,612$ $\Delta \bar{X} = 3,806$ $\Delta \bar{X} = 1,702$ $\varepsilon = 6,856\%$ $\bar{\varepsilon} = 3,066\%$	0,582	58,22	$\bar{X} = 56,93$ $S^2 = 0,878$ $S = 0,937$ $S_x = 0,419$ $\Delta \bar{X} = 2,605$ $\Delta \bar{X} = 1,165$ $\varepsilon = 4,576\%$ $\bar{\varepsilon} = 2,046\%$
		0,572	57,23		0,558	55,83	
		0,544	54,46		0,568	56,88	
		0,557	55,78		0,574	57,42	
		0,572	57,23		0,563	56,30	
3	Медамин	0,482	48,21	$\bar{X} = 47,46$ $S^2 = 1,777$ $S = 1,333$ $S_x = 0,596$ $\Delta \bar{X} = 3,706$ $\Delta \bar{X} = 1,657$ $\varepsilon = 7,807\%$ $\bar{\varepsilon} = 3,491\%$	0,497	49,74	$\bar{X} = 48,74$ $S^2 = 0,881$ $S = 0,938$ $S_x = 0,419$ $\Delta \bar{X} = 2,609$ $\Delta \bar{X} = 1,167$ $\varepsilon = 5,354\%$ $\bar{\varepsilon} = 2,104\%$
		0,476	47,56		0,475	47,54	
		0,468	46,80		0,493	49,33	
		0,491	49,13		0,479	47,97	
		0,456	45,64		0,491	49,12	
4	Левамизол	0,641	64,15	$\bar{X} = 63,46$ $S^2 = 1,945$ $S = 1,393$ $S_x = 0,623$ $\Delta \bar{X} = 3,873$ $\Delta \bar{X} = 1,732$ $\varepsilon = 6,103\%$ $\bar{\varepsilon} = 2,729\%$	0,629	62,99	$\bar{X} = 64,79$ $S^2 = 2,517$ $S = 1,586$ $S_x = 0,709$ $\Delta \bar{X} = 4,411$ $\Delta \bar{X} = 1,972$ $\varepsilon = 6,807\%$ $\bar{\varepsilon} = 3,044\%$
		0,617	61,73		0,651	65,15	
		0,651	65,17		0,633	63,37	
		0,638	63,89		0,657	65,75	
		0,623	62,37		0,667	66,73	

**Антигельминт дори воситаларини пешобдан ажратиб  
олиш натижалари (25 мл пешобга 1,0 мг модда қўшилган)**

№	Моддалар номи	УБ-спектрофотометрия усули				ЮССХ усули		метрологик таҳлил натижалари
		аниқланган микдор		метрологик таҳлил натижалари	аниқланган микдор			
		мг	%		мг	%		
1	Альбендазол	0,648 0,657 0,632 0,627 0,619	64,87 65,75 63,24 62,74 61,95	$\bar{X}=63,71$ $S^2=2,441$ $S=1,562$ $S_x=0,698$ $\Delta\bar{X}=4,343$ $\Delta\bar{X}=1,942$ $\varepsilon=6,818\%$ $\bar{\varepsilon}=3,049\%$	0,647 0,675 0,684 0,663 0,654	64,74 67,56 68,40 66,30 65,42	$\bar{X}=66,48$ $S^2=2,259$ $S=1,503$ $S_x=0,672$ $\Delta\bar{X}=4,178$ $\Delta\bar{X}=1,868$ $\varepsilon=6,284\%$ $\bar{\varepsilon}=2,810\%$	
2	Мебендазол	0,586 0,583 0,573 0,568 0,597	58,65 58,37 57,34 56,85 59,73	$\bar{X}=58,18$ $S^2=1,283$ $S=1,132$ $S_x=0,506$ $\Delta\bar{X}=3,149$ $\Delta\bar{X}=1,408$ $\varepsilon=5,412\%$ $\bar{\varepsilon}=2,420\%$	0,597 0,601 0,589 0,612 0,607	59,77 60,14 58,96 61,22 60,74	$\bar{X}=60,16$ $S^2=0,763$ $S=0,873$ $S_x=0,390$ $\Delta\bar{X}=2,428$ $\Delta\bar{X}=1,086$ $\varepsilon=4,036\%$ $\bar{\varepsilon}=1,805\%$	
3	Медамин	0,642 0,663 0,637 0,646 0,619	65,42 67,56 64,83 65,76 62,72	$\bar{X}=65,25$ $S^2=3,050$ $S=1,746$ $S_x=0,781$ $\Delta\bar{X}=4,855$ $\Delta\bar{X}=2,710$ $\varepsilon=7,444\%$ $\bar{\varepsilon}=3,327\%$	0,657 0,669 0,680 0,683 0,690	65,74 66,95 68,05 68,33 69,01	$\bar{X}=67,61$ $S^2=1,651$ $S=1,284$ $S_x=0,574$ $\Delta\bar{X}=3,572$ $\Delta\bar{X}=1,597$ $\varepsilon=5,282\%$ $\bar{\varepsilon}=2,362\%$	
4	Левамизол	0,735 0,752 0,746 0,725 0,728	73,59 75,25 74,62 72,55 72,82	$\bar{X}=73,76$ $S^2=1,334$ $S=1,155$ $S_x=0,516$ $\Delta\bar{X}=3,210$ $\Delta\bar{X}=1,435$ $\varepsilon=4,352\%$ $\bar{\varepsilon}=1,946\%$	0,744 0,751 0,756 0,762 0,739	74,46 75,11 75,64 76,21 73,97	$\bar{X}=75,07$ $S^2=0,801$ $S=0,895$ $S_x=0,400$ $\Delta\bar{X}=2,489$ $\Delta\bar{X}=1,113$ $\varepsilon=3,315\%$ $\bar{\varepsilon}=1,482\%$	

Изланишларнинг кейинги боскичида илк бор имидазол ҳосилалари бўлган антигельминт дори воситаларини суд-кимё экспертизаси ва кимё-токсикологик таҳлиллар учун ярқоли бўлган биологик объектлардан экстракциялаш шароитлари ишлаб чиқилди.

*Альбендазол, мебендазол ва левамизолни биологик объектдан ажратиб олиш услуби:* 50 г майдаланган биологик объектларни (жигар) 250 мл сиғимли колбаларга солиб, уларни устига таркибида 5,0 мг/мл сақлаган альбендазол, мебендазол ва левамизолнинг ишчи стандарт эритмаларидан 1 мл солиниб, яхшилаб аралаштирилди ва идишларнинг оғзи ёпилиб, 24 соатга хона ҳароратида қолдирилди. Белгиланган вақт ўтгандан сўнг уларнинг устига объектни коплагунча альбендазол ва мебендазол сақлаган биологик объектларга 0,1 М хлорид кислота эритмасидан, левамизол сақлаган биологик объектга 0,02 М сульфат кислота солиниди ва шиша таёқча билан аралаштирилди ҳамда уй ҳароратида бир соатга вақти-вақти билан чайқатиб

турган ҳолатда қолдирилди. Кўрсатилган вақтдан сўнг, уларни сувли қисмлари доқа орқали сузилиб, биологик объектнинг қаттиқ қисмлари иккинчи маротаба бир соат давомида 0,1 М хлорид кислота ҳамда 0,02 М сульфат кислота эритмалари билан бўктирилди. Кислотали эритмалар бирлаштирилиб, 10 дақиқа 3000 айл/дақ тезликда центрифугаланди. Центрифугатдан сувли қисмлари ажратилиб, чўкма қисмларига 20-30 мл 0,1 М хлорид кислота ва 0,02 М сульфат кислота эритмаларидан солиниб, бир соатга қолдирилди. Ажратмалар центрифугаланиб, сувли қатламлари умумий ажратмага қўшилиб, ажратгич воронкага ўтказилди ва аммиакнинг 25% эритмаси билан альбендазол сақлаган ажратманинг  $pH=4,0-5,0$ , мебендазол сақлаган ажратманинг  $pH=6,0-7,0$  ва левамизол сақлаган ажратманинг  $pH=3,0-4,0$  келтирилиб, альбендазолни 20 мл гексан ёрдамида, мебендазол ва левамизолни 20 мл хлороформ ёрдамида уч маротаба экстракция қилинди. Олинган экстрактлар бирлаштирилиб, 5,0 г сувсизлантирилган натрий сульфат тузи сақлаган фильтр қоғоз орқали чинни косачага филтрлаб олинди ва қурук қолдиқ қолгунча уй ҳароратида парлатилди. Қолдиқларни 5 мл этил спиртида эритилиб, ёт моддалардан ЮҚХ усулида тозаланиб, УБ-спектрофотометрия ва ЮССХ усулида микдорий таҳлили ўтказилди.

*Медаминни биологик объектдан ажратиш олиш усули:* 50 г майдаланган биологик объектни (жигар) сизими 250 мл бўлган қолбиги солиб, устига 5,0 мг/мл медамин сақлаган 0,1 М хлорид кислотали эритмасидан 1 мл солиниб, яхшилаб аралаштирилди ва идишнинг ости ёпилиб, 24 соатга хона ҳароратида қолдирилди. Шундан сўнг унинг устига объектни қоплагунча 0,1 М хлорид кислота эритмасидан солинди ва шиша таёқча билан аралаштирилди ва уй ҳароратида бир соатга вақти-вақти билан чайқатиб турган ҳолатда қолдирилди. Кўрсатилган вақтдан сўнг сувли қисм доқа орқали сузилиб, биологик объектнинг қаттиқ қисми иккинчи маротаба бир соат давомида 0,1 М хлорид кислота эритмаси билан бўктирилди. Хлорид кислотали эритмалар бирлаштирилиб, 10 дақиқа 3000 айл/дақ тезликда центрифугаланди. Центрифугатдан сувли қисми ажратилиб, чўкма қисмига 20-30 мл 0,1 М хлорид кислота эритмасидан солиниб, бир соатга қолдирилди. Ажратма центрифугаланиб, сувли қатлами умумий ажратмага қўшилиб, ажратгич воронкага ўтказилди ва оксил моддалардан тозалаш мақсадида икки маротаба 20 мл бензол билан экстракцияланди. Бензол қатлами ташлаб юборилди. Қолган сувли эритма қатламини аммиакнинг 25% эритмаси билан  $pH=8,0-9,0$  га келтирилиб, уни 20 мл хлороформ ёрдамида уч маротаба экстракция қилинди. Олинган хлороформли экстрактлар бирлаштирилиб, 5,0 г сувсизлантирилган натрий сульфат тузи сақлаган фильтр қоғоз орқали чинни косачага филтрлаб олинди ва қурук қолдиқ қолгунча уй ҳароратида парлатилди. Қолдиқни 5 мл этил спиртида эритилиб, ёт моддалардан ЮҚХ усулида тозаланиб, УБ-спектрофотометрия ва ЮССХ усулида микдорий таҳлили ўтказилди. Таҳлил натижалари 8-жадвалда келтирилган.

**Антигельминт дори воситаларини биологик объектдан ажратиб олиш натижалари (50 г биологик объектга (жигар) 5,0 мг модда қўшилган)**

№	Моддалар номи	УБ-спектрофотометрия усули				ЮССХ усули			
		аниқланган миқдор		метрологик таҳлил натижалари	аниқланган миқдор		метрологик таҳлил натижалари		
		мг	%		мг	%			
1	Альбендазол	2,366 2,337 2,230 2,191 2,256	47,33 46,75 44,60 43,83 45,12	$\bar{X}=45,52$ $S^2=2,162$ $S=1,470$ $S_x=0,657$ $\Delta X=4,088$ $\Delta \bar{X}=1,828$ $\epsilon=8,980\%$ $\bar{\epsilon}=4,016\%$	2,380 2,437 2,342 2,484 2,287	47,61 48,75 46,84 49,68 45,74	$\bar{X}=47,72$ $S^2=2,402$ $S=1,549$ $S_x=0,693$ $\Delta X=4,308$ $\Delta \bar{X}=1,926$ $\epsilon=9,028\%$ $\bar{\epsilon}=4,037\%$		
2	Мекбендазол	2,752 2,632 2,687 2,721 2,552	55,05 52,65 53,75 54,42 51,05	$\bar{X}=53,50$ $S^2=1,845$ $S=1,358$ $S_x=0,607$ $\Delta X=3,776$ $\Delta \bar{X}=1,689$ $\epsilon=7,058\%$ $\bar{\epsilon}=3,156\%$	2,808 2,712 2,636 2,755 2,742	56,17 54,25 52,42 55,11 54,84	$\bar{X}=54,62$ $S^2=1,609$ $S=1,268$ $S_x=0,567$ $\Delta X=3,525$ $\Delta \bar{X}=1,577$ $\epsilon=6,457\%$ $\bar{\epsilon}=2,887\%$		
3	Медамин	2,362 2,233 2,261 2,307 2,193	47,25 44,67 45,23 46,14 43,86	$\bar{X}=45,43$ $S^2=1,724$ $S=1,313$ $S_x=0,587$ $\Delta X=3,650$ $\Delta \bar{X}=1,632$ $\epsilon=8,036\%$ $\bar{\epsilon}=3,594\%$	2,391 2,409 2,339 2,312 2,266	47,83 48,18 46,78 46,25 45,33	$\bar{X}=46,87$ $S^2=1,350$ $S=1,162$ $S_x=0,519$ $\Delta X=3,230$ $\Delta \bar{X}=1,444$ $\epsilon=6,892\%$ $\bar{\epsilon}=3,082\%$		
4	Левамизол	3,116 3,017 3,057 2,922 3,959	62,33 60,34 61,15 58,44 59,18	$\bar{X}=60,28$ $S^2=2,385$ $S=1,545$ $S_x=0,691$ $\Delta X=4,297$ $\Delta \bar{X}=1,921$ $\epsilon=7,128\%$ $\bar{\epsilon}=3,187\%$	3,137 3,060 3,037 3,161 3,218	62,74 61,20 60,75 63,23 64,37	$\bar{X}=62,45$ $S^2=2,207$ $S=1,485$ $S_x=0,664$ $\Delta X=4,130$ $\Delta \bar{X}=1,847$ $\epsilon=6,613\%$ $\bar{\epsilon}=2,957\%$		

Диссертациянинг олтинчи боби «Имидазол ҳосилалари бўлган антигельминт дори воситаларини тажриба ҳайвонлари ички аъзоларига тарқалиши ҳамда биологик объектларда сақланиш муддатларини ўрганиш»га бағишланган. Заҳарли моддалар заҳарланган организмдан турли омиллар таъсирида ички аъзоларда тарқалиб, турли йўллар билан чиқиб кетади, баъзилари эса бирор бир аъзоларда йиғилади. Суд кимёғари томонидан заҳарланиш сабаблари текширилаётганда тахмин қилинаётган заҳарли модданинг қайси аъзода кўп миқдорда тўпланишини билиши муҳим аҳамиятга эга ва таҳлил учун айнан шу органларни олиш мақсадга мувофиқдир.

Ушбу бобда имидазол ҳосилалари бўлган антигельминт дори воситаларини тажриба ҳайвонлари (куён) ички аъзоларида тарқалиши ҳамда

биологик объект (жигар)да сақланиш муддатларини ўрганиш натижалари келтирилган.

Тажриба хайвонлари ички аъзоларида тарқалишини ўрганиш борасида ўтказилган тадқиқотларда альбендазол билан заҳарланиш ҳолатларида у кўп миқдорда юрак, буйрак, жигар, мушак, қон ва пешобда тўпланиши, мебендазол билан заҳарланиш ҳолатларида жигар, буйрак, ингичка ичак, йўғон ичак, қон ва пешобда тўпланиши, медамин билан заҳарланиш ҳолларида кўп миқдорда юрак, қора талок, буйрак, ингичка ичак, йўғон ичак, қон ва пешобда тўпланиши ва левамизол билан билан заҳарланиш ҳолларида кўп миқдорда жигар, қора талок, буйрак, ингичка ичак, йўғон ичак, қон ва пешобда тўпланиши аниқланди.

Имидазол ҳосилалари бўлган антигельминт дори воситаларини биологик объектлар таркибида сақланиш муддатларини ўрганишга бағишланган тадқиқотлар натижасида хона шароитида биологик объект таркибидаги альбендазол 25 кун, 96% этил спирти билан консервацияланган биологик объектларда эса 60 кун давомида, мебендазол хона шароитида биологик объект таркибида 60 кун, 96% этил спирти билан консервацияланган биологик объектларда эса 90 кун давомида, медамин хона шароитида биологик объект таркибида 60 кун, 96% этил спирти билан консервацияланган биологик объектларда эса 120 кун давомида ва левамизол эса хона шароитида биологик объект таркибида 30 кун, 96% этил спирти билан консервацияланган биологик объектларда эса 60 кун давомида сақланиши аниқланди.

## ХУЛОСАЛАР

1. Имидазол ҳосилалари бўлган антигельминт дори воситаларини ЮҚХ, ЮССХ, УБ-спектрофотометрия усулларида аниқлашнинг мавжуд услубларини такомиллаштирилди. Ишлаб чиқилган таҳлил услублари суд-кимё ва кимё-токсикологик объектлар учун татбиқ этилди.

2. Альбендазол, медамин ва левамизол дори воситаларини замонавий ТДСИС усулида экспресс таҳлил қилиш услублари ишлаб чиқилди ва биологик суюқликлардан ажратиб олинган ушбу моддаларни аниқлашга тавсия этилди.

3. Имидазол ҳосилалари бўлган антигельминт дори воситаларини сувли мухитдан экстракциясига таъсир этувчи омилларни аниқланди ва олинган натижалар асосида биологик суюқликлар таркибидан ажратиб олишнинг тезкор-диагностик усуллари тавсия этилди.

4. Имидазол ҳосилалари бўлган антигельминт дори воситаларини модел ашёлар таркибидан ажратиб олишнинг самарали услубларини ишлаб чиқилиб, ҳар бир дори воситасини ажратиб олиш услублари учун алоҳида ёндашув асосида мўътадил шароитлар таклиф этилди.

5. Модел ашёлар таркибидан ажратиб олинган альбендазол, мебендазол, медамин, левамизол дори воситаларини ЮҚХ скрининг усулида ёт

моддалардан тозаланиб, уларнинг миқдори УВ-спектрофотометрия ва ЮССХ усулларида аниқлаш тавсия этилди.

6. Имидазол ҳосилалари бўлган антигельминт дори воситалари билан ўткир захарланиш ҳолатларида уларни лаборатория хайвонлари ички аъзоларига тарқалиши ва уларда тўпланиши белгиланди.

7. Имидазол ҳосилалари бўлган антигельминт дори воситаларини биологик объектларда сақланиш муддатлари ҳамда уларга таъсир қилувчи омиллари белгиланди.

8. Олинган натижалар асосида «Антигельминт таъсирли дори воситаларини биологик объект ва биологик суюқликлардан ажратиб олиш ва хроматографик усулларда таҳлил қилиш», «Суд-кимё амалиётида антигельминт таъсирли дори воситаларини спектрал усулларда таҳлил қилиш», «Экспресс-анализ при острых отравлениях некоторыми антигельминтными препаратами», «Антигельминт таъсирли дори воситаларини биологик объектларда сақланиши ва тарқалишини аниқлаш» номли услубий тавсияномалар чоп этирилди. Олинган натижалар «Суд токсикологияси» ўқув қўлланмасига киритилиб, Тошкент фармацевтика институти ўқув жараёнига татбиқ этилди.

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

---

**ТАШКЕНТСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ИНСТИТУТ**

**УСМАНАЛИЕВА ЗУМРАД УКТАМОВНА**

**ХИМИКО-ТОКСИКОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ  
АНТИГЕЛЬМИНТНЫХ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ  
ПРОИЗВОДНЫХ ИМИДАЗОЛА**

**15.00.02 – фармацевтическая химия и фармакогнозия**

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

**Ташкент-2022**

Тема диссертации доктора наук (DSc) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2021.3.DSc/Far.30.

Диссертация выполнена в Ташкентском фармацевтическом институте.

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

**Научный консультант:** Зулфикарнева Дилноза Алишеровна  
доктор фармацевтических наук, доцент

**Официальные оппоненты:** Комилов Хожиасрор Маъсудович  
доктор фармацевтических наук, профессор

Шукирбекова Алма Бораибековна  
доктор фармацевтических наук, профессор

Абдуллабекова Вилоятхон Нуруллабековна  
доктор фармацевтических наук, профессор

**Ведущая организация:** Ташкентский педиатрический медицинский институт

Защита диссертации состоится « 4 » июль 2022 года в <sup>10</sup> 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: [info@pharmi.uz](mailto:info@pharmi.uz)).

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентского фармацевтического института (регистрационный номер <sup>33</sup> по адресу: 100015, г. Ташкент, Мирабадский район, ул. Айбека, 45. Тел.: (+99871) 256-37-38.

Автореферат диссертации разослан « 20 » июль 2022 года  
(реестр протокола рассылки № 33 от « 20 » июль 2022 г.).



**К.С.Ризаев**

Председатель Научного совета по  
присуждению ученых степеней,  
д.м.н.

**Ё.С.Кариева**

Ученый секретарь Научного совета  
по присуждению ученых степеней,  
д.фарм.н., профессор

**Умаров Ф.Ф. Урманова**

Председатель научного семинара  
при Научном совете по  
присуждению ученых степеней,  
д.фарм.н., профессор

## ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора наук (DSc))

**Актуальность и востребованность темы диссертации.** По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) 70-80 процентов заболеваний человека вызываются паразитами, и на сегодняшний день существует более 250 видов гельминтов, встречающихся у людей. В связи с растущим спросом на антигельминтные препараты среди населения, приемом их в больших количествах и без врачебного контроля, неблагоприятным воздействием активных субстанции при избыточном приеме не только на гельминты, но и на организм человека, в целом наблюдаются случаи отравления лекарственными средствами данной фармакотерапевтической группы. В связи с этим, важное значение имеет предотвращение отравления антигельминтными лекарственными препаратами, выделение их из биологических объектов и жидкостей, а также определение их с помощью точных экспресс методов.

В настоящее время в мире проводятся научные исследования по проведению экспресс-диагностики при отравлениях вследствие побочного действия антигельминтных препаратов, а также по разработке общих, специфических методов изолирования из биологических объектов. В связи с этим особое внимание уделяется исследованиям по разработке современных методов анализа обнаружения действующих веществ препаратов данной фармакологической группы, внедрению этих методов в практику лабораторий судебно-химической экспертизы, применению экспресс-методов анализа в центрах скорой медицинской помощи, оказанию практической помощи деятельности судебных химиков.

В нашей республике достигнуты определенные научные результаты по разработке химико-токсикологических экспресс-анализов, отвечающих требованиям судебной химии и высокоэффективных методов обнаружения ядовитых веществ, встречающихся на сегодняшний день. В приложении 1 концепции по развитию судебно-экспертной деятельности в Республике Узбекистан на 2021-2025 годы определены такие важные задачи как «развитие научно-исследовательских работ в судебно-экспертной деятельности, включая совершенствование методологии и регламентов, а также внедрение в сферу достижений науки и техники...»<sup>1</sup>. В связи с этим важное значение в судебно-медицинской экспертизе имеет изучение возможности выделения токсичных антигельминтных препаратов из биологических объектов, разработка методов систематического анализа, совершенствование работы централизованных лабораторий, дальнейшее развитие их методического обеспечения.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, предусмотренных в Постановлениях Президента Республики Узбекистан ПП-4049 от 4 декабря 2018 года «О мерах по

<sup>1</sup>Указ Президента Республики Узбекистан УП-6256 от 05 июля 2021 года «О мерах по совершенствованию судебно-экспертной системы в Республике Узбекистан»

дальнейшему совершенствованию деятельности судебно-медицинской службы Министерства здравоохранения Республики Узбекистан», ПП-4310 от 6 мая 2019 года «О мерах по дальнейшему развитию системы медицинского и фармацевтического образования и науки», ПП-4125 от 17 января 2019 года «О мерах по дальнейшему совершенствованию судебной медицины», а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

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

**Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации<sup>2</sup>.** Научные исследования, направленные на анализ антигельминтных лекарственных средств, содержащих производные имидазола, осуществляются в ведущих научных центрах и высших образовательных учреждениях мира, в том числе в Cairo University Faculty of Agriculture (Egypt), Laboratory of Medicine and Pathology, University of Toronto, Laboratory of Medicine and Pathology, University of Alberta, (Canada), Oxford University (USA), Sigma Institute of Pharmacy (India), Курском научно-исследовательском институте агропромышленного производства, Курской государственной сельскохозяйственной академии, Курском государственном медицинском университете, Поволжском государственном медицинском университете, научно-исследовательском институте фармакологии им. В.В.Закусова, Всероссийском научно-исследовательском институте фундаментальной и прикладной паразитологии (Российская Федерация), Белорусском государственном медицинском университете (Беларусь).

В результате исследований по выделению антигельминтных препаратов, содержащих производные имидазола, из биологических объектов, их анализу с использованием различных методов получен ряд научных результатов, в том числе: применены методы ГХ-МС и СХ-ТМС для определения левамизола (University of Toronto, Canada); разработаны условия для анализа альбендазола методами ВЭЖХ и УФ-спектрофотометрии (Sigma Institute Of Pharmacy, India), проведено определение методом ГХ-МС левамизола, изолированного из биологических жидкостей (University of Alberta, Canada), разработан метод анализа альбендазола и мебендазола на модельных объектах (Курский государственный медицинский университет, Российская Федерация); установлено эффективное действие комбинированного лекарственного средства левамизола с янтарной кислотой в отношении нематод (Курский научно-исследовательский институт агропромышленного производства, Российская Федерация); предложена новая технология препарата на основе празиквантела с мебендазолом, разработаны и стандартизированы методы ТСХ, ВЭЖХ для оценки их качества (Всероссийский государственный центр качества и стандартизации

<sup>2</sup>Обзор зарубежных научных исследований по теме диссертации оформлен на основании данных источников [www.elsevier.com/locate/jethpharm](http://www.elsevier.com/locate/jethpharm), [www.springerlink.com/content](http://www.springerlink.com/content)

лекарственных средств для животных и кормов, Российская Федерация), определено побочное иммунобиологическое действие альбендазола и мебендазола на экспериментальных животных (научно-исследовательский институт гельминтологии им. К.И.Скрябина, Российская Федерация).

В мире проводится ряд исследований по профилактике различных степеней отравления антигельминтными препаратами, в том числе по следующим приоритетным направлениям: разработка современных аналитических методов обнаружения действующих веществ антигельминтных препаратов, применение этих методов в практике лабораторий судебно-химических экспертиз, проведение экспресс-методов анализа в центрах скорой медицинской помощи, применение точных и чувствительных методов анализа в центрах судебно-медицинской экспертизы, оказание практической помощи судебным химикам в их деятельности.

**Степень изученности проблемы.** Зарубежными и отечественными учеными проводились научные исследования по выделению антигельминтных лекарственных средств, содержащих производные имидазола (альбендазол, мебендазол, медамин, левамизол), из биологических объектов, разработке методов анализа с точки зрения судебно-химического и химико-токсикологического анализа.

Научные исследования по изучению фармако-токсикологических свойств антигельминтных лекарственных средств, разработке методов их анализа и внедрению в рабочий процесс экспертных лабораторий велись следующими учеными мира: L.Sh.Jennifer, J.F.Casale, L.Tong, K.L.Lynch, J.Shen, M.Danaher, F.John, J.F.Casale, L.P.Raymon, E.Bertol, И.А.Архипов, Е.В.Абрамова, Л.А.Верещагина, Б.В.Виолин, Г.Г.Максименя, Е.В.Лагерева, С.Т.Карелин, Л.А.Смирнова, А.А.Илларионов, Е.В.Караченцева, А.А.Евглевский, С.С.Халиков, А.И.Варламова, В.К.Шорманов и др.

Узбекские ученые Ш.Абдуллаев, Т.Содиқов, Х.Н.Арипов проводили исследования по разработке современных физико-химических методов анализа лекарственных средств данной фармакотерапевтической группы, а также их стандартизации.

Данная диссертационная работа считается первой научно-исследовательской работой, отвечающей требованиям химико-токсикологических исследований, по разработке быстрых, точных и чувствительных методов анализа антигельминтных лекарственных средств, производных имидазола, применению разработанных методов анализа для обнаружения веществ, выделенных из биологических объектов, и подготовке на их основе обобщенных методических рекомендаций, для деятельности судебно-химических отделений Республиканского научно-практического центра судебно-медицинской экспертизы и его филиалов.

**Связь темы диссертации с научно-исследовательских работ высшего образовательного учреждения, где выполнена диссертация.** Диссертационное исследование выполнено в соответствии с планом научно-исследовательских работ Ташкентского фармацевтического института

«Совершенствование методов фармакологического и токсикологического анализа».

**Целью исследования** является разработка теоретически обоснованных судебно-химических и химико-токсикологических методов анализа случаев отравления антигельминтными лекарственными средствами (альбендазол, мебендазол, медамин, левамизол), содержащими производные имидазола.

**Задачи исследования:**

разработка оптимальных аналитических методов обнаружения антигельминтных лекарственных средств, содержащих производных имидазола, современными физико-химическими методами анализа, усовершенствование существующих условий и применение их для судебно-химических и химико-токсикологических объектов;

изучение экстракции антигельминтных лекарственных средств, содержащих производные имидазола, из водной среды и факторов, влияющих на нее, а также разработка на этой основе диагностических экспресс-методов выделения из биологических жидкостей;

разработка эффективных методов выделения антигельминтных лекарственных средств, содержащих производные имидазола, из модельных материалов;

определение распределения и накопления во внутренних органах лабораторных животных антигельминтных лекарственных средств, содержащих производные имидазола, при острых отравлениях;

изучение сроков сохраняемости изучаемых антигельминтных лекарственных средств в биологических объектах, а также факторов, влияющих на них;

рекомендация разработанных аналитических методов для определения веществ, выделенных из объектов судебно-медицинской экспертизы.

**В качестве объекта исследования** использовали препараты альбендазола, мебендазола, медамина, левамизола и их стандартные образцы, модельные объекты (печень, кровь и моча).

**Предмет исследования** явились выделение антигельминтных лекарственных средств, содержащие производные имидазола, из объектов судебно-медицинской экспертизы (внутренние органы лабораторных животных, кровь, моча и промывные воды желудка), разработка современных физико-химических методов качественного и количественного анализа и внедрение их в практику судебно-химических лабораторий и отделения клинической токсикологии для оказания экстренной помощи при острых отравлениях.

**Методы исследования.** При выполнении исследований использованы современные физико-химические методы (тонкослойная хроматография, высокоэффективная жидкостная хроматография, УФ-спектрофотометрия, термодесорбционная поверхностно-ионизационная спектроскопия).

**Научная новизна исследования** заключается в следующем:

разработаны оптимальные методики обнаружения антигельминтных лекарственных средств методами ТСХ, ВЭЖХ, УФ-спектрофотометрии и

ТДПИС;

определены вещества в объектах химико-токсикологического анализа усовершенствованными методиками анализа;

определены факторы, влияющие на экстракцию антигельминтных лекарственных средств, содержащих производные имидазола, из водной среды и разработаны диагностические экспресс-методы выделения веществ из биологических жидкостей;

впервые разработаны теоретически обоснованные методики выделения препаратов альбендазола, мебендазола, медамина и левамизола из биологических объектов;

определено распределение и накопление антигельминтных лекарственных средств, содержащих производные имидазола, во внутренних органах отравленных лабораторных животных;

определены сроки сохраняемости антигельминтных лекарственных средств, содержащих производные имидазола, в биологических объектах и факторы, влияющие на них.

**Практические результаты исследования** заключаются в следующем:

разработаны методики экспресс-анализа препаратов альбендазола, медамина, левамизола с использованием современного ТДПИС метода и применены для анализа этих веществ, выделенных из биологических жидкостей;

методом ТСХ от балластных веществ очищены выделенные из модельных объектов препараты альбендазола, мебендазола, медамина, левамизола;

методами УФ-спектрофотометрии и ВЭЖХ сравнительно определено количество антигельминтных препаратов, содержащих производные имидазола, выделенных из биологических жидкостей и объектов.

**Достоверность результатов исследования.** Степень достоверности полученных результатов подтвержден использованием методов математико-статистического анализа, результатами современного физико-химического анализа, а также апробированием проведенных исследований в деятельности судебно-химических экспертиз.

**Научная и практическая значимость результатов исследований.** Научная значимость результатов исследования заключается в разработке диагностических экспресс-методов выделения антигельминтных препаратов, содержащих производные имидазола, из биологических объектов и биологических жидкостей, а также в создании возможности их идентификации с использованием современных методов физико-химического анализа, таких как ТСХ-скрининга, ВЭЖХ, УФ-спектрофотометрии и ТДПИС.

Практическая значимость результатов исследования заключается в создании возможности оказания экстренной медицинской помощи больным при отравлениях антигельминтными лекарственными средствами, содержащих производные имидазола. Подготовленные методические рекомендации служат для идентификации изучаемых веществ в

Республиканском научно-практическом центре судебно-медицинской экспертизы и в судебно-химических отделах его областных филиалов, а также отделе клинической токсикологии Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи.

**Внедрение результатов исследования.** На основании научных результатов химико-токсикологических исследований антигельминтных препаратов, содержащих производные имидазола:

министерством здравоохранения Республики Узбекистан утверждена методическая рекомендация «Выделение и хроматографический анализ антигельминтных препаратов из биологических объектов и биологических жидкостей» (7.08.2021 г., №8н-р/728) (справка Министерства здравоохранения №08-10355 от 19 апреля 2022 г). В результате появилась возможность точного анализа лекарственных средств антигельминтного действия;

министерством здравоохранения Республики Узбекистан утверждена методическая рекомендация «Спектральный анализ антигельминтных препаратов в судебно-химической практике» (7.08.2021 г., №8н-р/729) (справка Министерства здравоохранения №08-10355 от 19 апреля 2022 г). В результате в судебно-химических отделах появилась возможность выделения лекарственных средств антигельминтного действия из биологических объектов и биологических жидкостей, а также их анализа;

министерством здравоохранения Республики Узбекистан утверждена методическая рекомендация «Экспресс анализ при острых отравлениях некоторыми антигельминтными препаратами» (7.08.2021 г., №8н-р/727) (справка Министерства здравоохранения №08-10355 от 19 апреля 2022 г). В результате это позволило проводить экспресс-анализы в отделениях клинической токсикологии при острых отравлениях лекарственными средствами антигельминтного действия;

министерством здравоохранения Республики Узбекистан утверждена методическая рекомендация «Определение условий сохраняемости и распределения антигельминтных препаратов в биологических объектах» (7.08.2021 г., №8н-р/730) (справка Министерства здравоохранения №08-10355 от 19 апреля 2022 г). В результате предоставлена возможность определения органа, накапливающего лекарственные средства антигельминтного действия, при отравлениях ими, а также временного интервала, в течение которого необходимо провести анализ.

**Апробация результатов исследования.** Результаты настоящего исследования обсуждены на 13 международных и 5 республиканских научно-практических конференциях.

**Опубликованность результатов исследования.** По теме диссертации опубликовано 32 научные работы, из них 11 статей в научных изданиях, рекомендованных ВАК Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени доктора наук (DSc), в том числе 9 статей опубликованы в республиканских и 2 статьи в зарубежных журналах.

**Структура и объем диссертации.** Структура диссертации состоит из введения, шести глав, заключения, списка использованной литературы и приложений. Объем диссертации составляет 178 страниц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ**

**Во 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 об опубликованных работах и структуре диссертации.

**Первая глава** диссертации озаглавлена «**Общие сведения о антигельминтных препаратах, содержащих производные имидазола**» и содержит общие сведения о классификации антигельминтных препаратов по механизму действия на гельминтов. В данной главе приведены сведения о антигельминтных препаратах, содержащих производные имидазола: альбендазол, мебендазол, медамин, левамизол, токсикологических свойствах и случаях токсического отравления ими, физико-химических свойствах и задачах их химико-токсикологического изучения.

**Вторая глава** посвящена теме «**Разработка методов хроматографического анализа антигельминтных препаратов, содержащих производные имидазола**» и в ней изложены исследования по разработке оптимальных условий анализа производных имидазола методами ТСХ, ВЭЖХ, усовершенствования существующих методов, а также применения их по отношению к веществам, выделенным из объектов химико-токсикологического анализа.

**С целью** очистки от балластных веществ и идентификации антигельминтных препаратов, содержащих производные имидазола, изучали их растворимость в ряде органических растворителях и их смесей, чувствительность реактивов, используемых при проявлении пятен на хроматограмме. Анализ проводили на готовых хроматографических пластинках марки «Silufol UV-254». По результатам хроматографического анализа альбендазола, медамина и мебендазола выявлена приемлемость системы растворителей, состоящей из смеси хлороформ-этиловый спирт-муравьиная кислота в соотношении (8:1:1).

**Для левамизола** признана приемлемой смесь хлороформ-этиловый спирт-муравьиная кислота в другом соотношении (4:1:2). В результате опытов по определению чувствительности реагентов, используемых для проявления пятен на хроматограмме, были отобраны наиболее чувствительные к исследуемым антигельминтным препаратам: реактив Драгендорфа, модифицированный по Мунье и УФ-лучи. Их чувствительность составляет 1 мкг.

Изучена элюирующая способность метода тонкослойной хроматографии

с целью очистки антигельминтных препаратов, производных имидазола от балластных веществ. В результате исследования была разработана оптимальная методика анализа с помощью ТСХ-скрининга. Проводились опыты по обнаружению и очистке альбендазола, мебендазола, медамина и левамизола, выделенных из биологических жидкостей и объектов с применением разработанной методики. Результаты исследований показали приемлемость разработанной методики анализа производных имидазола с помощью ТСХ-скрининга для идентификации их и очистки извлечений. Результаты анализа приведены в таблице 1.

Таблица 1

**Методики анализа с помощью ТСХ-скрининга, разработанные для изучаемых антигельминтных препаратов**

Вещества	Системы растворителей	Проявляющий реактив	Значение Rf	Элюант
Альбендазол	хлороформ - этиловый спирт	Свечение под УФ-лучами;	0,70	0,1 М хлористо-водородная кислота
Мебендазол	спирт - муравьиная кислота (8:1:1)	Реактив Драгендорфа, модифицированный по Мунье	0,60	
Медамин	хлороформ - этиловый спирт - муравьиная кислота (4:1:2)	Реактив Драгендорфа, модифицированный по Мунье	0,66	
Левамизол	хлороформ - этиловый спирт - муравьиная кислота (4:1:2)	Реактив Драгендорфа, модифицированный по Мунье	0,47	0,1 М серная кислота

Метод ВЭЖХ - один из самых быстрых методов, позволяющий разделять, проводить качественный и количественный анализ веществ в сложных смесях. С учетом преимуществ метода разработана методика анализа антигельминтных препаратов, содержащих производные имидазола, методом ВЭЖХ. Этот метод был выбран в качестве альтернативы методу УФ-спектрофотометрии, которым владеют отделы судебно-химической экспертизы Республиканского научно-практического центра судебно-медицинской экспертизы и его региональных филиалов.

Эксперименты проводились на высокоэффективном жидкостном хроматографе «Agilent 1100 series». Прибор состоит из четырехканального градиентного насоса высокого давления, спектрофотометрического детектора, анализирующего в диапазоне волн 190-600 нм, устройства для удаления газов из подвижной фазы, анализирующего устройства объемом 20 мкл - инжектора Rheodyne и хроматографической колонки. Аппарат полностью управляется компьютером с помощью программы «Chemstation A.09.03»

В качестве оптимальных условий для анализа были выбраны следующие:

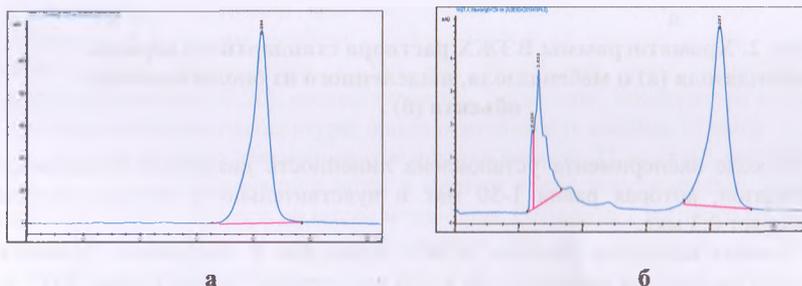
-хроматографическая стеклянная колонка 3x100 мм, заполненная сорбентом Eclipse XDB C-18 с размером частиц 3,5 мкм;

- подвижная фаза: аммоний дигидрофосфат – метанол (300:700);
- расход подвижной фазы – 1,0 мл/мин;
- температура колонки равна комнатной температуре;
- продолжительность анализа 15 минут.

Для анализа готовили пробу, для этого:

От стандартного образца альбендазола отвешивали навеску 0,02 г (т.н.), растворяли в 5 мл 1% раствора серной кислоты в мерной колбе, вместимостью 50 мл и доводили объем раствора подвижной фазой до метки. Из этого раствора готовили и анализировали рабочие стандартные растворы альбендазола.

Разработанные на основании полученных результатов условия хроматографического анализа, были использованы для параллельного исследования альбендазола, выделенного из биологического объекта, биологических жидкостей и стандартного альбендазола. При этом были получены аналогичные результаты: в условиях анализа время удерживания альбендазола в обоих случаях составило 8,2 минуты. (Рисунок 1).



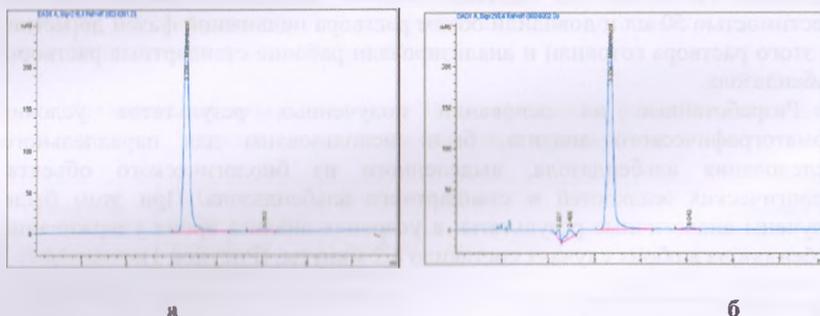
**Рис. 1. Хроматограммы ВЭЖХ раствора стандартного образца альбендазола (а) и альбендазола, выделенного из биологического объекта (б) .**

В ходе эксперимента установлена линейность диапазона определения альбендазола, которая равна 1-40 мкг и чувствительность метода, которая составляет 0,3 мкг.

Анализ мебендазола методом ВЭЖХ проводили в следующих условиях: хроматографическая колонка - 4,6 x 150 мм; сорбент - Eclipse ACE 5 C18 S/N - A 82851; размер частиц - 5 мкм; длина волны обнаружения - 210 нм; подвижная фаза: дигидрофосфат аммония-метанол (20:80); скорость потока элюента - 1,0 мл/мин; температура колонки – равная комнатной температуре; Продолжительность анализа 10 минут.

От стандартного образца мебендазола отвешивали навеску 100 мг (т.н.), растворяли в 5 мл 1%-ной серной кислоты в мерной колбе вместимостью 100 мл и доводили объем раствора метанолом до метки. Отбирали 1 мл этого раствора, помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводили до метки метанолом и анализировали.

Разработанные на основании полученных результатов условия хроматографического анализа, были использованы для параллельного исследования мебендазола, выделенного из биологического объекта, биологических жидкостей и стандартного мебендазола. При этом были получены аналогичные результаты: в условиях анализа время удерживания мебендазола в обоих случаях составило 3,3 минуты. (Рисунок 2).



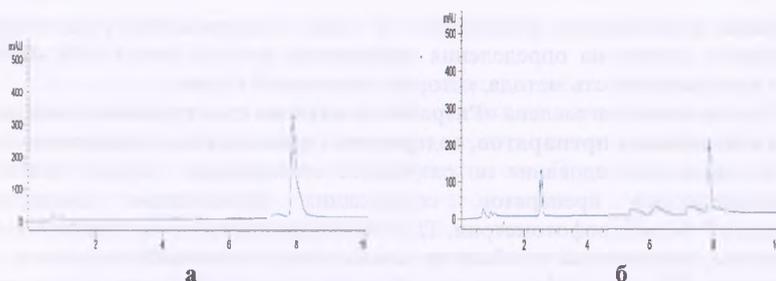
**Рис. 2. Хроматограммы ВЭЖХ раствора стандартного образца мебендазола (а) и мебендазола, выделенного из биологического объекта (б) .**

В ходе эксперимента установлена линейность диапазона определения мебендазол, которая равна 1-50 мкг и чувствительность метода, которая составляет 0,3 мкг.

Анализ медамина методом ВЭЖХ проводили в следующих условиях: хроматографическая колонка - 4,6 x 200 мм; сорбент Zorbax Eclipse XDV S-18; размер частиц - 5 мкм; длина волны обнаружения - 210 нм; подвижная фаза: фосфорная кислота-метанол-ацетонитрил (70:15:15), рН доводили раствором аммиака до рН = 6,0; скорость потока элюента - 1 мл/мин; температура колонки равна комнатной температуре. Продолжительность анализа 10 минут.

От стандартной навески медамина отвешивали 0,02 г (т.н.), растворяли в 5 мл 5% 1% хлористоводородной кислоты в мерной колбе вместимостью 50 мл и доводили раствор подвижной фазой до метки объема. Из этого раствора готовили и анализировали рабочие стандартные растворы медамина.

Разработанные на основании полученных результатов условия хроматографического анализа, были использованы для параллельного исследования медамина, выделенного из биологического объекта, биологических жидкостей и стандартного медамина. При этом были получены аналогичные результаты: в условиях анализа время удерживания медамина в обоих случаях составило 7,9 минуты. (Рисунок 3).



**Рис. 3. Хроматограммы ВЭЖХ раствора стандартного образца медамина (а) и медамина, выделенного из биологического объекта (б)**

В ходе эксперимента установлена линейность диапазона определения медамина, которая равна 1-6 мкг и чувствительность метода, которая составляет 0,5 мкг.

Анализ левамизола методом высокоэффективной жидкостной хроматографии проводили при следующих условиях: хроматографическая колонка - 4,6 x 150 мм; сорбент - Eclipse XDV S-18; размер частиц - 3 мкм; длина волны обнаружения - 215 нм; подвижная фаза: метанол-вода дистиллированная (80:20); расход элюента - 2,0 мл/мин; температура колонки – равная комнатной температуре; продолжительность анализа 10 минут.

От стандартного левамизола отвешивали навеску 25 мг (т.н.), растворяли в 5–10 мл дистиллированной воды в мерной колбе вместимостью 25 мл и доводили объем раствора до метки метанолом. Отбирали 1 мл этого раствора, помещали в мерную колбу вместимостью 100 мл, доводили до объема метанолом и анализировали. В этих условиях время удерживания левамизола составило 3,9 мин (Рисунок 4).



**Рис. 4. Хроматограммы ВЭЖХ раствора стандартного образца левамизола (а) и левамизола, выделенного из биологического объекта (б)**

Разработанные на основании полученных результатов условия хроматографического анализа, были использованы для параллельного исследования левамизола, выделенного из биологического объекта, биологических жидкостей и стандартного левамизола. При этом были

получены аналогичные результаты. В ходе эксперимента установлена линейность диапазона определения левамизола, которая равна 0,015-0,075 мкг и чувствительность метода, которая составляет 0,01 мкг.

Третья глава озаглавлена «Разработка методов спектрального анализа антигельминтных препаратов, содержащих производные имидазола» и в ней изложены исследования по разработке оптимальных условий анализа антигельминтных препаратов, содержащих производные имидазола методами УФ-спектрофотометрии, ТДПИС и применения их по отношению к веществам, извлеченным из объектов химико-токсикологического анализа.

Метод УФ-спектрофотометрии, благодаря высокой чувствительности, скорости и простоты выполнения, имеет ряд преимуществ. Вместе с тем, учитывая то, что Республиканский научно-практический центр судебно-медицинской экспертизы и судебно-химические отделы его региональных филиалов, в достаточной степени оснащены данным прибором, был изучен анализ антигельминтных препаратов, содержащих производные имидазола, методом УФ-спектрофотометрии. Для разработки методики УФ-спектрофотометрического анализа антигельминтных препаратов, содержащих производные имидазола, использовали спектрофотометр марки 8453E Spectroscopy System фирмы Agilent Technologies.

Для этого от стандартного образца альбендазола отвешивали навеску 0,05 г (т.н.), помещали в мерную колбу, вместимостью 50 мл, растворяли в 0,1 М хлористоводородной кислоте и доводили объем до метки 0,1 М хлористоводородной кислотой. Для определения оптического показателя альбендазола анализ проводили при толщине слоя раствора 10 мм и длине волны от 220 до 350 нм. В качестве эталонного раствора использовали 0,1 М соляную кислоту. По результатам экспериментов установлено, что раствор альбендазола в 0,1 М хлористоводородной кислоте имеет максимальное светопоглощение при длине волны 291 нм.

По результатам анализа установлено, что раствор альбендазола в количестве 1-5 мкг/мл подчиняется закону Бугера-Ламберта-Бера. Средние значения удельной и молярной показателей поглощения альбендазола составили 1032,4 и 27405,4 соответственно.

Для определения оптического показателя мебендазола методом УФ-спектрофотометрии от стандартного образца мебендазола отвешивали навеску 0,05 г (т.н.) мебендазола, помещали в мерную колбу, вместимостью 50 мл и растворяли в 0,1 М хлористоводородной кислоте. Приготовленный раствор доводили до метки 0,1 М хлористоводородной кислотой и проводили анализ при толщине слоя раствора 10 мм и длине волны от 220 до 350 нм для определения оптического показателя мебендазола. В качестве эталонного раствора использовали 0,1 М хлористоводородную кислоту. По результатам экспериментов установлено, что раствор мебендазола в 0,1 М хлористоводородной кислоте обладает максимальным светопоглощением при длине волны 286 нм.

По результатам анализа установлено, что раствор мебендазола в количестве 2-10 мкг/мл подчиняется закону Бугера-Ламберта-Бера. Средние

значения удельной и молярной показателей поглощения мебендазола составили 587 и 17316,5 соответственно.

Для определения оптического показателя медамина методом УФ-спектрофотометрии от стандартного медамина отвешивали навеску 0,05 г (т.н.) медамина, помещали в мерную колбу, вместимостью 50 мл и растворяли в 0,1 М хлористоводородной кислоте. Приготовленный раствор доводили до метки 0,1 М хлористоводородной кислотой и проводили анализ при толщине слоя раствора 10 мм и длине волны от 220 до 350 нм для определения оптического показателя медамина. В качестве эталонного раствора использовали 0,1 М хлористоводородную кислоту. По результатам экспериментов установлено, что раствор медамина в 0,1 М хлористоводородной кислоте обладает максимальным светопоглощением при длине волны 281 нм.

По результатам анализа установлено, что раствор медамина в количестве 5-25 мкг/мл подчиняется закону Бугера-Ламберта-Бера. Средние значения удельной и молярной показателей поглощения медамина составили 425,9 и 8143,9 соответственно.

Для определения оптического показателя левамизола методом УФ-спектрофотометрии от стандартного левамизола отвешивали навеску 0,05 г (т.н.) левамизола, помещали в мерную колбу, вместимостью 50 мл и растворяли в 0,1 М серной кислоте. Приготовленный раствор доводили до метки 0,1 М серной кислотой и проводили анализ при толщине слоя раствора 10 мм и длине волны от 220 до 350 нм для определения оптического показателя левамизола. В качестве эталонного раствора использовали 0,1 М серную кислоту. По результатам экспериментов установлено, что раствор левамизола в 0,1 М серной кислоте обладает максимальным светопоглощением при длине волны 210 нм.

По результатам анализа установлено, что раствор левамизола в количестве 1-7 мкг/мл подчиняется закону Бугера-Ламберта-Бера. На основании результатов проведенных исследований установлены средние значения удельной и молярной показателей поглощения левамизола, которые составили 1190 и 24311,7 соответственно.

Результаты, полученные при изучении антигельминтных препаратов, содержащих производные имидазола, методом УФ-спектрофотометрии были использованы для идентификации и количественного определения этих веществ в извлечениях, полученных из биологических объектов и биологических жидкостей, очищенных от балластных веществ и получены положительные результаты.

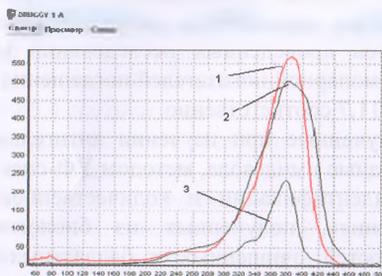
Метод термодесорбционной поверхностно-ионизационной спектроскопии отличается от других физико-химических методов, применяемых при анализе органических веществ, своей чувствительностью, позволяющей обнаруживать очень малые количества анализируемых веществ. Этот метод рекомендован Институтом электроники АН РУз им. У.А. Орифова и основан на программируемом температурном испарении молекул и регистрации их в виде термодесорбционных спектров в детекторе

поверхностной ионизации. Анализ проводили на приборе ТДПИС «Искович-1».

Термодесорбционный поверхностно-ионизационный спектроскопический анализ проводили в следующих условиях: эмиттер - смесь окисленного молибдена с иридием; напряжение эмиттера - 405В; температура эмиттера - 390 - 420°C, температура испарения - 505°C от комнатной температуры; расход воздуха - 50 л/ч (напряжение компрессора 12 В); объем испытуемой пробы, взятой на анализ, - 1,0 мкл; продолжительность анализа - 3 минуты; запись спектров производится непосредственно с помощью компьютерной программы.

От стандартного образца альбендазола отвешивали навеску 0,01 г (т.н), растворяли в мерной колбе вместимостью в 10 мл 0,1 мл 1%-ной хлористоводородной кислоте и объем доводили 95% этиловым спиртом до метки. Из этого раствора готовили рабочий стандартный раствор альбендазола с концентрацией 100 мкг/мл и вводили с помощью микрошприца пробу в количестве 1 мкл в цилиндрическую полость испарительной ленты аппарата ТДПИС «Искович-1» и получали спектры термодесорбционной поверхностной ионизации альбендазола. Полученные спектры термодесорбции внесены в базу данных компьютера в качестве эталонного спектра.

Термодесорбционные поверхностно-ионизационные спектроскопические исследования альбендазола показали, что его раствор в 95% этиловом спирте даёт линейный спектр при  $\sim 382 \pm 10^\circ\text{C}$ . По спектрам ТДПИС было установлено, что раствор образца, выделенный из биологических жидкостей и очищенный от балластных веществ, дал аналогичные результаты и они совпадают с максимальной температурой ионизации рабочих стандартных образцов альбендазола (рис. 5).



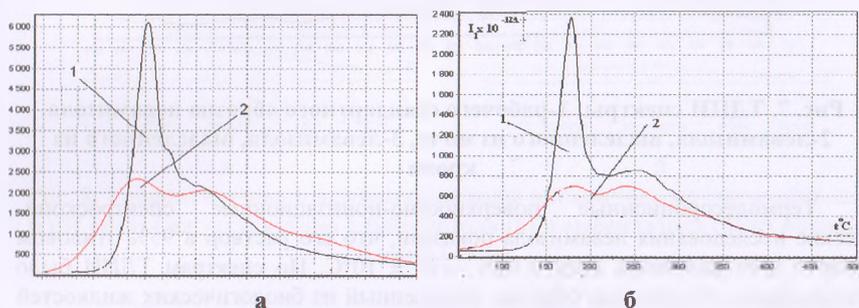
По линии абсцисс температура эмиттера (Т), °С; По линии ордината значение силы тока (I), А.  
**Рис. 5. ТДПИС спектры: 1-рабочего стандартного образца альбендазола, 2-альбендазола, выделенного из мочи, 3- альбендазола, выделенного из крови**

В ходе эксперимента установлена линейность диапазона определения альбендазола, которая равна 10-50 мкг и чувствительность метода, которая

составляет 0,5 мкг.

От стандартного образца медамина отвечивали навеску 0,01 г (т.н.), растворяли в 0,1 мл 1%-ной хлористоводородной кислоте в мерной колбе вместимостью 10 мл. Объем приготовленного раствора довели до метки 95% этиловым спиртом. Из этого раствора готовили рабочий стандартный раствор медамина с концентрацией 100 мкг/мл и вводили с помощью микрошприца пробу в количестве 1 мкл в цилиндрическую полость испарительной ленты аппарата ТДПИС «Искович-1» и получали спектры термодесорбционной поверхностной ионизации медамина.

Полученные спектры термодесорбции медамина записали в базу данных компьютера в качестве эталонного спектра (рис. 6).

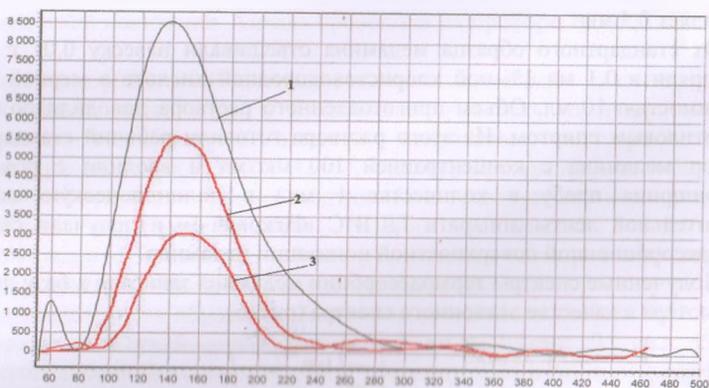


**Рис. 6. ТДИ спектры: а) 1-рабочего стандартного образца медамина, 2-медамина, выделенного из мочи, б) 1-рабочего стандартного образца медамина, 2- медамина, выделенного из крови**

Термодесорбционные поверхностно-ионизационные спектроскопические исследования медамина показали, что его раствор в 95% этиловом спирте даёт линейный спектр при  $\sim 179 \pm 15^\circ\text{C}$  и  $\sim 227 \pm 10^\circ\text{C}$ . По спектрам ТДИ было установлено, что раствор образца, выделенный из биологических жидкостей и очищенный от балластных веществ, дал аналогичные результаты и они совпадают с максимальной температурой ионизации рабочих стандартных образцов медамина.

В ходе эксперимента установлена линейность диапазона определения медамина, которая равна 1-100 мкг и чувствительность метода, которая составляет 0,5 мкг.

От стандартного образца левамизола отвечивали навеску 0,01 г (т.н.), растворяли в мерной колбе вместимостью 10 мл в 1-2 мл 95% этилового спирта и объем довели 95% этиловым спиртом до метки. Из этого раствора готовили рабочий стандартный раствор левамизола с концентрацией 100 мкг/мл и вводили с помощью микрошприца пробу в количестве 1 мкл в цилиндрическую полость испарительной ленты аппарата ТДПИС «Искович-1» и получали спектры термодесорбционной поверхностной ионизации левамизола. Полученные спектры термодесорбции левамизола были внесены в компьютерную базу данных в качестве эталонного образца (рис. 7).



**Рис. 7. Т/ДПИ спектры: 1-рабочего стандартного образца левамизола, 2-левамизола, выделенного из мочи, 3-левамизола, выделенного из крови**

Термодесорбционные поверхностно-ионизационные спектроскопические исследования левамизола показали, что его раствор в 95% этиловом спирте даёт линейный спектр при  $\sim 139 \pm 10^\circ\text{C}$ . По спектрам ТДПИ было установлено, что раствор образца, выделенный из биологических жидкостей и очищенный от балластных веществ, дал аналогичные результаты и они совпадают с максимальной температурой ионизации рабочих стандартных образцов левамизола.

В ходе эксперимента установлена линейность диапазона определения левамизола, которая равна 50-100 мкг и чувствительность метода, которая составляет 10 мкг.

Четвертая глава диссертации посвящена «Разработке условий экстракции антигельминтных препаратов, содержащих производные имидазола, из водной среды с помощью органических растворителей и изучение влияющих на них факторов». В данной главе изложены исследования, посвященные разработке условий экстракции антигельминтных препаратов, содержащих производные имидазола. Эти исследования были использованы для выделения ядовитых веществ из биологических жидкостей. Это важно при быстром анализе и точной диагностике для оказания неотложной медицинской помощи людям в случаях острого отравления антигельминтными препаратами, содержащими производные имидазола.

Изучены факторы, влияющие на экстракцию антигельминтных препаратов, содержащих производные имидазола, из водной среды с помощью органических растворителей: pH раствора, природа органических растворителей, количество экстрактов и влияние электролитов. Для изучения влияния природы органического растворителя на процесс разделения использовали такие растворители, как этилацетат, диэтиловый эфир, бензол,

хлороформ, гексан.

Большое влияние на процесс экстракции оказывает pH среды. Поэтому с помощью стандартных фиксаналов (ГОСТ 8.135-74, pH метрический стандартный титр) готовили растворы со значениями pH среды 1,68; 3,56; 4,01; 6,86; 9,18; 12,45 и изучали влияние их на экстракцию альбендазола, мебендазола, медамина и левамизола. Результаты анализа представлены на рисунках 8-9 и в таблицах 2-5.

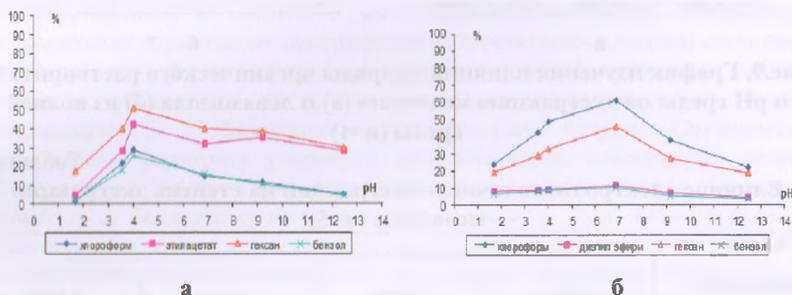


Рис. 8. График изучения влияния природы органического растворителя и pH среды на экстракцию альбендазола (а) и мебендазола (б) из водной среды (n=1)

Таблица 2

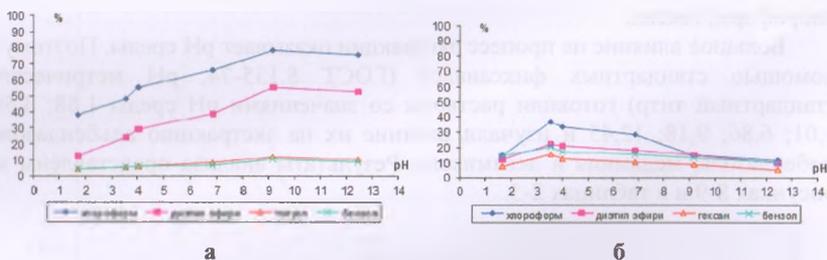
**Влияние электролитов и числа экстракций на степень экстракции альбендазола (n=5)**

Электролит	Число экстракций и количество выделенного альбендазола							
	1 раз		2 раза		3 раза		4 раза	
	мкг	%	мкг	%	мкг	%	мкг	%
Не добавлен электролит	50,62	50,62	78,81	78,81	85,70	85,70	87,14	87,14
(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	48,95	48,95	77,34	77,34	83,72	83,72	85,65	85,65
NaCl	46,62	46,62	75,53	75,53	82,84	82,84	84,12	84,12

Таблица 3

**Влияние электролитов и числа экстракций на степень экстракции мебендазола (n=5)**

Электролит	Число экстракций и количество выделенного мебендазола							
	1 раз		2 раза		3 раза		4 раза	
	мкг	%	мкг	%	мкг	%	мкг	%
Не добавлен электролит	60,80	60,80	90,78	90,78	96,80	96,80	97,15	97,15
(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	58,75	58,75	88,43	88,43	96,55	96,55	97,43	97,43
NaCl	57,64	57,64	87,62	87,62	94,84	94,84	95,17	95,17



**Рис.9. График изучения влияния природы органического растворителя и pH среды на экстракцию медамина (а) и левамизола (б) из водной среды (n=1)**

Таблица 4

**Влияние электролитов и числа экстракций на степень экстракции медамина (n=5)**

Электролит	Число экстракций и количество выделенного медамина							
	1 раз		2 раза		3 раза		4 раза	
	мкг	%	мкг	%	мкг	%	мкг	%
Не добавлен электролит	78,53	78,53	92,72	92,72	97,65	97,65	98,25	98,25
(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	76,82	76,82	91,54	91,54	95,94	95,94	96,75	96,75
NaCl	75,63	75,63	92,34	92,34	96,84	96,84	97,17	97,17

Таблица 5

**Влияние электролитов и числа экстракций на степень экстракции левамизола (n=5)**

Электролит	Число экстракций и количество выделенного левамизола							
	1 раз		2 раза		3 раза		4 раза	
	мкг	%	мкг	%	мкг	%	мкг	%
Не добавлен электролит	37,02	37,02	72,62	72,62	96,59	96,59	97,64	97,64
(NH <sub>4</sub> ) <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	27,77	27,77	70,34	70,34	92,37	92,37	93,55	93,55
NaCl	27,04	27,04	69,42	69,42	90,35	90,35	92,72	92,72

Пятая глава озаглавлена «Разработка условий выделения антигельминтных препаратов, содержащих производные имидазола, из различных объектов» и посвящена изучению экстракции антигельминтных препаратов из биологических жидкостей. При выделении антигельминтных препаратов, содержащих производные имидазола, из биологических жидкостей использовали оптимальные условия экстракции, описанные в главе 4, а количественный анализ исследуемых веществ проводили методами УФ спектрофотометрии и альтернативным методом - ВЭЖХ.

Условия экстракции альбендазола, мебендазола и левамизола из биожидкостей: отбирали образцы мочи 25 мл и крови 5 мл, для

альбендазола рН среды 2 М хлористоводородной кислотой доводили до рН=4,0-5,0, для мебендазола - 25% раствором аммиака до рН = 6,0- 7,0, для левамизола – раствором 0,1 М серной кислоты до рН=3,0-4,0. Кроме того, к биологическим жидкостям, содержащим альбендазол, добавляли 10 мл гексана, к биологическим жидкостям, содержащим мебендазол и левамизол, по 10 мл хлороформа и встряхивали на механической мешалке в течение 10 минут. Затем с целью осаждения белковых веществ в смесях, их центрифугировали в течение 5 мин (3000 об/мин). Слои органических растворителей отделяли от центрифугатов, а оставшиеся водные слои снова экстрагировали 5 мл органических растворителей, которые сливали, экстракты объединяли и пропускали через фильтровальную бумагу, содержащую 5 г безводной соли сульфата натрия. Органические растворители фильтрата упаривали при комнатной температуре, остаток растворяли в 5 мл этилового спирта и очищали альбендазол, мебендазол и левамизол от балластных веществ методом тонкослойной хроматографии, а затем определяли их количество методами УФ-спектрофотометрии и ВЭЖХ.

*Условия выделения медамина из биожидкостей:* отбирали образцы мочи 25 мл и крови 5 мл и 0,1 М хлористоводородной кислотой доводили до рН = 2,0-2,5 и с целью осаждения белковых веществ экстрагировали 10 мл бензола. Слой бензола выбрасывали. Слой биологической жидкости доводили до рН = 8,0-9,0 10%-ным раствором аммиака, к которому добавляли 10 мл хлороформа и встряхивали на механической мешалке в течение 10 мин. Затем для осаждения белковых веществ смесь центрифугировали в течение 5 мин (3000 об/мин). Слой хлороформа отделяли от центрифугата, водный слой экстрагировали 5 мл хлороформа, хлороформный слой сливали. Хлороформные вытяжки объединяли и пропускали через фильтровальную бумагу, содержащую 5 г безводного сульфата натрия. Фильтр промывали 5 мл хлороформа. Органический растворитель из фильтрата упаривали при комнатной температуре, остаток растворяли в 5 мл этилового спирта, медамин очищали от балластных веществ методом тонкослойной хроматографии, затем проводили анализ методами УФ-спектрофотометрии и ВЭЖХ. Результаты анализа представлены в таблицах 6 и 7.

Таблица 6

**Результаты выделения антигельминтных препаратов из крови**  
(К 5 мл крови добавлено 1,0 мг вещества)

№	Название вещества	Метод УФ-спектрофотометрии				Метод ВЭЖХ				
		определено вещества		результаты метрологического анализа	определено вещества		результаты метрологического анализа			
		мг	%		мг	%				
1	Альбендазол	0,552	55,27	$\bar{X}=52,79$ $S^2=2,466$ $S=1,570$ $S_x=0,702$ $\Delta X=4,366$ $\Delta \bar{X}=1,952$ $\varepsilon=8,270\%$ $\varepsilon=3,698\%$	0,548	$\bar{X}=56,46$ $S^2=2,477$ $S=1,574$ $S_x=0,703$ $\Delta X=4,376$ $\Delta \bar{X}=1,957$ $\varepsilon=7,749\%$ $\varepsilon=3,465\%$	0,533	53,30	0,586	54,81
	0,517	51,74	0,570		57,02					
	0,523	52,35	0,550		55,01					
	0,513	51,32	0,569		56,90					

2	Мебендазол	0,538 0,572 0,544 0,557 0,572	53,84 57,23 54,46 55,78 57,23	$\bar{X}=55,51$ $S^2=1,875$ $S=1,369$ $S_x=0,612$ $\Delta X=3,806$ $\Delta \bar{X}=1,702$ $\varepsilon=6,856\%$ $\bar{\varepsilon}=3,066\%$	0,582 0,558 0,568 0,574 0,563	58,22 55,83 56,88 57,42 56,30	$\bar{X}=56,93$ $S^2=0,878$ $S=0,937$ $S_x=0,419$ $\Delta X=2,605$ $\Delta \bar{X}=1,165$ $\varepsilon=4,576\%$ $\bar{\varepsilon}=2,046\%$
3	Медамин	0,482 0,476 0,468 0,491 0,456	48,21 47,56 46,80 49,13 45,64	$\bar{X}=47,46$ $S^2=1,777$ $S=1,333$ $S_x=0,596$ $\Delta X=3,706$ $\Delta \bar{X}=1,657$ $\varepsilon=7,807\%$ $\bar{\varepsilon}=3,491\%$	0,497 0,475 0,493 0,479 0,491	49,74 47,54 49,33 47,97 49,12	$\bar{X}=48,74$ $S^2=0,881$ $S=0,938$ $S_x=0,419$ $\Delta X=2,609$ $\Delta \bar{X}=1,167$ $\varepsilon=5,354\%$ $\bar{\varepsilon}=2,394\%$
4	Левамизол	0,641 0,617 0,651 0,638 0,623	64,15 61,73 65,17 63,89 62,37	$\bar{X}=63,46$ $S^2=1,945$ $S=1,393$ $S_x=0,623$ $\Delta X=3,873$ $\Delta \bar{X}=1,732$ $\varepsilon=6,103\%$ $\bar{\varepsilon}=2,729\%$	0,629 0,651 0,633 0,657 0,667	62,99 65,15 63,37 65,75 66,73	$\bar{X}=64,79$ $S^2=2,517$ $S=1,586$ $S_x=0,709$ $\Delta X=4,411$ $\Delta \bar{X}=1,972$ $\varepsilon=6,807\%$ $\bar{\varepsilon}=3,044\%$

Таблица 7

**Результаты выделения антигельминтных препаратов из мочи  
(К 25 мл мочи добавлено 1,0 мг вещества)**

№	Название вещества	Метод УФ-спектрофотометрии				Метод ВЭЖХ			
		определено вещества		результаты метрологического анализа	определено вещества		результаты метрологического анализа		
		мг	%		мг	%			
1	Альбендазол	0,648 0,657 0,632 0,627 0,619	64,87 65,75 63,24 62,74 61,95	$\bar{X}=63,71$ $S^2=2,441$ $S=1,562$ $S_x=0,698$ $\Delta X=4,343$ $\Delta \bar{X}=1,942$ $\varepsilon=6,818\%$ $\bar{\varepsilon}=3,049\%$	0,647 0,675 0,684 0,663 0,654	64,74 67,56 68,40 66,30 65,42	$\bar{X}=66,48$ $S^2=2,259$ $S=1,503$ $S_x=0,672$ $\Delta X=4,178$ $\Delta \bar{X}=1,868$ $\varepsilon=6,284\%$ $\bar{\varepsilon}=2,810\%$		
2	Мебендазол	0,586 0,583 0,573 0,568 0,597	58,65 58,37 57,34 56,85 59,73	$\bar{X}=58,18$ $S^2=1,283$ $S=1,132$ $S_x=0,506$ $\Delta X=3,149$ $\Delta \bar{X}=1,408$ $\varepsilon=5,412\%$ $\bar{\varepsilon}=2,420\%$	0,597 0,601 0,589 0,612 0,607	59,77 60,14 58,96 61,22 60,74	$\bar{X}=60,16$ $S^2=0,763$ $S=0,873$ $S_x=0,390$ $\Delta X=2,428$ $\Delta \bar{X}=1,086$ $\varepsilon=4,036\%$ $\bar{\varepsilon}=1,805\%$		
3	Медамин	0,642 0,663 0,637 0,646 0,619	65,42 67,56 64,83 65,76 62,72	$\bar{X}=65,25$ $S^2=3,050$ $S=1,746$ $S_x=0,781$ $\Delta X=4,855$ $\Delta \bar{X}=2,710$ $\varepsilon=7,444\%$ $\bar{\varepsilon}=3,327\%$	0,657 0,669 0,680 0,683 0,690	65,74 66,95 68,05 68,33 69,01	$\bar{X}=67,61$ $S^2=1,651$ $S=1,284$ $S_x=0,574$ $\Delta X=3,572$ $\Delta \bar{X}=1,597$ $\varepsilon=5,282\%$ $\bar{\varepsilon}=2,362\%$		
4	Левамизол	0,735 0,752 0,746 0,725 0,728	73,59 75,25 74,62 72,55 72,82	$\bar{X}=73,76$ $S^2=1,334$ $S=1,155$ $S_x=0,516$ $\Delta X=3,210$ $\Delta \bar{X}=1,435$ $\varepsilon=4,352\%$ $\bar{\varepsilon}=1,946\%$	0,744 0,751 0,756 0,762 0,739	74,46 75,11 75,64 76,21 73,97	$\bar{X}=75,07$ $S^2=0,801$ $S=0,895$ $S_x=0,400$ $\Delta X=2,489$ $\Delta \bar{X}=1,113$ $\varepsilon=3,315\%$ $\bar{\varepsilon}=1,482\%$		

На следующем этапе исследований впервые были разработаны условия выделения антигельминтных препаратов, содержащих производные имидазола, из биологических объектов, пригодных для судебно-химической экспертизы и химико-токсикологического анализа.

*Методика выделения альбендазола, мебендазола и левамизола из биологического объекта:* 50 г измельченного биологического объекта (печени) помещали в колбы вместимостью 250 мл, добавляли туда по 1 мл стандартных рабочих растворов альбендазола, мебендазола и левамизола, содержащих 5,0 мг/мл вещества и хорошо перемешивали, колбы закрывали и оставляли при комнатной температуре на 24 часа. По истечении указанного времени к биообъектам, содержащим альбендазол и мебендазол, добавляли 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты до покрытия им объекта, а к биообъекту, содержащему левамизол, добавляли 0,02 М раствор серной кислоты и оставляли на один час при комнатной температуре, при периодическом перемешивании стеклянной палочкой. По истечении указанного времени их водные части фильтровали через марлю, а твердые части повторно заливали 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты и 0,02 М раствором серной кислоты и оставляли на час. Кислые вытяжки сливали, объединяли и центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 мин. Водную часть центрифугата отделяли, к осадку добавляли 20-30 мл 0,1 М растворов хлористоводородной кислоты и 0,02 М растворов серной кислоты и оставляли на 1 час. Экстракты центрифугировали, водные слои добавляли к общим вытяжкам, переносили в делительную воронку и добавляли 25% раствор аммиака, рН экстракта, содержащего альбендазол, доводили до рН = 4,0-5,0, мебендазола – до рН=6,0-7,0, а левамизола – до рН=3,0-4,0, альбендазол экстрагировали 20 мл гексана, мебендазол и левамизол трехкратно экстрагировали 20 мл хлороформа. Полученные экстракты объединяли, фильтровали через фильтровальную бумагу, содержащую 5,0 г безводного сульфата натрия, упаривали при комнатной температуре до получения сухого остатка. Остатки растворяли в 5 мл этилового спирта, очищали от посторонних веществ методом ТСХ, количественный анализ проводили методами УФ-спектрофотометрии и ВЭЖХ.

*Методика выделения медамина из биологического объекта:* 50 г измельченного биологического объекта (печень) помещали в колбу вместимостью 250 мл, добавляли 1 мл раствора 0,1 М хлористоводородной кислоты, содержащей 5,0 мг/мл медамина, хорошо перемешивали, колбу закрывали и оставляли при комнатной температуре на 24 часа. Затем объект заливали 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты до его покрытия, перемешивали стеклянной палочкой и оставляли при комнатной температуре на 1 час при периодическом перемешивании. По истечении указанного времени водную часть фильтровали через марлю, а твердую часть биологического объекта вторично заливали 0,1 М раствором хлористоводородной кислоты и оставляли на 1 час. Растворы с хлористоводородной кислотой объединяли и центрифугировали при скорости 3000 об/мин в течение 10 минут. Водную часть центрифугата

отделяли, к осадку добавляли 20-30 мл 0,1 М раствора хлористоводородной кислоты и оставляли на 1 час. Экстракт центрифугировали, водный слой добавляли к общей вытяжке, переносили в делительную воронку и дважды экстрагировали 20 мл бензола для очистки от белковых веществ. Бензольный слой выбрасывали. Оставшийся водный слой доводили до pH=8,0-9,0 25%-ным раствором аммиака и трехкратно экстрагировали 20 мл хлороформа. Полученные хлороформные экстракты объединяли, фильтровали через фильтровальную бумагу, содержащую 5,0 г безводного сульфата натрия в фарфоровую чашку, и упаривали при комнатной температуре до получения сухого остатка. Остаток растворяли в 5 мл этилового спирта, очистку от балластных веществ проводили методом ТСХ, а количественный анализ проводили методами УФ-спектрофотометрии и ВЭЖХ. Результаты анализа приведены в таблице 8.

Таблица 8  
**Результаты выделения антигельминтных препаратов из биологических объектов**

(К 50 г биологического объекта (печень) добавлено 5,0 мг вещества)

№	Название вещества	Метод УФ-спектрофотометрии				Метод ВЭЖХ			
		определено вещества		результаты метрологического анализа	определено вещества		результаты метрологического анализа		
		мг	%		мг	%			
1	Альбендазол	2,366	47,33	$\bar{X}=45,52$ $S^2=2,162$ $S=1,470$ $S_x=0,657$ $\Delta X=4,088$ $\Delta \bar{X}=1,828$ $\varepsilon=8,980\%$ $\bar{\varepsilon}=4,016\%$	2,380	47,61	$\bar{X}=47,72$ $S^2=2,402$ $S=1,549$ $S_x=0,693$ $\Delta X=4,308$ $\Delta \bar{X}=1,926$ $\varepsilon=9,028\%$ $\bar{\varepsilon}=4,037\%$		
		2,337	46,75		2,437	48,75			
		2,230	44,60		2,342	46,84			
		2,191	43,83		2,484	49,68			
		2,256	45,12		2,287	45,74			
2	Мебендазол	2,752	55,05	$\bar{X}=53,50$ $S^2=1,845$ $S=1,358$ $S_x=0,607$ $\Delta X=3,776$ $\Delta \bar{X}=1,689$ $\varepsilon=7,058\%$ $\bar{\varepsilon}=3,156\%$	2,808	56,17	$\bar{X}=54,62$ $S^2=1,609$ $S=1,268$ $S_x=0,567$ $\Delta X=3,525$ $\Delta \bar{X}=1,577$ $\varepsilon=6,457\%$ $\bar{\varepsilon}=2,887\%$		
		2,632	52,65		2,712	54,25			
		2,687	53,75		2,636	52,42			
		2,721	54,42		2,755	55,11			
		2,552	51,05		2,742	54,84			
3	Медамин	2,362	47,25	$\bar{X}=45,43$ $S^2=1,724$ $S=1,313$ $S_x=0,587$ $\Delta X=3,650$ $\Delta \bar{X}=1,632$ $\varepsilon=8,036\%$ $\bar{\varepsilon}=3,594\%$	2,391	47,83	$\bar{X}=46,87$ $S^2=1,350$ $S=1,162$ $S_x=0,519$ $\Delta X=3,230$ $\Delta \bar{X}=1,444$ $\varepsilon=6,892\%$ $\bar{\varepsilon}=3,082\%$		
		2,233	44,67		2,409	48,18			
		2,261	45,23		2,339	46,78			
		2,307	46,14		2,312	46,25			
		2,193	43,86		2,266	45,33			
4	Левамизол	3,116	62,33	$\bar{X}=60,28$ $S^2=2,385$ $S=1,545$ $S_x=0,691$ $\Delta X=4,297$ $\Delta \bar{X}=1,921$ $\varepsilon=7,128\%$ $\bar{\varepsilon}=3,187\%$	3,137	62,74	$\bar{X}=62,45$ $S^2=2,207$ $S=1,485$ $S_x=0,664$ $\Delta X=4,130$ $\Delta \bar{X}=1,847$ $\varepsilon=6,613\%$ $\bar{\varepsilon}=2,957\%$		
		3,017	60,34		3,060	61,20			
		3,057	61,15		3,037	60,75			
		2,922	58,44		3,161	63,23			
		3,959	59,18		3,218	64,37			

Шестая глава диссертации посвящена теме «Изучение распределения антигельминтных препаратов, содержащих производные имидазола, во внутренних органах экспериментальных животных и сроков их сохраняемости в биологических объектах». В данной главе представлены результаты изучения распределения антигельминтных препаратов, содержащих производные имидазола, во внутренних органах экспериментальных животных (кроликов) и сроков их сохраняемости в биологическом объекте (печени).

При изучении распределения во внутренних органах экспериментальных животных установлено, что при отравлении альбендазолом, он накапливается в больших количествах в сердце, почках, печени, мышцах, крови и моче, при отравлении mebендазолом - в печени, почках, тонком кишечнике, толстой кишке, крови и моче, при отравлениях медамином он накапливается в сердце, селезенке, почках, тонком кишечнике, толстой кишке, крови и моче, а при отравлениях левамизолом - в больших количествах в печени, селезенке, почках, тонком кишечнике, толстой кишке, крови и моче.

В результате изучения сроков сохраняемости антигельминтных препаратов, содержащих производные имидазола, в биологических объектах установлено, что альбендазол в биологическом объекте при комнатной температуре сохраняется до 2,8% в течение 25 сут, а в биологических объектах с консервантом - с 96% этиловым спиртом составила 4,6% в течение 60 суток, mebендазол сохраняется в количестве 8,6% в течение 60 дней в биологическом объекте и 7,8% в течение 90 дней в биологическом объекте, консервированном 96% этиловым спиртом, медамин сохраняется при комнатной температуре в количестве 9,1% через 60 суток, в биологических объектах, консервированных в 96% этиловом спирте в течение 120 суток в количестве 2,3 %, в помещении левамизол сохраняется в количестве 5,3% через 30 суток, в законсервированных 96% этиловым спиртом биологических объектах сохраняется в количестве 3,5% в течение 60 суток.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Усовершенствованы существующие методики обнаружения антигельминтных препаратов, содержащих производные имидазола, методами ТСХ, ВЭЖХ, УФ-спектрофотометрии. Разработанные методики анализа были применены на судебно-химических и химикотоксикологических объектах.

2. Разработаны методики экспресс-анализа для обнаружения препаратов альбендазола, медамина и левамизола современным методом ТДПИС, а также они применены для определения данных веществ, выделенных из биологических жидкостей.

3. Определены факторы, влияющие на экстракцию антигельминтных препаратов, содержащих производные имидазола, из водной среды и на основании полученных результатов разработан диагностический экспресс

метод их экстракции из биологических жидкостей.

4. Впервые разработаны эффективные методы выделения антигельминтных препаратов, содержащих производные имидазола, из модельного материала, и для каждого препарата на основе индивидуального подхода предложены оптимальные условия методики выделения.

5. Предложены определения количественного содержания альбендазола, мебендазола, медамина, левамизола, выделенных из модельного материала, методами УФ-спектрофотометрии и ВЭЖХ, с предварительным очищением от балластных веществ методом ТСХ скрининга.

6. Установлено распределение антигельминтных препаратов, содержащих производные имидазола, при острых отравлениях ими во внутренних органах лабораторных животных и накопление в них.

7. Изучены сроки сохраняемости антигельминтных лекарственных средств, содержащих производные имидазола, в биологических объектах и факторы, влияющие на них.

8. На основании полученных результатов опубликованы методические рекомендации «Выделение антигельминтных препаратов из биологических объектов и биологических жидкостей и хроматографический анализ», «Спектральный анализ антигельминтных препаратов в судебно-химической экспертизе», «Экспресс-анализ острых отравлений некоторыми антигельминтными препаратами», «Определение сроков сохраняемости и распределение антигельминтных препаратов в биологических объектах». Полученные результаты включены в учебное пособие «Судебная токсикологии» и внедрены в учебный процесс Ташкентского фармацевтического института.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON CONFERMENT OF SCIENTIFIC DEGREE  
OF DOCTOR OF SCIENCE DSC.04/30.12.2019.FAR.32.01 AT THE  
TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE**

---

**TASHKENT PHARMACEUTICAL INSTITUTE**

**USMANALIEVA ZUMRAD UKTAMOVNA**

**CHEMICAL AND TOXICOLOGICAL STUDIES OF ANTHELMINTIC  
DRUGS OF IMIDAZOLE DERIVATIVES**

**15.00.02-Pharmaceutical chemistry and pharmacognosy**

**DISSERTATION ABSTRACT OF DOCTOR OF  
PHARMACEUTICAL SCIENCES (DSe)**

**Tashkent-2022**

The subject of doctor of pharmaceutical sciences (DSc) dissertation is registered at the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan under number B2021.3. DSc /Far 30.

Doctor of Science (DSc) dissertation has been carried out at the Tashkent pharmaceutical institute. Abstract of dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English) is placed on web page of Scientific council ([www.pharmi.uz](http://www.pharmi.uz)) and on Information-educational portal «ZiyoNet» ([www.ziyo.net](http://www.ziyo.net))

**Scientific consultant:** **Zulfikarieva Dilnoza Alisherovna**  
Doctor of pharmaceutical Sciences, docent

**Official opponents:** **Kamilov Khojnasror Masudovich**  
Doctor of Pharmaceutical Sciences, professor

**Shukhrbekova Alma Boranbekovna**  
Doctor of pharmaceutical Sciences, professor

**Abdullabekova Viloyatkhon Nurullabekovna**  
Doctor of chemical Sciences, professor

**Leading organization:** **Tashkent Pediatric Medical institute**

Defense will take place on «4» 07 2022 at 10<sup>00</sup> at the meeting of the Scientific Council (№ 04/30 (2.2019 Far 32.01) at the Tashkent pharmaceutical institute (Address:100015, Tashkent, Mirabad district, Aybek str 45, phone +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 Tashkent pharmaceutical institute ( № 33). Address:100015, Tashkent, Mirabad district, Aibek str., 45. Phone: (99871) 256-37-38.

Abstract of dissertation sent out on «20» 08 2022.  
(mailing report № 53 on 20.06 2022)



**K.S. Rizayev**  
Chairman of the scientific council on conferment of scientific degrees doctor of medical sciences

**E.S. Karieva**  
Scientific secretary of the scientific council on conferment of scientific degree of doctor of sciences, doctor of medical sciences, professor

**F.F. Urmanova**  
Chairman of the scientific seminar under scientific council on conferment of scientific degrees of doctor of sciences, doctor of medical sciences, professor

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

**The aim of the study** is to develop theoretically based on forensic-chemical and chemical-toxicological methods for analyzing cases of intoxication with anthelmintic drugs (albendazole, mebendazole, medamin, levamisole) containing imidazole derivatives.

**The object of the study.** Albendazole, mebendazole, medamin, levamisole preparations and their standard samples, model objects (liver, blood and urine) were used as the object of the study.

**The scientific novelty of the study is as follows:**

the optimal methods for detecting the studied anthelmintic drugs using TLC, HPLC, UV spectrophotometry and TDPIS have been developed;

the existing methods of analysis have been improved and determined in the objects of chemical-toxicological analysis;

the factors influencing the extraction of anthelmintic drugs containing imidazole derivatives from the aquatic environment were studied and diagnostic express methods for isolating substances from biological fluids were developed;

for the first time, theoretically substantiated methods for isolating anthelmintic drugs containing imidazole derivatives from biological objects have been developed;

the distribution and accumulation of anthelmintic drugs containing imidazole derivatives in the internal organs of poisoned laboratory animals was determined;

the shelf life of anthelmintic drugs containing imidazole derivatives in biological objects and the factors affecting them were noted.

**Implementation of the research results.** Based on the scientific results of chemical-toxicological studies of anthelmintic drugs containing imidazole derivatives:

approved by the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Certificate of the Ministry of Health No. 08-10355 dated April 19, 2022) Methodological recommendations entitled «Isolation and chromatographic analysis of anthelmintic drugs from biological objects and biological fluids» (No. 8n-p/728 of 08/07/2021). As a result, it became possible to analyze anthelmintic drugs in a convenient and accurate way;

approved by the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Certificate of the Ministry of Health No. 08-10355 dated April 19, 2022). Methodological recommendations «Spectral analysis of anthelmintic drugs in forensic chemical practice» (No. 8n-p/729 of 08/07/2021). As a result, in the forensic chemical departments, it became possible to isolate and analyze anthelmintic drugs from biological objects and biological fluids;

approved by the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Reference of the Ministry of Health No. 08-10355 of April 19, 2022) Methodological recommendations «Express analysis for acute poisoning with certain anthelmintic drugs» (No. 8n-p / 727 of 08/07/2021). As a result, this made it possible to conduct express analyzes in the departments of clinical toxicology in case of acute poisoning with anthelmintic drugs.

approved by the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (Reference of the Ministry of Health No. 08-10355 of April 19, 2022) Methodological recommendations entitled «Determining the conditions for the preservation and distribution of anthelmintic drugs in biological objects» by the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (No. n8n-p / 730 of 08/07/2021). As a result, in cases of poisoning with anthelmintic drugs, it was possible to determine the type of object that needs to be removed for research, as well as the time interval during which analysis can be carried out.

Based on the results of scientific research on the detection of anthelmintic drugs in various objects in case of poisoning by them using specific modern methods of analysis, a textbook «Forensic toxicology» for students «5510500-Pharmacy» was published (certificate No. 359-483). As a result, this allowed bachelors to enrich and strengthen their knowledge in the field of forensic medicine.

**The structure and scope of the dissertation.** The structure of a dissertation consists of an introduction, six chapters, a conclusion, a list of references and appendices. The volume of the dissertation is 178 pages.

**ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ**  
**СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ**  
**LIST OF PUBLISHED WORKS**

**I бўлим (I часть; I part)**

1. Усманиелива З.У., Тожиив М.А. Альбендазол дори воситасини сувли мухитдан экстракция шароитларини ўрганиш // Фармацевтика журнали. – Тошкент, 2014. - №4. – Б.58-61. (15.00.00., 30.12.2013 г., 201/3; №5).
2. Усманиелива З.У., Тожиив М.А. Биосуоюкликлар таркибидан альбендазолни ажратиб олиш ва тахлил қилиш // Фармацевтика журнали. – Тошкент, 2015. - №1. – Б.77-80. (15.00.00., №2).
3. Усманиелива З.У., Тожиив М.А., Жалилов Ф.С. Альбендазол дори воситасини юқори самарали суоюклик хроматография тахлил шароитларини ишлаб чиқиш // Фармацевтика журнали. – Тошкент, 2015. - №3. – Б.45-48. (15.00.00., №2).
4. Усманиелива З.У., Таджиев М.А. Разработка условий анализа альбендазола методом термодесорбционной поверхностно - ионизационной спектроскопии // Фармацевтический журнал. – Ташкент, 2016. - №2. – С.29-31. (15.00.00., №2).
5. Усманиелива З.У., Тожиив М.А., Фатхуллаева М. Суд-кимё амалиётида альбендазол дори воситасини ЮССХ усулида тахлил қилиш // Фармацевтика журнали. – Тошкент, 2016. - №4. – Б.37-41.(15.00.00., №2).
6. Усманиелива З.У., Таджиев М.А., Рашитов Р. Изолирование и определение мебендазола из биологического материала методом ВЭЖХ // Фармацевтический журнал. –Ташкент, 2018. -№2. – С.52-56. (15.00.00., №2)
7. Усманиелива З.У. Разработка методики обнаружения и определения левамизола из биологических материалов методом ВЭЖХ // Инфекция, иммунитет и фармакология. –Ташкент, 2020. -№2. – С.174-177. (15.00.00., №6).
8. Усманиелива З.У., Зулфикариева Д.А. Изолирование и обнаружение медамина биологических жидкостей // Фармацевтический журнал. – Ташкент, 2020. -№3. – С.48-50. (15.00.00., №2).
9. Усманиелива З.У., Зулфикариева Д.А. Антигельминт дори воситаларини биологик объектларда сакланишни аниқлаш // Инфекция, иммунитет и фармакология. – Тошкент, 2021. - №6. – Б.199-203. (15.00.00., №6).
10. Usmanalieva Z.U., Zulfikarieva D.A. Determination of accumulation and distribution of effective antigelmint drugs in biological objects // Turkish Journal of Physiotherapy and Rehabilitation. - 2021. - V.32, N 3. – P.31995-32003. (Scopus=0.1).
11. Usmanalieva Z.U., Abdugaffarov M. The development of analytical conditions of levamisole by thermodesorption surface ionization spectroscopy

## II бўлим (II часть; Part)

12. Усманиелиева З.У., Тожиев М.А., Мамасолиев А. Альбендазол дори воситасини УБ-спектрофотометрия усулида сифат ва миқдорини ишлаб чиқиш // «Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси» илмий-амалий анжуман материаллари. – Тошкент, 2013. – Б.57-59.
13. Usmanalieva Z.U., Tadjiev M.A., Jalilov F.S. On the development of detection mebendazole TLC // 52<sup>nd</sup> Annual meeting of the international association of forensic toxicologists /- Buenos Aires, Argentina, 2014. – P. 209.
14. Усманиелиева З.У., Тожиев М.А. Изолирование и обнаружение альбендазола из биологического материала // 1-ая Региональная конференция Международной Ассоциации Судебных Токсикологов для стран СНГ и центральной Азии «Проблемы судебной и клинической токсикологии» – Ташкент, 2015. – С.145-147.
15. Усманиелиева З.У., Тожиев М.А., Мирзаёкубов И., Юнусов У. О разработке условий обнаружения альбендазола методом ВЭЖХ // 1-ая Региональная конференция Международной Ассоциации Судебных Токсикологов для стран СНГ и центральной Азии «Проблемы судебной и клинической токсикологии» – Ташкент, 2015. – С.89-91.
16. Усманиелиева З.У., Тожиев М.А., Маликова М.А. Альбендазол дори воситасини термодесорбцион сирт ионлашув спектроскопия усулида тахлили // «Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси» илмий-амалий анжуман материаллари. – Тошкент, 2015. – Б.122-123.
17. Усманиелиева З.У., Тожиев М.А. Суд-кимё амалиётида биосуюқликлар таркибидаги альбендазолни ажратиш олиш ва тахлили // «Фармацияда таълим, фан ва ишлаб чиқариш интеграцияси» илмий-амалий анжуман материаллари. – Тошкент, 2015. – Б.125-126.
18. Usmanalieva Z.U., Tadjiev M.A. «Development of detection mebendazole HPLC» // 54<sup>nd</sup> Annual meeting of the international Association of Forensic Toxicologists/- Brisbane, Australia, 2016. – P. 225.
19. Усманиелиева З.У., Таджиев М.А., Маликова М.А. Качественный и количественный анализ мебендазола методом тонкослойной хроматографии и УФ-спектрофотометрии // Матеріали Міжнародної І науково-практичної конференції 30-31 березня 2017 року м.Харків *Ревстраційне посвідчення УкрІНТЕІ №620 від 30 вересня 2016 року.* – С.327-328.
20. Усманиелиева З.У. Мебендазол дори воситасини сувли мухитдан экстракция шароитларини ўрганиш // «Фармация: фан, таълим, инновация ва ишлаб чиқариш» илмий-амалий анжуман материаллари. – Тошкент, 2017. – Б.490.

21. Усманиева З.У., Тожиев М.А. Биосуокликлардаги мебендазолни юкори самарали суоклик хроматография усулида тахлил шароитларини ишлаб чикиш // «Суд экспертизани такомиллаштириш йўллари. Хорижий тажриба» илмий-амалий анжуман материаллари. – Тошкент, 2017. - Б.217.
22. Усманиева З.У., Таджикиев М.А., Каримова Д.Н. Сравнительное исследование токсических свойств противогельминтных препаратов // Материалы 80-й Межрегиональной научно-практической конференции. – г. Краснодар, 2019. – С.371-372.
23. Усманиева З.У., Каримова Д.Н. Изолирование мебендазола из биологического материала // Матеріали III Міжнародної науково-практичної конференції, - 14-15 березня 2019 року м.Харків *Ревстраційне посвідчення УкрІНТЕІ №262 від 9 серпня 2018 року.* – С.277-278.
24. Усманиева З.У., Рохаталиева М.А. О разработке условий обнаружения левамизола методом тонкослойной хроматографии // Наука и инновации в XXI веке: Актуальные вопросы, открытия и достижения материалы XVII международной научно-практической конференции. – г. Пенза, 2020. – С.195-196.
25. Усманиева З.У., Рохаталиева М.А., Абдугаффаров М.С. Хроматоспектрофотометрический анализ левамизола // Матеріали IV Міжнародної науково-практичної конференції, - 12-13 березня 2020 року м.Харків *Ревстраційне посвідчення УкрІНТЕІ №430 від 13 серпня 2019 року.* – С.572.
26. Усманиева З.У., Абдугаффаров М.С., Рохаталиева М.А. Качественный и количественный анализ левамизола методом УФ-спектрофотометрии // Матеріали IV Міжнародної науково-практичної конференції, - 12-13 березня 2020 року м.Харків *Ревстраційне посвідчення УкрІНТЕІ №430 від 13 серпня 2019 року.* – С.571.
27. Усманиева З.У., Зулфикариева Д.А. Юпка қатлам хроматографияси усулида медаминни тахлил шароитларини ишлаб чикиш // Биология ва тиббиёт муаммолари. №5.1(123).2020. - С.86-89.
28. Usmanalieva Z.U., Zulfikarieva D.A. Spectral analysis of albendazole in forensic chemistry // European Journal of Molecular & Clinical Medicine, 2020, Volume 7, Issue 3, P.3090-3099.
29. Усманиева З.У., Ризаев К.С., Зулфикариева Д.А., Рохаталиева М.А. Разработка методики экстракции левамизола из биологических жидкостей // Вестник экстренной медицины. – Ташкент, -2021. - №4. – Б.112-115.
30. Усманиева З.У., Зулфикариева Д.А. Левамизол дори воситасини биологик объектларда сакланиши ва уларга таъсир этувчи омилларни ўрганиш // «Фармацевтика соҳасининг бугунги ҳолати: муаммолар ва истиқболлар» халқаро илмий-амалий анжумани. – Тошкент. - 2021. – Б.390

31. Усмналиева З.У., Зулфикариева Д.А. Левамизол дори воситасини тажриба хайвонларининг ички аъзоларига тарқалиши ва уларда тупланишини аниқлаш // «Фармацевтика соҳасининг бугунги ҳолати: муаммолар ва истиқболлар» халқаро илмий-амалий анжумани. – Тошкент. -2021. – Б.400-401.
32. Usmanalieva Z.U., Rokhataliyeva M.A. Studying of the conditions for the extfraction of levamisole in an aqueous medium // «Современная фармация: новые подходы в образовании и актуальные исследования». Материалы международной научно-практической конференции. – Нур-Султан, 2021. – С.197.

*zk*

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

**Босмахона лицензияси**



**9338**

Бичими: 84x60  $\frac{1}{16}$ . «Times New Roman» гарштурви.  
Рақамли босма усулда босилган.  
Шартли босма табағи: 3,5. Адади 100 дана. Бумперга № 40/23.

Гувоҳнома № 851684  
«Тірографф» МЧЖ босмахонасида чоп этилган.  
Босмахона манзили: 100011, Тошкент ш., Беруний бучаси, 43-уй.