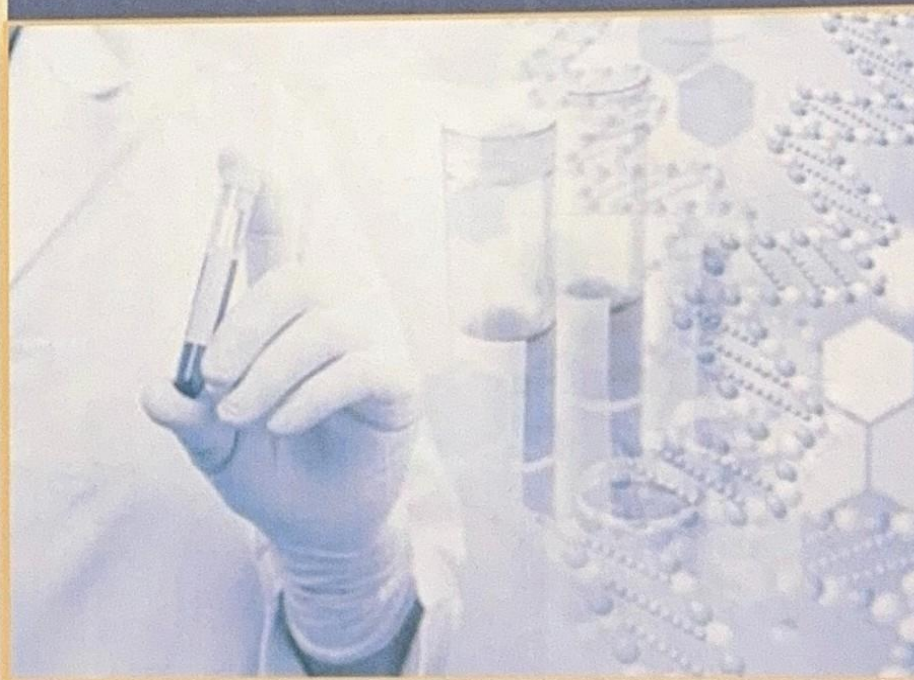


Серикбаева А.Д.

ТОКСИКОЛОГИЯЛЫҚ МАҢЫЗДЫ
ДӘРІЛІК ЗАТТАРДЫҢ
ХИМИЯ-ТОКСИКОЛОГИЯЛЫҚ ТАЛДАУЫ

ОҚУ ҚҰРАЛЫ



**ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ ДЕНСАУЛЫҚ
САҚТАУ МИНИСТРЛІГІ**

**ОҢТҮСТІК ҚАЗАҚСТАН МЕДИЦИНА
АКАДЕМИЯСЫ**

**Токсикологиялық маңызды дәрілік
заттардың химия-токсикологиялық талдауы**

Серикбаева А.Д.

ОҚУ ҚҰРАЛЫ

**Шымкент
2023**

ӘОЖ 615.9(075.8)
КБЖ 24я73
Ш-95
ББК 52.84 я73



ПІКІР БЕРУШІЛЕР:

А.Б. Шүкірбекова

- «Астана» АҚ МУ фармацевтикалық пәндер бойынша меңгерушісі, фарм.ғ.д., профессор

К.К. Орынбасарова

- ОҚМА химия және фармакогнозия кафедрасының профессор м.а., фарм.ғ.к

Е.Қ. Сәлім

- қазақ және латын тілдері кафедрасының аға оқытушысы, терминдердің мемлекеттік тілде қолдануын қарастыру комиссиясының төрағасы

Фармацевтикалық және токсикологиялық химия доцент м.а., фарм.ғ.к. Серикбаева А.Д. дайындаған «Токсикологиялық маңызды дәрілік заттардың химия-токсикологиялық талдауы» оқу құралы

Т-69

«Токсикологиялық маңызды дәрілік заттардың химия-токсикологиялық талдауы».

- Оқу құралы.-Шымкент.-2022ж.-144 б.

ISBN 978-601-08-3268-8

Оқу құралы 6В10106 - «Фармация» мамандығы бойынша Мемлекеттік жалпыға міндетті білім беру (бакалавриат) стандартына сәйкес білім алатын студенттерге сай жасалынған.

«Токсикологиялық маңызды дәрілік заттардың химия-токсикологиялық талдауы» оқу құралы ҚР ӘМ «Сот медицина орталығы» мен оның облыстық филиалдары және токсикология орталықтары, жедел жәрдем ауруханалары жанындағы зертханаларының химик-сарапшысы (химик-токсикологы) қызметінде белгілі мақсаттарды, мәселелерді шешуде қажетті білім алушылардың білімін тереңдетіп бекіту және кәсіптік дағдыларды қалыптастыруға негіз бола алады.



ӘОЖ 615.9(075.8)
КБЖ 24я73
ББК 52.84 я73
Ш-95

«ОҚМА» АҚ Ғылыми кеңесінде бекітіліп, басылымға ұсынылған.
Хаттама №12, 25.05. 2022 ж.

© Серикбаева А.

МАЗМҰНЫ

АНЫҚТАМАЛАР.....	5
БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР.....	7
КІРІСПЕ.....	8
1. ТОКСИКОЛОГИЯЛЫҚ МАҢЫЗДЫ ДӘРІЛІК ЖӘНЕ ЕСІРТКІ ЗАТТАРЫНЫҢ ХИМИЯ-ТОКСИКОЛОГИЯЛЫҚ ТАЛДАУЫ	9
1.1. Пиримидин 2,4,6,-трион (барбитураттар) туындылары	9
1.2. 1,4-бензодиазепин туындылары.....	23
1.3. Фенотиазин туындылары.....	32
1.4. Пиразол туындылары	38
1.5. Пурин туындылары	46
1.6. Фенилалкиламин туындылары.....	50
1.7. Каннабиноидтар.....	57
1.8. Индол туындылары және кейбір галлюциногендер	63
1.8.1. Чилибуха алкалоидтары	62
1.8.2. Индол туындылары-галлюциногендер	68
1.8.3. Фенциклидин және оның ұқсастықтары (галлюциногендер).....	71
1.9. Опиоидтар.....	74
1.9.1 Опиаттар мен опиоидтарды сандық анықтау	80
1.10. Тропан туындылары	82
1.11. Пиридин және пиперидин туындылары.....	94
1.12. Хиолин туындылары	101
1.13. П-аминобензой қышқылының туындылары.....	106
ҚОРЫТЫНДЫ.....	110
ҚОСЫМШАЛАР	132

АНЫҚТАМАЛАР

Аналитикалық әдістеме – талдауды жүргізу тәсілі, яғни сынауды орындау үшін қажет болатын барлық операцияларды толық баяндау.

Аналитикалық әдістемені валидациялау – көзделген міндеттерді шешу үшін әдістеменің жарамдылығын тәжірибе жүзінде дәлелдеу.

Дәрілік заттар – аурулардың алдын алуға, оларды диагностикалауға және емдеуге, ағзаның күйі мен функцияларының өзгеруіне арналған фармакологиялық белсенді заттарды білдіретін құралдар.

Дәрілік субстанция – дәрілік препараттарды өндіру үшін пайдаланылатын дәрілік заттар.

Дәрілік түр – дәрілік заттың ыңғайлы қолданылуына және қажетті емдік әрі алдын-алу әсеріне жету үшін келтірілетін белгілі бір жай-күйі.

ДССМЭ – органикалық қосылыстарды экстракциялау үшін перспективалы әдістердің бірі.

Диализ – жартылай өткізгіш мембрана арқылы улы заттары бар сулы сығындыларды жоғарымолекулалы қосылыстардан тазарту.

Дұрыстық – белгілі шынайы мәнімен немесе анықтамалық шамамен берілген әдістеме бойынша алынған мән арасындағы сәйкестік дәрежесі.

Жұмысшы стандартты үлгі – дәрілік заттың сәйкесінше сапа стандартының талаптарына жауап беретін сериялық субстанция үлгілері.

Метаболизм – ағзада жүретін, дәрілік немесе улы заттың химиялық өзгерістерінің жиынтығы.

Метаболиттер – ағзада жүретін, дәрілік немесе улы заттың химиялық өзгерістердің әсерінен түзілетін заттар.

Оқшаулау – улы заттың белгілі объекттерден сұйық фазаға (сығындыға, дистиллятқа, минерализатқа) өту үрдісі.

Оқшаулаудың бірінші кезеңі – улы заттарды қатты объекттерден (қатты фазадан) қышқылды сулы және қышқылды спирттік ерітінділермен сығындылау.

Өткір уланулар – денеге улы заттың өте артық мөлшерінің әсері нәтижесінде пайда болатын үрдіс.

Психикалық тәуелділік – қанағаттану сезімін шақыратын, рахаттану үшін немесе жағымсыз психикалық сезімдерден қашу үшін, белгілі уақыт аралығында қабылдауды талап ететін наркотикалық заттардың әсерінен пайда болатын ағзаның күйі.

Сандық анықтау – әдістеменің үлгідегі дәл талданатын заттың белсенділігін немесе мөлшерін дұрыс және дәл анықтауға мүмкіндік беретінінің дәлелденуі.

Скрининг – химия-токсикологиялық талдауларда заттарды, қоспаларды іріктеу, талдау.

Спецификалық – үлгі құрамындағы болуы мүмкін басқа да компоненттер қатысында талданатын затты нақты бағалау қабілеті.

Су моншасы – қайнап тұрған суы арқылы 100°C аспайтын температураны қамтамасыз ететін монша.

Сұйық-сұйықтық экстракция – еріген заттың екі араласпайтын сұйық фазалар арасында таралу процесіне негізделген оқшаулау, бөлу, концентрлеу әдісі.

Ұсталу уақыты – хроматограммада максимальды шыңның пайда болу уақыты.

Токсикодинамика – улы заттың ағзаға әсерінің механизмін сипаттайтын ұғым.

Токсикокинетика – организмге енген улы зат ұшырайтын процестер жиынтығы.

Тұндыру уақыты – экстрагенттің тіндерге ену жылдамдығы.

Фармакопоя – медициналық субстанциялар, қосалқы заттар, аурудың алдын-алатын дәрілік заттар және олардан дайындалған препараттардың сапалық нормасын анықтайтын арнайы құжаттар, стандарттар, ережелер жиынтығы.

Физикалық әдістер – анықталатын компоненттердің химиялық қасиеттерін анықтауда физикалық сипаттамаларын өлшеуге негізделген сапалық және сандық талдау әдістерінің жиынтығы.

Физика-химиялық талдау әдістері – заттардың физикалық қасиеттері оның табиғатына, концентрация немесе анықталатын заттың массасына функцио-налды байланысқан аналитикалық сигналға негізделген әдістер.

Фильтрлеу – сығындыны механикалық ластанудан және түзілген тұндыру өнімдерінен бөліп алуға мүмкіндік беретін процесс.

Химиялық әдістер – химиялық реакцияларды қолдануға негізделген заттардың сапалық және сандық талдау әдістерінің жиынтығы.

Химия-токсикологиялық талдау – улағыш заттарды бөлудің, ашудың және мөлшерін анықтаудың іс жүзінде қолданылатын ғылыми негізделген тәсілдерінің жиынтығы.

Хроматограмма – қозғалмалы фаза ағынымен бағанадан шығатын қосылыстың концентрациясының бөліне бастайтын уақытқа тәуелділігін бейнелейтін қисық.

Центрифугалау – қоспаларды және тұндырылған ақуыздарды негізгі ерітіндіден бөліп алуды қамтамасыз ететін процесс.

Экстракция – зерттелуші заттың сулы фазадан онымен араласпайтын органикалық ерітінді фазасына өту процесі.

БЕЛГІЛЕУЛЕР МЕН ҚЫСҚАРТУЛАР

АІЖ – асқазан ішек жолдары
ГСХ – газ сұйықтық хроматография
ГХ – газ хроматография
ГЭБ – гемато-энцефалды барьер
ГПБ – гемато-плацентарлы барьер
ДССМЭ – дисперсионды сұйық-сұйықтық микроэкстракция
ДЗ – дәрілік зат
ҚР ӘМ – Қазақстан Республикасының Әділет министрлігі
ЖҚХ – жұқа қабатты хроматография
ЖФ – жылжымалы фаза
ЖЭСХ – жоғары эффективті сұйықтық хроматография
ИҚ – инфрақызыл
мкг - микрограмм
мл - миллилитр
н.с. – нақты салмағы
ОЖЖ – орталық жүйке жүйесі
СОП – стандартты операциянды процедура
ССО – сот сараптамалар орталығы
СХС – сот-химиялық сараптама
СХТ – сот-химиялық талдау
ҚФЭ – қатты фазалы экстракция
т.ү.т. – талдау үшін таза
УК – ультракүлгін
х.т. – химиялық таза
ХТЗ – химия-токсикологиялық зертхана
ХТТ – химия-токсикологиялық талдау
Vd– таралу көлемі

КІРІСПЕ

Жоғары фармацевтикалық білімі бар, сот-медициналық сараптамасының химия-токсикологиялық зерттеуінде сарапшы ретінде жұмыс істеуге құқығы бар мамандарды даярлауда химия-токсикологиялық талдау саласындағы жетістіктерді ескере отырып, токсикологиялық химия негіздерін көрсетуді талап етеді.

«Токсикологиялық маңызды дәрілік заттардың химия-токсикологиялық талдауы» оқу құралында токсикологиялық маңызды, биологиялық объектілердегі дәрілік және есірткі заттарын және олардың метаболиттерін бөліп алудың, анықтаудың және санын анықтаудың негізгі әдістері қарастырылған.

Оқу құралы сот-медициналық сараптаманың химия-токсикологиялық зерттеулерін қамтитын «Фармация» білім беру бағдарламасы бойынша оқитын білім алушыларға және тәжірибелік сот-медицина сараптасындағы химия-токсикологиялық зерттеулерді жүргізетін мамандардың біліктілігін арттыруға арналған.

Оқу құралында токсикологиялық маңызды дәрілік заттардың оқшаулау әдістері, оқшаулау үрдісіне әсер ететін факторлар, ҚР ӘМ «Сот-сараптамалар Орталығының» сот-сараптамалар әдістемелерінің реестрінде бекітілген оқшаулаудың жалпы және жеке әдістері, алынған сығындалардағы токсиканттарды алдын-ала және дәлелдейтін әдістер көмегімен анықтау, олардың сандық мөлшерін анықтау әдістері көрсетілген.

Сонымен қатар, білім алушылардың теориялық дайындығын тексеруге қажетті тест тапсырмалары келтірілген.

1. ТОКСИКОЛОГИЯЛЫҚ МАҢЫЗДЫ ДӘРІЛІК ЖӘНЕ ЕСІРТКІ ЗАТТАРЫНЫҢ ХИМИЯ-ТОКСИКОЛОГИЯЛЫҚ ТАЛДАУЫ

Дәрілік заттармен улану қазіргі уақытта әлемнің көптеген елдерінде химиялық этиологияның тұрмыстық интоксикациялары арасында жетекші орын алады. Уланудың себептері өзін-өзі емдеуге және суицидтік мақсатқа арналған препараттарды қолданумен байланысты.

Уланудың ең көп саны әртүрлі психотроптық препараттармен (барбитур қышқылының туындылары, фенотиазин, бензодиазепин және т.б.) әсерінен болады.

Науқастардың едәуір бөлігін есірткі және антихолинергиялық заттарды қабылдау нәтижесінде уланған адамдар да құрайды. Бірқатар жағдайларда бірден бірнеше психотроптық препараттарды қабылдаудан «аралас» уланулар байқалады. Бірнеше дәрілік заттарды бір мезгілде немесе дәйекті қолдану (полипрагмазия) дәрілік заттардың әсерінің өзгеруіне және уыттылығын арттыруға әкелуі мүмкін. Құрамында барбитураттар мен кофеин, эфедрин, кодеин, теofilлин және т.б. бар біріктірілген препараттар кеңінен қолданылады.

1.1. Пиримидин 2,4,6,-трион (барбитураттар) туындылары

Токсикологиялық маңызы. Барбитураттардың ұйқы шақыратын қасиетін алғаш рет XX ғасырдың Э.Фишер және Ф.Меринг анықтады. 1904 жылы Э.Фишер барбиталды синтездеді. Кейінгі жылдары барбитураттардың туындыларының көп синтезделіп және химиялық құрылым мен ағзаға әсер ету арасындағы байланысы зерттелді.

Барбитураттардың ағзаға маңызды әсері - орталық жүйке жүйесінің тежеуі болып табылады. Бұл процесс таңдамалы түрде ми қыртысы мен ми орталықтарына әсер етеді. Емдік мақсатта барбитур қышқылының туындылары медициналық тәжірибеде ұйықтататын таблеткалар мен тыныштандырғыш ретінде қолданылады. Барбитураттар тудыратын ұйқының ұзақтығына қарай олар 3 топқа бөлінеді: ұзақ әсер ететін (барбитал, фенобарбитал); орташа әсер ету ұзақтығы (бутобарбитал, барбамил, этаминал-натрий); қысқа әсер ететін (гексенал).

Қазіргі уақытта барбитал мен фенобарбитал медициналық практикада қолданылады. Барбитал 0,25-0,5 г ұйықтар алдында ішке тағайындалады, фенобарбитал – 0,1-0,2 г. Фенобарбитал ұйықтататын таблетка ретінде сирек қолданылады. Ол көбінесе күніне 2-3 рет 0,01-0,03 г дозада антиконвульсант ретінде қолданылады. Фенобарбитал "Пенталгин", "Андипал", "Беллатаминал", "Теофедрин", "Корвалол", "Валокордин", "Барбовал" және т. б. Кейбір дайын дәрілік формалардың құрамына кіреді.

Этаминал-натрий және барбамил ҚР дәрі-дәрмектерінің мемлекеттік тізілімінен шығарылып, "ҚР айналымы шектеулі есірткі және психотроптық заттар тізіміне" ауыстырылды.

Бутобарбитал, барбитал және басқа да барбитураттар жалпы анестезия мен конвульсиялық жағдайларда көмекші дәрілік зат ретінде қолданылады. Бутобарбитал "Беллоид" күрделі дәрілік түрінің құрамына кіреді.

Барбитураттарға тәуелділіктің дамуы және оларды басқа препараттармен қабылдаған кезде синергизмі белгілі. Барбитураттарды шектен тыс пайдалану нашакорлыққа әкеледі (әсіресе барбамил және этаминал натрий). Мас болу көрінісі сыртқы алкогольдік масандыққа ұқсайды: эйфорияның жағымды сезімі, жалпы көңілдің көтерілуі сияқты. Кейінірек сандырақтау, ұйқышылдық пайда болады, кейде комаға дейін жетуі мүмкін. Барбитурадан бас тарту жағдайы келесі күні дамиды және көңіл-күймен, мазасыздықпен, ішектің бүрісіп ауруы, атаксиямен, қолдың қалтырауымен, құрысулармен және психикалық қалжыраумен сипатталады. Соматикалық жағдай күрт өзгереді, дене бұшықеттерінің салбырауы пайда болады, қан қысымы төмендейді. Неврологиялық бұзылуларға тән - діріл, атаксиялық жүру, көптеген рефлексдердің әлсіреуі байқалады.

Барбитураттарға тәуелділікте алкогольге ұқсас психоздар пайда болады, қауіпті сипаттағы визуалды және есту галлюцинацияларының пайда болуымен сипатталады. Осы сатының ұзақтығы – 2-3 тәулікті құрайды. Барбитураттарды қолдануды тоқтатқанда эпилепсиялық құрысуға жететін, абстиненциямен, құрысумен байланысты сана-сезімнің ымырт бұзылуы мүмкін. Барбитураттармен улану салыстырмалы түрде сирек кездеседі. Көбінесе бұл препараттар өзін-өзі өлтіру үшін қолданылады. Барбитураттармен жедел уланудың көпшілігі ұқсас клиникалық көрініске ие және шамалы морфологиялық өзгерістермен сипатталады. Уланудың клиникалық ағымы заттың қабылданған дозасымен және ағзаның сезімталдығымен байланысты.

Барбитураттардың уытты дозалары бастапқыда есірткілік мас болуды, содан кейін жүрек-тамыр немесе тыныс алу жеткіліксіздігімен асқынған коматозды жағдайды тудырады. Ауыр улану терең комамен, сирек үстірт тыныс алумен, әлсіз импульспен, цианозбен сипатталады. Зардап шегушінің көз қарашықтары тарылған, жарыққа реакция бермейді. Уланудың соңғы кезеңінде тыныс алу орталығының зақымдануына байланысты тыныс алу біркелкі болмайды, содан кейін оның тоқтауы орын алады.

Барбитураттардың уытты әсерін есірткі, алкоголь, транквилизаторлар күшейтеді. Барбитал үшін уытты дозалар 3-4 г, барбамил үшін – 1-3 г, фенobarбитал үшін – 0,6-1 г; өлім дозасы – сәйкесінше 6-10, 4-6 және 4-10 г (М.Д. Швайкова) болып табылады.

Барбитураттармен улану кезіндегі патологиялық-анатомиялық көріністе ешқандай ерекшелік болмайды. Аутопсия кезінде ми қыртысының астыңғы бөліктеріндегі орталықтарынан нүктелік қан кетулер, дегенеративті өзгерістер және некроздар анықталады. Кейбір жағдайларда теріде сарғыш-қоңыр сұйықтыққа толған, айқын анықталған шекаралары бар әртүрлі мөлшердегі тән көпіршіктер кездеседі. Бұл везикулалар уды қабылдағаннан кейін 24 сағат ішінде пайда болады, бұл терінің капиллярларының уытты зақымдалуымен байланысты.

Мәйіттегі барбитураттардың сақталуы туралы мәліметтер әртүрлі. Кейбір авторлар барбитал мәйітте шамамен 1 ай тұра алады деп санайды, ал басқа авторлар 1-2 жыл құрайтындығын айтады. Н.А.Горбачева мен А.Ф.Рубцов барбиталдың мәйіт материалында 3 жылға дейін сақталуы мүмкін екенін айтады.

Әдетте барбитураттар таблетка, ұнтақ түрінде ауыз қуысы арқылы қабылданады. Барбитураттардың көпшілігі ас қорыту жүйесіне тез сіңеді, фенobarбитал

салыстырмалы түрде баяу сіңеді, оның биожетімділігі 80% құрайды. Барбитураттар адам ағзасында жинақтала алады және оларды ұзақ уақыт қолдану өткір улануға әкелуі мүмкін, әсіресе бүйрек функциясының жеткіліксіздігі кезінде кумулятивті әсері қатты байқалады.

Адам ағзасында барбитураттар әртүрлі метаболикалық процестерге ұшырайды. Барбитал, бутобарбитал және фенобарбитал 15%, этаминал және барбамил 90% метаболизденеді. Қалған бөлігі бүйрекпен өзгеріссіз шығарылады.

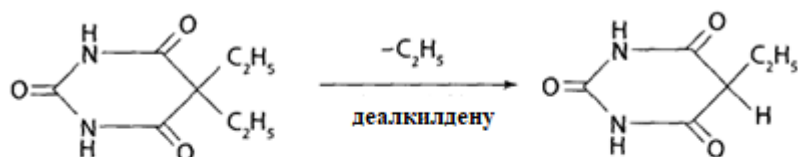
Метаболизмнің I кезеңінде барбитал деалкилденеді және алкилді радикалда 5 жағдайда карбокси- және гидроксигрупптарын түзе тотығады. Фенобарбитал I метаболизмнің I кезеңінде фенилдік радикалды гидроксигруппты туындысының пайда болуымен тотығады.

Метаболизмнің II кезеңінде жергілікті барбитураттардың конъюгаттары және олардың глюкурон қышқылымен тотыққан туындылары түзіледі.

Метаболизмі

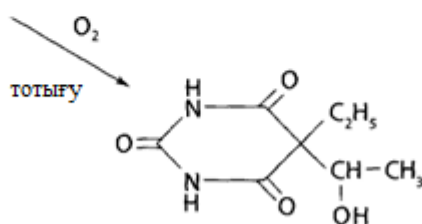
Барбитал :

I кезең



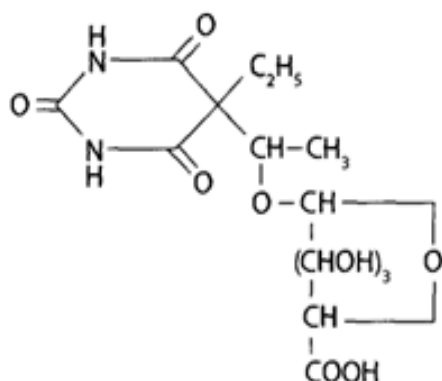
Барбитал
5,5-диэтилбарбитур
қышқылы

5-этилбарбитур
қышқылы

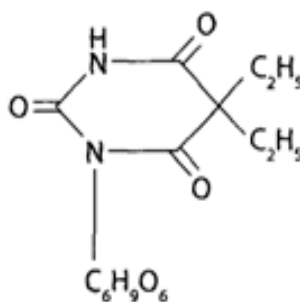


5-этил-5-(1'-гидроксиэтил)-барбитур қышқылы

II кезең - глюкуронидтердің түзілуі

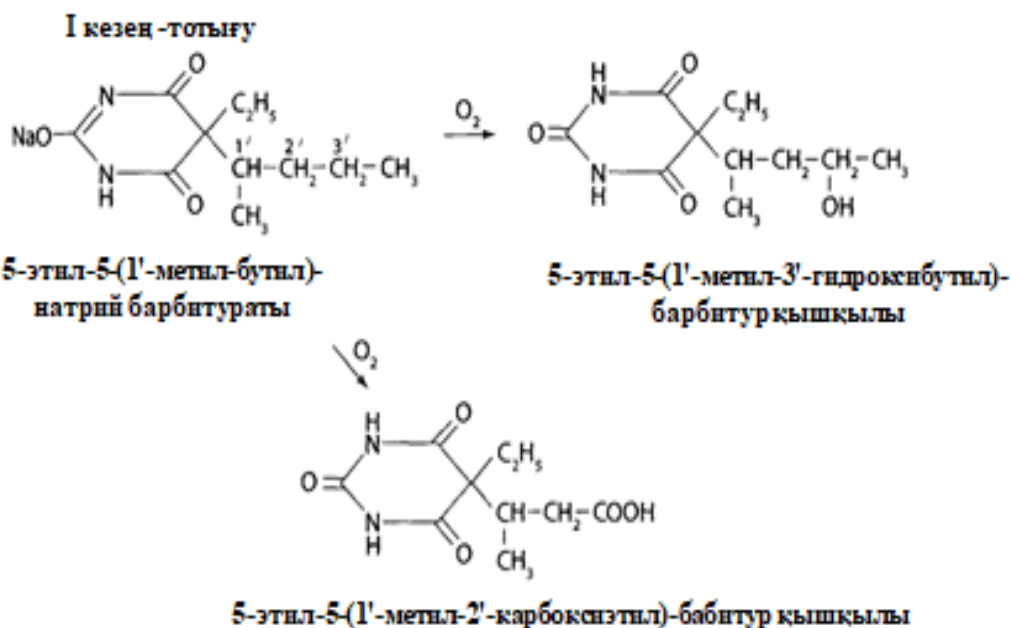


5-этил-5-(1'-гидроксиэтил)- барбитур
қышқылының глюкурониді

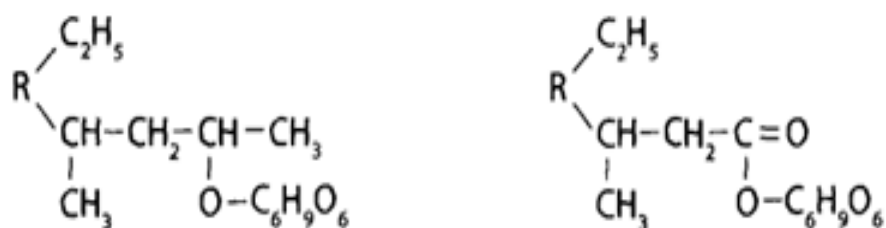


Барбиталдың 1-N-
глюкурониді

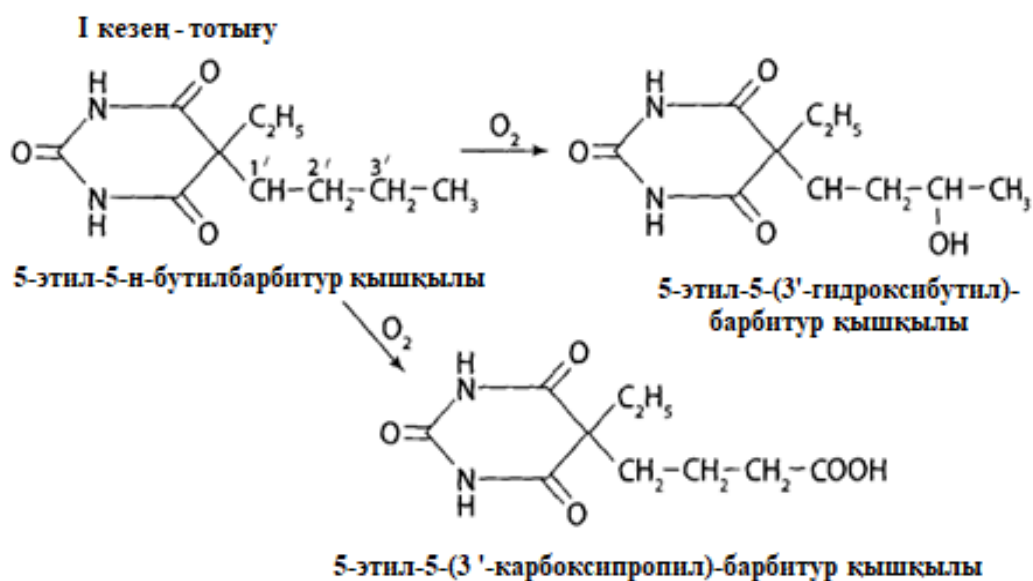
Этаминал-натрий :



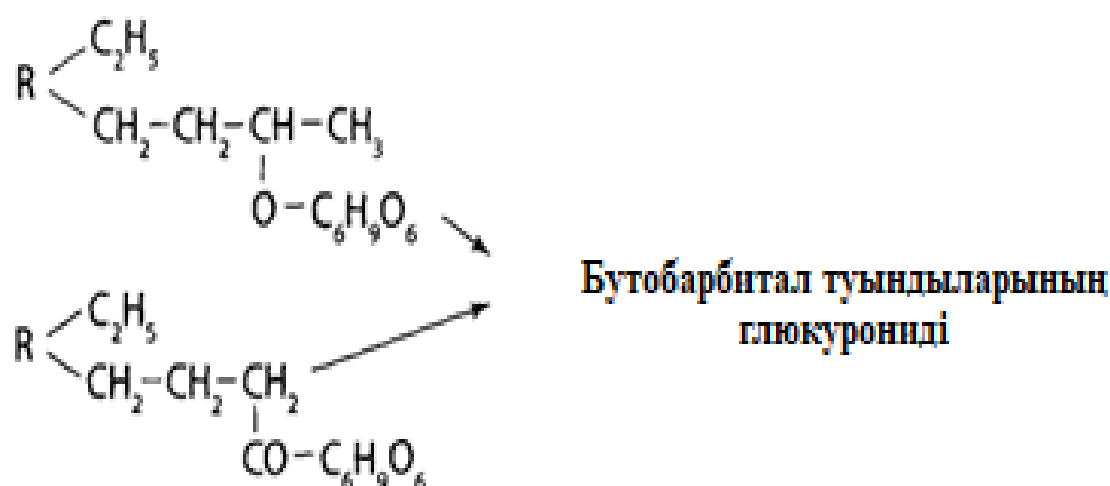
II кезең – глюкуронидтердің түзілуі



Бутобарбитал:

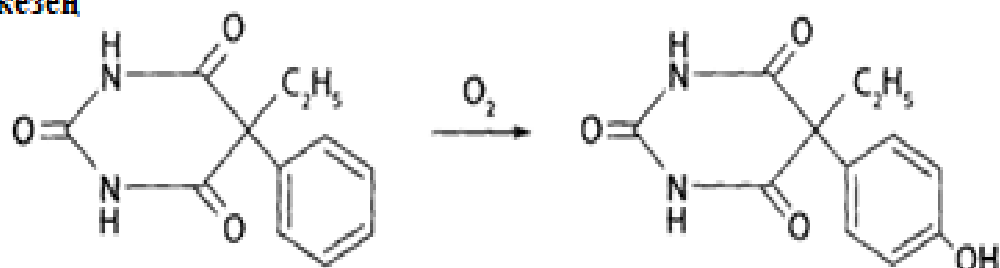


II кезең – глюкуронидтердің түзілуі



Фенобарбитал:

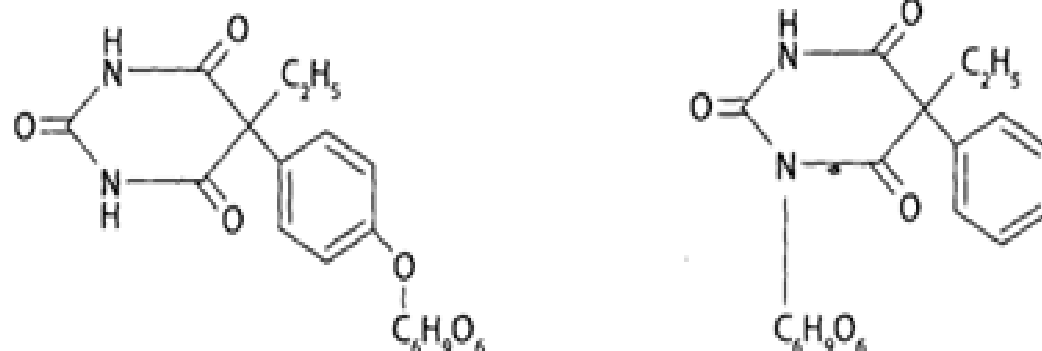
I кезең



**5-этил-5-фенил-барбитур
қышқылы**

**5-этил-5-парагидрокси-
фенил-барбитур қышқылы**

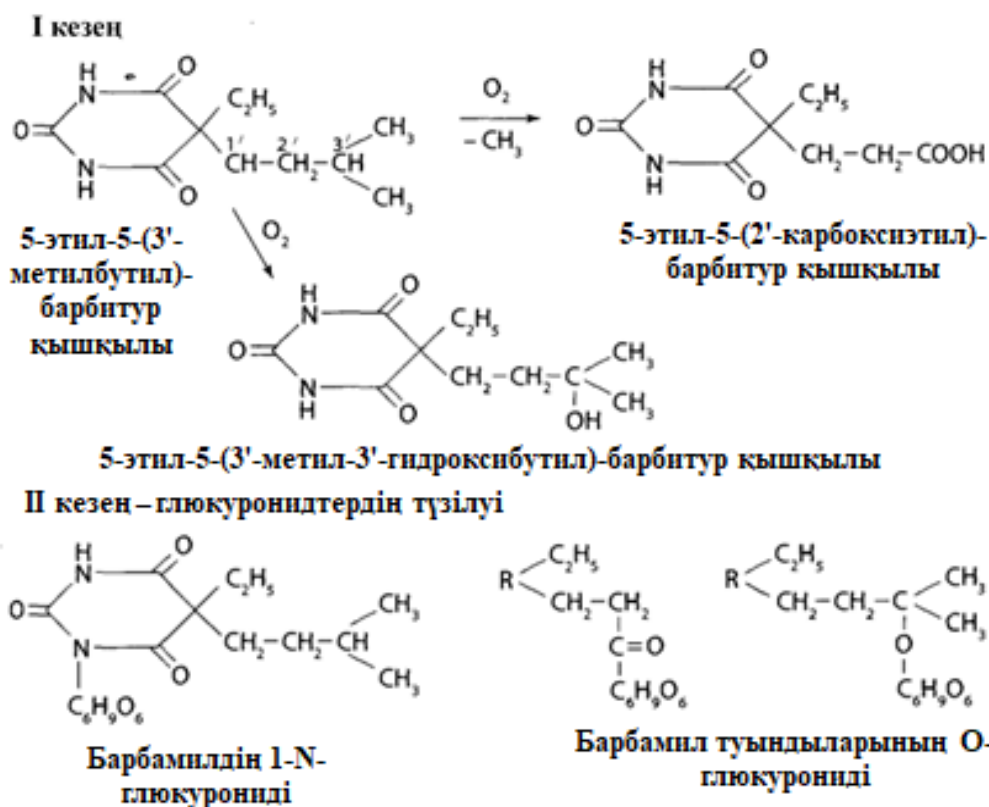
II кезең – глюкуронидтердің түзілуі



**5-этил-5-(4'-гидроксифенил)-
барбитур қышқылының
глюкурониді**

**Фенобарбиталдың 1-N-
глюкурониді**

Барбамил:



Биологиялық объектілердегі барбитураттарды анықтау әдістері

Талдау объектілері:

- мәйіт материалы (ішкі мүшелер);
- биологиялық сұйықтықтар (қан, зәр);
- дәрілік препараттар.

Барбитураттардың қасиеттері. Барбитураттар - иіссіз ақ кристалды заттар. Олар іс жүзінде суда ерімейді немесе өте аз ериді, этил спиртінде, диэтил эфирінде, этил ацетатында, сілтілік ерітінділерде ериді, хлороформда аздап ериді. Барбитураттар әлсіз қышқылдық қасиетке ие. Ионизация константасының көрсеткіштері 1-кестеде келтірілген. Кейбір барбитураттар натрий тұздары түрінде шығарылады, олар ерігіштігі жағынан басқа барбитураттардан ерекшеленеді, бірақ қышқыл немесе сілтілі ортадан алу шарттары әдетте теңестіріледі.

Кесте 1 - Барбитур қышқылының туындылары үшін рКа мәні

Барбитурат	рКа
Барбитал	7,97
Барбамил	7,96
Фенобарбитал	7,45
Этаминал*	8,20
*Қышқыл түрінде	

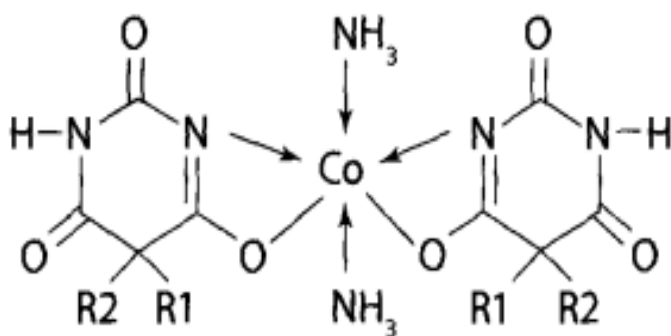
Барбитураттарға тән қасиеті- бұл олардың ыдыраусыз сублимациялану қабілеті, ол биологиялық объектілерден алынған сығындыны тазарту үшін жиі қолданылады.

Талдау үшін рН=2 кезінде объектінің су сығындысынан алынған хлороформ (эфир) сығындысы қолданылады. Барбитур қышқылының туындыларына талдау ЖҚХ-скрининг кезінде пластинаны сынап (II) тұздарымен және хлороформдағы дифенилкарбазон ерітіндісімен детектрлеу арқылы жүргізгенде көк-күлгін түсті дақтар алынады.

Жеке заттарды анықтау үшін еріткіштердің жеке жүйесінде жұқа қабатты хроматография, химиялық әдіс, жоғары эффективті сұйықтық хроматография, УК-спектрофотометрия, ИҚ-спектроскопия, газ хроматография және газ хроматографиясының масс-спектрометриямен үйлесуі қолданылады.

Химиялық әдіс кешен түзілу реакциялары мен микрокристаллоскопиялық реакцияларды қолдануға негізделген.

Кобальт нитратының аммиак ерітіндісімен реакция. Фарфор ыдысқа салынған хлороформ (эфир) сығындысы буланғаннан кейін қалдықтың бір бөлігіне шыны таяқшаның көмегімен 1:1 қатынасында кобальт ацетатының 1% спирт ерітіндісінен және 25% аммиак ерітіндісінен тұратын қоспаны қосады. Егер барбитур қышқылының туындылары қалған болса, қызыл-күлгін бояу пайда болады.



Бағалау. Реакция сезімтал. Теріс нәтиже кезінде сот-химиялық маңызы бар.

Барбитураттардың қышқылдық формасын анықтау реакциясы. Сығындыны заттық шыныда буландыру арқылы қабаттап енгізеді. Алынған құрғақ қалдыққа концентрленген күкірт қышқылының бір тамшысын, қасына 1 тамшы тазартылған су қосады, содан кейін екі тамшы да жұқа шыны таяқшамен мұқият біріктіріледі. Заттық шыныны ылғалды камерада сақтау кезінде 10-20 минуттан кейін (кейде 60 минуттан кейін және тіпті 3 күннен кейін.) кристалдардың әр барбитуратқа тән формасымен (микроскоп астында) кристалдық тұнба түзілуі байқалады.

Барбитал түссіз мөлдір тікбұрышты призмалар түрінде кристалданады. Фенобарбитал жұқа түссіз инелер кристалдарынан тұратын "сноп", "кірпі" түрінде сфероидтар мен өсінділерді құрайды. Барбамил сфероидтарға топтастырылған мөлдір алтыбұрышты плиталар мен ұзын призмаларды құрайды. Этаминал призмалық кристалдардың өсінділері түрінде кристалданады. Бутобарбитал мөлдір призмалардан және олардың өсінділерінен тұратын тұнба түзеді.

Бұл реакция жоғары спецификалығымен сипатталады, бірақ сезімталдығы төмен (кесте 2).

Кесте 2. Барбитураттардың қышқылдық түрін алу реакциясының ашу шегі

Барбитурат	Ашу шегі, мкг	Сұйылтқанда немесе сынамада
Барбамил	21,0	6:10 000
Барбитал	80,0	6:1000
Бутобарбитал	16,0	в пробе
Фенобарбитал	41,0	3:1000
Этаминал	50,6	5:1000

Кесте 3. Хлормырышйодпен реакция бойынша барбитураттарды анықтау шегі

Барбитурат	Ашу шегі, мкг	Сұйылтылған немесе сынамада
Барбамил	7,0	1:5000
Барбитал	4,0	3:10 000
Бутобарбитал	6,0	Сынамада
Этаминал	4,0	4:10 000

Бағалау. Барбитураттардың жоғары концентрациясында реакция оң нәтиже береді. Сонымен қатар, кейбір авторлардың пікірінше, көптеген барбитураттар бірнеше полиморфты модификацияларда болуы мүмкін. Сондықтан бір барбитураттың бірнеше кристалды формаларының пайда болу мүмкіндігін ескеру қажет.

Хлормырышйодпен реакция. Сығынды заттық шыныға тамызады және кептіреді. Құрғақ қалдыққа хлормырышйод ерітіндісінің 1 тамшысын қосылады. Шыныны ылғал камераға орналастырады. 10-15 минуттан кейін микроскоп астында пайда болған кристалдардың тән формасы байқалады. Хлормырышйодпен этаминал қоңыр немесе қызғылт-қоңыр түске боялған призмалық кристалдардан тұратын өсінділер түзеді. Барбитал қара қызыл, жасыл, күлгін, сұр-қызғылт гүлдердің тікбұрышты тақталарын құрайды. Барбамил қызыл, қызғылт сары немесе олардан алынған өскіндермен боялған жазбаларды құрайды. Бутобарбитал қара қоңыр ромбтар түрінде кристалдардың өсіндісін құрайды.

Фенобарбитал хлормырышйодпен кристалдар түзбейді.

Хлормырышйодпен реакция сезімталдығы бойынша деректер 3-кестеде келтірілген.

Бағалау. Реакция сезімтал, дәлелдеуші реакциялар болып табылады.

Калий йодидінің қышқылданған спирт ерітіндісімен реакция (Г.Ф. Лозова бойынша). Заттық шыныдағы құрғақ қалдыққа реактивтің бір тамшысы тамызылады және ылғалды камераға орналастырылады. 5-10 минуттан кейін кристалды тұнба пайда болады.

Барбитал қызыл, жасыл, сұр-жасыл түстермен боялған тікбұрышты плиталарды құрайды, көбінесе ұштары бөлінеді. Этаминал өсінділері бар қызғылт сары призмалық кристаллдарды түзеді. Бутобарбитал түссіз призмалар мен олардың өсінділері түріндігі кристалды тұнба береді.

Бағалау. Реакция сезімтал, сынамада барбитураттарды 0,5 мкг-ға дейін анықтауға мүмкіндік береді, дәлелдейтін реакция ретінде қолдануға болады.

Калий йодидінің қышқылданған спирт ерітіндісі бар реактивтермен фенобарбитал мен барбамил кристалды тұнба түзбейді.

Темір хлориді (III) және калий йодиді (теміроидті күрделі тұз) ерітінділерінің қоспасымен реакция. Заттық шыныдағы құрғақ қалдыққа бір тамшы реагент қолданылады және заттық шыны ылғалды камераға 10-15 минут қойылады. Микроскоп астында призмалар мен олардан алынған өсінділер түрінде кристалдардың пайда болуы байқалады. Барбамил, этаминал, фенобарбитал және бутобарбитал өзіне тән кристалдар құрайды.

Темірйод реактивімен барбитал кристалдар түзбейді. Бұл реакцияның сезімталдығы 4-кестеде келтірілген.

Кесте 4 - Барбитураттарға арналған темір (III) хлориді мен калий йодиді ерітінділерінің қоспасымен реакция сезімталдығы

Бағалау. Реакция сезімтал, растау үшін қолданылады.

Барбитурат	Ашу шегі, мкг	Сұйылтылған немесе сынамада
Барбамил	1,8	1:20 100
Бутобарбитал	5,9	в пробе
Этаминал	0,5	1:20 000
Фенобарбитал	4,1	3:10 000

Мыс пиридин реактивімен реакция (Цвиккер реакциясы). 25% аммиак ерітіндісінің бір тамшысы және мыс пиридин реагентінің бір тамшысы заттық шыныдағы құрғақ қалдыққа енгізіледі. Заттық шыны ылғалды камераға орналастырылады. 10-15 мин кейін ақшыл көк тұнба түзілуі байқалады. Микроскоптың астында барбитал болған кезде қарапайым және күрделі кресттер, друздар, жұлдыздар мен тіктөртбұрыштар түрінде кристалдар байқалады. Бутобарбитал күлгін сфероидтарды құрайды.

Сынамада барбиталды 8:10 000 сұйылту кезінде реакция сезімталдығы 13,7 мкг, бутобарбитал үшін – 16,5 мкг болады.

Фенобарбитал, барбамил, этаминал мыс пиридин реактивімен тән кристалдар түзбейді.

Бағалау. Реакция сезімтал, растау үшін қолданылады.

Еріткіштердің жеке жүйесіндегі сорбенттің жұқа қабатындағы хроматография. Ол барбитал, фенобарбитал, барбамил, этаминал натрий және бутобарбиталдың спирттік ерітінділерін қолданатын "стандарттардың" қатысуымен жүзеге асырылады. Анықтау бұрын сипатталған жағдайларда жүзеге асырылады. Барбитураттарды зерттелетін заттың және «стандартты» хроматографиялық пластинада орналасқан жері, түсі және талданатын заттың R_f мәні бойынша анықталады.

Кесте 5 - ИҚ спектріндегі барбитураттардың тән жиіліктері

Барбитурат	ИҚ-спектредегі тән толқындық көрсеткіштері, см^{-1}
Барбамил	1716, 1689, 1745
Барбитал	1674, 1754, 1380, 1707
Бутобарбитал	1683, 1712, 1745
Фенобарбитал	1703, 1756, 1406
Этаминал	1685, 1719, 1744

Кесте 6 - Барбитураттарды ГСХ әдісімен ұсталу индексі және анықтау шегі

Барбитурат	Ұсталу индексі	Несептегі анықталу шегі, мкг/мл	
		NPD	ТАД
Барбамил	1732	0,6	0,10
Барбитал	1490	0,6	0,10
Бутобарбитал	1680	0,6	0,10
Фенобарбитал	1974	0,8	0,15
Этаминал	1743	0,6	0,10

УК-спектрофотометрия. УК-спектріндегі жұтылуды тіркеу үшін рН=2 мәнінде сулы сығындысынан алынған сығынды буландырып, құрғақ қалдықты 5 мл тазартылған суда ерітеді, оған 1 тамшы 2 М аммиак ерітіндісі (рН=10) қосылады және алынған ерітіндінің жарық жұту шамасы 210-320 нм толқын ұзындығы аралығында өлшенеді. Спектрде жұту максимумы 240 нм (барбитураттың лактимдік формасы) болатын қисық сызық анықталады. Бұл ерітіндіге 1-2 тамшы 4М натрий гидроксиді ерітіндісін (рН=13) қосқанда, жұту спектріне максимум 255-260 нм (барбитураттың дилактим формасы) ығысады. Бұл әдіс сезімтал, бірақ эндогендік қоспалардан алынған экстракцияларды мұқият тазартуды қажет етеді.

ИК-спектрометрия. ИК-спектрін тіркеу үшін хлороформ (диэтилді эфир) буланғаннан кейін қалдықты калий бромидімен ысқылайды, кейін ИК-спектрометрдің кюветалық бөліміне орналастырады. Барбитур қышқылының туындылары ИК-спектріндегі әр барбитуратқа тән негізгі толқындық сандарға ие.

ГСХ-талдау. Барбитураттарды анықтау үшін 6-кестеде көрсетілген әрбір барбитурат үшін ұсталу индекстері қолданылады.

Барбитураттардың нанограммалық мөлшерін анықтау үшін газ хроматографиясы масс-спектрометриямен бірге қолданылады және зерттелетін объектіден оқшауланған эндогендік қосылыстардың фонында талдау жасауға мүмкіндік береді. Гидролизден кейін барбитураттарды объектіден оқшаулау үшін сұйықтық-сұйықтық немесе қатты фазалық экстракция қолданылады.

Сығындылардың концентрациясын жоғарлату үшін 40-60 градусқа дейін қыздыру қажет. Кейбір жағдайларда ұшқыштығын арттыру үшін сусыз пиридинде (фенобарбитал) сірке ангидридмен дериватизация жүргізіледі. Барбитураттарды ұсталу уақыты бойынша (барбитал үшін - 5,18 мин) және иондар массасының зарядқа қатынасы бойынша (фенобарбитал үшін 204) анықтайды.

ЖЭСХ барбитураттарды анықтау үшін қолдану. Барбитураттарды биологиялық объектілерден рН=1-2 хлороформмен, хлороформ – изопропанол 9:1 қоспасымен немесе диэтилді эфирмен оқшаулайды. Алдын-ала зәрдегі метаболиттер – глюкуронидтерді бұзу үшін қышқылды гидролиз жүргізу ұсынылады.

ЖЭСХ көмегімен анықтау үшін келесі шарттар ұсынылады: "Милихром" хроматографы, С18 (5 мкм) "Сепарон" кері фазалы сорбентімен толтырылған хроматографиялық бағана (62x2 мм), жылжымалы фаза – аммоний гидрофосфаты мен метанолдың 0,05 м су ерітіндісінің қоспасы (60: 40), элюация жылдамдығы 100

мкл/мин. Құрғақ қалдық жылжымалы фазаның 100 мкл-де ерітіліп, хроматографқа 4 мкл енгізіледі.

Зерттелетін сынамада барбитураттарды анықтау үшін ұсталу уақытын (көлемін) және анықталатын заттың сыйымдылық коэффициентін сол жағдайларда салыстыру үлгісімен салыстырады; УК жұту спектрлерін салыстыру үлгісімен салыстырады, сондай-ақ зерттелетін компоненттің УК спектрлері мен 2 және одан да көп толқын ұзындығында салыстыру үлгісін салыстырады және олардың спектрлік қатынастарын бағалайды (кесте 7).

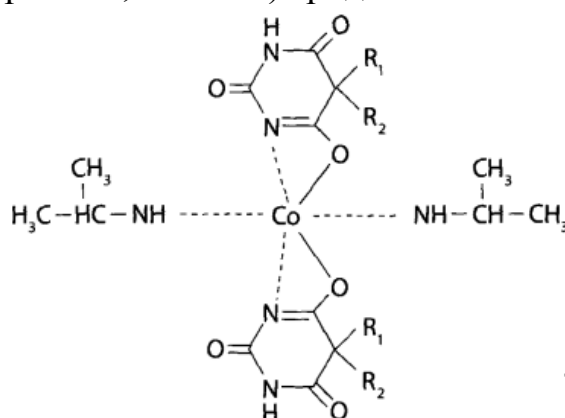
Кесте 7 - Барбитураттардың хроматографиялық сипаттамалары

Барбитурат	Көлем VR, мкл	Спектрлер қатынасы (S ₁ /S ₂₁₀)						
		220	230	240	250	260	280	300
Барбитал	933	0,615	0,088	0,027	0,010	0,007	0,000	0,001
Барбамил	1753	0,576	0,076	0,03	0,014	0,011	0,003	0
Фенобарбитал	1394	0,506	0,194	0,113	0,062	0,039	0,003	0

Кестеде "Милихром А-02" көмегімен алынған мәліметтер келтірілген.

Барбитураттарды сандық анықтау дифференциалды спектрофотометрия және жоғары эффективті сұйықтық хроматография, тікелей фотометриялық әдіспен жүргізіледі.

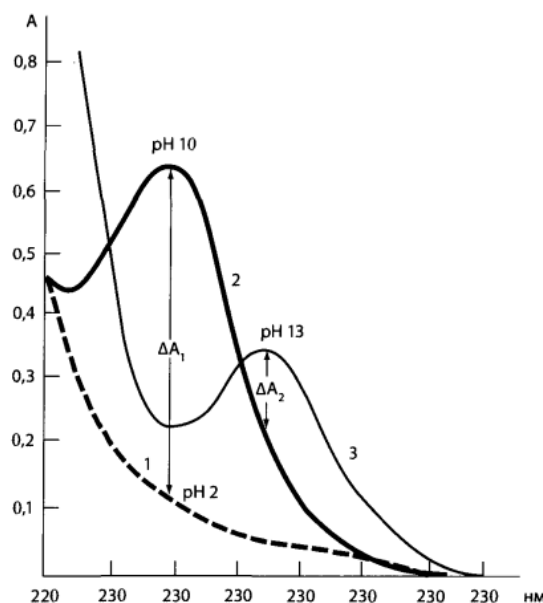
Фотометриялық әдіс барбитураттардың изопропиламин мен метанолдың қатысында кобальт ацетаты ерітіндісімен әрекеттесуіне негізделген (В.И. Попова ұсынған әдіс). Барбитураттар биологиялық материалдан күкірт қышқылымен қышқылданған сумен оқшауланады. Тазартудан кейін гель хроматография арқылы жүзеге асырылады. Бұл үрдіс кезінде сығынды концентрациясы жоғарлайды. Хлороформды сығындыны құрғақ қалдыққа дейін буландырады. Анықталған барбитуратқа байланысты құрғақ қалдық хлороформда (барбитал, фенобарбитал) немесе метил спиртінде (барбамил, этамиал) ериді.



Барбитураттардың кобальт және изопропиламинмен кешені

Алынған ерітінділерге метил спиртіндегі 5 мл 0,125% кобальт ацетаты ерітіндісі және метил спиртіндегі 1 мл 50% изопропиламин қосылады. Күлгін түске боялған ерітінділердің оптикалық тығыздығы қалыңдығы 20 мм кюветада жасыл жарық

сүзгісі бар фотоэлектроколориметр ФЭК-М көмегімен өлшенеді. Реагенттер қоспасы салыстыру ерітіндісі ретінде қолданылады. Барбитураттардың кобальт және изопропиламинмен кешені көрсетілген.



Сурет 1 - Барбитураттардың орта рН сай жұту спектрлері: 1 – лактам түріндегі спектрі; 2-лактим түріндегі спектрі (рН=10); 3 – дилактим түріндегі жұту спектрі (рН=13)

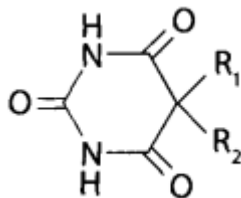
Анықтау шегі зерттелетін ерітіндінің 1 мл-де 0,04-0,08 мг барбитуратты құрайды.

Дифференциалды спектрофотометрия. Бұл термин аналитикалық химияда қабылданғанымен, оны айырмашылық фотометриясы деп атаған дұрыс. Сандық анықтау бұл жағдайда зерттелетін және бақылау тәжірибелерінің оптикалық тығыздығы шамасының айырмасы бойынша жүргізіледі. Дифференциалды фотометрия әдістері ұзақ уақыт бойы В.Г. Беликовтың жетекшілігімен Пятигорск фармацевтикалық академиясында жасалды.

Химиялық дифференциалды спектрофотометрия ерекше қызығушылық тудырады. Бұл әдіс қоршаған ортаның рН-нің әртүрлі мәндерінде зерттелетін заттың жұту спектрі өзгеріп, қоспалардың (бөгде экстрактивті заттар) жұту спектрі өзгеріссіз қалған жағдайда қолайлы. Бұл әдіс барбитур қышқылының туындыларын анықтау үшін ұсынылады.

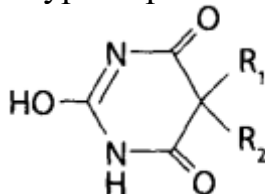
Барбитураттарды биологиялық объектілерден жалпы (Стас-Отто, Васильева) немесе жеке (Валова, Попова) әдістермен оқшаулайды. Барбитураттарды сулы фазадан экстракциялау үшін рН=2-2,5 кезінде диэтил эфирі немесе хлороформ қолданылады.

Дифференциалды спектрофотометрия әдісінің негізі барбитураттардың лактим-лактимды (ими́до-ими́долды) таутомериясына негізделген. Экстракциядан кейін органикалық еріткіште барбитураттар лактам түрінде болады.



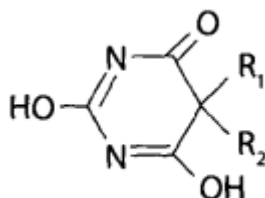
Бұл жағдайда барбитураттың жұту спектрі 220-320 нм аймағында 1-ші қисықты құрайды (сурет 1). Бұл лактам түрінде барбитурат молекуласында конъюгацияланған қос байланыс болмайтындығына байланысты.

pH = 10 мәнінде барбитураттар лактимды түрге өтеді.



Мұндай ерітіндінің спектрінде жұтылу максимумын 240нм-де көрінеді. (1-суретті қараңыз , 2- қисық сызық).

pH = 13 мәнімен барбитураттар дилактамды түрге өтеді.



Барбитураттың жұту спектрінің максимумы 260 нм толқын ұзындығында байқалады (1-суретті қараңыз, қисық 3).

Барбитураттың сандық мөлшерін есептеу үшін объекіден оқшаулау кезінде дифференциалды спектрофотометрия әдісі қолданылады. Ішкі мүшелерді зерттеу кезінде толқын ұзындығы 240 нм болғанда pH=10 және pH=2 кезіндегі оптикалық тығыздық айырмасын анықтайды.

$$\Delta A_1 = A_{pH=10} - A_{pH=2}$$

Биологиялық сұйықтықтарды зерттеу кезінде толқын ұзындығы 260 нм болғанда pH=13 және pH=10 кезіндегі оптикалық тығыздық айырмасын анықтайды.

$$\Delta A_2 = A_{pH=13} - A_{pH=10}$$

Барбитураттардың нақты мөлшерін анықтау меншіктік көрсеткіш бойынша жүргізіледі, меншіктік көрсеткішті стандартты ерітіндінің сол pH мәнінде анықтайды.

$$E^{1\%}_{1cm} = \Delta A / (C * l)$$

Есептеулер стандартты үлгі бойынша жүргізілген кезде көбірек қайталанатын нәтижелер алынады.

$$C_x = [\Delta A_x \cdot C_{ст}] / [\Delta A_{ст}]$$

Барбитураттарды спектрофотометриялық анықтаудың дифференциалды нұсқасын қолдану жеткілікті сенімді нәтижелерге қол жеткізуге және pH=2-2,5 кезінде ерітіндіден барбитураттармен бірге талдау процесінде алынған бөгде заттардың әсерін болдырмауға мүмкіндік береді.

Жоғары эффективті сұйықтық хроматография әдісі. Барбитураттарды және басқа улы заттарды сандық анықтау үшін жоғары эффективті сұйықтық

хроматография үш нұсқада қолданылады: қоспалар әдісі, сыртқы стандарт әдісі және ішкі стандарт әдісі.

Қоспалар әдісі. Зәрден улы заттарды окшаулау үшін сұйық-сұйықтық экстракция қолданылады. Талдау екі зәр сынамасымен жүргізіледі. ЖЭСХ көмегімен бір зәр сынамасынан алынған сығындыға және екінші зәр сынамасынан алынған сығындыға сапалы талдау кезінде анықталған заттың (анықтамалық ерітіндінің) белгілі бір мөлшерін қосу арқылы талдау жасалады. Несептен алынған сығындыда табылған зат мөлшерін есептеу формула бойынша жүзеге асырылады:

$$C_x = [(C_d V_d) / (V_x + V_d)] / [h_{x+d} / h_x - 1]$$

мұндағы C_x – несептен алынған сығындыда табылған заттың концентрациясы; C_d – жылжымалы фаза ерітіндісіндегі қосылған заттың концентрациясы; V_d – қосылған эталондық ерітіндінің көлемі; V_x – анықталған затпен несеп сығындысының көлемі; h_x – несептен алынған сығындыдағы анықталатын заттың сигнал биіктігі; h_{x+d} – эталондық ерітінді қосылған несептің сығындысы сигналының биіктігі.

Сыртқы стандарт әдісі. Ол шығыс сигналының зат массасына сызықтық тәуелділігіне негізделген. Бұл жағдайда зәрден алынған сығындыны талдаумен қатар, сол жағдайда табылған заттың шамамен бірдей концентрациядағы анықтамалық ерітіндісіне талдау жасалады. Есептеуді мына формула бойынша жүргізеді:

$$C_x = (C_d h_x) / h_d$$

мұндағы C_x – анықталатын заттың концентрациясы; h_x – несептен алынған сығынды ерітіндісіндегі сигналдың биіктігі; h_d – эталондық ерітінді сигналының биіктігі; C_d – жылжымалы фаза ерітіндісіндегі қосылған заттың концентрациясы.

Ішкі стандарт әдісі. Сынаманы дайындау операциясына дейін зәр сынамасына стандарт болып табылатын заттың белгілі бір мөлшері қосылады. Стандарт пен анықталған зат талдау процесінде жақсы бөлінуі керек. Барбитураттарды ішкі стандарттар ретінде талдау кезінде келесі заттардың бірін қолдану ұсынылады: апробарбитал, метилфенобарбитал, фенилгидантоин, олар хроматографиялау кезінде үлгінің компоненттерінен толығымен бөлінеді. Анықталатын заттың концентрациясы формула бойынша есептеледі:

$$C_x = [C_{ст} h_x / h_{ст}] \cdot [1 / F_{C_x/C_{ст}}]$$

мұндағы C_x – анықталатын заттың концентрациясы; $C_{ст}$ – ішкі стандарттың концентрациясы; h_x – анықталатын зат шыңының биіктігі (немесе SX ауданы); $h_{ст}$ – стандарт шыңының биіктігі (немесе $S_{ст}$ ауданы); $F_{C_x/C_{ст}}$ – салыстырмалы калибрлеу факторы.

$F_{C_x/C_{ст}}$ алдын-ала формула бойынша анықталады:

$$F_{C_x/C_{ст}} = [h_x C_{ст}] / [C_x h_{ст}]$$

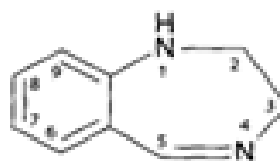
мұндағы h_x – белгілі концентрациясы бар талданатын зат шыңының биіктігі (немесе ауданы); C_x – талданатын заттың калибрлеу ерітіндісінің концентрациясы; $h_{ст}$ – ішкі стандарт шыңының биіктігі (немесе ауданы); $C_{ст}$ – ішкі стандарттың концентрациясы.

Барбитураттар үшін қоспалар мен сыртқы стандарттар әдістері жақсы салыстырылады. Мысалы, химия-токсикологиялық талдау жүргізу кезінде қандағы фенобарбиталды анықтау кезінде қоспалар әдісі бойынша токсикантты анықтау шегінің концентрациясы 0,03 мг/мл, сыртқы стандарт әдісі бойынша 0,041 мг/мл (С.К. Еремін) құрады.

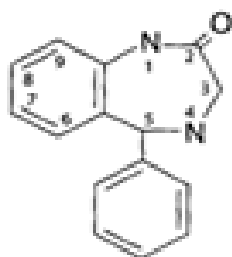
1.2. 1,4-бензодиазепин туындылары



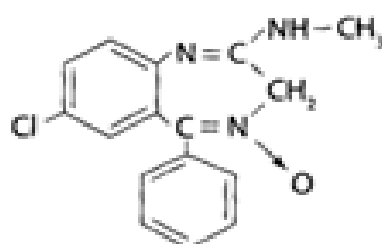
дiazепин



бензодиазепин

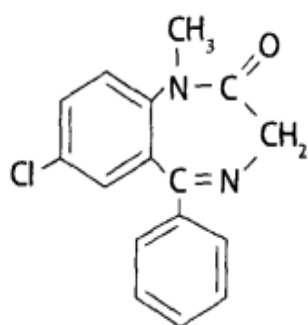


5-фенил-3H-бензодиазепин



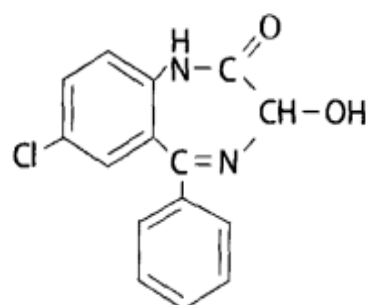
хлордизаепоксид (хлосепид)

7-хлор-2-метиламино-5-фенил-3H-1,4-бензодиазепин-4-оксиді



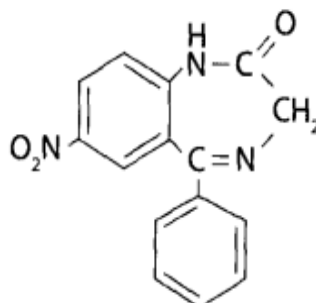
дiazепам (сибазон)

7-хлор-1,3-дигидро-1-метил-5-фенил-2H-1,4-бензодиазепинон-2



оксазепам (нозепам)

7-хлор-1,3-дигидро-3-окси-5-фенил-2H-1,4-бензодиазепинон-2



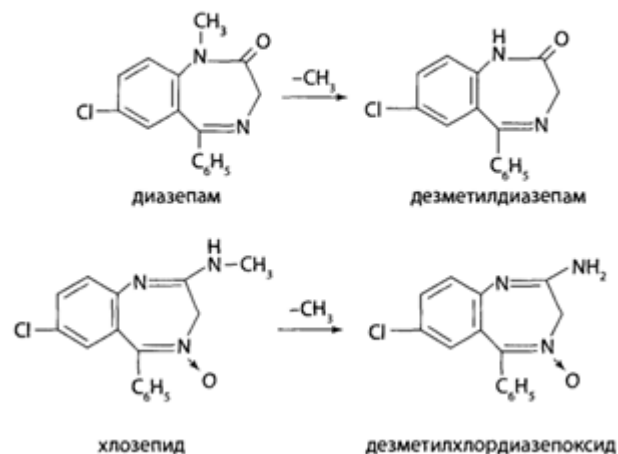
нитразепам

7-нитро-1,3-дигидро-5-фенил-2H-1,4-бензодиазепинон-2

Токсикологиялық мәні Метаболизм жолдары:

I кезең

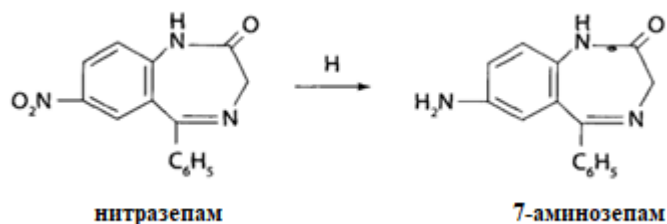
1) деметилдену



2) тотығу

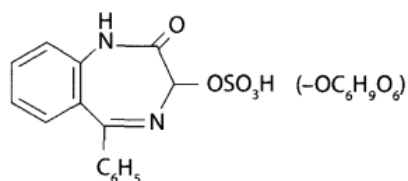


3) тотыксыздану

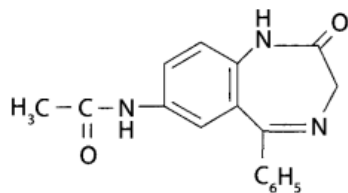


II фаза

- 1) күкірт немесе глюкурон қышқылдарымен конъюгаттардың түзілуі.
Бензодиазепиндерге және олардың 3-гидрокси туындыларына тән.



- 2) сірке қышқылымен конъюгаттардың түзілуі.
Нитрозепамның тотығуына тән.



7-ацетиламинозепам

Биологиялық объектілерде 1,4-бензодиазепиндердің туындыларын анықтау әдістері

Талдау объектілері:

- асқазан ішіндегісімен;
- ащы ішек ішіндегісімен
- бас миы;
- бауыр, бүйрек;
- қан, несеп;
- дәрілік препараттар.

1,4-бензодиазепиндер туындыларының қасиеттері. Оксазепам, диазепам, хлордiazепоксид - ақ кристалды заттар. Сарғыш, жасыл-сарғыш немесе крем түстес болуы мүмкін. Нитразепам молекуласының құрамында нитротоптың болуына байланысты ашық-сары, жасыл түстес бояуға ие.

Бензодиазепин туындылары іс жүзінде суда ерімейді, этанол мен эфирде аз ериді, бірақ хлороформда жақсы ериді. Олар 4 жағдайда азот гетероатомы есебінен әлсіз негіздік қасиетке ие және 1-2 жағдайдағы имид-имидольді таутомерге байланысты әлсіз қышқылдық қасиетке ие.

1,4-бензодиазепин туындыларының электронды спектрінде 200-215, 220-260, 280-360 нм аймағына тән максимумдардың 3 жұтылу жолағы бақыланады.

Бағытталмаған талдауда 1,4-бензодиазепин туындылары зерттеуге алынған биологиялық материалдан қышқылданған спирт немесе қышқылданған сумен рН=2 және рН=10 болатын сулы фазадан хлороформды сығындыны алғаннан кейін жүргізіледі. рН=2 болғанда хлордiazепоксид толықтай хлороформмен экстракцияланады, ал диазепам бөлшекті түрде, нитрозепам мен оксазепам рН=10 мәнінде хлороформмен экстракцияланады.

Жалпы ЖҚХ-скрининг жүргізген кезде 1,4-бензодиазепин туындылары хроматографиялық пластинкада УК-жарықта жарқырайтын дақтар түрінде көрінуі мүмкін. Драгендорф реактивімен өңдегенде жарқыраған дақтар қызғылт-сары түске боялады.

Тұнбаға түсіретін реактивтермен 1,4-бензодиазепин туындылары аморфты тұнба береді.

Биологиялық объекттерден оқшауланған 1,4-бензодиазепин туындыларына талдау жүргізу екі бағытта жүзеге асады:

1-бағыт: бензодиазепиндердің 2 аминобензофенонға дейін гидролизденуіне негізделген. Берілген әдіс сығындыдан бензодиазепин туындыларының өзгермеген күйін және олардың метаболиттерін анықтауға мүмкіндік береді. Теріс нәтиже болған кезде бұл бағытқа сот-химиялық мән беріледі.

2-бағыт: Сараптаманың 1-бағыты бойынша зерттеу процесі кезінде бензофенон анықталған кезде қолданылады. Бұл әдіс 1,4-бензодиазепиндердің өзгермеген күйі және олардың метаболиттері бойынша нақты анықтауға мүмкіндік береді.

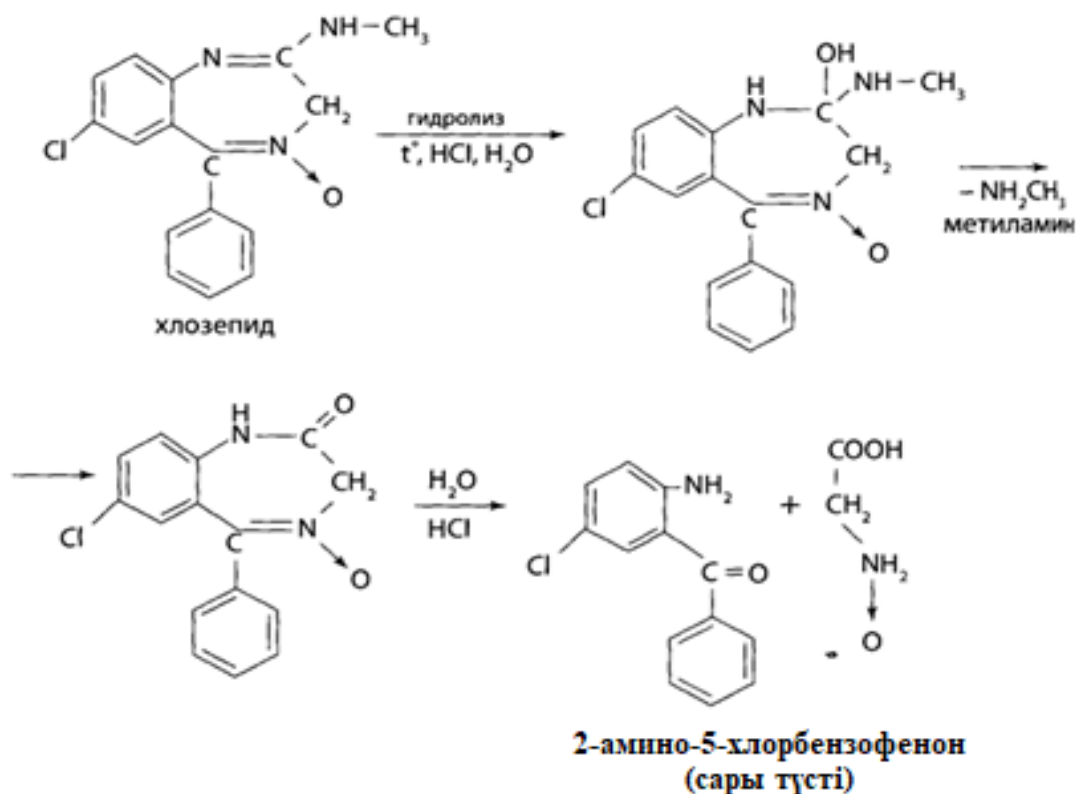
1,4-бензодиазепиндерді гидролизден кейін анықтау.

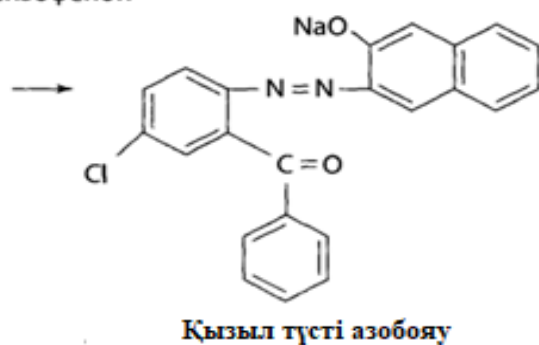
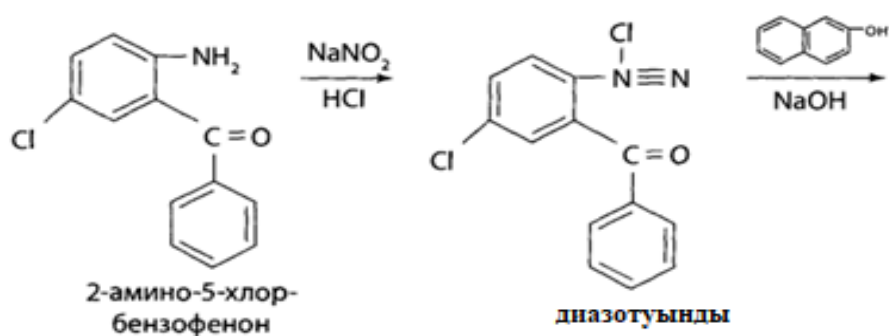
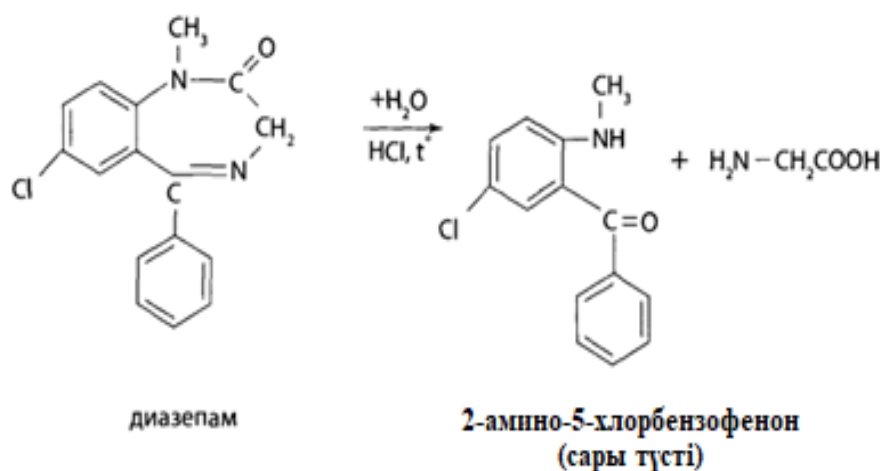
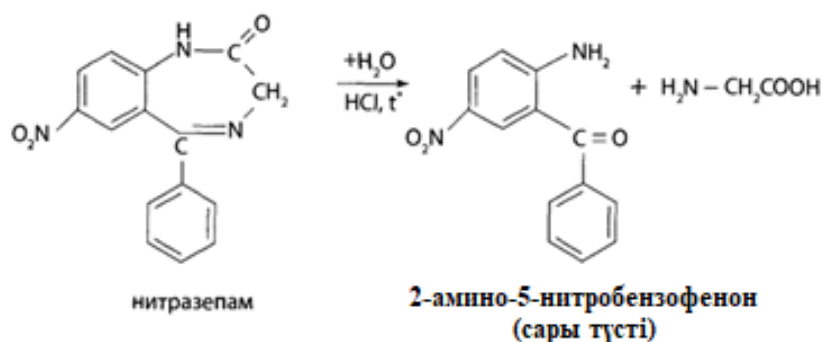
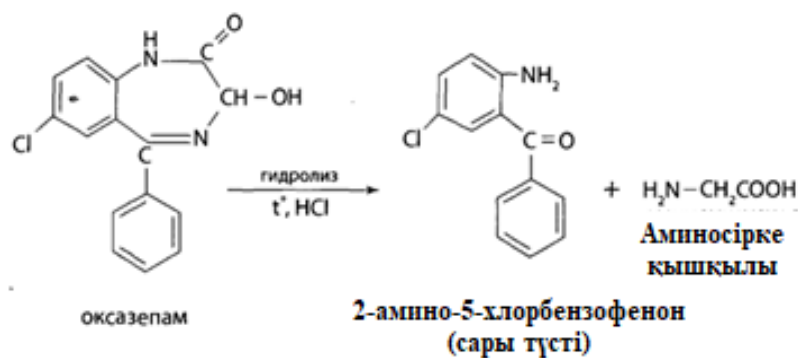
Гидролиз жүргізу үшін ағза тіндері, қышқылданған сығындыдан алынған хлороформды экстракт және сорбционды әдіс қолданған кездегі элюаттар қолданады.

Аздаған көлемдегі элюат пен экстрактты кепкенше буландырады. Құрғақ қалдыққа, ағза тінінің өлшендісіне, 10мл несепке немесе 2мл қанға 2мл 6М хлорсутек қышқылын қосады. Қоспаны қайнаған су моншасында 1 сағ. немесе 5-10 мин. бойы глицеринді (күм) моншасында 120°C-та қыздыру керек. Объектіде 1,4-бензодиазепин туындылары болса ерітінді бензофенон түзілу есебінен сары түске боялады.

Гидролизаттың бір бөлігіне салқындатылғаннан кейін 5% натрий нитриті ерітіндісінің тамшысын қосып араластырады. Алынған ерітіндінің бірнеше тамшысын 2 мл 2% жаңадан дайындалған сілтілі резорцин немесе β нафтол ерітіндісіне енгізіп шие-қызыл түске боялуын немесе сарғыш-қызыл тұнба түзілуін бақылайды.

Диазепамның гидролиз өнімі (2-метиламино-5хлорбензофенон) азобояу түзбейді, себебі бірінші жағдайда орынбасушы метил тобы бар. Диазепам болса ерітінді сары бояуын сақтап қалуы мүмкін.





Гидролизаттың екінші бөлігін жаймен 50% натрий гидроксиді ерітіндісімен рН=10-11-ге дейін сілтілеп, гексанмен экстракцияланады. Гександы экстракттарды бөлме температурасында буландырады, құрғақ қалдықты этанолдың аздаған көлемінде ерітеді және ЖҚХ мен УК-спектрофотометрия көмегімен зерттейді.

Хроматографиялауды "Силуфол" пластинкасында жүргізеді. Жылжымалы фаза ретінде бензолды қолданады, алдымен 10 мин бойына хроматографиялық камераны бензолмен қанықтырады. Гидролизаттан алынған экстракт ерітіндісін пластинканың старт сызығына енгізеді және бір мезетте куэ ерітінді ретінде бензодиазепиндердің стандартты заттарының гидролизі нәтижесінде алынған бензофенонды енгізеді (10-15мкг-дан әр қайсысы). Хроматографиялап болғаннан кейін бензофенон өзінің сарғыш бояуын пластинкада сақтап қалады. Пластинканы УК-жарықта көрген кезде бензофенонға тән флуоресценция байқалады. Кейін пластинкада Браттон-Маршал реакциясы жүргізіледі. Хроматографиялық пластинкаға өз кезегінде 0,1% натрий нитраты ерітіндісін, 2М хлорсутек қышқылын себеді. 1-2мин кейін 2% β-нафтолдың сілтілі ерітіндісімен өңдейді. Пластинкада пайда болған дақтар сарғыш-қызыл түске боялады. 2-метиламино-5-хлорбензофенон сарғыш-қызыл түске ауыспайды, бірақ хроматограмманы 10% хлор қышқылымен өңдегенде УК-жарықта 254 және 360 нм-де ашық флуоресценция береді.

Бензодиазепин туындыларының анықталу шегі пластинкаға енгізілген зерттелетін зат сынамада 1-5 мкг болу керек.

УК-спектрофотометрия ЖҚХ-ны жүргізгеннен және бензофенонды пластинкадан ацетон немесе спиртпен элюирлегеннен кейін жүргізіледі. Бензофенондар 230-240 және 390-410 нм аймақтарында өзіне тән жұтылуға ие.

Бағалау. 1-бағыт бойынша сипатталған зерттеу теріс нәтиже алған кезде сот-химиялық мәнге ие.

1-бағыт бойынша оң нәтиже алған кезде әрі қарай сараптама жүргізеді.

1,4-бензодиазепин туындыларын және оның метаболиттерін анықтау

Жеке заттарды және олардың метаболиттерін анықтау үшін оқшаулауды полярлы ерітінділерді тұндыру жолымен жүргізеді және рН=10 мәнінде сулы хлороформ ерітіндісінен экстракциялайды немесе полимерлі сорбенттерде сорбционды әдіс қолданады, ол үшін сорбенттен зерттелетін затты элюирлейді. Алынған экстрактты 0,5-1 мл белгілі көлемге дейін буландырады (концентрлейді). 1,4- бензодиазепиндерді және олардың метаболиттерін анықтау үшін алынған концентратты сорбенттің жұқа қабатындағы хроматографияны, УК-спектрофотометрия, ЖЭСХ, ГСХ және химиялық әдістерді қолданады.

Сорбенттің жұқа қабатындағы хроматография. Ерітіндіні "Силуфол УФ-254" хроматографиялық пластинкасының старт сызығына нүкте түрінде енгіземіз. "Стандарттар" ретінде пластинкаға 10-15 мкг-дан хлорзепид, диазепам, нитрозепама және оксазепама ерітінділерін енгізеді. Пластинканы бензодиазепиндердің бөлінуіне мүмкіндік беретін хлороформ-ацетон (90:10) немесе 25% этилацетат-аммиак ерітіндісі-сірке қышқылы (26:1,6:3,3) ерітінділер жүйесіне салады.

Пластинкада бензодиазепиндерді анықтау үшін оны реактивтермен белгілі реттілікте өңдейді. Пластинканы нингидрин ерітіндісімен өңдейді, кейін 5 мин 100°С-

та қыздырады. Сары түсті дақтар пайда болады. FNP реактивімен (темір (III) хлориді, хлор және азот қышқылының қоспасы) өндеген кезде сары дақтар көкшіл түске ауысады. Осы пластинканы қышқылданған йодплатинатпен өндеген кезде дақтар қою қара түске айналады.

Пластинканы Марки реактивімен өндеуге болады. Бензодиазепиндер сары түске боялады.

Сонымен қатар, қосымша бензодиазепиндердің және метаболиттерінің пластинкада аминбензофенондарға дейінгі гидролизінен кейін азобояу түзілу химиялық реакциясын жүргізуге болады.

Сығындыда 1,4-бензодиазепиндердің туындылары табылғаны жөнінде қорытындыны егер зерттелетін заттардың түсі және R_f мәні "стандартпен" толық сәйкес келетін ЖҚХ нәтижелері бойынша беруге болады.

УК-спектрофотометрия экстракттардың ЖҚХ көмегімен тазартып, зерттелетін затты пластинкадан этил спирті, 0,1М күкірт қышқылы ерітіндісі (хлорсутек) немесе 1М хлорсутек қышқылы ерітіндісі және метил спирті (1:9) қоспасымен элюирлегеннен кейін жүргізеді.

1,4-бензодиазепиндер және олардың метаболиттерінің жұту спектрі тіркеген кезде олардың спектрлерінде өздеріне тән максимумдарын және минимумдарын анықтайды. Мысалы, 0,1М күкірт қышқылы ерітіндісінде хлорзепидтің 245 және 306 нм толқын ұзындығында 2 максимум береді, диазепам 241,248 және 359 нм, нитрозепам 277 нм-де.

Газ-сұйықтық хроматография ұзындығы 2м және диаметрі 4мм SE-30-бен қапталған Q (80-100 меш.) хромосорбтағы бағананы қолданумен жүргізіледі. Бензодиазепиндерді және олардың метаболиттерін анықтауды ұсталу индекстерінің сәйкестігі бойынша жүргізеді (19 кестеге қара).

ИК-спектроскопия. Хлороформды экстракттың және элюаттың буландырғаннан кейінгі құрғақ қалдығын калий бромидінің кристалдарымен ысқылайды және диск түрінде престейді. Бензодиазепиндердің ИК-спектрінде ОН-, NH-, СО-, С-С топтарының валентті ауытқуы есебінен интенсивті жолақтар пайда болады (9кестеге қара).

Жоғарғы эффе́ктивті сұйықтық хроматография (ЖЭСХ). 1,4-бензодиазепиндер туындыларын анықтауды нативті қосылыстар немесе бензофенондар бойынша жүргізу ұсынылды. Әдіс заттарды бөлудің келесі шарттарына негізделген: сұйықтық хроматограф "Милихром"; хроматографиялық бағана 62*2мм; жылжымалы фазалар - 0,05М аммонийдің сулы гидрофосфаты және ацетонитрил (бензодиазепиндер үшін) және 45:55 (бензофенондар үшін); 230нм-де детектрлеу (бензодиазепиндер үшін) және 220 нм (бензофенон үшін); ағым жылдамдығы (элюирлену)100мкл/мин.

Кесте 8 - ГСХ әдісімен анықтауда бензодиазепиндер мен олардың метаболиттерінің ұсталу индекстері

Бензодиазепиндер мен олардың метаболиттері	Ұсталу индектері
Диазепам	2425
Дезметилдiazепам	2496

Хлозепид	2453
Демоксепам	2529
Оксазепам	2336
Нитразепам	2885
7-ацетамидонитразепам	~3263
7-аминонитразепам	2900
7-амино-3-гитроксинитразепам	2890

Кесте 9 - 1,4-бензодиазепиндердің туындыларын ИҚ-спектрлері бойынша анықтау.

1,4- бензодиазепин туындылары	ИК-спектр жолақтары бойынша сипаттама, см- ¹
Хлозепид	1625,1458,760
Диазепам	1681,1484,1313
Оксазепам	1687,1706,693,830
Нитразепам	1692,1615,1352,702

Кесте 10 - ЖЭСХ әдісімен жүргізілген сараптамадағы заттардың хроматографиялық мәліметтері.

Талданатын заттар	V _R көлемі, мкл	Спектралдық қатынастары R=S/S _{210 нм}						
		220	230	240	250	260	280	300
Хлозепид	1662	0,600	0,391	0,591	0,944	0,332	0,046	0,095
Диазепам	1910	0,749	0,990	1,097	0,776	0,409	0,388	0,298
Оксазепам	1824	1,125	1,327	0,917	0,634	0,407	1,176	0,090
Нитразепам	1624	0,919	0,653	0,541	0,616	0,808	0,843	0,620
5-хлор-2-аминобензофенон	2643	0,870	1,285	1,402	0,958	0,641	0,193	0,025
5-хлор-2-метиламинобензилфенон	3049	0,948	1,369	1,515	1,091	0,779	0,273	0,025
7-хлор-2амино-5-1,2-дигидро 3Н-1,4-бензодиапезина-4оксид	1601	0,854	1,109	1,415	1,434	1,164	0,499	0,416
*«Милихорм А-02» хроматографында алынған нәтижелер								

Көрсетілген жағдайларда бензодиазепин және бензофенон туындыларын өзара нақты бөліп көрсетуге болады. Зерттелетін заттарды анықтау үшін ұсталу уақыты және анықталатын заттардың және бензодиазепиндер мен бензофенонодар ерітінді

эталондарының салыстыру үлгілері коэффициенті, сонымен қатар екі немесе оданда көп толқын ұзындықтарында салыстыру үлгісінің және зерттелетін компоненттік УК-спектрлері салыстырылады және олардың спектрлі қатынасы бағаланады (24-кесте).

ЖЭСХ әдісімен бензодиазепиндерді анықтау шегі оксазепам үшін $3,4 \times 10^{-6}$ мг, нитразепам $11,1 \times 10^{-6}$ мг, хлорзепид $17,8 \times 10^{-6}$ мг, диазепам үшін 15×10^{-6} мг сынама енгізілуін құрайды.

Химиялық әдіс нәтижесінде боялған өнім алынатын реакцияларды қолдануға негізделген.

Нингидринмен реакциясы: Хлороформды сығындыдан алынған құрғақ қалдыққа немесе этил спиртіндегі элюаттың 2-3 мл-не 10мг нингидрин қосады және 2 мин су моншасында қыздырады. Ерітінді көк түске боялады. 1% мыс (III) сульфаты ерітіндісін қосқан кезде бояу қызыл немесе сарғыш-қызыл (диазепам) түске, сары-қоңыр (нитразепам) түске, қоңыр (хлорзепид) түске ауысады.

Амидокарбинольды топтың гидролиз реакциясы. Бұл реакция оксазепамды (нозепамды) анықтау үшін қолданылады. Құрғақ қалдыққа 5мл 96% этил спиртін және 4 тамшы концентрлі фосфор қышқылын қосады. Қоспаны қайнап тұрған су моншасында 5 мин кем емес уақыт қыздырамыз. Ерітіндіні суытамыз. Алынған ерітіндінің 1 мл-не 5мл тазартылған су және 1мл фуксинкүкіртті (хромотропты) қышқылын қосады-күлгін түске боялуын бақылайды. Амидокарбональдік топтың гидролизі нәтижесінде фуксинкүкіртті қышқылмен (немесе хромотропты қышқыл) өзіне тән түс беретін формальдегид түзіледі.

Марки және Фреде реактивімен реакциясы. Фарфор табақшасындағы хлороформды экстракт немесе элюатты буландыру арқылы алынған құрғақ қалдыққа Марки немесе Фреде реактивтерін енгізгенде хлорзепид сары түске боялады.

Сандық анықтау

Бензодиазепиндердің сандық мөлшерін анықтау үшін ЖЭСХ және фотометрия әдісі қолданылады.

ЖЭСХ әдісі: Бензодиазепиндер және бензофенондардың сандық мөлшерін анықтауда қоспалар әдісі, ішкі және сыртқы стандарт әдістері қолданылады.

Қоспалар әдісі: Сараптаманы анықталған (эталонды ерітінді) бензодиазепиндер немесе бензофенондардың белгілі көлемін қоса отырып қатты фазада экстракция жүргізіп болғаннан кейінгі элюатпен немесе биологиялық объектіден оқшауланған экстрактпен жүргізеді. Зерттелетін қосылыстың концентрациясын формула бойынша есептейді.

Сыртқы стандарт әдісі: Сараптама жүргізіп болған соң зерттелетін экстракт немесе элюатты ЖЭСХ әдісінің көмегімен эталонды ерітінділердің сол жағдайда объектіден оқшауланған қосылыс концентрациясына жақын болатын ерітінділерде анықтайды.

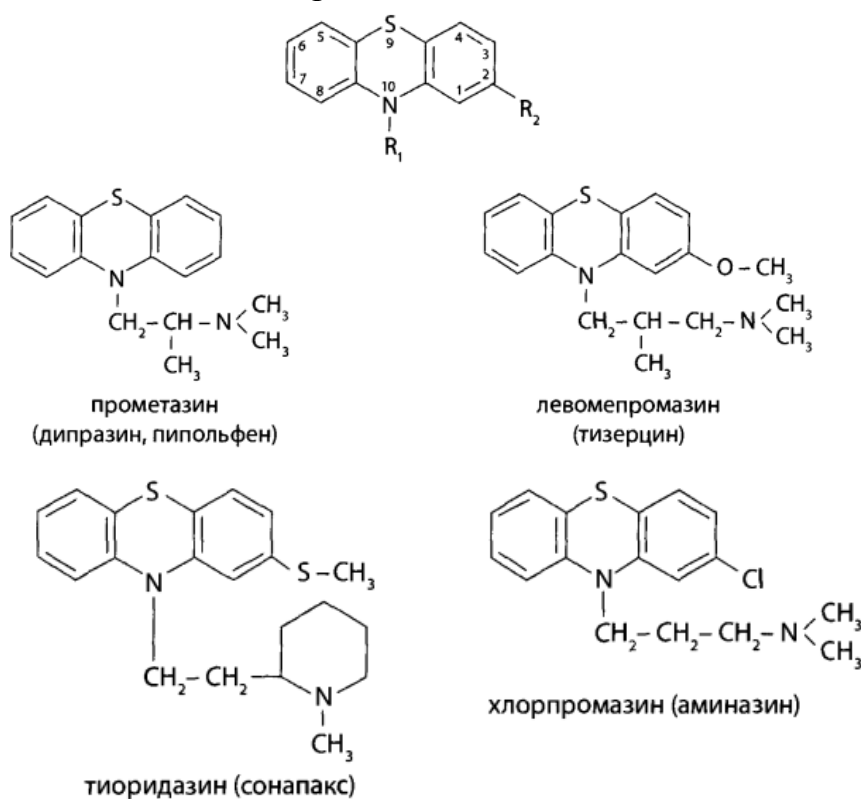
Ішкі стандарт әдісі: Сараптама жүргізу үшін сынама дайындау алдында биологиялық объектіге стандарт ретінде қабылданған заттардың белгілі мөлшерін қосады.

Азобояу түзу реакциясы бойынша фотоколориметрия (Браттон-Маршал реакциясы): Әдіс бензодиазепиндердің аминобензофенондарға дейін гидролизденуіне негізделген. Хлороформды экстракт және элюаттың құрғақ

қалдығын 5мл 2М хлорсутек қышқылымен ерітеді, 1мл 0,1% натрий нитрит ерітіндісін қосады, 5мин кейін 0,5мл 1% аммоний сульфаты ерітіндісін (немесе қаныққан мочеина ерітіндісін) қосады. Алынған ерітіндіні газ көпіршіктері жойылғанша шайқайды, одан кейін 1мл 0,1% N-1 нафтилэтилендиаминдихлорид ерітіндісін қосады. Боялған ерітіндінің оптикалық тығыздығын қалыңдығы 10мм болатын кюветада және жасыл светофильтрі бар ФЭК-56М қондырғысында 15мин кейін өлшейді. Салыстыру ерітіндісі - реактивтер қоспасы.

1.3. Фенотиазин туындылары

Токсикологиялық мәні: Фенотиазин туындыларын медицинада 50 жылдан астам уақыт қолданады. Көптеген фенотиазин туындылары ОЖЖ және психикалық жүйеге спецификалық әсер етеді. Химиялық құрылысы және фармакологиялық әсері арасындағы тәуелділікке зерттеу жүргізу нәтижесінде психикалық жүйеге күшті әсерді бүйір тізбегінде фенотиазинді ядродағы азот атомынан үш метилен тобымен бөлінген үшіншілік азот атомы көрсететіні анықталды.



Метилен тобының қысқаруы гистаминге қарсы белсенділіктің пайда болуына алып келеді. Сонымен қатар фенотиазин туындыларының дәрілік препараттары дене температурасын төмендетіп, жүкті әйелдерде болатын құсуды да төмендетеді, қышуды басатын және т.б. қасиеттері анықталған. Барлық фенотиазин туындылары жоғары фармакологиялық белсенділікке ие.

Емдік тәжірибеде препараттарды келесі дозаларда қолданады - 0,025 (аминазин, дипразин); 0,005-0,01(тиоридазин); 0,025-0,075 (тизерцин). Препараттар таблетка түрінде және инъекцияға арналған ерітінді ретінде шығарылады.

Фенотиазин туындылары тез сіңіріледі және ағзадан баяу шығарылады., кумуляциялық әсерге ие (аминазин). Аминазинді терапевтік дозада қабылдаған кезде ол ағзадан 14-20 күнде ағзадан шығарылады.

Осы топ туындылары ішінен жоғары токсикологиялық мәнге аминазин ие. Отандық әдебиеттерде аминазинмен уланған жағдайлар көрсетілген дозасын артық мөлшерде қолданған кезде, балалар тәжірибесінде, өзіне қол жұмсау мақсатымен қабылдағанда көрсетілген. Ересектер үшін аминазиннің өлімге алып келетін дозасы қанда 0,03-0,12 г/л мөлшерін құрайды. Балалар үшін аминазиннің өлім дозасы - 0,25г. Аминазин көп дозада физиологиялық ұйқыға жақын жағдайды шақырады. Улану кезінде әлсіздік, бас айналу, ауыздың құрғауы, құсу, естен тану, пульстің жиелеуі, қысымның төмендеуі, аллергиялық реакциялар байқалады. Жедел улануларда - коматозды жағдай, көз қарашығының ұлғаюы және жарыққа әсердің жоқтығы, тыныс және тамыр, қимыл орталықтарының функцияларының тежелуі, Чейн-Стокс типті тыныс алу, цианды тері жамылғысы, тахикардия байқалады. Жүрек - өкпе жетімсіздігінің жоғарлауы өлімге алып келеді.

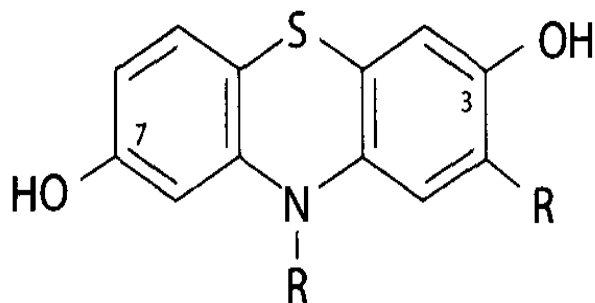
Мәйіттің патологоанатомиялық зерттеу көрінісі спецификалық емес. Бас миының ісінуінен пайда болған өлім белгілері, көк бауырдың ошақты қан кетулері, бүйрек үсті безі және асқазан асты бездерінің қанға толуы, сонымен қатар бүйрек нефрозы байқалады.

Метаболизм жолдары

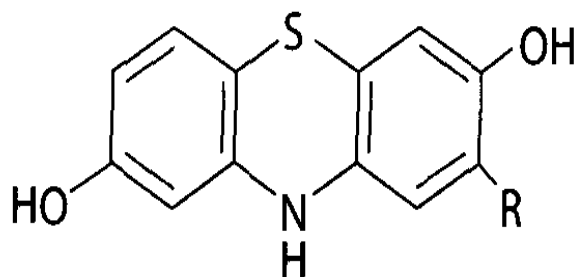
I фазада фенотиазинді ядросының 3 және 7 жағдайларындағы гидроксилденуі, 10 жағдайдағы азот атомының деалкилденуі, алкилді радикалдағы азот атомының деметилденуі және S- және N-оксидтерінің түзілуімен жүретін тотығу процестері жүреді.

Метаболизмнің I фазасы

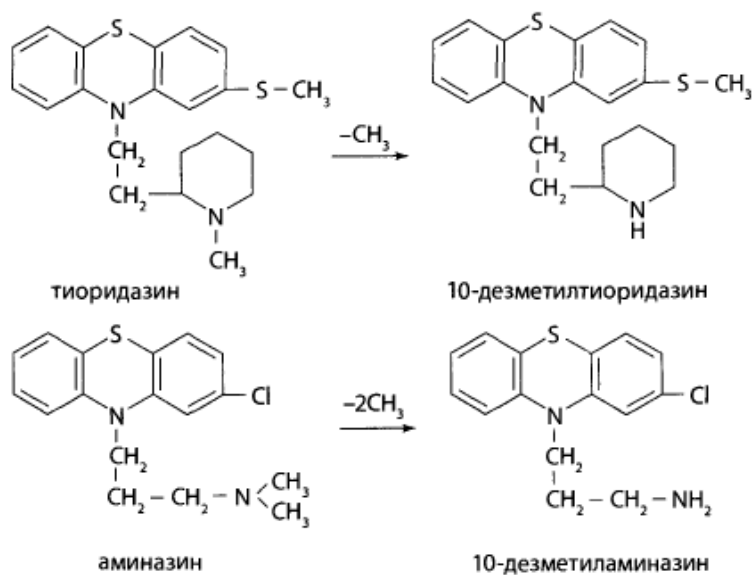
1) 3,7 немесе 7 жағдайдағы гидроксилдену



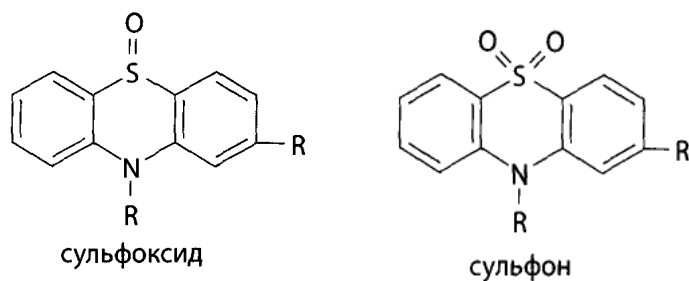
2) 3 және 7 жағдайлардағы гидроксилденумен бір мезгілде жүретін 10 жағдайдағы азот атомының деалкилденуі



3) азот атомының деметилденуі

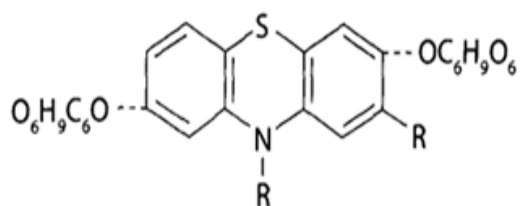


4) сульфоксидтердің түзілуі



Метаболизмнің II фазасы

II фазада глюкуронидтер түзіледі (көп жағдайда гидроксид туындылары).



Фенотиазиннің 3,7-дигидрокситуындыларының диглюкурониді

Фенотиазин туындыларын биологиялық объектілерде анықтау

Анализ объектілері:

- асқазан ішіндегісімен;
- ми;
- бүйрек, несеп;
- бауыр өт қабымен;
- қан;
- дәрілік заттар.

Физика-химиялық қасиеттері. Фенотиазин туындылары ақ (немесе әлсіз сарғыш, сұр, крем реңді) кристалды заттар. Олар жеңіл тотығады (ауадағы оттегіменде) және қараяды. Фенотиазин туындыларының тұздары суда, этанолда жақсы ериді, диэтил эфирінде іс жүзінде ерімейді. Негізі этанолда, хлороформда, диэтил эфирінде, этилацетатта жақсы еритін, суда нашар еритін шәрбәт тәрізді масса. Фенотиазин туындыларының молекула құрылысында гетероциклді азот атомы және алифаттық радикалдағы азот атомы болуна негізделген зат. 11 кестеде кейбір фенотиазин туындылары үшін ионизация көрсеткіштерінің мәндері келтірілген.

Кесте 11 - Фенотиазин туындыларының ионизация көрсеткіштері

Фенотиазин туындылары	pKa мәндері
Аминазин	9,3
Дипразин	9,1
Тиоридазин	9,5
Левомепромазин	9,3

Бағытталмаған сараптама жүргізу алдында фенотиазин туындыларын биологиялық объектіден қышқылданған сумен (Васильева әдісі) немесе қышқылданған спиртпен тұндыру жолымен оқшаулайды (Стас-Отто әдісі). Фенотиазиндер туындыларын рН=8-10 мәніндегі сулы сығындыдан алынған хлороформды экстрактта анықтайды.

Фенотиазин туындыларына бағытталған сараптама жүргізуде Е.М.Саломатиннің жеке әдісін қолданады. Фенотиазин туындылары рН=13 мәнінде диэтил эфирімен экстракцияланады (әдіс схемасын қосымшаға қара).

Жалпы еріткіштер жүйесінде ЖҚХ-скрининг жүргізу барысында фенотиазин туындыларын хроматографиялық пластинкада темір (III) хлоридімен өндегенде боялған дақтар күйінде көрінеді, әрі қарай Драгендорф реактивімен өндегенде дақтар сарғыш-қызыл түске боялады.

Тұнбаға түсіретін реактивтермен фенотиазин туындылары аморфты тұнбаға түзеді.

Фенотиазин туындыларының жеке қосылыстарын анықтау үшін хромогенді реакциялар, УФ-спектрофотометрия, ГСХ, ИҚ-спектроскопия және ЖЭСХ әдістері қолданады.

Боялу реакциялары. Боялған өнімдер алу үшін келесі химиялық реакциялар қолданылады:

- тотығу реакциялары (хлор қышқылын, натрий нитритін, Фреде, Манделин реактивтерін, концентрлі күкірт қышқылын қолданғанда);

- концентрлі күкірт қышқылы қатысында формальдегидпен реакциясы (Марки реактиві);

- құрамында жоғары тотығу дәрежесіне ие металл бар қосылыстармен реакциясы [темір (III) хлориді (FeCl_3), платинохлорсутек қышқылы (H_2PtCl_6)].

Реакцияларды жүргізу үшін хлороформды сығындыны фарфор табақшасында буландырады және құрғақ қалдыққа сәйкес реактивтерді енгізеді - өздеріне тән пайда болған бояуларды бақылайды.

Бұл реакциялардың спецификалылығы төмен, себебі реакция барысында тотығу өнімдерінің қоспасы түзіледі және бастапқы бояу тез қызыл, шие-қызыл, сарғыш-қызыл, таңқурай, қою немесе күлгін түске ауысып кетеді (12 кесте).

Фенотиазин туындыларының молекуласындағы күкірт атомының реакциялық қабілеті жоғары. Ол сульфоксид пен сульфон түзе отырып тотыға алады.

Микрокристаллоскопиялық реакциялар. Фенотиазин туындылары үшін бұл реакциялар көп емес. Аминазин, дипразин 5% алтынхлорсутек қышқылымен кристалды тұнба түзеді.

Рейнеке тұздарымен де кристалды тұнбалар береді, бірақ түзілген кристалл пішіндері бойынша фенотиазин туындыларын бір-бірінен ажырату мүмкін емес.

УК-спектрофотометрия. УК-спектр аймағында фенотиазин туындыларын жарық жұтудың екі максимумында анықтайды, олар келесі мәнге ие 250-255 және 300-315 нм. Фенотиазин туындыларының негізгі метаболиттері үшін УК-аймақта жарық жұтудың 4 максимумы тән, олар 239, 274, 300 және 341 нм. УК-жұтылу спектрі бойынша талдауды объектіден алынған сығындыны жұқа қабатты хроматография көмегімен тазартқаннан кейін қолданады. Өлшеуді 0,5М күкірт қышқылы ерітіндісінде жүргізеді және әр қайсына тән жұтылу жолақтарын тіркейді.

Кесте 12 - Фенотиазин туындыларына тотықтырғыштармен жүргізілген реакция нәтижелері

Ашып беруші реактив	Фенотиазин туындылары			
	Аминазин	Дипразин	Тизерцин	Тиоридазин
H ₂ SO ₄ конц	таңқурай	таңқурай	күлгін	бозғылт көгілдір
HNO ₃ конц	таңқурай	таңқурай	күлгін	жасыл
Br ₂ H ₂ O	таңқурай	таңқурай	күлгін	көгілдір жасыл
Эрдман реактиві	таңқурай	сары-сарғыш	күлгін	Көгілдір
Манделин реактиві	таңқурай	сарғыш	күлгін	жасыл
FeCl ₃	таңқурай	сары-сарғыш	күлгін	жасыл
HClO ₄ және NaNO ₂	таңқурай	қызылт-таңқурай	күлгін	жасыл-көгілдір
H ₂ PtCl ₆	жұпаргүл түстес күлгін тұнбамен	сұр-көк қызылт тұнбамен	айқын жасыл	бозғылт көгілдір

Кесте 13 - Фенотиазин туындыларына тән негізгі ИҚ-спектр жолақтары

Токсикант атауы	Жолақтар сипаттамасы, см ⁻¹
Аминазин	1455,747,1240,1402,1561
Дипразин	1259,1287,1229,758
Левомепромазин	1580,1270,1205,1030,752
Тиоридазин	1248,1281,1234,754

Газ сұйықтық хроматография. Фенотиазин туындыларын орташа полярлы фазаны OV-225 (3-5% хроматонда) қолдану арқылы бөледі. Шыны микробағаналар 200-300°C-да 1-2м ұзындықта болады. Детектор жалынсыз азот-фосфорлы (NPD), оның сезімталдығы 0,006 мкг/мл құрайды, құрамында хлор бар фенотиазиндер үшін электронды қармалағыш детектор қолданады, оның сезімталдығы 0,001 мкг/мл. Фенотиазин туындыларын анықтау ұсталу параметрі бойынша жүргізіледі (уақыт немесе көлем немесе қатысты уақыт). Ішкі стандарт ретінде имизин қолданады.

ИҚ-спектроскопия. Фенотиазин туындыларын ИҚ-спектрінде өзіне тән жиілікте молекуласындағы функционалдық топтарының және байланыс типтері бойынша анықтайды. Сараптама жүргізу үшін биологиялық объекіден алынған экстрактты буландырып болған соң тазартылған қалдыққа калий бромиді кристалдарын салып ысқылайды, пресстейді және алынған дискті приборға салады. ИҚ-спектр арнайы анықтамалық бөлімде бар спектрлермен салыстырады. Фенотиазин туындыларына тән негізгі жолақтар 13-кестеде келтірілген.

Жеке ерітінділер жүйесіндегі жұқа қабатты хроматография. Екі хроматографиялық пластинкаға объекіден оқшауланған зерттелетін ерітіндіні және "стандарттар " ерітіндісін (аминазиннің, дипразиннің, левомепромазиннің және тиоридазиннің 10-15мкг-дан спиртті ерітінділері) енгізеді. Аминазин және дипразинді анықтау үшін бензол-диоксан-25%аммиак ерітіндісінен (75:20:5) қатынасында дайындалған еріткіштер жүйесі қолданылады.

Кесте 14 - Фенотиазин туындыларына тән хроматографиялық мәндер.

Фенотиазин туындылары	Ұсталу уақыты, мин	Спектральді қатынастар $R=A_1/A_{210}$			
		220	240	250	280
Аминазин	18.44	0.874	0.839	0.984	0.083
Дипразин	16.01	1.045	1.406	0.635	0.259
Тиоридазин	20.18	0.557	0.429	0.571	0.164
Тизерцин	17.45	0.926	0.843	0.996	0.085

Левомепромазинді және тиоридазинді хроматографиялау 25% аммиак ерітіндісі және этил спирті (1:1)- этил ацетаты - ацетон 4:90:45 қатынасындағы ерітінділер жүйесінде жүргізіледі. Заттарды пластинкада анықтау үшін пластинканы концентрлі азот қышқылы және этил спиртінен 9:1 тұратын қоспамен немесе 50% күкірт қышқылы және этил спиртінен тұратын қоспамен өңдейді. Зерттелетін заттардың және "стандарттардың" дақтарының R_f мәні және түстері бірдей болу керек.

Жоғарғы эффективті сұйықтық хроматография әдісі. ЖЭСХ көмегімен фенотиазиндерді анықтаудың келесі шарттары ұсынылған: ЗАО "ЭкоНова" өндірісінің "Милихром А-02" сұйықтық хроматографы, 2*75мм хроматографиялық бағана, фазалы сорбент "Силасорб С18", жылжымалы фаза: элюент А-0,1% үшхлорсірке қышқылы ерітіндісі, элюент Б ацетонитрил, ағым жылдамдығы 100мкл/мин, аналитикалық толқын ұзындықтары 210, 220, 240, 250 және 280 нм,

бағана термостатының температурасы -35°C , градиент элюент Б-ның 10%-дан 80%-ға дейін 30 мин бұрын, енгізілетін сынама көлемі -2 мкл.

Зерттелетін заттардың спиртті ерітінділерін хроматографқа енгізеді. Заттардың идентификациясын ұсталу уақыты және спектрлерінің қатынасы бойынша жүргізеді (14-кесте).

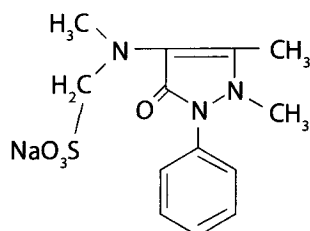
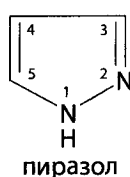
Сандық анықтау. Фенотиазиндердің сандық мөлшерін анықтау үшін ЖЭСХ әдісі және көрінетін спектр аймағында анықталатын фотоколориметриялық әдіс ұсынылған.

ЖЭСХ әдісі биологиялық объектіден алынған сығынды ЖКХ көмегімен немесе резекстракция жолымен тазартылғаннан кейін қолданылады. Қоспалар, ішкі және сыртқы стандарт әдістері ұсынылған. Фенотиазин туындыларының зерттелетін объектідегі концентрациясы сәйкес формула бойынша есептеледі (8.1 бөлімнен қара).

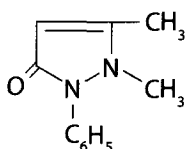
Спектрдің көрінетін аймағындағы фотометрия. Фенотиазин туындыларының сандық мөлшерін фотоколориметрия әдіспен анықтау үшін концентрлі күкірт қышқылымен реакциясын (аминазин және дипразин үшін), Манделин реактивімен реакциясын (левомепромазин және тиоридазин үшін), және 18% хлорсутек қышқылы мен 1М мышьяк қышқылынан тұратын қоспалармен реакциясын (тиоридазин үшін) қолдану ұсынылды. Бұл әдістің бір қатар кемшіліктері бар, сондықтан биологиялық объектіден оқшауланған сығындыларындағы фенотиазин туындыларының сандық мөлшерін анықтауда ЖЭСХ әдісі қолданылады.

1.4. Пиразол туындылары

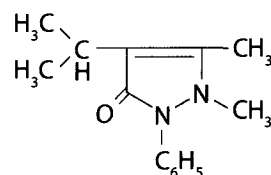
Токсикологиялық мәні. Пиразол туындылары (анальгин, антипирин, пропифеназон) ауырсынуды басатын, қызуды түсіретін және қабынуға қарсы заттар ретінде қолданылады. Оларды бас ауруында, невралгияда, артриттерде және басқа да ауырсынуларда 0,25-0,50 г ішке жеке немесе басқа дәрілік препараттармен (кешенді препараттар) қосып тағайындалады. Суда жақсы еруіне байланысты анальгинді 50% ерітінді түрінде де енгізеді.



1-фенил-2,3-диметил-4-метил-аминопиразолон-5-N-метансульфонат натрия



1-фенил-2,3-диметил-пиразолон-5



1-фенил-2,3-диметил-4-изопропил-пиразолон-5

Пипразол туындылары бiрқатар жағымсыз гиперсенсублизациямен байланысты эффектiлер шақырады: терiнiң зақымдалуы (популезды, эритематозды бөртпелер) және гематологиялық бұзылыстар (лейкопения, агронулицитоз). Гематологиялық асқынулар өте ауыр болып,тiптi кейде өлiмге алып келуi мүмкiн.

Анальгетиктердi жүйелi түрде қабылдаудың типтi жағдайлары соматикалық ауру болып табылады. Бұл токсикологиялық анемия, нефрит, пиелонефрит, дәрдiн туындаған бөртпелер. Неврологиялық бұзылыстар кезiнде қол сүйектерiнiң қалтырауы, атаксикалық, сенiмсiз жүру, сөйлеудiң бұзылуы байқалады, науқастар шуды көтере алмайды, ашушаң болып келедi және жиiлеген бас ауруларына шағымданады, уремия пайда болған кездерiнде науқастар өледi.

Анальгетиктердi көп қабылдағанда мастану, жоғары көңiл күй, белсендi қозғалыс, көп сөйлеу байқалады. Абстиненция күйi ауыр соматикалық және психикалық күйзелiстермен жүредi: қорқыныш сезiмi, ұйқының бұзылысы, бастың ауырсынуы, iш қату мен iш өтудiң кезектесуi, кейде (20%-ға дейiн) естен тану. Пипразол тобының анальгетиктерiн қабылдаумен байланысты ұзақ уақытқа созылған токсикоманияда тұлғаның өзгерiстерi байқалады. Науқастар жай қозғалады, ойлау қабiлетi төмендейдi, сенiмсiз, эпилептиктерге ұқсас келедi. Естен тану жиiлей түседi. Анальгетиктердi ұзақ уақыт қабылдау эпилепсия дамуының себебi болуы мүмкiн.

Пипразол туындыларымен жедел уланулар сирек кездеседi, кiшкентай балалардың арасында ғана кездесiп отырады. Улану кезiнде ОЖЖ зақымдалуы тән. Дәрi-дәрмектi қабылдағаннан 5-10 мин кейiн естен тану, терi қабатының цианозы, клонико-тоникалық қалтырау байқалады. Затты қабылдағаннан 1 тыныстың тоқтауынан -3 сағат өткеннен кейiн науқас өледi. Патологоморфологиялық көрiнiсi спецификалық емес. Жедел улану диагностикасында кейде несептiң қызыл түсi байқалады, ол рубеанды қышқылының болуы есебiнен түзiледi.

Метаболиздену жолдары

Пипразол туындыларының метаболизмi 2 фазадан тұрады. I фазада феназонның 4 жағдайда гидрокситуындының түзiлуiмен тотығу және метамизолда 4 жағдайда аминотоп түзу арқылы деалкилдену жүредi.

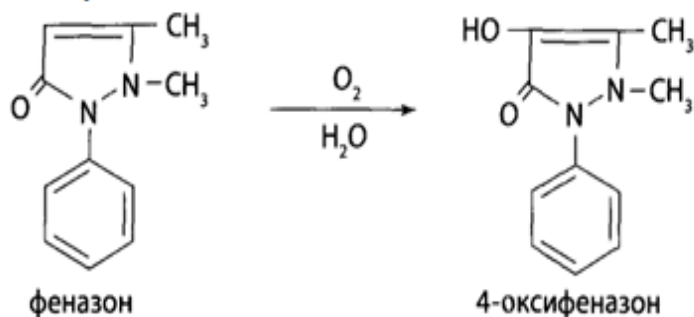
II фазада метамизолдың деалкилденген туындылары сiрке қышқылымен конъюгирленедi, феназонның гидроксиди туындылары глюкурон қышқылымен конъюгат түзедi.

Пропифеназон осы жолмен метаболизденедi және глюкурон қышқылының конъюгаттары түрiнде шығарылады.

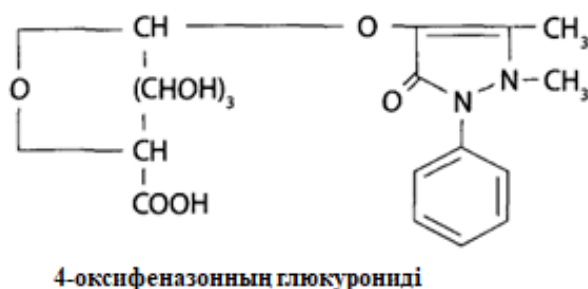
Пипразол туындылары және олардың метаболиттерi несеппен шығарылады.

Феназон:

I кезең - тотығу

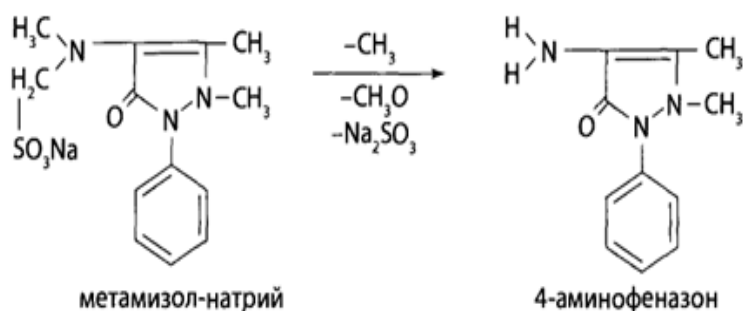


II кезең – глюкуронидтердің түзілуі

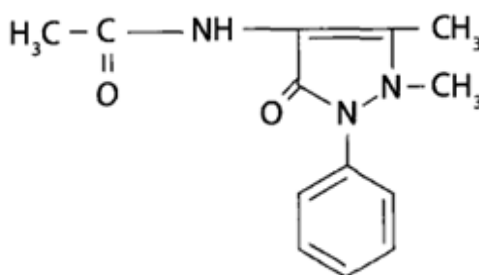


Метамизол-натрий :

І кезең - деалкилдену



II кезең- ацетилдену (сірке қышқылымен конъюгация)



4-аминофеназонның ацетилді туындысы

Физика-химиялық қасиеттері. Пиразол туындылары - ақ немесе түссіз кристалды заттар (метамизол сарғыш реңді болуы мүмкін), иіссіз, суда жақсы ериді. Феназон және пропифеназон этил спиртінде жақсы ериді. Метамизол - натрий этанолда қиын ериді. Пиразол туындыларының барлығы хлороформда, диэтил эфирінде ериді (метамизол-натрийден басқасы).

Феназон әлсіз негіздік қасиет көрсетеді ($pK_a=1,5$). Пропифеназон да әлсіз негіздік қасиет көрсетеді. Бұл екі қосылыс $pH=2-3$ мәнге ие ерітінділерден органикалық еріткіштермен экстракцияланады.

Жалпы анықтау әдістері. Пиразол туындыларына сараптама $pH=2$ және $pH=8-10$ кезінде сулы сығындыдан алынған хлороформды сығындыны буландырғаннан алынған қалдыққа жүргізіледі.

ЖҚХ-скринингті жалпы еріткіштер жүйесінде жүргізгенде пиразол туындылары пластинканы темір (III) хлоридімен немесе Драгендорф реактивімен өндегенде боялған дақтар күйінде анықталады.

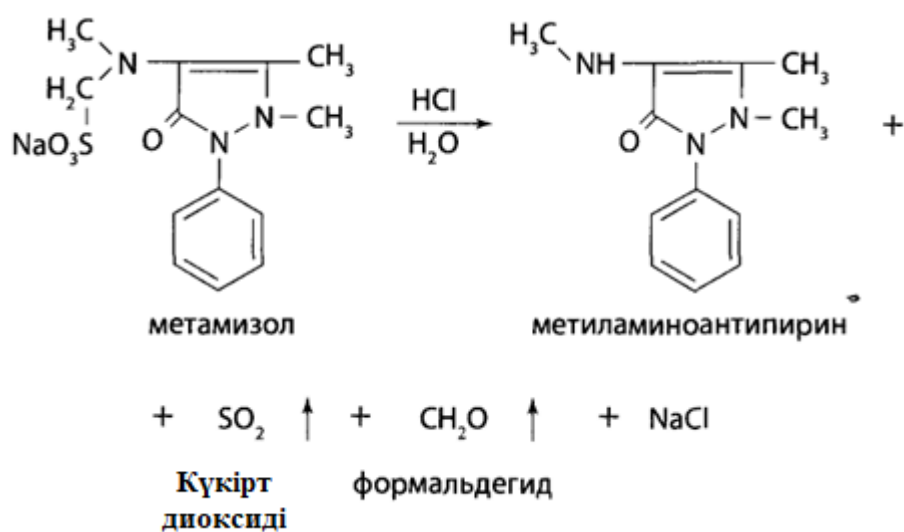
Пиразол туындылары *жалпы тұнбаға түсіретін реактивтермен* тұнба береді.

Жеке заттарды анықтау кезінде боялу реакциялары, УК-спектрофотометрия, ИҚ-спектроскопия және ЖЭСХ әдістері қолданылады.

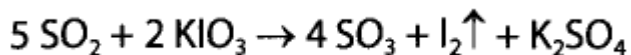
Пиразол туындылары соңғы кездерде өздерінің мәнін жоғалтуда. Қазіргі кезде көбіне пиразол туындыларының ішінен метамизол және комбинирленген дәрілік түрлерде пропифеназон ғана қолданылады.

Метамизолды анықтау. Метамизол айқын тотықсыздандырғыш қасиетке ие. Ол үшін тотықтыру реакциялары тән. Тотықтырғыштар ретінде калий йодаты, темір (III) хлориді, күміс нитраты, натрий нитриті және т.б. қолданылады. Реактивтерді қосқаннан кейін өзіне тән боялулар бірінші минуттарда пайда болады. Біраз тұрғаннан кейін бояу өзгереді немесе жоғалады. Тотығу реакциясы метамизол молекуласының гидролитикалық бөлшектенуімен жүреді, әсіресе қыздырғанда. Пайда болған өнімдерді (күкірт (IV) оксиді, формальдегид) иісі бойынша немесе сәйкес реакциялармен анықтайды.

Күкірт диоксидін калий йодатымен анықтау реакциясы. Құрғақ қалдықты сынауыққа ауыстырады, 1,5 мл тазартылған су, 1,5 мл 10% хлорсутек қышқыл ерітіндісін қосады. Сынауықтың мойын жағына калий йодаты және крахмалмен (20мг 2мл крахмал ерітіндісінде) қаныққан фильтр қағазын орналастырады. Пробирканы қыздыру кезінде қағаздың көгергенін бақылауға болады.

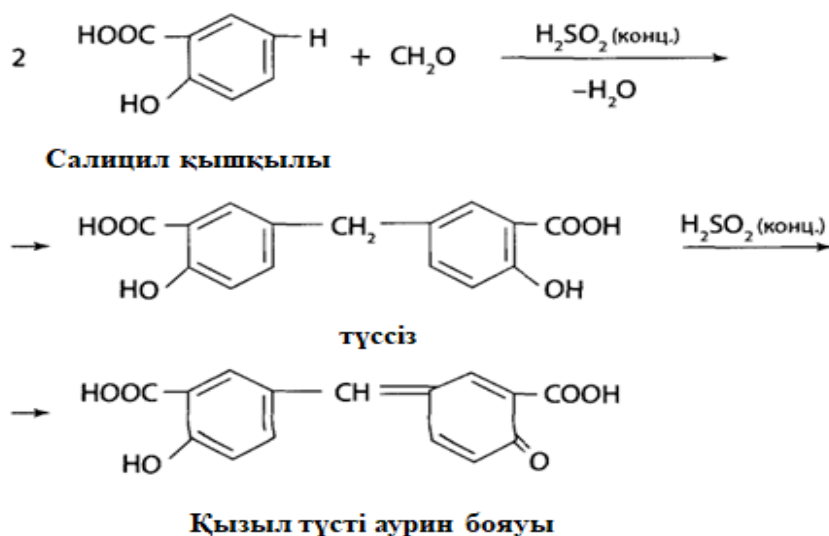


Реакциядағы боялу күкірт (IV) диоксидінің калий йодатымен және крахмалмен әрекеттесуінен жүреді.



Темір (III) хлоридімен реакция. Құрғақ қалдыққа 2 тамшы тазартылған су, 5 мл 96% спирт, 0,5 10% хлорсутек қышқылы ерітіндісін қосады және араластырады. Қоспаны су моншасында 5-10мин бойы қыздырады. Салқындатқаннан кейін темір (III) хлоридін қосады. 2-3мин өткеннен кейін көк түстің пайда болуы бақыланады, ол ақырындап сары түске өтеді, ал кейін мүлдем түссізденеді.

Ауринді бояу түзілу реакциясы. Құрғақ қалдыққа 4-5 тамшы концентрлі күкірт қышқылын, натрий салицилатының бірнеше кристалдарын қосады. Қоспаны қыздырады, нәтижесінде қызыл түс пайда болады.



Метамизолдың гидролизденуінен кейін хромотропты немесе фуксинкүкіртті қышқылдармен реакциясы. Құрғақ қалдыққа 1,5 мл тазартылған су, 2мл 10% хлорсутек қышқылы ерітіндісін қосады және 5-10мин бойы су моншасында қыздырады. Салқындатылған ерітіндіге 1мл концентрлі күкірт қышқылын және фуксинкүкіртті немесе хромотропты қышқыл ерітіндісін қосады. Метамизол молекулаларының бөлшектенуі кезінде формальдегид түзілуі есебінен көк-күлгін түстің пайда болуы бақыланады.

Лигнинді сынама. Қалдықтың сулы ерітіндісінің 1-2 тамшысын газет қағазына (мәтін терілмеген) тамызады - сары түске боялуын бақылайды.

Күкірт қышқылының және сутегі асқын тотығының концентрлі ерітінділерімен реакциясы. Құрғақ қалдыққа немесе дәрілік препараттың ұнтағына күкірт қышқылының және сутегі асқын тотығының концентрлі ерітінділерінің 1-2 тамшысын тамызады. Қыздырған кезде көкшіл түс пайда болады, ол ақырындап интенсивті қызыл түске ауысады. Реакция қалдықта белгілі мөлшерде метамизолдың болуын талап етеді.

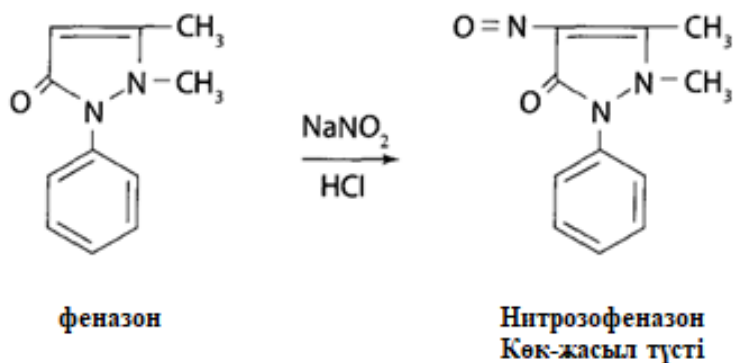
Миллон реактивімен (азот қышқылындағы сынап ерітіндісі) реакциясы. Құрамында метамизолы бар қалдыққа Миллон реактивін қосып қыздырғанда қою-көк түс пайда болады.

Натрий нитритімен реакциясы. Құрамында метамизолы бар қалдыққа натрий нитритін, хлорсутек қышқылын қосып қыздырғанда қою-көк түс пайда болады.

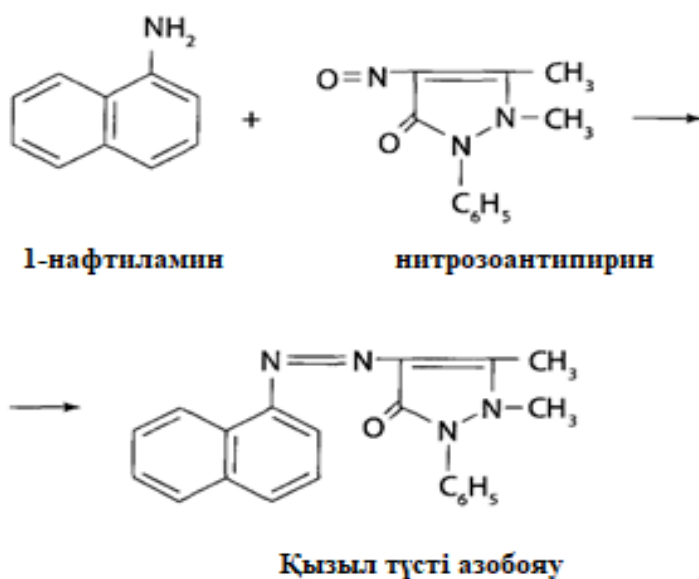
Феназонды (антипиринді) анықтау

Темір (III) хлоридімен кешен түзу реакциясы. Құрғақ қалдыққа 5% темір (III) хлоридінің тамшысын қосады. Қанды - қызыл түсті кешенді тұздың түзілуі бақыланады $3C_{11}H_{12}ON_2 \cdot 2FeCl_3$.

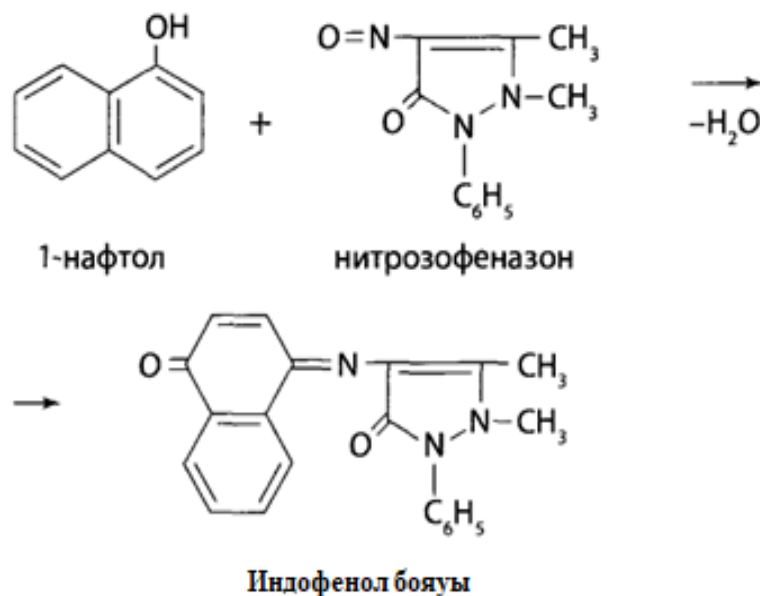
Нитрофеназон түзу реакциясы. Реакция жүргізу үшін объектіден алынған хлороформды сығындының 3-5мл-ін құрғағанша буландырады. Құрғақ қалдықты 3-5 тамшы тазартылған суда ерітеді, 2-3 тамшы 10% күкірт қышқылын және 2-3 тамшы қаныққан натрий нитриті ерітіндісін қосады. Жасыл бояудың пайда болуы бақыланады.



Пиразолон бояуының түзілу реакциясы. Реакция жүргізу үшін объектіден алынған хлороформды сығынды құрғағанша буландырады. Құрғақ қалдыққа 1-2 тамшы тазартылған су, мұзды сірке қышқылының тамшысын және 5% натрий нитритінің тамшысын тамызады. Кейін қоспаға азотты қышқылдың артық мөлшерін байланыстыру үшін натрий азидін (NaN_3); 1-нафтаминнің немесе 1-нафтолдың 3-4 кристалын қосады. Өзіне тән бояуды бақылайды. Феназон натрий нитритімен қышқыл ортада нитрофеназон түзеді, ал ол 1-нафтиламинмен қызыл түсті азобояу түзеді.



1-нафтолды қосқан кезде индофенолды бояу түзіледі.



Индофенолды бояудың түсі рН ортасына байланысты: қышқыл ортада - қызыл, сілтілі ортада - көк.

Пропифеназон айқын тотықсыздандырғыш қасиет көрсетеді және әлсіз тотықтырғыштарменде тотығуға қабілетті.

Темір (III) хлоридімен реакциясы. Хлороформды сығындыны буландырғаннан кейінгі құрғақ қалдыққа бірнеше тамшы тазартылған су, 1мл спирт, 1 тамшы 5 % темір (III) хлориді ерітіндісін қосады - хлорсутек қышқылын қосқанда сары түске ауысатын қызыл-қоңыр бояудың пайда болуын бақылайды.

Күміс нитратымен реакциясы. Құрғақ қалдықты бірнеше тамшы тазартылған суда ерітеді, 2-5 тамшы 1% күміс нитраты ерітіндісін қосады және 3-5 мин қыздырады. Алдымен күлгін бояу, кейін сұр - қоңыр тұнбаның түзілуі бақыланады.

Жұқа қабатты хроматография.

Феназон. Феназонды анықтау үшін алюминий оксид қабаты бар хроматографиялық пластинка және ацетон-циклогексан 5:1 ерітінділер жүйесі қолданылады. Пластинкаға зерттелетін ерітіндіні (объекіден оқшауланған) және "стандарт" (феназон) ерітіндісін енгізеді. Еріткіштер жүйесі пластинканың 10см қашықтығын жүріп өткеннен кептіріледі, Драгендорф реактиві немесе 5% темір (III) хлорид ерітіндісімен өңделгеннен кейін объекіден оқшауланған феназон және "стандарт" қызыл - сары (Драгендорф реактиві) немесе қызыл (темір (III) хлориді) дақтар түрінде көрінуі және R_f мәні $0,6 \pm 0,02$ -ге тең болу керек.

Пропифеназон. Пропифеназонды ЖҚХ көмегімен анықтау үшін "Сорбфил УФ-254" хроматографиялық пластинкасын және гексан-толуол-диэтиламин еріткіштерінің 37,5:7,5:5 қатынасындағы еріткіштер жүйесін қолданады. Анықтауды "стандарт" қатысында жүргізеді. Пластинкаға 3-5 мкг көлемінде пропифеназонның спиртті ерітіндісін және объекіден алынған сығындыны енгізеді. Еріткіштер жүйесі 10 см қашықтықты жүріп өткеннен кейін пластинканы шығарып, кептіреді.

Пластинкадан пропифеназонды келесі анықтаушы-реактивтерді қолдана отырып анықтайды: темір (III) хлориді, родамин С және УК-жарықтандыру, Драгендорф реактиві (Мунье бойынша дайындалған), йод буы. Көрсетілген жағдайда пропифеназон үшін R_f мәні $0,54 \pm 0,01$ -ге тең. Анықтау сезімталдығы зерттелетін сынамада пропифеназон 1-3мкг құрайды.

Спектрофотометрия

УК-спектрофотометрия. Пиразол туындыларын УК-спектрофотометрия көмегімен анықтау үшін объектіден оқшауланған хлороформды сығындыны буландырып алынған құрғақ қалдықты ЖҚХ қолдана отырып тазартады.

Зерттелетін затты пластинкадан 0,1 М күкірт (хлорсутек) қышқылы ерітіндісімен, сумен немесе спиртпен элюирлейді. Алынған элюаттарда 210-320нм аймағындағы жұтылу спектрін тіркейді. Феназон өзіне тән 0,1 М күкірт қышқылы ерітіндісінде 230 нм толқын ұзындығында, метамизол сулы ерітіндіде 237 және 270 нм толқын ұзындығында, спиртті ерітіндіде 246 және 278 нм толқын ұзындығында максимум көрсетеді. Пропифеназон сулы ерітіндіде 240 нм толқын ұзындығында, спиртті ерітіндіде 246 және 278 нм толқын ұзындығында, 0,1 М хлорсутек қышқылы ерітіндісінде 238 нм толқын ұзындығында максимум мән көрсетеді.

Кесте 15 - Пиразол туындыларының хроматографиялық мәндері

Пиразол туындылары	Ұсталу уақыты мин	Спектральды қатынастар $R=A_1/A_{210}$			
		220	240	250	280
Метамизол	5,54	0,623	0,531	0,557	0,217
Феназон	7,95	0,817	0,809	0,584	0,177
Пропифеназон	15,22	0,672	0,732	0,722	0,526

ИК-спектроскопия. Құрғақ қалдықты калий бромидімен ысқылап матрицаға салады, престейді және алынған дискті құралға салады. Феназон 1660, 770 және 1486 см^{-1} ИК-спектрінде өзіне тән толқын сандарын көрсетеді.

Жоғарғы эффективті сұйықтық хроматография.

Пиразол туындыларын анықтау үшін ЗАО "ЭкоНова" өндірген "Милихром А-02" қолдана отырып фенотиазин туындылары үшін ұсынылған шарттар бойынша жүргізіледі. Хроматограммада алынған шыңдарды ұсталу уақыты және спектральды қатынастарымен салыстырады (15-кесте).

Күрделі қоспалармен ("Каффетин", "Саридон") уланған кезде пропифеназонды анықтау үшін Т.Х. Вергейчик авторлармен ЖЭСХ-ны қолданған кезде келесі шарттарды ұсынды.

"Милихром-4" хроматографы, "Сепарон С-18" айналмалы-фазалы сорбенті бар 8 см бағана, УК-детекторы, жылжымалы фаза- ацетонитрил-су-диэтиламин (60:40:4), тіркеу масштабы - 2,0, элюент шығынының жылдамдығы - 50мкл/мин, енгізілетін

сынама көлемі - 3 мкл, шыңдардың детекциясы - 238 және 276 толқын ұзындықтарында.

Көрсетілген қоспадағы компоненттердің ұсталу уақыты парацетамол үшін - 3,08, пропифеназон үшін - 5,73, кофеин үшін - 4,0, кодеин үшін - 4,67 мин-ді құрады. Методика сезімталдығы сынамада пропифеназон үшін - 0,03 мкг, парацетамол мен кофеин үшін - 0,02 мкг, кодеин үшін - 0,20мкг.

Сандық анықтау

Пиразол туындыларының сандық мөлшерін анықтау үшін фотоколориметриялық әдістер, УК-спектрофотометрия және ЖЭСХ әдістері ұсынылған.

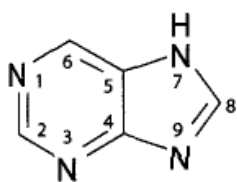
Фотоколориметриялық әдістер пиразолонды бояу (феназон) және ауринді бояу (метамизол) түзілу реакциялары бойынша түсті өнімдер алуға негізделген.

УК-спектрофотометрия. Бұл әдіс алынған сығындыны хроматографиялық тазарту (ЖҚХ), кейін 0,1 М күкірт қышқылы ерітіндісімен немесе спиртпен пластинкадан пиразол туындыларын элюирлегеннен кейін жүргізіледі. Ерітінділердің (элюаттардың) оптикалық тығыздығын әр зат үшін максимум жарық жұту кезінде анықтайды. Құрамын есептеуді калибровты график бойынша немесе анықталатын заттың стандартты ерітінділерін және олардың шекті жұтылу көрсеткішін қолдана отырып жүргізеді.

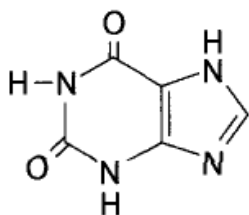
ЖЭСХ биологиялық объектіден алынған экстрактыны ЖҚХ көмегімен тазартқаннан кейін қолданады. Зерттелетін объектідегі пиразол туындыларының көлемін есептеу үшін қоспалар әдісін, ішкі және сыртқы стандарт әдістерін қолданады.

1.5. Пурин туындылары

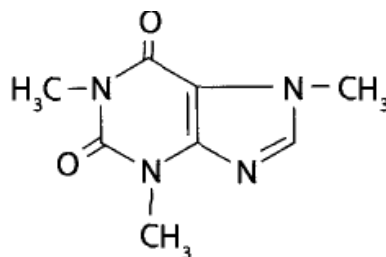
Пурин туындыларының ішінде ең жоғары токсикологиялық мәнге кофеин (1,3,7-триметилксантин) ие.



7-Н-пурин



ксантин (2, 6-диоксипурин)



кофеин

Токсикологиялық мәні. Кофеиннің дәрілік зат ретіндегі негізгі ерекшелігі препарат ОЖЖ-не қоздырғыш әсер көрсетуі. Кофеин шай жапырақтарында (*Thea sinensis*, *Camellia sinensis*, *Theaceae* тұқымдасы), кола жаңғағында (*Cola nitida*, *Cola acuminata*, *Sterculiaceae* тұқымдасы), кофе ағаштарының дәндерінде (*Coffea arabica*, *Rubiaceae* тұқымдасы) бар.

Медициналық тәжірибеде кофеин және кофеин-натрий бензоаты қолданылады. Препаратты ОЖЖ стимуляторы ретінде, кардиотоникалық зат ретінде, тамыр

құрысуларында 0,05-0,1г-нан күніне 2-3 рет ішке қолданады. Инъекция үшін кофеинді кофеин-натрий бензоаты түрінде қолданады.

ОЖЖ стимуляторларын шектен тыс көп қолданумен байланысты токсикомания амфетаминді қатардағы және эфедринді наркомания көріністерімен ұқсас келеді, бірақ оларға қарағанда ағымы жеңіл өтеді және нәтижесі ауыр болмайды. Жедел интоксикация эйфорияны, сергектік сезімін, күштің тасуын, ашық ойды, белсенді қозғалысқа құмартуды шақырады. Қалаған эффектке қол жеткізу үшін біртіндеп дозаны жоғарлатып отыру керек. Бұл толеранттылықтың тез жоғарлауына алып келеді. Нәтижесінде кофеинді тәулігіне 100-200 таблеткадан қабылдауға жетеді. Ұзақ қабылдау ағзаның зорығуына, шаршауына, ұйқыны шақыруға, көңіл-күйдің төмендеуіне, өз-өзіне қол жұмсау әрекетіне алып келеді. Сонымен қатар, айқын ұйқысыздық пайда болып, наркоманды ұйықтатқыш дәрілерді қабылдауға итермелейді.

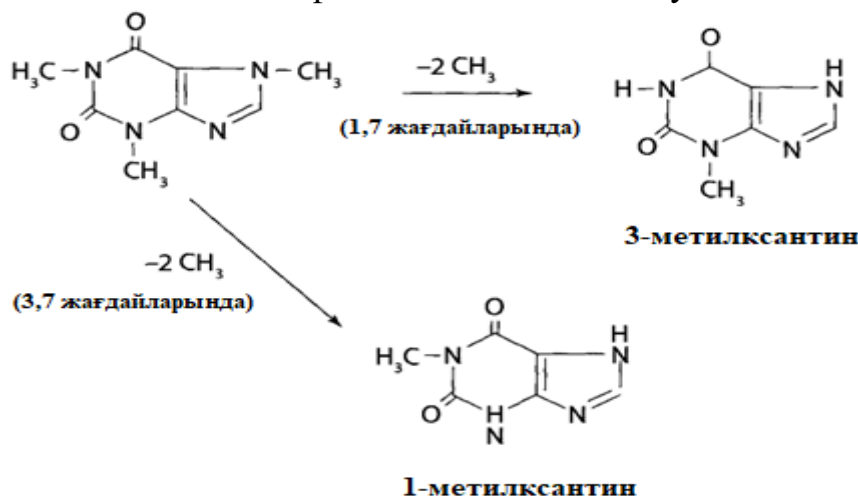
Қою қайнатылған шай созылмалы интоксикацияғы алып келеді, ол "чифиризм" деп аталады. Чифир-50 г шайдың 200-300 мл судағы тұндырмасы.

Кофеинмен жедел улану кезінде (көбіне балалар) асқазан-ішек трактының зақымдалуы, ОЖЖ қозу тән. Асқазан секрециясының қатты стимуляциясы есебінен эпигастрия аймағында ауырсыну, күйдіру, құсу сезімі пайда болады. АҚ төмендейді, эпилептоидты және клонико-тоникалық құрысулар байқалады. Уланғаннан кейін 1-2 сағат өткен соң науқас өледі.

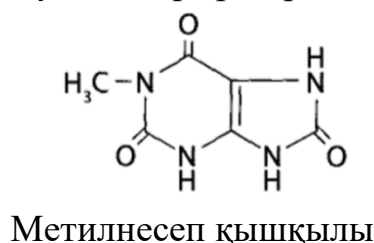
Өліктің патологоморфологиялық көрінісі спецификалық емес. Тамыр кеңейтуші әсері есебінен ағза салмағының және көлемінің ұлғаюы, өкпе, бас миының және қабықшасының ісінуі байқалады.

Кофеиннің метаболизм жолы

Кофеинге метаболизмнің I фазасында деметилдену және тотығу тән.



Тотығуға деметилдену өнімдері ұшырайды.



Физика-химиялық қасиеті. Кофеин-иіссіз ақ кристалды, ауада ұшуға қабілетті, қыздырғанда айдалатын ұнтақ. Кофеин салқын суда жай ериді (1:60), ыстық суда жеңіл ериді, этанолда аз ериді, хлороформда жеңіл, диэтилэфирінде іс жүзінде ерімейді.

Кофеин әлсіз негіздік қасиетке ие ($pK_a=0,6$). Ол тұрақты тұздар түзбейді. Биологиялық объектіден кофеинді $pH=2$ мәнінде жалпы әдістер көмегімен (Стасс-Отто, Васильева) хлороформмен окшаулайды.

ЖҚХ-скрининг жүргізгенде пластинканы Драгендорф реактивімен өндегенде кофеин сарғыш-қызыл дақтар түрінде көрінеді.

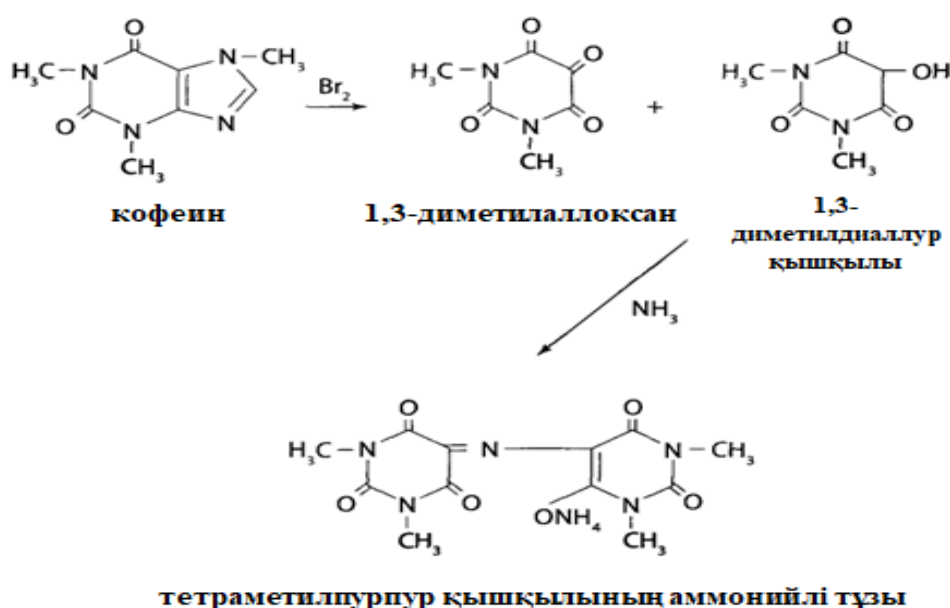
Тұнба түзуші реактивтермен *аналитикалық скрининг* процесінде қолданған кезде кофеин реактивтердің көпшілігімен аморфты тұнбалар береді.

Кофеинді *анықтау үшін* түсті, микрокристалоскопиялық реакциялар, ЖҚХ, УК-спектрофотометрия, ИҚ-спектроскопия, ГСХ және ЖЭСХ әдістері қолданылады.

ЖҚХ көмегімен кофеинді анықтауды силикагель қабаты бар "Силуфол УК-254" пластинкасымен жүргізеді. Хроматографиялауды хлороформ-ацетон (9:1) немесе толуол-ацетон-этанол-25% аммиак ерітіндісінен (45:45:7,5:2,5) тұратын еріткіштер жүйесінде жүргізеді.

Құрғақ қалдықты хлороформның 3-4 тамшысында ерітіп хроматографиялық пластинканың старт сызығына енгізеді. Қасына "стандарт" (8-10мкг)-кофеин ерітіндісін енгізеді. Пластинканы хроматографиялап болған соң кептіреді және Драгендорф реактивімен өңдейді, түзілген дақтардың түсі және R_f мәні "стандартқа" сәйкес келуі керек (бірінші еріткіштер жүйесінде кофеин үшін R_f мәні $0,25 \pm 0,02$, ал екіншісінде - $0,65 \pm 0,02$).

Мурексид түзу реакциясы. Реакцияны жүргізу үшін объектіден окшауланған хлороформды сығындының бөлігін фарфор табақшасында құрғағанша буландырамыз, үстіне 0,5-1,0 мл судағы қаныққан бром ерітіндісін қосып тағыда құрғағанша буландырады. Егер кофеин болса қалдық 25% аммиак ерітіндісін қосқанда күлгін немесе қызыл-күлгін түсіне ауысатын қызыл немесе бура-қызыл түс пайда болады.



Кесте 16 - Кофеиннің хроматографиялық мәні

Токсикант атауы	Ұсталу уақыты, мин	Спектральды қатынастар $R=A_1/A_{210}$			
		220	240	250	280
Кофеин	7,25	0,443	0,153	0,158	0,390

Сынап (II) хлоридімен реакциясы. Зат шынысындағы құрғақ қалдыққа 5% сынап (II) хлориді ерітіндісінің тамшысын енгіземіз. 10-15 мин өткен соң ірі, жібектей, түссіз, ине тәрізді кристалдардың түзілуі бақыланады. Құрамы $C_8H_{10}N_4O_2 \cdot HgCl_2$ болатын кешенді қосылыс.

Алтынбромсутек қышқылымен реакциясы. Зат шынысындағы құрғақ қалдыққа 5% алтын хлориді ерітіндісінен, концентрлі хлорсутек қышқылынан және ацетоннан (1:1:1) тұратын реактивтің тамшысын енгізеді. Түзілген тұнбаға калий бромидінің бірнеше кристалын қосады-тұнба сарғыш-қызыл түске боялады. Тұнбаны микроскоп астында қарағанда ірі сарғыш-қоңыр және түссіз инелер бақыланады.

Кофеинді УК- және ИҚ-спектрлер бойынша анықтау. Қалдық бөлігін этил спиртінде немесе 0,1 М хлорсутек қышқылы ерітіндісінде ерітеді және алынған ерітінділердің жұтылу спектрін тіркейді. Кофеин спектрі 272-273нм толқын ұзындығында максимум жұтылу жолағына ие.

Қалдықтың бір бөлігін калий бромидімен ысқылайды, престейді, алынған дисктерді құрылғыға салады және ИҚ-спектрін тіркейді. Егер кофеин болған жағдайда оған тән негізгі жолақтар 1695, 1658 және 745 cm^{-1} анықталады.

Жоғарғы эффективті сұйықтық хроматография. ЗАО "ЭкоНова" өндірісінің "Милихром А-02" сұйықтық хроматографында зерттеуді жүргізу ұсынылды. Әдістеме стандартты қосылыстың 4-5 толқын ұзындығында детектрлей отырып қатаң түрде стандартты жағдайда градиентті хроматографиялауға негізделген. Сынама жүргізу жағдайы жоғарыда көрсетілген. Шыңдарды хроматограмада идентификациялау үшін заттың ұсталу уақыты мен спектральды қатынасын анықтайды (16-кесте).

Газ-сұйықтық хроматография. Сараптама үшін кварцты капиллярлы бағанасы бар "Кристалл-2000М" газ-сұйықтық хроматографын және жылжымайтын НР-5 сұйық фазасын қолданады. Детектор жалынды-ионизацияланған. Газ-тасымалдағыш - азот, қысым - 110кПа, ағым бөлімі - 1:15, сутек шығыны - 20 мл/мин, ауа шығыны - 200 мл/мин, детектор температурасы - 300°C, буландырғыш - 250°C, колонкалар - 220°C. Сараптама уақыты - 20мин. Биологиялық объекіден оқшауланған хлороформды сығындыны буландырып алынған қалдықтың спирт ерітіндісімен тазартылған енгізілетін сынама көлемі - 0,5-1 мкл. Хроматографқа бір мезгілде "репер" затының көлеміндей спиртті ерітінділерді енгізеді, олар зерттелетін затты стандартты қолданбай анықтамалық мәліметтерді қолдана отырып идентификациялауға мүмкіндік береді. Зерттелетін сынамадан улы затты анықтау үшін анықталатын қосылыстың ұсталу уақытын және ұсталудың логарифмдік индексін тіркейді (кофеин үшін ол 2232-ге тең).

Сандық анықтау. Газ-сұйықтық және жоғарғы эффективті сұйықтық хроматография көмегімен жүргізіледі.

ГСХ көмегімен анықтау кезінде кофеинді сапалық анықтауда сипатталған жағдай қолданылады. Хроматографиялап болғаннан кейін зерттелетін зат шыңының биіктігін (ауданын) және кофеиннің стандартты ерітіндісі шыңының биіктігін (ауданын) өлшейді. Зерттелетін объектідегі кофеин концентрациясын калибровтық график бойынша есептейді.

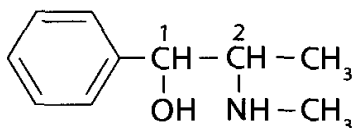
ЖЭСХ көмегімен анықтау кезінде қоспалар әдісін, ішкі және сыртқы стандарт әдістерін қолдану ұсынылады. Концентрация есептеулерін сәйкес формула бойынша жүргізеді.

1.6. Фенилалкиламин туындылары

Токсикологиялық химияда бұл топта табиғи алколоид эфедрин, оның диастероизомері псевдоэфедрин, сонымен қатар фенилалкиламиннің синтетикалық туындылары: эфедрон, амфетамин және метамфетамин қарастырылады. Медицинада көп қолданысқа эфедрин ие. Ол тамыртарылтқыш және бронх кеңейтуші заттар ретінде қолданылады. Амфетамин психостимулятор болып табылады. Оны қолдану бас ми жаракатынан кейінгі астениялық көріністерде, ұзақ уақыт төсек режимінен кейін қолданылуы мүмкін.

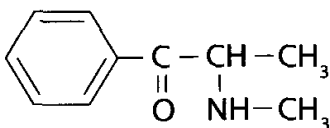
Фенилалкиламин туындыларын, әсіресе амфетамин және химиялық құрылысы бойынша жақын қосылыстардың қолданылуы шектеулі. Бұл олардың эйфориялық әсер көрсететін жанама әсеріне байланысты, яғни бұл туындылар жоғарғы ессірткілік потенциалға ие.

Бұл бөлімде токсикологиялық мәні кеңінен танылған қосылыстарға тоқтап кетеміз.



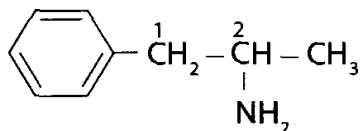
эфедрин

L-эритро-2-метиламино-1-
-фенилпропанол-1



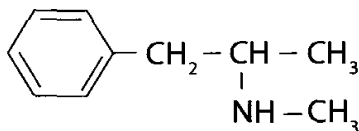
эфедрон

1-метиламиноэтил-
-фенилкетон



амфетамин

1-фенил-2-аминопропан



метиламфетамин

(метамфетамин, первитин)

1-фенил-2-метиламинопропан

Амфетамин жанама әсерлеріне байланысты (жоғарғы жүйке қызметінің бұзылысы, АҚ жоғарлауы, аритмия, ұйқышылдық, қозудың орнына апатия, жұмысқа қабілеттіліктің жоғалуы, тәуелділіктің түзілуі, миға қан құйылу қаупінің жоғарлауы, параноидты психоз) қазіргі кезде 0,01 г таблетка түрінде сирек қолданылады. Көңіл-күйдің, физикалық белсенділіктің, жұмысқа деген қабілеттіліктің жоғарлауы,

шаршаудың төмендеуі есебінен амфетамин және метамфетамин спорттық көрсеткіштерді жоғарлату мақсатында допингтік заттар ретінде қолданылған. Қазіргі кезде бұл препараттарды ерекше бақылауға алған және спортсмендерге қолдануға тыйым салынған.

Метамфетамин Қазақстан Республикасында есірткілерді бақылау бойынша ҚР Тұрақты Комитетінің №1 тізімге ауыстырылған және оның айналымына толығымен тыйым салынды.

Көп жағдайларда амфетаминдерді шамадан тыс спирттік ішімдіктер және ұйқы шақыратын заттармен шамадан тыс қолданылады, ол өз кезегінде дөрекі жеке өзгерістерге алып келеді және клиникалық көріністері бойынша кокаинизмге жақын. Н.В.Веселовскийдің мәліметтері бойынша амфетаминдер алғашында күштің тасуын, эйфорияны, тәбеттің жоғалуын, пульс пен тыныстың жиілеуін, көз қарашығының кеңеюін шақырады. Амфетаминдерді ұзақ қолдану салмақ жоғалтуға, иммунитеттің төмендеуіне, өкпенің, бауырдың, бүйректің бұзылыстарына, көрудің нашарлауына, бас айналуға, координацияның жоғалуына және коллапсқа алып келеді. Психикалық тәуелділік 3-5 рет күре тамырға инъекция түрінде және 2-3 апта үздікті түрде оральды қабылдауда дамиды. Физикалық тәуелділік доғару синдромы көріністерімен байқалады. Абстиненттік синдром препаратты тоқтатқан соң 9 сағаттан кейін пайда болып, 10 аптаға дейін созылуы мүмкін. Толеранттылықтың дамуы есебінен амфетаминнің бір реттік дозасы 1 г-ға дейін, ал метамфетаминдікі - 0,8 г-ға дейін болады.

Жоғары доза қабылдаған кезде қан қысымының жоғарлауы, сандырақты жағдайдың пайда болуы, уыттылық ("амфетаминді") психоздың дамуы, параноидты шизофрения, жүрек талмасы және инфаркт байқалады. Амфетаминмен жедел уланудың көрінісі кофеинмен қауіпті жедел улануға ұқсас және де жүрек өтімділігінің бұзылысымен толықтырылады.

Эфедрин - әр түрлі эфедра (*Ephedra*, *Ephedraceae* тұқымдасы) өсімдігінің құрамында кездесетін алкалоид. Медициналық тәжірибеде гидрохлорид түрінде қолданылады. Оны α - және β -адренорецепторларын, ОЖЖ қуаттандыруда, тамырларды тарылтуда және ринит кезіндегі қабынуды төмендетуде, артериалды қысымды жоғарлатуда, операция кезінде қосымша дәрілік зат ретінде, жарақаттарда, қан жоғалтуда, миастенияда, нарколепсияда, есірткі және ұйықтатқыш заттармен улануда, жергілікті - бронхоспазмдарда тамыртарылтушы зат ретінде және диагностикалық мақсатта көз қарашығын ұлғайтуда тағайындалады. Эфедринді ұнтақ, таблетка, инъекциялық ерітінділер түрінде қолданады. Эфедрин гидрохлорид кешенді дәрілік препараттар ("Теофедрин", "Солутан", "Бронхолитин", "Эфатин") құрамына кіреді.

Эфедринге үйренгіштік туындауы мүмкін, ол психиканың, есту қабілетінің бұзылыстарына алып келеді.

Сот-медициналық тәжірибеде эфедринмен улану оны артериалды қысымды жасанды түрде көтеру үшін гипертензивті зат ретінде қолдану кезінде байқалады. Жедел уланудың (1-5 мг/кг) клиникасы алғашында ұйқысыздықпен, бас айналумен, шеткі мүшелердің треморымен, жүрек соғысымен, артерия қысымның жоғарлауымен, аритмиямен көрінсе, кейіннен лоқсу, құсу, несептің кешіктірілуі,

ОЖЖ қозуы, психикалық күйдің және қозғалыстың бұзылысы, өкпе ісінуі, тыныс орталығының қозуы және оның зорығуы пайда болады.

Эфедрон (марчефаль, джеф) - эфедриннің тотығу өнімі. Оның қолданылуы көбіне Қазақстанда бақыланады. Бұл затты шамадан тыс қолдану "эфедронды наркомания" деген атқа ие. ҚР-да есірткілерді бақылау бойынша ҚР Тұрақты Комитетінің №1 тізімге ауыстырылған және оның айналымына біздің елде толығымен тыйым салынды.

Эфедронды шамадан тыс жас өспірімдер қолданады. Эфедрон есірткілік мақсатта 2мл-ден 80мл-ге дейін тәулігіне анықталмаған концентрацияда енгізіледі. Толеранттылықтың жоғарлауымен инъекция саны тәулігіне 10 рет немесе одан да көп ретке жетуі мүмкін. Есірткілік әсер бірден немесе 15-20 мин өткен соң пайда болады және 6-8 сағатқа созылады. Мастану күйі эйфориямен, энергияның жоғарлауы, дененің жеңілдігімен, ойдың анықтылығымен, жұмысқа қабілеттіліктің жоғарлауымен сипатталады. Науқастар көп сөйлегіш, олардың қызметтері өнімсіз болып келеді, олар өздерінің күйлерін "бақытты жағдай, шексіз бақыт" деп бағалайды. Есірткіні енгізгенде вегетативті-тамыр өзгерістері байқалады: дененің түршігуі, "бастағы шаштың тік тұруы", тахикардия дамиды, ауыздың құрғауы, АҚ жоғарлауы. Науқастарда ауыр неврологиялық және психикалық күйзелістері бақыланады. Психоз қызғанышпен, қорқумен, үреймен, науқастардың көпшілік жерлерден қорқуымен, жолдан өздігімен өте алмай метроларды қолданумен сипатталады.

Амфетаминнің метиленокситуындылары. Бұл топ қосылыстары жеңіл эйфорияны және ерекше психикалық жағдай шақыру қабілетіне байланысты көптеген елдерде, сонын ішінде ҚР кеңінен таралған. Осы топтағы заттар ұзақ уақыт бойы қауіпсіз деп есептеліп науқастарға алаңдаушылықты басу үшін қолданылған. Препараттарды қолдану нәтижелерін зерттеу барысында олардың жанама әсерлері, психикалық ауытқулары және мидың күрделі бұзылыстары жайында хабарлар пайда болды. Бұл топ қосылыстарының барлығы БҰҰ Конвенциясы бойынша және ҚР есірткілерді бақылау бойынша тұрақты Комитетімен қолдануға тиым салынды және №1 тізімге енгізілді.

Көңіл көтеретін ұйымдарда танымал есірткі болып метилендиоксиметамфетамин - МДМА ("көше" атауы "экстази") табылады. Бұл ақ, қызыл, ашық қызыл түсті, дөңгелек формалы, сурет басылған (орақ және балға, "мерседес" саудалық белгісі, стилденген қоян және т.б.) таблеткалар. Препаратты қабылдаған адамның жүрек соғысы қазіргі заманғы әуендерге сәйкес болып, адам бақыт пен шаттыққа бөленеді. Жастар бұл затты есірткі деп санамайды. Түні бойы би кештерінде шаршамас үшін жас өспірімдер 3-4 таблеткасын қабылдайды, ал 2 күннен кейін ағза 6, кейін 10,12 және т.с.с. таблеткалар талап ететін болады. Эйфория жағдайында адам тамаққа деген қажеттілікті жоғалтады, ол ішкі резервтер есебінен өмір сүреді. Бір түнде адам 6 кг-ға дейін салмақ тастайды.

"Экстази" таблеткаларын қолданудың нәтижесі - психоз, депрессия, тұлғаның қайтымсыз бұзылысы, психикалық аурулардың ауыр түрлері де тіркелген. Оған би кештерінің қоршаған жағдайы, көп адамның жинақталуы, бөлменің жоғарғы температурасы, ұзақ және интенсивті физикалық күш әсерін тигізеді. Аздаған мөлшерде доза асып кетсе летальды жағдай болуы мүмкін. Жүрек-қан тамырлар

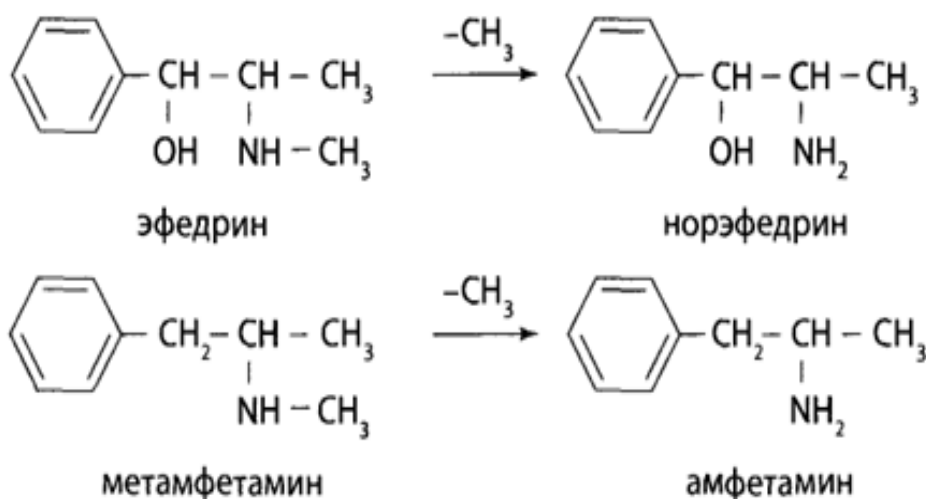
жүйесінің қабынуы, жедел жүрек жетімсіздігі, гипертермия (40-42°C-ге дейін) нәтижесінде адам өледі. Мәйіттің патологоанатомиялық зерттеуі кезінде бауыр, бүйрек, мидың өзгерістері анық байқалады.

Метаболизм жолдары. Фенилалкиламин тобының препараттары оральды қабылдағаннан кейін АІТ арқылы тез сіңіріледі. Олар гематоэнцефалитикалық барьерден оңай өтеді. Фенилалкиламиндердің метаболизмінде келесі негізгі процестерді атап көрсетсе болады. Метаболизмнің I фазасында ароматты сақинаның тотығып дезаминделуі және гидроксилденуі, ал бүйір тізбегіндегі азотта деалкилирлену жүреді. II фазада гидроксилденген метаболиттер глюкурон және күкірт қышқылдарымен конъюгаттар түзеді.

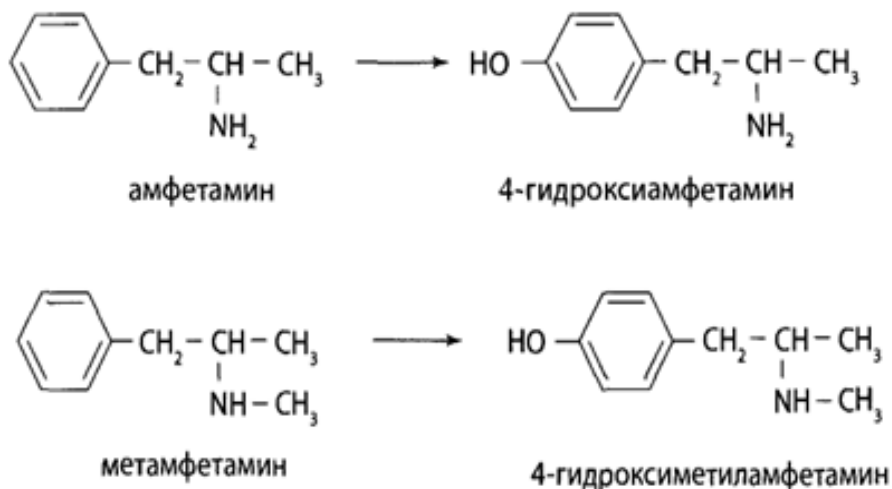
Амфетамин және эфедрон ағзадан өзгермеген күйде несеппен 20-30%, метамфетамин - шамамен 45%, эфедрин - 55-75%, норэфедрин - 90% көлемде шығарылады.

Метаболизмнің I кезеңі:

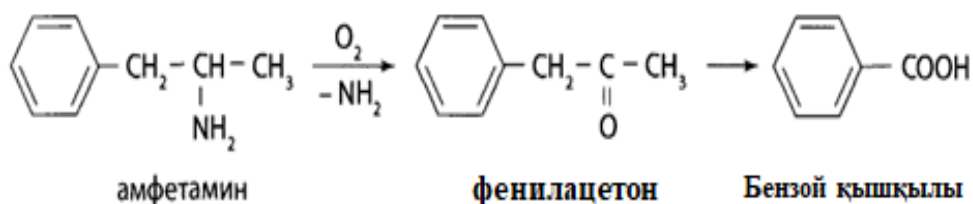
1) диметилдену



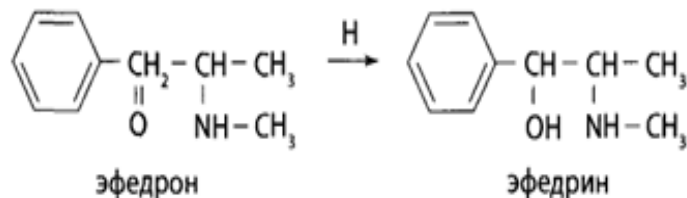
2) Ароматтық гидроксилдену



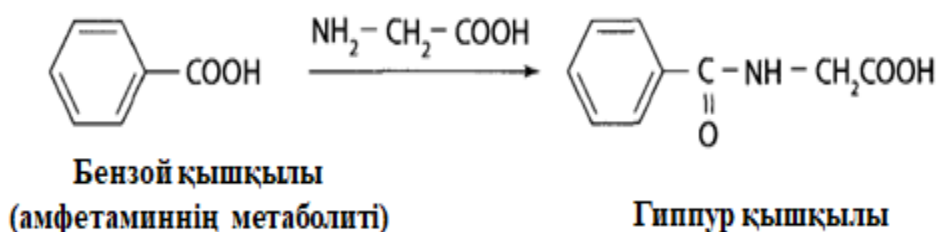
3) дезаминдену, тотығу



4) тотықсыздану



II кезең- аминқышқылымен (глицин) конъюгация



Фенилалкиламиндердің физика-химиялық қасиеттері. Хлорсутек тұздары түрінде ақ, иіссіз кристалды, суда, этанолда жеңіл еритін, диэтил эфирі және хлороформда іс жүзінде ерімейтін заттар. Фенилалкиламин туындыларының барлығы - негізгі мәнге ие заттар (17-кесте).

Бұл заттардың негіздері, эфедриннен басқасы, майлы, қиын ұшқыш сұйықтық болып табылады. Олар этанолда, хлороформда, диэтил эфирінде жақсы ериді. Эфедриннің негізі суда жақсы ериді.

Биологиялық объектіден жалпы әдістер (бағытталмаған сараптама) бойынша оқшаулаған кезде фенилалкиламин туындыларын рН=8-10 сулы сығындылардан хлороформмен экстракциялайды. Бағытталған сараптамаларда фенилалкиламин туындыларын рН=12 сулы сығындылардан диэтил эфирімен немесе хлороформмен экстракциялайды. Фенилалкиламин туындыларын несептен оқшаулаған кезде қатты фазалы экстракция қолдану ұсынылады. Сығындыны тазарту үшін рН мәні әр түрлі болған кезде реэкстракция ұсынылған.

Кесте 17 - Фенилалкиламин туындылары үшін рКа мәндері

Токсикант атауы	рКа
Эфедрин	9.6
Эфедрон	9.0
Амфетамин	9.9
Метамфетамин	10.1

Жалпы ЖҚХ-скрининг жүргізгенде фенилалкиламиндерді хроматографиялық пластинкада Драгендорф реактивінің көмегімен бүркейді.

Тұнбаға түсіруші реактивтермен фенилалкиламиндер аморфты немесе кристалды тұнбалар түзеді.

Фенилалкиламин туындыларын анықтау үшін ЖҚХ, УК-спектрофотометрия және ИҚ-спектроскопия, ЖЭСХ, ГСХ және химиялық әдістер қолданылады.

Сорбенттің жұқа қабатындағы хроматография. рН=11-12 сулы сығындыдан алынған сығындыны буландырғаннан алған қалдықты "Сорбфил" пластинкасына енгізеді. Параллельді түрде пластинкаға эфедриннің, эфедронның, метамфетаминнің "стандарттарды" спиртті ерітінділерін старт сызығына енгізеді. Пластинканы бензол - этанол - диэтиламиннен (9:1:1), хлороформ - ацетон - этанол - 25% аммиак ерітіндісі (20:20:3:1) немесе толуол - этанол - триэтиламин (9:1:1) тұратын еріткіштер жүйесіне салады. Еріткіштер 10 см аралықтағы мәре сызығына жеткен соң пластинканы камерадан алады, кептіреді және пластинканы Драгендорф реактивімен өңдей отырып фенилалкиламиндерді анықтайды - сарғыш-қызыл дақтар пайда болады. Пластинканы нингидриннің ацетондағы ерітіндісімен өңдегенде (немесе бутанолдағы) және кептіргіш шкафта 70-80°С температурада қыздырғанда эфедрин және эфедрон пластинкада көк немесе күлгін көк түсті дақтар күйінде, амфетамин - көкшіл түсті дақ күйінде, метамфетамин сарғаш-қоңыр түсті дақ күйінде пайда болады. Бензол - этанол - диэтиламин (9:1:1) еріткіштер жүйесін қолданып жүргізген сараптамада R_f мәні эфедрин үшін $0,41 \pm 0,02$, эфедрон үшін - $0,65 \pm 0,02$, метамфетамин үшін - $0,42 \pm 0,02$.

УК-спектрофотометрия алынған сығындыны хроматографиялық тазартудан (ЖҚХ) кейін, 0,1 М күкірт қышқылы ерітіндісімен немесе спиртпен пластинкадан тазартылған қосылыстарды элюирлегеннен кейін жүргізіледі. Эфедрин, амфетамин және метамфетамин хлорсутек қышқылы ортасында максимумдары 251, 257 және 263 нм болатын үш жұтылу жолақтарына ие. УК-спектрде эфедрон ерітіндісінің максимумы 251 нм болатын бір жолақ анықталады.

ИҚ-спектроскопия. Хлороформды экстрактты буландырғаннан кейінгі қалдықты ЖҚХ көмегімен тазартады, пластинкадан фенилалкиламиндерді этанолмен элюирлеп құрғағанша буландырады. Құрғақ қалдыққа калий бромиді кристалдарын салып ысқылайды, пресстейді және алынған дискті приборға салады. ИҚ-спектр арнайы анықтамалық бөлімде бар спектрлермен салыстырады. Фенилалкиламин туындыларына тән негізгі жолақтар 18-кестеде келтірілген.

Кесте 18 - Фенилалкиламиндерді ИҚ-спектр бойынша анықтау

Токсикант атауы	Жолақтар сипаттамасы см^{-1}
Амфетамин	700,740,825,1090,1495,1605
Метамфетамин	398,747,1060,1085,1491,1590
Эфедрин	699,754,760,994,1049,1242,1400,1480,1605
Эфедрон	702,757,1510,1590,1695

Жоғарғы эффективті сұйықтық хроматография. Фенилалкиламиндерді ЖЭСХ әдісі көмегімен анықтау үшін келесі жағдайлар ұсынылады (С.К. Еремін):

"Милихром" қондырғысы, 62*2мм бағанасы, "Сепарон С-18" айналмалы-фазалы сорбент (5 мкм), жылжымалы фаза - 0,2М ортофосфор қышқылы сулы ерітіндісінің метанол және диэтиламин қоспасы 75:20:1, 210 нм детектрлеу, элюирлеу жылдамдығы – 50 мкл/мин, енгізілетін сынама көлемі - 7 мкл, сезімталдық масштабы - 0,4 е.о.п.

Фенилалкиламин туындыларын анықтауды ұсталу уақыты бойынша жүргізеді (19-кесте).

Жоғарыда сипатталған жағдайда сығындыға сараптама жүргізгенде фенилалкиламин туындыларын анықтауды ұсталу уақыты және спектральды қатынастары бойынша жүргізеді (20-кесте).

Масс-спектрометриямен біріктірілген газды хроматографиялық сараптама (ГХ/МС). Электрондар ұстап қалу детекторын қолданып фтор туындыларын алғаннан кейін жүргізіледі.

pH=11-12 сулы сығындыдан алынған сығындыны буландырып алған қалдықты 0,5-1 мл толуолда ерітеді және фенилалкиламиндерді ұшқыш фтор туындыларына айналдыру үшін сәйкес реактивтер қосады. Қоспаны 60°C-қа дейін 30 мин қыздырады. Суытқан соң 5% натрий гидрокарбонатын қосады және фтор туындылары бар жоғарғы фазасын масс-спектрометрмен байланысқан газды хроматографқа енгізеді. Фенилалкиламиндерді анықтауды ұсталу уақыты және масс-спектрде m/z қатынасымен көрсетілетін өзіне тән жолақтар бойынша жүргізеді.

Кесте 19 - Фенилалкиламиндердің хроматографиялық мәндері.

Токсикант атауы	Ұсталу көлемі,мкл	Сезімталдылығы, мкг/мл, 10 ⁶	Ашу шегі,мг
Эфедрин	383	1,7	6,0
Эфедрон	455	1,0	10,0
Амфетамин	494	6,1	1,6
Метамфетамин	639	1,25	8,0

Кесте 20 - Фенилалкиламиндерді ұсталу уақыты және спектральды қатынасы бойынша анықтау.

Токсикант атауы	Ұсталу көлемі, мкл	Спектральды қатынастары, A ₁ A ₂₁₀						
		220	230	240	250	260	280	300
Эфедрин	1088	0,164	0,004	0,009	0,018	0,021	0,001	0,001
Эфадрон	1064	0,148	0,436	1,068	1,526	1,076	0,182	0,088
Амфетамин	1198	0,114	0,002	0,007	0,017	0,021	0,000	0,000
Метамфетамин	1145	0,166	0,003	0,008	0,017	0,020	0,000	0,001
МДМФ экстази	1280	0,365	0,487	0,461	0,119	0,073	0,438	0,094

Химиялық әдіс. Фенилалкиламин туындыларын анықтауда түсті, кешен түзу және микрокристалоскопиялық реакциялар қолданылады.

Түсті реакциялар. Биологиялық объекіден оқшауланған сығындыны буландырып, алынған кұрғақ қалдыққа сәйкесінше реакцияларды фарфор табакшасында жүргізіледі.

Марки реактивімен реакциясы. Құрғақ қалдыққа Марки реактивін енгізеді. Амфетамин болса ақырындап қоңыр түске ауысатын сарғыш-қызыл түс пайда болады. Метамфетамин болатын болса сарғыш-жасыл түс пайда болады.

Нингидринмен реакциясы. Құрғақ қалдыққа натрий гидроксидін рН=8,5-ке дейін, нингидрин ерітіндісін қосып, қыздырғанда эфедрин күлгін көк түске, эфедрон - күлгін түске, амфетамин - қызғылт - сарғыш түске, метамфетамин - жасыл түске айналады.

Микрокристаллоскопиялық реакция. Фенилалкиламин туындылары ішінен тек эфедрин түрлі реактивтермен кристалды тұнбалар түзеді.

1.7. Каннабиноидтар

Бұл топқа қара сораның әртүрлі бөліктерінде (*Cannabis sativa*) кездесетін заттар кіреді. Қарасорада 30-дан астам түрлі каннабиноидтар анықталды. Нашакорлар каннабис препараттарын көбінесе марихуана және гашиш түрінде пайдаланады. Гашиштің ағзаға әсері марихуананың әсерінен 5 есе күшті.

Қарасора барлық жерде кездеседі. Ол ежелден ауыл шаруашылығы дақылы ретінде қолданылып келеді. Дегенмен, оның эйфориялық әсері бұрыннан белгілі. Б.э.д. Геродот бұл өсімдікті және оның қолданылуын былай сипаттаған: «Скиф жерінде қарасора өседі – зығырға өте ұқсас, бірақ одан да қалың және үлкенірек өсімдік. Оның мәдениет түрде өсіреді, бірақ жабайы каннабис те кездеседі. Кендір тұқымын алып, скифтер киіз үйдің астына жорғалап, оны ыстық тастарға тастайды. Осыдан қатты түтін мен бу шығады, сондықтан ешқандай эллиндік бу моншасы мұндай ваннаға тең келмейді. Оны ұнатқан скифтер қатты қуанады. Бұл діни рәсімнің бөлігі болды. Киіз үйде өртенген қарасора сабағы мен тұқымы мас күйге келтіретін түтін шығарады. Адамдар мен бақсылар экстазға келді".

XV ғасырдан XX ғасырға дейін кейбір елдердің фармакопояларына қарасора препараттары кірді. Қытайда каннабис шайыры анестетик ретінде ұсынылды. Еуропада және АҚШ-та дәрілік және психоактивті дәрі ретінде пайдаланылды және дәріханаларда еркін сатылды. 1992 жылға дейін АҚШ-та медициналық тәжірибеде марихуана СПИД, қатерлі ісік және глаукома бар науқастарды емдеу үшін шектеулі қолданылды. 1992 жылдан бастап АҚШ пен Германияда тетрагидроканнабинол химиотерапия курсынан өткен қатерлі ісік ауруларының глаукомасы мен токсикозын емдеу үшін қолданылады.

Қазіргі уақытта каннабис, оның препараттары және ТГК барлық изомерлері Қазақстан Республикасының Есірткіні бақылау жөніндегі тұрақты комитетінің № 1 Тізіміне енгізілген, бұл оларды кез-келген, соның ішінде медициналық мақсаттарда қолдануға тыйым салады.

Токсикологиялық маңызы

XX ғасырда (1960-1970 жж.) АҚШ пен басқа елдердің жастарының марихуананы қолдануы үлкен деңгейге жетті. Ол темекімен араласып шегіледі, ішке қабылданады, шайналады, тәттілер мен сусындарға қосылады. Көптеген зерттеулер марихуананың есірткіге тәуелділікті біртіндеп тудыратынын, жастардың басқа "ауыр" есірткіге: героинге, кокаинге, апиинге ауысуына ықпал ететінін анықтады. Осыған байланысты қоғамның марихуананы еркін пайдалану проблемасына деген көзқарасы түбегейлі өзгерді.

Заңсыз коммерциялық нарықта каннабистен есірткінің келесі түрлері кең таралған.

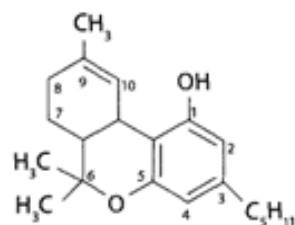
Марихуана- жапырақтары мен гүлдері бар, өсімдіктің кептірілген және ұсақталған жоғарғы бөлігі. Марихуанадағы психобелсенді заттардың мөлшері 13-15% жетеді.

Гашиш (hash) — өсімдіктің белгілі бір даму кезеңінде каннабис (*Cannabissativa*) өндіретін шайыр. Ол жасыл, қою қоңыр немесе қара түсті болады. ТГК-ның 2-10% құрайды.

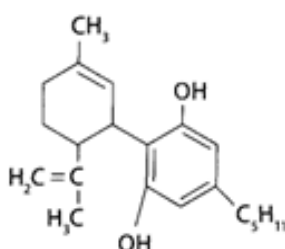
Гашиш майы-органикалық еріткіштермен алынған өсімдік материалының немесе каннабис шайырының сығындысы. Бұл қою түсті, сұйық, тұтқыр масса. ТГК-ның 10-нан 60% - ға дейін құрайды.

Өндіріс әдісіне байланысты қара нарықтағы қарасорадан алынған есірткі құралдары: "анаша", "харас", "хирус", "марихуана", "шөп", "жоспар", "киф", "дагга", "маханга" және т. б. аттармен аталады.

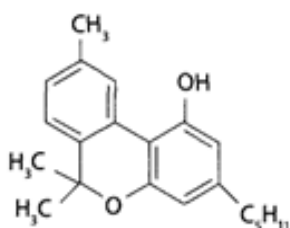
Каннабиноидтардың негізгі 5 қосылысы:



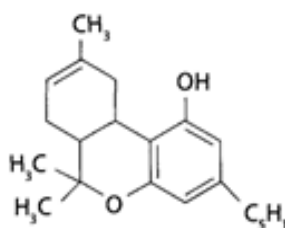
Δ⁹-тетрагидроканнабинол
Δ⁹-ТГК



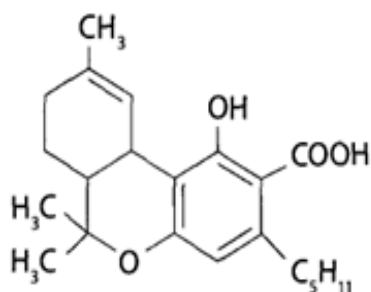
каннабидиол (КБД)



каннабинол (КБ)



Δ⁸-тетрагидроканнабинол
(Δ⁸-ТГК)



Δ⁹ –тетрагидроканнабинол-2-карбон қышқылы (Δ⁹ –ТГК-қышқылы)

Қарасорадан есірткі қолдану әдістері:

• Темекі шегу (түтін ингаляциясы). Осы мақсатта гашиш немесе гашиш майы қосылған темекі қолданылады. Есірткі әсері бірнеше минуттан кейін пайда болады.

• Ішке қолдану. Көбінесе шайнау, қайнату, сусындар, марихуана қосылған кәмпиттер және т. б. есірткі әсері 0,5-1 сағаттан кейін пайда болады.

Бір дозаның әсері 3-5 сағатқа, кейде 12 сағатқа немесе одан да көп уақытқа созылады. Э.А.Бабаянның сипаттамасы бойынша марихуананы қолданған кезде денеге физиологиялық әсері апиынға ұқсайды. Эйфория дамиды, ол қимыл және сөйлеу қозуымен бірге жүреді (жылдам жүру, секіру, жүгіру, билеу), жарқын түсті галлюцинациялар, абайсыздық пен көңілді сезім. Бұл күйде адам өзінің ішкі ойын білдіреді. Басқалардың кез келген әрекеті бақыланбайтын күлкі тудырады, назар аударылады, ассоциациялар оңай және тез пайда болады. Өзіндік «Мен» гипертрофиясы (субъект өзін жоғары адам деп санайды), жеке тұлғаның бөлінуі байқалады. Кез келген шудың алдында қорқыныш сезімі пайда болады (сағаттың шырылдауының сезімі, масаның ызылдағаны). Уақыт пен кеңістік идеясы бұзылады. Жақын тұрған екі заттың арасындағы қашықтық соншалықты үлкен болып көрінеді, қол ешқашан жақын тұрған әйнекке жетпейді, ал қабырғаға тік баспалдақ "аспанға дейін созылады". Эмоционалды тәжірибенің шиеленісуі байқалады (өткеннің ұзақ тәжірибелі көріністері өткір эмоционалды тәжірибелермен ұсақ-түйек түрде көз алдында өмірге келеді). Содан кейін жалпы әлсіздік, летаргия, жылау және импульстің баяулауымен және дене температурасының төмендеуімен ұзақ, терең ұйқы пайда болады. Гашиштің әсер ету сипаты ағзаның сипаттамаларына, қабылданған дозаға және есірткі заттарының белсенділігіне байланысты. Қарасорадан есірткіні ұзақ уақыт қолдану адамның ақыл-ой қабілетін төмендетеді. Каннабиноидтер өкпеге, жүрекке әсер етеді, тестостеронның мөлшерін азайтады (ерлерде), әйелдердің ұрпақты болу органдарында жиналады, ұрықтың дамуына, босанудың ауыр ағымына және нәрестелердің ерте өліміне әкеледі.

Гашишпен улану кезінде (жануарлар экспериментінде) мидағы ауыр деструктивті бұзылулар (веноздық тоқырау, ганглия жасушаларының өліміне дейін әртүрлі жойылуы) анықталады. Жүрек бұлшықетінде фокальды дистрофия, қан кету, өкпеде – толық қан кету, жаппай қан кету, эмфизема, өткір уытты пневмония, бауырда – ауыр дистрофия байқалады.

Биотрансформация және метаболизм жолдары

Темекі шегу кезінде каннабиноидтар қанға тез сіңеді. Заттардың ыдырауына байланысты физиологиялық белсенді КБ және D9-ТГК қосылыстарының саны артады. Қандағы ТГК концентрациясы 5-30 минуттан кейін жоғары деңгейге жетеді.

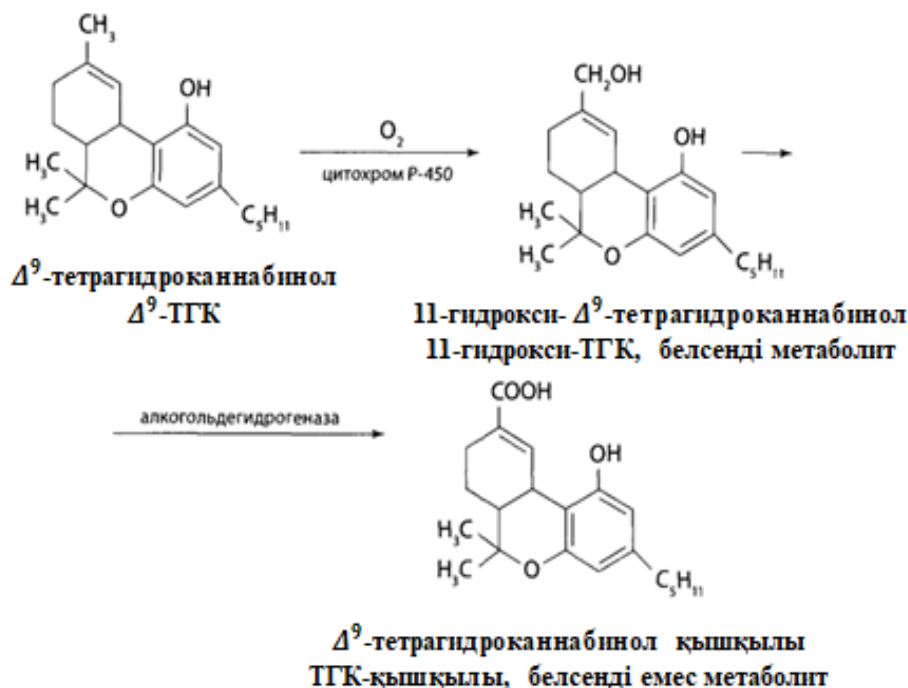
Метаболизм процестері белсенді жүреді. Каннабиноидтардың 50-ге жуық метаболиттері белгілі. Каннабиноидтарды нашар ерігіштікке байланысты ауыз арқылы енгізген кезде қандағы концентрация баяу өседі және қабылдау формасына байланысты 1-3 сағаттан кейін жоғары деңгейге жетеді.

Каннабиноидтар бауырда жиналып, әртүрлі метаболикалық процестерден өтеді. Δ^9 -ТГК майларда жақсы ериді, сондықтан ол негізінен бауырда, бүйректе, өкпеде, мида, көкбауырда және сүйек кемігінде локализацияланған.

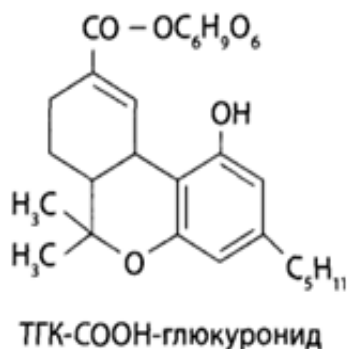
Δ^9 -ТГК белсенді емес 11-норкарбокси- Δ^9 -ТГК метаболитін түзеді, содан кейін ол глюкурон қышқылымен конъюгат түрінде байланысады. Каннабиноидты метаболиттер несеппен, нәжіспен, сілекей мен сүт бездері арқылы шығарылады. Құрамында Δ^9 -ТГК бар препараттың дозасына байланысты 80-90%-ы 5 күнде

шығарылады, оның 20% - ы несеппен және 65% - ы нәжіспен. Каннабиноидтардың негізгі метаболиті- ТГК қышқылы, ол глюкурон және күкірт қышқылдары бар конъюгаттар түрінде 80% шығарылады. Өт және май қышқылдарымен біріктірілген Δ^9 -ТГК және ТГК қышқылы нәжіспен шығарылады.

I кезең - тотығу



II кезең- глюкурон қышқылымен конъюгация



Физикалық қасиеттері

Δ^9 -ТГК және Δ^9 -ТГКқышқылы этил спирті мен ацетонда жақсы ериді, суда ерімейді. Δ^9 -ТГКқышқылы хлороформда, диэтил эфирінде нашар ериді және бензолда, мұнай эфирінде ерімейді. Бұл әлсіз қышқыл, оның $pK_a=10,6$ бар.

Каннабиноидтарды талдау объектілері және оларды зерттеуге дайындау

Еріннен, алақаннан, қол саусақтарынан алынған сынамалар. Еріннен, алақаннан, қол саусақтарынан сынама алу үшін оларды дәкеден немесе мақтадан спиртке малынған тампонмен сүртеді. Тампондардан зерттелетін қосындыларды органикалық еріткішпен (гексан, этил ацетаты немесе петролей эфирі)

экстракциялайды. Сығындыларды 0,2-0,4 мл көлемге дейін буландырып, талдауға жібереді.

Ауыздан сілекей және шайындылар. 10 мл сілекей алынады немесе 70% 50 мл этанолмен ауызды шаяды, оған қаныққанға дейін натрий хлориді қосылады (жұту мүмкіндігін болдырмау үшін). Каннабиноидтар этилацетатпен қайта алынады. Алынған сығындылар бірнеше тамшы көлеміне дейін буландырылып, талданады.

Қан сарысуы. 5 мл плазманы көлемі бойынша 1,5% пентанола бар петролей эфирінің қоспасымен экстрагирлейді. Сығынды бірнеше тамшыға дейін буландырылып, зерттеледі.

Зәр. 50 мл зәр сілтілі гидролизденіп, нәтижесінде пайда болған Δ^9 -ТГК қышқылы қышқылданғаннан кейін органикалық еріткішпен алынады, буландырылып, метил эфиріне ауысады және ГСХ және ГХ - МС әдістерімен талданады.

Шаш бұрын сипатталғандай таңдалады және зерттеуге дайындалады. Талдау үшін масс-спектрометрия хроматографиясы пайдаланылады.

Есірткі препараттарының үлгілері (гашиш, марихуана, гашиш майы). Сынаманың бір бөлігі 0,5-1 г мөлшерде алынады және 96% этанолдың он еселенген мөлшерімен 1 сағат бойы экстракцияланады, сүзіледі, аз көлемге дейін буландырылады және талданады. Гашиш майын 1:10 қатынасында 96% этил спиртімен араластырып, талдайды.

Каннабиноидтарды анықтау әдістері

Объектілерден алынған сығындылардағы каннабиноидтарды анықтау үшін химиялық әдіс, сорбенттің жұқа қабатындағы хроматография, ГСХ, ЖЭСХ, ГХ-МС және иммундық ферменттік талдау әдісі қолданылады. Препарат үлгілерін талдау кезінде талдау микроскопиялық зерттеумен біріктіріледі.

Боялу реакциялары (алдын ала зерттеу).

1. Объектіден алынған сығынды бірнеше тамшы мөлшерінде сүзгі қағазына жағылады, кептіріледі және 10% натрий гидрокарбонат ерітіндісіндегі көк В 0,5% ерітіндісімен өңделеді. Каннабиноидтар қағазда күлгін қызыл дақ ретінде көрінеді.
2. Сірінді бөлігіне ацетальдегид, ванилиннің 96% этанолдағы ерітіндісі, концентрлі тұз қышқылы және 1 мл хлороформ қосылады. Шайқаған кезде хлороформ қабаты күлгін түске боялады.

Теріс нәтиже алынған жағдайда реакцияларға сот-химиялық мән беріледі.

Сорбенттің жұқа қабатындағы хроматография. Талдау «Силуфол» хроматографиялық пластинкаларында жүргізіледі. Сілекейден, қан плазмасынан, ауызды шаюдан, несептен алынған сығынды хроматограмманың старт сызығына тамызылады және еріткіш жүйесіне мұнай эфирі-диэтил эфирі (4:1) құйылады. Хроматографиялау екі рет жүргізіледі. Кептіргеннен кейін пластинка натрий карбонатының (немесе бикарбонаттың) 10% ерітіндісіндегі көк В 0,5% ерітіндісімен өңделеді. Пластинкадағы каннабиноидтар түсті жолақтар немесе қызыл, күлгін, қызғылт сары түсті дақтар түрінде көрінеді (каннабинол R_f 0,76, тетрагидроканнабинол - қызыл R_f 0,84 бар күлгін дақ құрайды).

Иммуноферменттік әдіс. Бұл әдіс қарапайым және жоғары сезімталдықпен сипатталады. Оның көмегімен көптеген каннабиноидты метаболиттерді анықтауға болады. Каннабиноидтарды созылмалы түрде қолданатын адамдарда осы әдісті соңғы қолданғаннан кейін оларды 77 күн ішінде, ал мезгіл – мезгіл қолданатындарда-29 күн ішінде анықтауға болады.

ГСХ әдісі. Agilent 6890n хроматографы қолданылады, ұзындығы 30 м-ге дейін капиллярлық бағаналар, тұрақты қысым режимі 17 пси. Енгізілетін сынаманың көлемі-1 мкл. Бағаналар термостатының температурасы 200-ден 280°C-қа дейін (10°C/мин) бағдарламаланады. Детектордың температурасы – 300°C, сутегі ағыны-30 мл/мин. буландырғыштың температурасы-270°C. Д9-ТГК ұстау уақыты осы жағдайларда 7,57 минутты құрайды.

ЖЭСХ әдісі. Бұл әдіс ТГК және бояу реакцияларына қарағанда селективтілікке ие. Анықтау үшін "Милихром А-02" сұйық хроматографы қолданылады. Каннабиноидтарды анықтау бірнеше толқын ұзындығында сақталатын көлем немесе ұсталу уақыты және спектрлік қатынастар арқылы жүзеге асырылады.

Масс-спектрометриямен үйлескен газды хроматография әдісі. Зәр сынамасын талдауға және Д9-ТГК-қышқылын метилдеуге дайындағаннан кейін сынама хромато-масс-спектрометрге енгізіледі. Заттарды бөлу және оларды табу бұрын сипатталған әдістеме бойынша жүргізіледі. Д9-ТГК қышқылының метил эфиріне тән байланысқа ие масса/заряд (m/z): 372, 357 және 313. Д9-ТНС үшін M/z 314, 299 массалық фрагменттері, ал метил эфирі үшін Д9-ТГК m/z 328, 313 қатынасы бар фрагменттер тән.

Есірткі құралдарының (гашиш, марихуана) және асқазанның ішіндегісінен алынған қара сора бөліктерінің үлгілерін талдау

Қатты қосындыларды бөлу үшін объектілерді (асқазанның ішіндегісін) қарау кезінде оларды тазартылған сумен араластыру, конустық ыдысқа төгу немесе пробиркаға центрифугалау және бөлініп шыққан тұнбаны микроскопиялық зерттеуге ұсынылады. Объектіде каннабис бөліктерінің болуының сипатты белгілері – безді емес түктердің, көпжасушалы және біржасушалы үш пішінді безді түктердің болуы: біржасушалы сабақта отыратын, көпжасушалы сабақта ұзын, біржасушалы сабағы бар ұсақ безді түктердің, дөңгелектенген тозаң дәндері, шайыр бөлетін жасушалар кластерлері болуымен көрінеді.

Сандық анықтау

Талданған объектідегі каннабиноидтарды сандық анықтау үшін газды хроматография және жоғары эффективті сұйықтық хроматография әдістері ұсынылады.

Газды хроматография әдісі. Анықтау талданатын зат шыңының ауданы немесе биіктігі және ішкі стандарт бойынша жүргізіледі. Ішкі стандарт ретінде тұрақты изотоппен белгіленген зерттелетін заттың аналогы, атап айтқанда, зарарсыздандырылған қосылыстар қолданылады. Хроматографиялық ішкі стандарт талданатын заттың концентрациясымен салыстырылатын концентрацияда хроматографқа енгізу алдында талданатын сынамаға тікелей қосылады. Сынаманы дайындау мен талдаудың бүкіл процесін бақылау үшін ішкі стандартты гидролиз

немесе оқшаулау үшін таңдалған био-сұйықтықты аликвотқа қосу ұсынылады. Бұл жағдайда ішкі стандарт талданатын затпен бірге барлық операцияларға ұшырайды.

Ішкі стандартты қолданудың осы нұсқасында сандық анықтау нәтижелері дәлірек және қайталанатын болады.

Каннабиноидтардың құрамы талданатын зат иондары шыңының (ауданының) 1,0-10,0 мкг/мл диапазонындағы концентрацияға тәуелділігін білдіретін калибрлеу кестесі бойынша есептеледі.

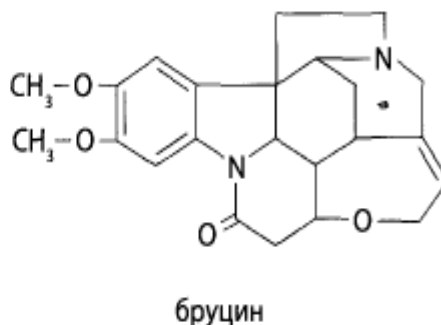
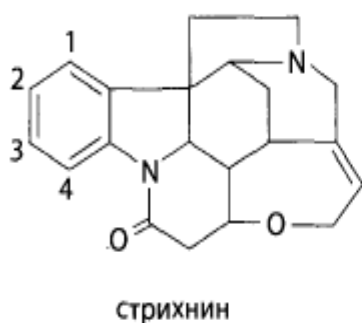
Жоғары эффективті сұйықтық хроматографиясы. Каннабиноидтардың концентрациясын анықтау ішкі немесе сыртқы стандарт әдісі арқылы жүзеге асырылады.

1.8. Индол туындылары және кейбір галлюциногендер

Индол туындыларының токсикологиялық маңызы зор. Бірнеше ғасырлар бойы индол туындыларының улы заттарының екі тобы белгілі болды: чилибуха алкалоидтары және спорынья алкалоидтары. 1940 жылдардан бастап галлюциногендердің тобы белгілі болды, олардың бірі диэтиламид лизергин қышқылы. Сондықтан индол туындыларын екі бөлімде қарастырған жөн.

1.8.1. Чилибуха алкалоидтары

Чилибуханың негізгі алкалоидтары (*Strychnos nux vomica*, *loganiaceae* тұқымдасы) - стрихнин және бруцин.



Стрихнин нитраты-түссіз жылтыр ине тәрізді кристалдар, ащы дәмді, суда, хлороформда, спирте ериді, эфирде ерімейді. Негіз түрінде стрихнин хлороформда, этил спиртінде ериді, диэтил эфирінде және суда аз ериді.

Бруцин-кристалды зат. Ыстық суда да қиын ериді, спирте, хлороформда оңай ериді және эфирде іс жүзінде ерімейді.

Медициналық тәжірибеде стрихнин нитраты орталық жүйке жүйесін, әсіресе жұлын, бұлшықет салдануы, ішектің летаргиясы, жүрек әлсіздігі үшін 1-1,5 мг, тері астына инъекция түрінде 0,5-1,0 мл 0,1% ерітінді ретінде қолданылады. Терапиялық дозаларда стрихнин сезім мүшелеріне ынталандырушы әсер етеді (көру, дәм, есту, тактильды сезімді күшейтеді), вазомотор мен тыныс алу орталықтарын қоздырады, қаңқа бұлшықеттерін, сондай-ақ жүрек бұлшықеттерін сергітеді, метаболизм процестерін ынталандырады. Препараттарды шығару формалары: ампуладағы стрихнин нитратының 0,1% ерітіндісі, құрғақ чилибуха экстракты, чилибуха

тұндырмасы, стрихнин нитратының ерітіндісі мен натрий арсенаты бар "Дуплекс" препараты.

Токсикологиялық маңызы

Стрихнин ОЖЖ стимуляторы ретінде спорттық көрсеткіштерді, жұмыс қабілетін, бұлшықет күшін жақсартатын допингтік құралдар – заттар қатарына жатады. Допингтік препараттарды қолдану кезінде спортшылардың дисквалификация және қаза болу жағдайлары тіркелген. Стрихнин бірнеше рет кісі өлтіру қаруы ретінде қызмет етті. Стрихнин кеміргіштермен және жабайы жануарлармен күресу үшін жемтік ретінде де қолданылады. Кеміргіштер мен жануарларды жоюға арналған құралдар жазатайым оқиғалар немесе суицид нәтижесінде улану көзі болды.

Стрихнин нитраты асқазан-ішек жолдары арқылы оңай сіңеді. Ересектер үшін өлім дозасы – 0,1 - 0,3 г, балалар үшін – 0,005 г.

Стрихниннің уытты әсері жұлын мен сопақша мидың зақымдалуымен, жұлын орталықтарының рефлекторлық қозғыштығының жоғарылауымен байланысты. Улану тез дамиды. Бастапқыда пациент мойын мен бет бұлшықеттерінің жансыздануын сезінеді. Содан кейін бұлшықет дірілдері пайда болады, ал қысқа уақыттан кейін жұлынның типтік спазмы пайда болады. Ұланған адамның денесі доға тәрізді иледі және төсекке тек қана шүйдесімен және өкшесімен тиеді. Аяқ-қолдары созылып, кейде қолдар кеудеге жиналған. Шайнау және бет бұлшықеттері қысылып, бет табиғи емес күлімсіреуді білдіреді. Науқас тыныс алмайды, өйткені диафрагма мен қабырғааралық бұлшықеттер қысқарады. Толық саналы ұстама 1-2 минутқа созылады, ұзаққа созылған ұстамамен науқас есін жоғалтады. Содан кейін депрессия және бұлшықет релаксациясы пайда болады. Келесі ұстамалар 8-15 минуттан кейін пайда болады және тыныс алу орталығының параличімен аяқталуы мүмкін.

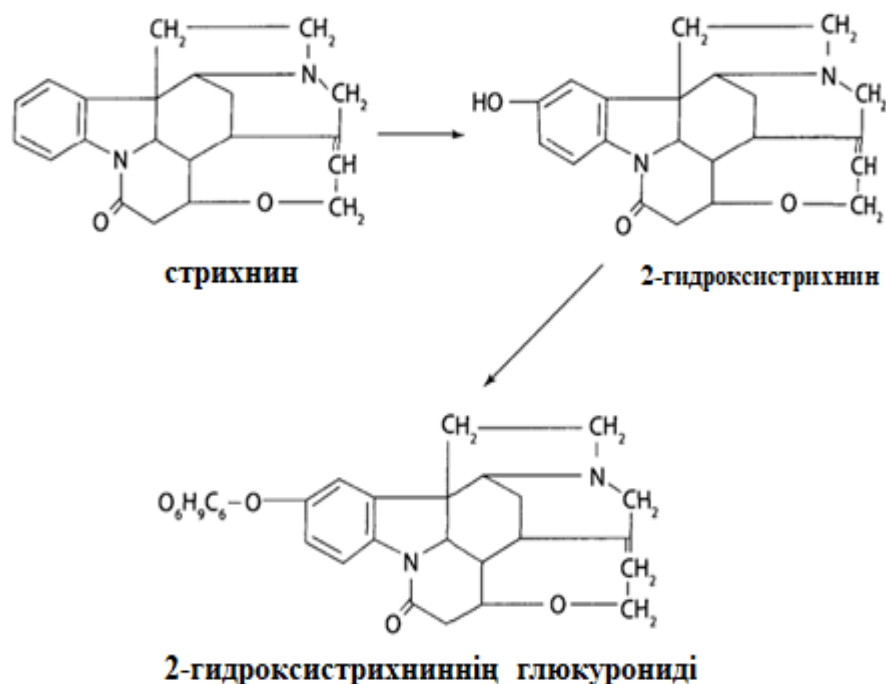
Стрихнинмен улану кезінде патологоморфологиялық көрінісі өзіне тән емес. Ішкі ағзалардың толық қанымен, жүрек пен тамырлардағы сұйық қара қанмен, сондай-ақ асқазан мен ішкі ағзалардың шырышты қабығындағы ұсақ қан кетулермен тез өлімнің көрінісі байқалады. Стрихнин өлік материалында ұзақ уақыт сақталады, М.Д.Швайкованың айтуынша, 6 жылға дейін.

Бруцин чилибуха тұқымдарымен немесе олардан алынған препараттармен уланған кезде токсикологиялық маңызы бар.

Метаболизм жолдары

Метаболизмнің I сатысында стрихнин 2-жағдайда фенол гидроксилін түзіп тотығады. 2-гидроксистрихнин метаболизмнің II сатысында глюкурон қышқылы конъюгат түзеді.

Бруцинде деметилизация 2 және 3 жағдайларда жүреді. Әрі қарай гидроксил топтарының арқасында глюкуронидтер пайда болады. Глюкурон қышқылы бар стрихнин мен бруцин метаболиттерінің конъюгаттары несеппен шығарылады.



Талдау объектілері:

- асқазан ішіндегісімен;
- тоқ және аш ішек ішіндегісімен;
- бүйрек, несеп;
- бауыр өтпен;
- қан;
- көкбауыр.

Биологиялық объектілерден оқшаулау кезінде стрихнин мен бруцин органикалық еріткішпен қышқыл және сілтілі ерітінділерден экстракцияланады. Көп мөлшерде олар сілтілі ерітінділерден экстракцияланады.

Еріткіштердің жалпы жүйелерінде ЖҚХ скринингін жүргізу кезінде, стрихнин мен бруцин пластиналарда Драгендорф реагентінің көмегімен анықталады.

Жалпыалкалоидты (тұнбаға түсетін) реактивтерді пайдалана отырып талдау кезінде стрихнин мен бруцин аморфты тұнбалар түзеді.

Стрихнин мен бруцинді анықтау үшін түрлі - түсті, микрокристаллоскопиялық реакциялар, фармакологиялық сынамалар, ЖҚХ, ЖЭСХ, УК және ИҚ спектроскопиясы қолданылады.

1.8.1.1.Стрихнин

Концентрленген күкірт қышқылы ортасында калий дихроматымен тотығу реакциясы.

Хлороформ сығындысының бірнеше тамшысы құрғақ қалдыққа дейін фарфор табақшада буландырылады, 3-4 тамшы концентрленген күкірт қышқылы қосылады және алынған ерітіндіге 1-2 калий дихроматы кристалы қосылады. Шыны таяқшаның көмегімен кристалдарды абайлап қозғалтқанда ерітіндіде тез жоғалып кететін көк-күлгін ағындардың пайда болуы байқалады.

Реакция спецификалық емес. Анықтау шегі зерттелетін сынамада 1 мкг стрихнинді құрайды.

Манделин реактивімен реакция. Құрамында стрихнин бар құрғақ қалдыққа Манделин реактиві (концентрленген күкірт қышқылы мен аммоний ванадаты қоспасы) қосылған кезде көк-күлгін бояудың түзілуі байқалады, ол біртіндеп алқызылға, содан кейін қызылға айналады.

Нитрлеу реакциясы. Құрамында стрихнин бар құрғақ қалдықты концентрленген азот қышқылымен өңделеді және құрғағанша буландырады. Қалған ерітіндіге аммиак ерітіндісімен әсер ету кезінде сарғыш бояу пайда болады, ал калий гидроксидінің спирттегі ерітіндісі қосылған кезде қызыл-күлгін бояу пайда болады (Витали-Морен реакциясы).

Сорбенттің жұқа қабатындағы хроматография. Стрихнинді анықтау мақсатында сорбенттің жұқа қабатында хроматография жүргізу кезінде объектіден алынған сығындыны силикагель КСК қабаты бар пластинкаға енгізеді және сонымен бір мезгілде "стандарт" – стрихнин ерітіндісі енгізіледі. Пластинканы хлороформ-диэтиламин еріткіштер жүйесіне орналастырады (9:1). Пластинандағы стрихнин дақтарының орналасуын анықтау үшін оны Драгендорф реагентімен өңдейді. Стрихнин R_f 0,73 бар қызғылт сары дақ түрінде анықталады және түсі мен орналасқан жері бойынша "стандартқа" сәйкес келуі керек.

Микрокристаллоскопиялық реакциялар. Стрихнин Рейнеке тұзы, платинохлор, пикрин қышқылдарымен, натрий нитриті және калий гидроксидімен, хлорпалладий және пикролон қышқылдарымен кристалды тұнбалар түзеді.

Фармакологиялық сынама. Құрамында стрихнині бар объектен алынған тазартылған сығындыны бақаның артына енгізеді. Өзіне тән ұстамалардың пайда болуы байқалады.

1.8.1.2. Бруцин

Бруцинді анықтау туралы сұрақ, егер чилибуха тұқымынан алынған сығындымен немесе тұндырмаларымен улану болса немесе күдіктенсе пайда болады.

Концентрленген күкірт немесе азот қышқылы бар реактивтермен реакция. Бруцин бар объектіден алынған құрғақ қалдыққа Манделин, Фред, Эрдман реактивтерін қосқанда барлық жағдайларда қызыл сарыға өзгертін бояу түзіледі. Стрихнин Эрдман реактивімен және азот қышқылымен бояу түзбейді.

Азот қышқылымен және қалайы хлоридімен (II) реакция. Құрғақ қалдыққа бірнеше тамшы концентрленген азот қышқылы қосылған кезде, бруцин болған кезде, сарыға айналатын қызыл түс пайда болады. 2% сутегі қышқылының ерітіндісіндегі 5% қалайы хлориді (II) ерітіндісін қосқанда, сары түс күлгінге өзгереді. Стрихнин бұл реакция кезінде түс бермейді.

Кесте 21 - Бруциннің хроматографиялық сипаттамалары

Токсикант атауы	Ұстау көлемі, мкл	Спектрлік қатынастар S_1/S_{210}						
		220	230	240	250	260	280	300
Бруцин	1248	0,815	0,289	0,173	0,320	0,499	0,321	0,341

Кесте 22 - Спектрдің УК-аймағында стрихнин мен бруцинді сіңіру максимумы

Токсикант атауы	Жарық сіңіру максимумдары, нм	
	Этил спиртінде	0,1М күкірт қышқылында
Бруцин	267,3	265, 300
Стрихнин	255	255

Кесте 23 - Стрихнин мен бруциннің толқын сандары

Токсикант атауы	ИК-спектріне тән жолақтары, см ⁻¹
Бруцин	1500, 1649, 1190, 1285, 1400, 1450
Стрихнин	1664, 764, 1392, 1480

Микрокристаллоскопиялық реакциялар. Бруцин пикролон, стифнин, нитранил қышқылдарымен өзіне тән формалы кристалдар түзеді.

Сорбенттің жұқа қабатындағы хроматография. ЖҚХ көмегімен бруцинді анықтау үшін объектіден алынған сығындыны силикагельді пластинканың старт сызығына енгізеді. Талдауды "стандарт" – бруцин ерітіндісі қатысында жүргізеді, ол да старт сызығына енгізіледі. Пластинканы 30: 30.2 қатынасында хлороформ – ацетон – 25% аммиак ерітіндісі еріткіштер жүйесіне орналастырады. Бруцинді анықтау үшін пластинаны Мунье бойынша модификацияланған Драгендорф реагентімен өңдейді, Бруцин Rf 0,21 бар қызғылт-қоңыр дақтар түрінде анықталады.

Жоғары эффективті сұйықтық хроматография. Талдау үшін "Милихром А - 02" және бұрын сипатталған шарттар қолданылады. Бруцинді анықтауды ұсталу көлемнің (ұсталу уақытының) шамасы және бірнеше толқын ұзындығындағы спектрлік қатынастар бойынша жүргізеді (21-кесте).

Стрихнинді және бруцинді УК-спектрофотометрия арқылы анықтау. Органикалық сығындыны объектіден буланғаннан кейін қалған қалдықты, оны сорбенттің жұқа қабатында хроматография көмегімен тазартқаннан кейін, этил спиртінде немесе күкірт қышқылының 0,1 м ерітіндісінде ерітеді. Алынған ерітінділердің 220-320 нм толқын ұзындығы аймағында сіңіру спектрі жазылады. Стрихнин мен бруцин спектрінде белгілі бір толқын ұзындығында максимумдар көрсетеді (22 кесте).

ИҚ спектроскопиясы арқылы стрихнин мен бруцинді анықтау. Органикалық еріткішті буландырып, тазартылғаннан кейін құрғақ қалдықты калий бромидімен ысқылайды, пресстейді және ИҚ спектрі тіркеледі. Бруцин мен стрихнинге арналған спектрдің ИҚ аймағындағы негізгі толқындық сандар 23-кестеде келтірілген.

Сандық анықтау. Стрихнин мен бруцинді сандық анықтау үшін колориметриялық әдіс қолданылады. Бұл әдіс экстракция кезінде стрихнин мен бруцинді сутегімен тотықсыздандыруға негізделген. Тотықтырғыш (натрий нитриті)

қосылған кезде стрихнин болған кезде қызыл бояу пайда болады, ал бруцин болған кезде сары-жасыл болады.

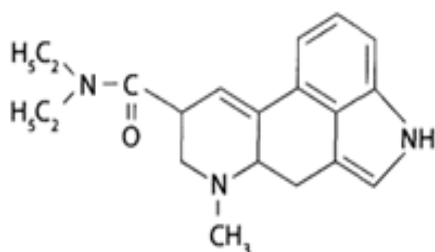
Құрғақ қалдықтарға 2-3 мл тазартылған су, 2-3 мл сутегі қышқылының ерітіндісі және 0,3 г мырыш шаңы қосылады. 30 минуттан кейін қоспаны қайнағанға дейін қыздырады. Салқындағаннан кейін ерітінді мырыш шаңынан деканттау арқылы бөлінеді. Ерітіндіге 5-7 тамшы 0,1% натрий нитритінің ерітіндісі қосылады. Тиісті бояу пайда болады. Ерітіндінің көлемі 10 мл-ге жеткізіледі және оптикалық тығыздық фотоэлектроколориметр көмегімен анықталады. Концентрациясын есептеу калибрлі график бойынша жүргізіледі.

1.8.2. Индол туындылары-галлюциногендер

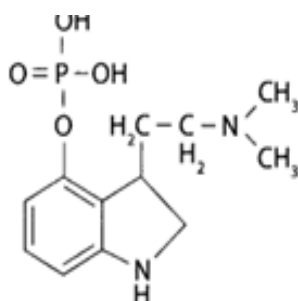
Галлюциногендер тобына адам ағзасына уытты әсер ету негізінде біріккен, негізінен орталық жүйке жүйесіне әсері бойынша әртүрлі химиялық құрылымдағы заттар кіреді. Галлюциногендердің әсерінен адамның көңіл-күйі мен ойлау сипатының өзгеруі мүмкін. Орталық жүйке жүйесінің қозуы, сананың ауысуына, эйфорияға, қоршаған ортаны жеткіліксіз қабылдауға, логикалық ойлаудың бұзылуына, ауыр депрессияға және тұлғасыздануға әкеліп соғады, тіпті суицидтің себебі болуы мүмкін.

Химиялық классификацияға сәйкес галлюциногендерді индол, фенциклидин туындыларына және амфетаминнің туындылары болып табылатын құрылымға жақын қосылыстарға бөлуге болады.

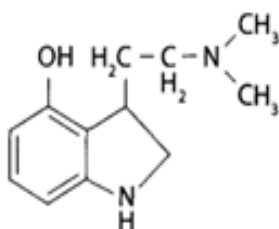
Галлюциногендерге лизергин қышқылы диэтиламиді (LSD), бутофенин, псилобицин, псилоцин және т. б. жатады.



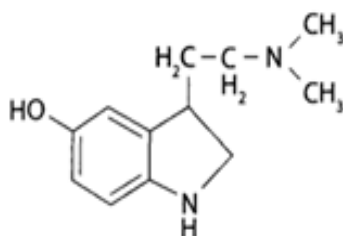
Лизергин қышқылының
диэтиламиді (LSD)



Псилобицин
4-гидрокси-N-диметилтриптаминнің
фосфорқышқылды эфирі



псилоцин
4-гидрокси-N-диметилтриптамин



бутофенин
5-гидрокси-N-диметилтриптамин

Ресей үшін лизергин қышқылы диэтиламидінің ең үлкен токсикологиялық маңызы бар, сондықтан біз оның токсикологиялық мәні мен талдауын қарастыруға тоқталамыз.

Токсикологиялық маңызы және LSD талдауы

LSD-түссіз, иісі мен дәмі жоқ кристалды зат, суда ерімейді, органикалық еріткіштерде ериді, химиялық тұрақты. 1 сағат бойы 7% сулы ерітіндіде қайнатқанда сілті лизергин қышқылы мен диэтиламинге дейін гидролизденеді. Ол негізгі қасиеттерге ие, бейорганикалық және органикалық қышқылдармен тұздар түзеді.

Лизергин қышқылы диэтиламидін (LSD) 1938 жылы Ф.Хоффман қан айналымы мен тыныс алуды ынталандыру құралы ретінде синтездеді. Психикалық бұзылуларды емдеу үшін қолданудың көптеген әрекеттері оны терапевтік агент ретінде қолдануға әкелмеді, өйткені 1943 жылы оның галлюциногендік әсері анықталды.

LSD-ді есірткі ретінде қолдану 1960 жылдардан басталды. 1960 жылдардың аяғында LSD қолдану Ресей Федерациясында жаппай сипат алды. LSD және лизергин қышқылының басқа туындыларын таратуға және қолдануға тыйым салынады. Заңсыз түрде LSD сорбенттері оның әртүрлі субстраттары түрінде таралады. Әдетте қолданылатын LSD дозасы 30-50 мкг құрайды. Алайда, 10 мкг дозасы эйфорияны тудыруы мүмкін 50-200 мкг дозасы галлюцинацияны тудырады бірнеше рет қолданған кезде төзімділік дамиды ішке қабылдау LSD қанға тез сіңуіне, қан-ми тосқауылы арқылы енуіне және миға өтуіне әкеледі әсер ету ұзақтығы 8-12 сағат. 6 сағаттан кейін қандағы концентрациясы 1,0-1,2 нг/мл дейін және 24 сағаттан кейін 0,2 нг/мл дейін төмендейді.

LSD оқшаулау, анықтау және сандық анықтау. Талдау объектілері-қан мен зәр. Талдаудың негізгі нысаны- қолмен жасалған LSD үлгілері. Биологиялық сұйықтықтар мен мүшелердегі LSD мөлшері шамалы және нанограмманың оннан бір бөлігін құрайды.

Биологиялық объектілерден (қан, зәр) есірткі қабылдағаннан кейін 72 сағаттан кешіктірмей LSD және оның метаболиттерінің іздерін алуға болады. Осы уақыттан кейін талдау нәтижелері сенімсіз. Қолдан жасалған препараттар мен биологиялық объектілерден LSD органикалық еріткішпен (толуол қосылған қоспадағы хлорбутанмен немесе метиленхлоридпен) экстрагирленеді. Органикалық еріткіш буланып, келесі реакциялар қалдықпен жүзеге асырылады.

Марки реактивімен реакция. Құрғақ қалдықтың бір бөлігіне 2-3 тамшы Марки реактиві қосылады. Күлгін түске айналатын қызғылт-қоңыр түс пайда болады.

II-диметиламинобензальдегидпен күкірт қышқылы және темір хлориді (III) қатысуымен реакция (Ван-Урка реактиві) -қызыл-күлгін немесе күлгін бояу пайда болады. Бұл эргот алкалоидтарына топтық реакция.

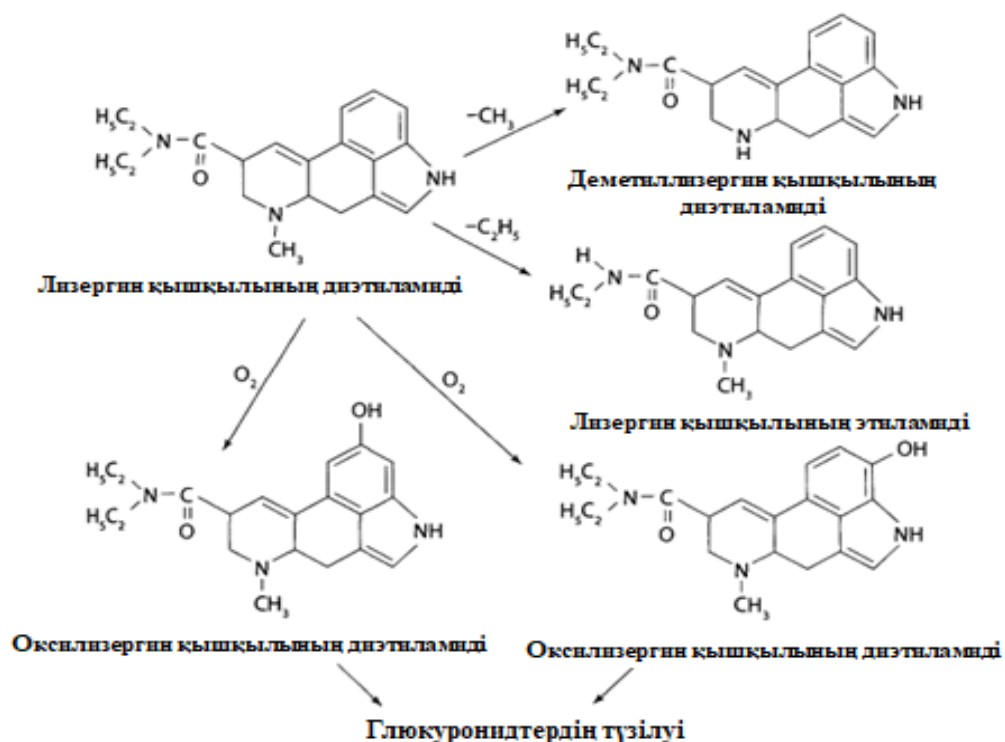
Концентрацияланған күкірт қышқылымен, Фред реактивімен реакциялар спецификациялығы аз болады, бірақ оларды LSD болуын растау үшін де қолдануға болады.

Жұқа қабатты хроматография. Талдау биологиялық объектіден немесе қолдан жасалған LSD препаратынан алу арқылы жүзеге асырылады. Органикалық еріткіштің булануынан кейінгі құрғақ қалдық метанолда ерітіліп, Силуфол пластинкасының старт сызығына тамызылады. Хлороформ– Ацетон – этанол – 25%

аммиак ерітіндісі (20:20:3:1) жүйесінде хроматографиялайды. Пластина кептіріліп, ультракүлгін сәуле (366 нм) астында анықталады, содан кейін Эрлих реагентімен (қышқылдық ортадағы р-диметиламинобензальдегид) өңделеді. LSD дағы 0,57 Rf мәнінде пайда болады.

LSD метаболизмі. Адам ағзасындағы LSD метаболизмі толық зерттелмеген, адам ағзасынан шамамен 1% LSD несеппен өзгермеген күйде шығарылатыны белгілі.

LSD метаболизм жолдары



LSD метаболизмі жануарларда және адам бауырының микросомалары бар *in vitro*-да зерттелді. Негізінен, LSD метаболизмі хош иісті сақинаны деалкилдеу және гидроксилдеу жолымен жүреді.

LSD гидрокситуындылары глюкурон қышқылы бар конъюгаттарды құрайды және организмнен шығарылады.

УК-спектрофотометрия. 0,1 М тұз қышқылының ерітіндісіндегі объектіден алынған сығындыны буланудан кейін қалдық ерітіндісі 315 нм-де максимум көрсетеді; 0,1 М натрий гидроксиді ерітіндісінде - 310 нм.

ИҚ спектроскопиясы. Объектіден алынған сығындыны буланғаннан кейінгі қалдық калий бромидінің кристалдарымен сүртіледі, ИҚ спектрі жазылады. LSD толқын сандары 1626, 1307, 1136, 1066, 1212 және 749 cm^{-1} болатын сипаттамалық жолақтарды анықтайды.

Масс-спектрометриямен біріктірілген газ хроматографиясы. Талдау ұзындығы 25 мм және диаметрі 0,2 мм кварц колонкасында диметил силикон стационарлы фазасы (Hewlett Packard хроматографы) және электронды соққы ионизациясы (масса таңдаулы детектор) арқылы жүзеге асырылады. LSD m/z 44, 72, 207, 221, 280, 323 сипаттамалық шыңдарды көрсетеді.

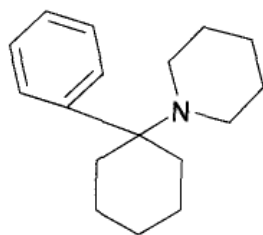
ЖЭСХ әдісі. Бұл әдіс LSD анықтау және сандық анықтау үшін қолданылады. Хроматография Милихром аппаратында C-18 сепаронымен толтырылған КАХ- 4

80x2 бағаналарда жүргізіледі. Элюент фосфатты буфер мен ацетонитрилдің 70:30 қатынасындағы қоспасы болып табылады. Элюациялау жылдамдығы 120 мкл/мин. Сәйкестендіру 230, 270, 304, 350 нм толқын ұзындығындағы оптикалық тығыздықтың 210 нм толқын ұзындығындағы оптикалық тығыздыққа қатынасы арқылы жүзеге асырылады. Инъекциялық үлгінің көлемі 10 мкл. LSD үшін ұсталу уақыты 6 мин, лизергин қышқылы үшін 2,5 мин. Құрамын есептеу ішкі стандарт бойынша жүргізіледі.

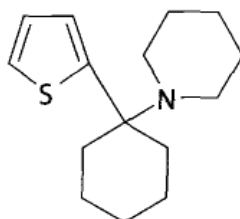
Сезімталдығы аз, сондықтан Эрлих реактивімен (күкірт немесе тұз қышқылының ерітіндісіндегі п-диметиламинобензальдегид) әрекеттесу арқылы фотометриялық әдіс қолданылады.

1.8.3. Фенциклидин және оның ұқсастықтары (галлюциногендер)

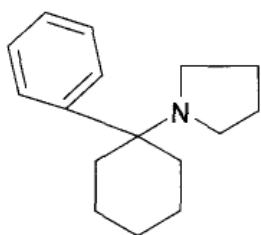
Фенциклидин көктамыр ішілік анестезияға арналған агент ретінде синтезделді. Опиаттардан айырмашылығы, ол жүрек-тамыр және тыныс алу жүйелеріне теріс әсер етпейді. Дегенмен, күшті уытты жанама әсерлер, соның ішінде галлюцинация, психикалық бұзылулар және депрессия терапевтік тәжірибеде фенциклидинді қолдану жолын жауып тастады. Қазіргі уақытта Қазақстан Республикасында препаратты қолдануға тыйым салынады. Оның келу жолдары заңсыз. Фенциклидинмен қатар оның кейбір аналогтарының қолданылуына тыйым салынады. Барлық препараттар халықаралық бақылауда. Қосылыстардың осы тобының препараты тек жерасты зертханаларында синтезделеді. Айта кету керек, фенциклидин кейбір шетелдік әскерлерде жауынгерлік улы зат ретінде қарастырылады.



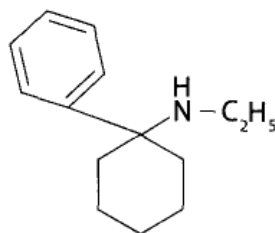
фенциклидин



тиеноциклидин
1-(1-(2-тиенил)-цикло-
гексил)-пиперидин



ролициклин
1-(1-фенилциклогексил)
пирролидин



этициклидин
N-(1-фенилциклогексил)
этиламин

Токсикологиялық маңызы

Фенциклидин ақ кристалды ұнтақ, суда оңай ериді, әлсі негіздік қасиеттері бар ($pK_a=8,5$). Ол қара нарықта сұр-ақ, қоңыр түсті бос немесе тұтқыр масса түрінде пайда болады.

Фенциклидинге тәуелділер оны ауыз арқылы, ингаляция арқылы немесе темекі шегу арқылы қабылдайды. Фенциклидиннің 70% -дан астамы темекі, марихуана немесе басқа өсімдіктермен бірге темекі шегу арқылы енгізіледі. 1мг доза қанға түскенде алкогольдік интоксикацияны еске түсіретін эйфория байқалады. Фенциклидинді 0,075-0,1 мг/кг дозада көктамыр ішіне енгізу бөтендік сезімін, ойлардың шатасуын, апатияны, ұйқышылдықты, анальгезияны тудырады. Шамамен 1 мг доза эйфория сезімін тудырады, ол әдетте 10-12 сағатқа дейін созылады.

Уытты әсері 5-15 мг ингаляция және темекі шегу кезінде байқалады, ауыр улану - фенциклидиннің 25 мг дозасында байқалады. Созылмалы қолдану кезінде төзімділік пен тәуелділік байқалады. Шығу синдромы бірнеше күнге созылады және ауыр депрессиямен бірге жүреді.

Фенциклидин метаболизмі. Организмде фенциклидин биологиялық белсенді метаболиттер түзе отырып, циклогексан және пиперидин сақиналарын гидроксилдеу жолымен метаболизденеді. Әрі қарай фенциклидиннің гидроксил туындылары глюкурон және күкірт қышқылдарымен байланысады және осы түрінде организмнен бүйрек арқылы шығарылады.

Метаболизмде фенилциклогексиламиновалериан қышқылының пайда болуымен пиперидин сақинасының жарылуы мүмкін. Анықталған фенциклидин метаболиттерінің саны 10 және одан да көпке жетеді.

Фенциклидиннің негізгі мөлшері конъюгаттар түрінде (70% - дан астам) бастапқы қосылыс түрінде шығарылады. 7 сағат ішінде бастапқы дозаның 50% - на дейін шығарылады. Алайда, фенциклидин қанда 10 немесе одан да көп күнге дейін болуы мүмкін.

Фенциклидинге есірткі заттарын жедел талдау боялу реакциясын қолдану арқылы жүзеге асырылады.

Талданатын үлгіге 16% тұз қышқылы ерітіндісінің тамшысын және 2,5% кобальт (II) тиоцианат ерітіндісінің тамшысын қосады – көк түс пайда болады. Реакция спецификалық емес, кокаин мен метакалон да бірдей түсті береді.

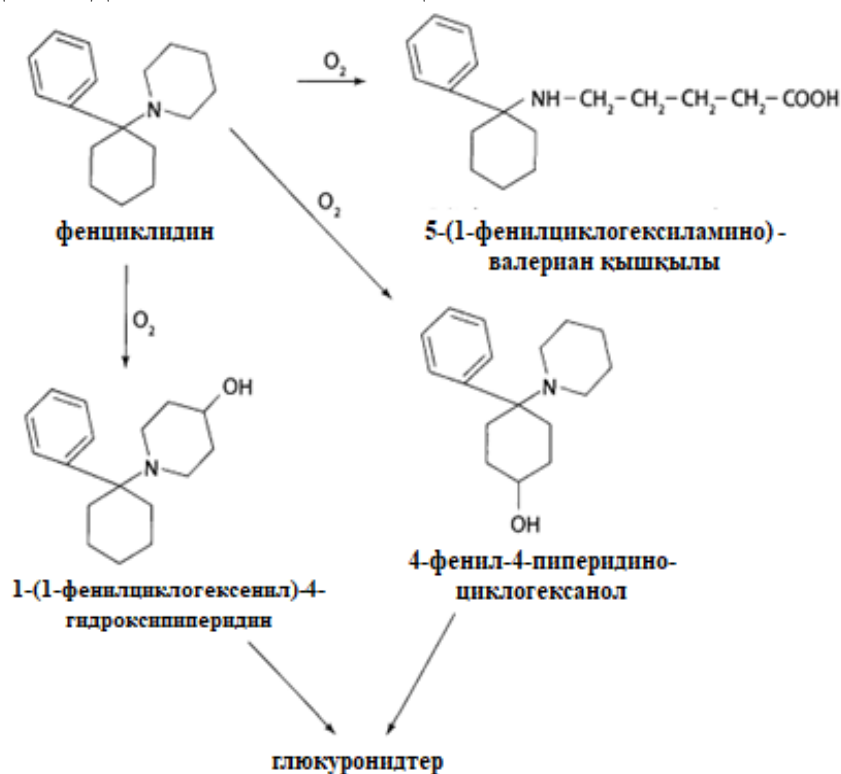
Фенциклидинді несептен және қан плазмасынан **оқшаулау** құрамында негізгі сипаттағы заттар үшін экстрагент және тұздаушы агент ретінде электролит бар арнайы пробиркалар көмегімен жүргізіледі. Органикалық еріткіштің қабаты бөлініп, аз мөлшерде буланып, талданады.

Фенциклидинді ашу химиялық реакциялар мен физика-химиялық әдістер арқылы жүзеге асырылады.

Сорбенттің жұқа қабатындағы хроматография. Силикагель қабаты бар немесе 0,1 моль/л калий гидроксиді ерітіндісімен сіндірілген және кептірілген силикагель қабаты бар пластинкалар қолданылады. Еріткіштер жүйесі ретінде ұсынылады: этилацетат – метанол – аммиактың 25% ерітіндісі (85:10:5) және хлороформ – метанол (9: 1) имплантацияланған пластиналарға арналған. Драгендорф реактиві қолданылады. Фенциклидин және оның аналогтары қызғылт сары түсті дақтарды береді және әртүрлі R_F мәндеріне ие.

Марки реактивімен реакция. Құрғақ қалдыққа Марки реактивінің тамшысын тамызады. Фенциклидин болса әлсіз қызғылт түс пайда болады.

Фенциклидин метаболизмінің схемасы:



Фенциклидинге зерттеу нысаны ретінде препараттың, несептің, қанның немесе плазманың үлгілерін жіберуге болады.

Кесте 24 - Фенциклидиннің хроматографиялық сипаттамасы

Токсикант атауы	Ұсталу көлемі, мкл	Спектрлік қатынас S_1/S_{210}						
		220	230	240	250	260	280	300
Фенциклидин	1920	0,351	0,006	0,008	0,023	0,036	0,001	0,000

Манделин реактивімен реакция. Манделин реактивінің бір тамшысы құрғақ қалдыққа тамызылғанда-қызғылт сары түстің пайда болуы байқалады.

Эрлих реактивімен реакция (диметиламинобензальдегидтің хлорсутек қышқылымен қоспасы). Құрғақ қалдыққа Эрлих реактивін қосқан кезде қызыл бояу байқалады.

ГСХ көмегімен анықтау. Есірткі және есеңгірететін заттарға жалпы ГСХ-скрининг жүргізу кезінде фенциклидинді ұстап қалу индексі бойынша анықтайды.

Фенциклидин және оның аналогтары үшін газ сұйықтығы хроматографиясының жеке әдісі келесі жағдайларда жасалады: "Аджилент" немесе "Кристалл-2000М" газ сұйықтығы хроматографы; фенилметил силиконды НР-5 стационарлық фазасымен 30х0,32 мм капиллярлық кварц бағанасы; буландырғыштың температурасы – 240°С; детектордың температурасы - 290°С; колонканың температурасы 100°С-ден бастап

минутына 15°C – ден 280°C дейін бағдарламаланады; газ – тасымалдаушы-гелий; детектор-жалынды-ионизациялық.

Заттарды идентификациялау этциклидин үшін 1587, теноциклидин үшін 1881, фенциклидин үшін 1900 және роциклидин үшін 1795 тең ұстау индекстері бойынша анықталады.

Масс-спектрометрия арқылы анықтау. Фенциклидин m/z қатынасы бар келесі сипаттамалық иондарды анықтайды 243, 214, 200, 186, 166, 158, 84, 77.

ГХ / МС көмегімен анықтау. Бұл әдісті қолданған кезде 1 мл зәр немесе қан плазмасы аммиак ерітіндісімен $pH=9,6$ дейін сілтіленеді және гексанмен экстракцияланады. Сығындыға диметилформаид қосылады, фенциклидин мен оның метаболитін анықтау үшін буландырылады және моногидроксид туындысы талданады, заттар (1 мл-ден несеп және қан плазмасы) гидролизденеді, содан кейін pH 11,8-ге дейін жеткізіледі және 2 мл бутилхлорид пен метанол қоспасы алынады (9:1). Органикалық еріткіш БСТФА – N,O-бис- (триметилсилил) – трифторацетамид көмегімен буландырылады және дериватизацияланады. Алынған туындылар талданады. Фенциклидинді ұсталу уақыты-3,17 мин. жоғарыда келтірілген m/z қатынасы бар алынған сипаттамалық иондар. Фенциклидинді анықтау шегі - 0,58 нг/мл.

Жоғары эффективті сұйықтық хроматографиясы. Фенциклидиннің идентификациясы бірнеше толқын ұзындығындағы ұстап қалу көлемі және спектрлік қатынасы бойынша ЖЭСХ көмегімен жүзеге асырылады. Алынған мәліметтер стандартты ерітінділермен салыстырылады (24-кесте).

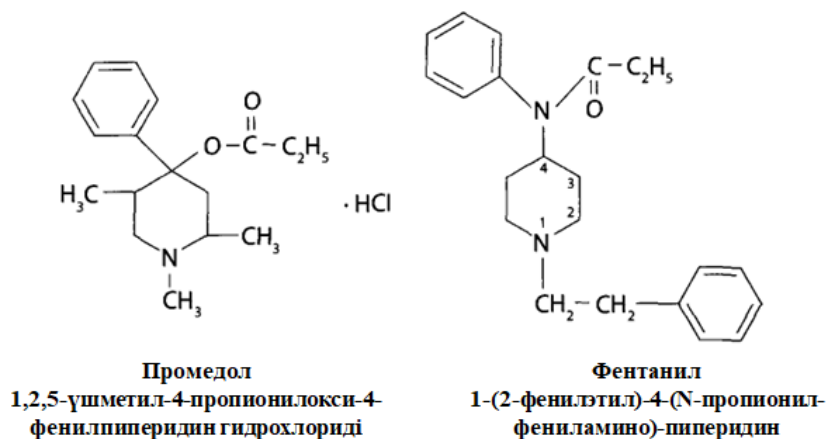
Сандық анықтау

Фенциклидинді сандық анықтау үшін ЖЭСХ әдісі қолданылады. Анықтау сыртқы немесе ішкі стандартқосу арқылы жүзеге асырылады.

1.9. Опиоидтар

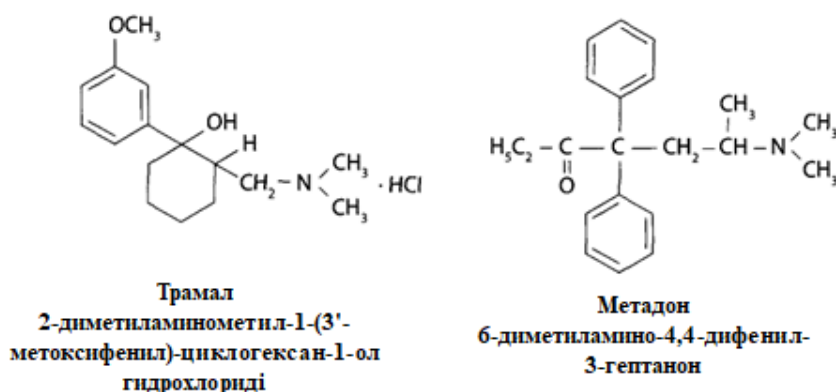
Опиоидты анальгетиктерге морфиннің фармакологиялық аналогтары жатады: промедол, трамадол, метадон және фенциклидин. Олардың барлығы күшті анальгетикалық әсерге ие, бірақ сонымен бірге тәуелділік шақырады (фенциклидин бұрын галлюциногендер арасында қарастырылған).

Бұл заттар бірнеше мкг-ден 20 мг-ға дейінгі дозаларда анальгезиялық белсенділікті көрсетеді.



Промедол -бұл опиоидты анальгетик, оның белсенділігі морфиннен 2-4 есе төмен. Морфиннен айырмашылығы, ол тыныс алу орталығын әлсіретеді. Жарақаттар мен әртүрлі аурулар үшін қолданылады, промедол 0,025 г таблетка түрінде немесе тері астына 1% және 2% ерітінді түрінде қолданылады.

Фентанил күшті анальгезиялық әсерге ие. 0,005% ерітінді түрінде 1-3 мл қатты ауырсыну кезінде тағайындалады.



Трамадол (трамал) күшті және жылдам анальгетикалық әсер береді, 3-5 сағатқа созылатын 0,05 г капсулаларда, 0,1 г суппозиторийлер түрінде немесе 1-2 мл 5% ерітінді түрінде қолданылады

Метадон солға айналатын изомерде (левометадон) екі изомер түрінде болады, анальгетикалық әсер морфинге қарағанда шамамен 4 есе күшті. Кейбір шетелдік фармакопеларда рацемиялық метадон бар.

Токсикологиялық маңызы

Промедолды жиі қолданған кезде тәуелділік пен нашакорлық дамиды. Промедол Есірткіні бақылау жөніндегі тұрақты комитеттің №2 тізіміне кіреді, онда промедолды медициналық мақсатта ерекше бақылауда қолдану көзделеді.

Фентанилді 50-100 мкг дозада қабылдағанда анальгезия және естен тану пайда болады. Фентанилді үнемі қолданған кезде төзімділік пен физикалық тәуелділік дамиды. Фентанил және оның туындылары есірткі белсенділігіне ие. Апиын нашакорлары фентанилді ұқсас әсерлері бар, героинді алмастырғыш ретінде қабылдайды. Жерасты зертханаларында фентанилдің әртүрлі туындылары синтезделеді, олардың белсенділігі мың есе немесе одан да көп болады.

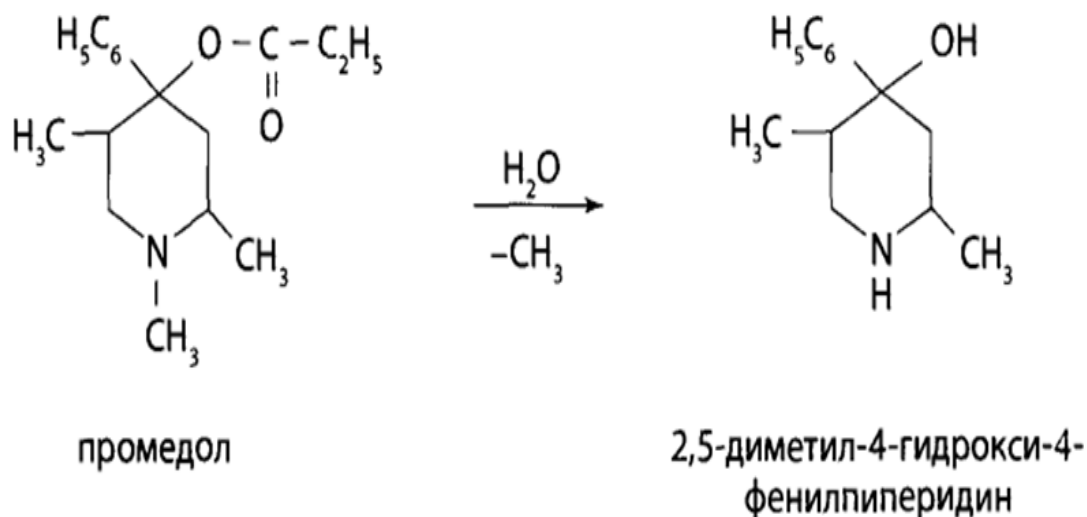
Трамал терапиялық дозада ұзақ уақыт қабылдағанда төзімділік пен физиологиялық тәуелділіктің дамуын тудырады. Оның есірткі белсенділігі төмен, бірақ апиынға тәуелділігі бар адамдарда трамалдың үлкен дозаларын медициналық емес қолдану туралы ақпарат бар, артық дозаланғанда тахикардия, постуральды гипотензия, коллапс, сирек құрысулар байқалады, ол асқазан-ішек жолынан тез және толық сіңеді.

Метадон героинге тәуелділігі бар адамдарды емдеу үшін қолданылады. Метадонның күшті есірткі белсенділігі бар, оның потенциалы мен эйфориялық әсерінің ұзақтығы морфинмен салыстырылады. 50 мг метадон қабылдаған кезде уланудың өлім жағдайлары байқалды.

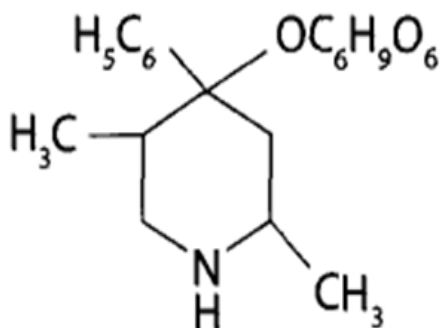
Опиоидтардың метаболизмі

Организмде промедол гидролизденеді және деметилденеді, содан кейін глюкуронидтер түзіледі.

I кезең – гидролиз және деметилдену

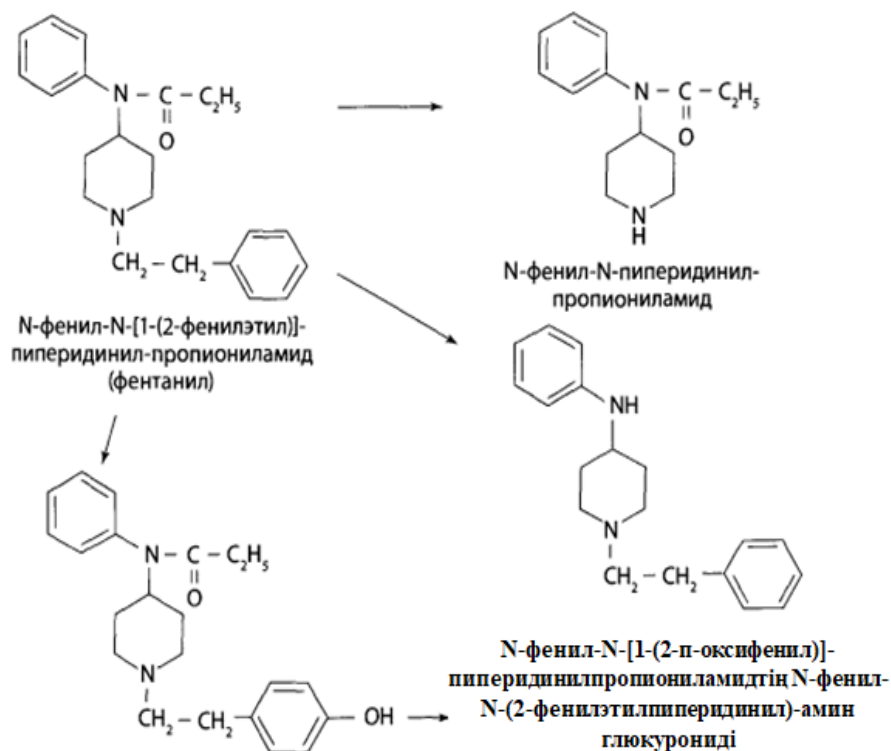


II кезең- глюкуронидтердің түзілуі

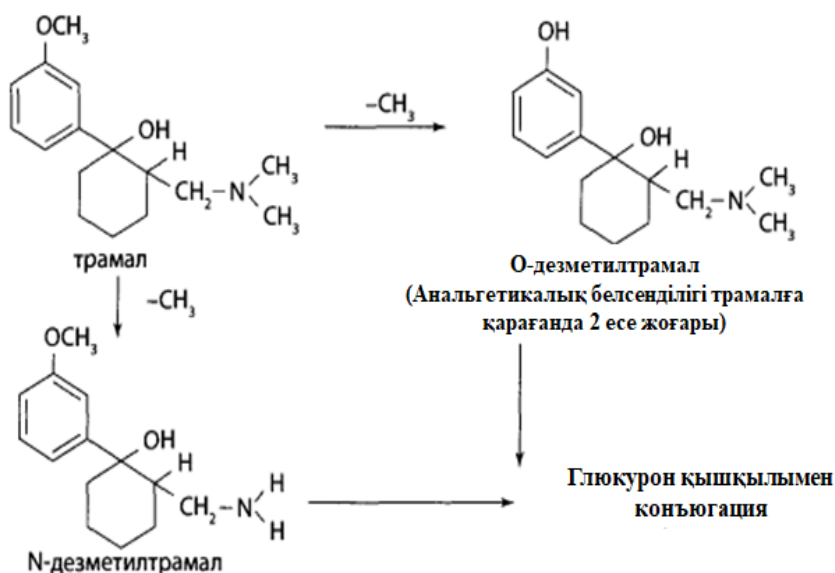


2,5-диметил-4-гидрокси-4-фенилпиперидин глюкурониді

Фентанил липофильді зат болып табылады, сондықтан ол мембраналар арқылы тез еніп, дененің барлық тіндеріне таралады. Қан плазмасына фентанилді көктамыр ішіне енгізгеннен кейін енгізілген дозаның 10% - дан аспайды. Фентанил мен оның аналогтарының метаболизм механизмі ұқсас. Бірінші кезеңде фенилалкилді алмастырғыштың пиперидин сақинасының азот атомынан бөлінуі немесе амид тобының гидролизі жүреді. Ішінара фенил, пиперидин немесе пропионил радикалдарының гидроксилденуі мүмкін.

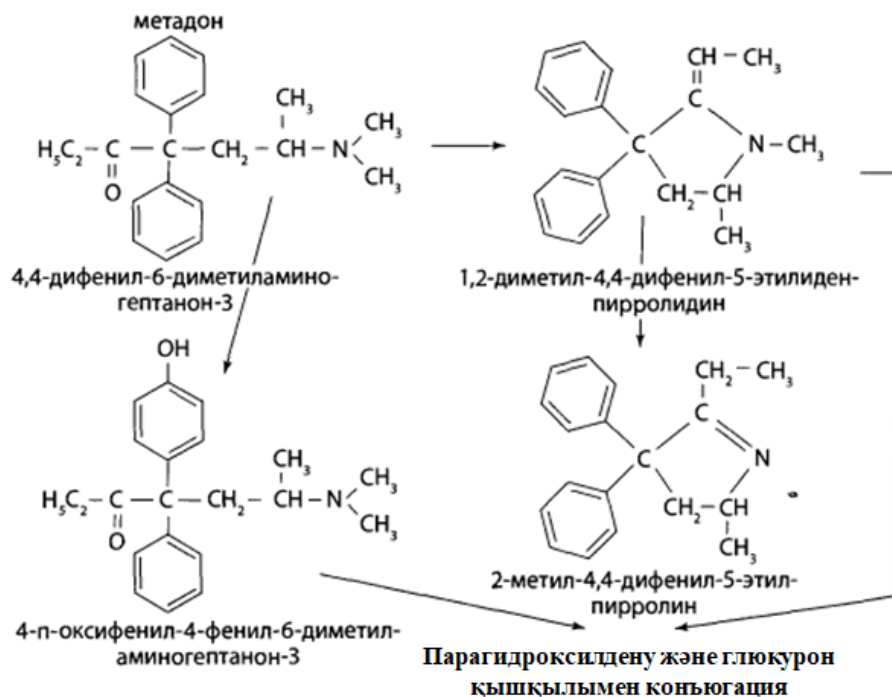


Трамалды 100 мг дозада пероральді қабылдағаннан кейін 260 -410 нг/мл қандағы концентрация шыңы 30-60 минуттан кейін жетеді (кейбір деректер бойынша 1,6-3 сағаттан кейін). 12 сағаттан кейін концентрация 50-80 нг/мл дейін және 24 сағаттан кейін 10-15 нг/мл дейін төмендейді. Екінші кезеңде гидроксил туындыларын глюкурон немесе күкірт қышқылдарымен конъюгациялануы жүреді.



Метадонды 15 мг дозада ішке қолданғанда қандағы ең жоғары концентрация 2-4 сағат ішінде анықталады және 70-85 нг/мл-ге жетеді. Плазмадағы концентрация интервалы және оның өзгеру жылдамдығы организмнің жеке ерекшеліктеріне өте тәуелді. Метадонның метаболизмі деметилдену жолында жүреді, содан кейін циклденеді. Табиғи қосылыс түрінде метадон 24 сағаттан кейін шамамен 33% мөлшерінде, негізгі метаболиттер түрінде, дозаның шамамен 50% шығарылады.

Конъюгацияланбаған қосылыстар енгізілген дозаның 75% құрайды. Метадонның бір бөлігі ішек арқылы шығарылады.



Физика-химиялық қасиеттері

Промедол гидрохлорид түрінде шығарылады, иіссіз ақ кристалды ұнтақ, суда, алкогольде, хлороформда, диэтил эфирінде оңай ериді. Промедол-әлсіз негіз, $pK_a=5,20$.

Фентанил-ақ кристалды ұнтақ, суда өте аз ериді, метанол, этанол және хлороформда ериді.

Трамал гидрохлорид түрінде шығарылады, ақ немесе крем тәрізді ұсақ кристалды ұнтақ, суда оңай ериді, метанолда, этанолда және хлороформда ериді.

Метадон гидрохлорид түрінде шығарылады. Бұл суда, спирте және хлороформда еритін, диэтил эфирінде ерімейтін ащы дәмі бар ақ түсті кристалды ұнтақ.

Оқшаулау және анықтау әдістері

Биологиялық сұйықтықтардан опиаттарды бөліп алу үшін $pH > 7$ сұйық-сұйық экстракция, арнайы картриджерде қатты фазалық экстракция қолданылады. Еріткіш-экстрагентті буланғаннан кейін химиялық және физика-химиялық әдістерді қолдану арқылы зерттеу жүргізіледі.

Сорбенттің жұқа қабатындағы хроматография. Промедолды анықтау үшін этилацетат – этанол – 25% аммиак ерітіндісі (9:1:0,5) еріткіштер жүйесі ұсынылады. "Сорбфил" хроматографиялық пластиналарын пайдаланады. Промедол үшін $R_f=0,69$.

Метадон бензол – этанол – диэтил - мин еріткіштер жүйесін қолдана отырып талданады (9:1:1). Метадон үшін $R_f=0,80$ -ге тең

Трамалды анықтау үшін еріткіш жүйелер ұсынылады: толуол-этанол-триэтиламин (9:1:1), $R_f=0,74$ және метанол – 25% аммиак ерітіндісі (100:1), $R_f=0,55$.

Пластиналардағы дақтарды ультракүлгін сәулелерде (254 нм) қарау арқылы анықтау ұсынылады-опиоидтардың орналасқан жерінде флуоресценция байқалады.

Пластиналарды Драгендорф реактивімен өңдеу кезінде зерттелетін заттардың дақтары қызғылт сары түске боялады.

Боялу реакциясы. Бұл реакциялар сығынды объектіден буланғаннан кейін алынған құрғақ қалдықтармен жүзеге асырылады. Құрғақ қалдықтарға реагент қосылып, пайда болған түс байқалады:

- **Марки реактивін** қосқанда промедол қызыл-күлгін түс береді, трамал - лас жасылға өтетін лас қоңыр түс береді, метадон - қарқынды флуоресценция беретін қызғылт-қызыл түс береді;
- **концентрлі күкірт қышқылын** қосқанда трамал ашық сары түсті береді,
- **Либерман реактивін** қосқанда метадон қызғылт сары түсті береді;
- **Манделин реактивін** қосқанда (концентрлі күкірт қышқылы мен аммоний ванадатының қоспасы) метадон көк түске айналатын жасыл түсті береді;
- **Фред реактивін** қосқанда (концентрлі күкірт қышқылы мен аммоний молибдатының қоспасы) метадон сұр-қоңыр түс береді;
- **Сірке ангидридіндегі лимон қышқылының 1% ерітіндісін** қосып, су моншасында қыздырғанда фентанил қызыл-күлгін түс түзеді.

ЖЭСХ әдісі. Талдау үшін апиын алкалоидтарын анықтау үшін сипатталған шарттар қолданылады. Заттар бірнеше толқын ұзындығында ұсталу көлемі және спектрлік қатынасы арқылы анықталады (36-кестені қараңыз).

Масс-спектрлік детекциямен газды хроматография. Талдау үшін опиоидтар сұйықтық-сұйықтық экстракциясы арқылы объектіден оқшауланады. Органикалық еріткіш буланғаннан кейін оқшауланған заттарды сірке суы немесе перфторацетикалық ангидридпен бөліп алу ұсынылады. Талдау электронды соққы хроматографиясы/масс-спектрометрия көмегімен жүзеге асырылады. Масс спектрлері 31-ден 550 дальтонға дейінгі диапазонда сканерленеді (далтон – атомдық масса бірлігі, ол ^{12}C нуклидті атомның массасының $1/12$ бөлігіне тең). 25-кестеде алынған деректер көрсетілген.

Кесте 25 - Опиоидтердің хроматографиялық сипаттамалары

Токсикант атауы	Ұсталу көлем, мкл	Спектрлік қатынастар S_1/S_{210}						
		220	230	240	250	260	280	300
Промедол	1882	0,219	0,011	0,010	0,017	0,019	0,001	0,001
Трамал	1566	0,442	0,416	0,028	0,040	0,11!	0,185	0,003
Фентанил	1949	0,304	0,126	0,042	0,019	0,020	0,001	0,001

Кесте 26 - Трамалдың, метадонның және олардың метаболиттерінің газохроматографиялық және масс-спектрлік сипаттамалары

Токсикант атауы	Ұсталу уақыты, мин	Сипаттамалық иондар, m/z
Трамал	7,26	58, 115, 128, 121, 245

Трамалдың метаболиті	7,17; 6,88	
Метадон	6,41	57, 72, 86, 165, 223, 294, 309
Метадонның метаболиті	5,59; 6,11; 5,73; 6,54	

Промедолға микрокристаллоскопиялық реакция. Органикалық еріткіш жойылғаннан кейінгі қалдық 1-2 тамшы 0,1 М тұз қышқылы ерітіндісімен өңделеді және ализарин қызылының бір тамшы 0,2% сулы ерітіндісімен араластырылады. 15-20 минуттан кейін ине тәрізді және пластинкалы кристалдардың өзара өсінділерінің түзілуі байқалады.

1.9.1 Опиаттар мен опиоидтарды сандық анықтау

Опиаттар мен опиоидтарды сандық анықтау үшін ЖЭСХ, УК-спектрофотометрия, ГХ, ГХ/МС, иммунохимиялық және фотоэлектроколориметриялық әдістер қолданылады.

ЖЭСХ әдісі. Талдау бұрын дәрілік және есірткі заттар

Үшін келтірілген жағдайларда жүргізіледі. Зерттелетін қосылыстардың құрамын есептеу үшін аддитивті әдіс, сыртқы және ішкі стандарттар әдістері қолданылады.

Қоспаларды қосу тәсілі. Несептен алынған сығындыға және 0,2 мл 0,11 мкг/мл тиісті опиаттың стандартты ерітіндісін (морфин, кодеин, папаверин және т.б.) қоса отырып, сол сынамаға параллель талдау жүргізіледі. Зерттелетін заттың шындығы мен хроматограммадағы "стандартты" алғаннан кейін апиынның концентрациясы 8.1-бөлімде келтірілген формула бойынша есептеледі.

Сыртқы стандарт әдісі. Объекіден алынған сығындыны талдаумен қатар сол тіркеу масштабында тиісті опиаттың стандартты ерітіндісіне талдау жүргізіледі.

Ішкі стандарт әдісі. Налорфин сынама дайындауды бастамас бұрын зерттелетін объектінің үлгісіне "ішкі стандарт" ретінде қосылады. Содан кейін бөлу жүргізіледі, сығындылар тазаланады және 8.1-бөлімде келтірілген формулаға сәйкес ЖЭСХ көмегімен алынған қалдықтағы апиынның құрамын анықтайды.

УК-спектрофотометрия. Ол объектінің сығындыларын ЖҚХ немесе қатты фазалық экстракция көмегімен эндогендік қосылыстардан тазартқаннан кейін қолданылады. Талдау анықталған опиаттың максимумына сәйкес келетін толқын ұзындығында жүргізіледі. Шоғырлануды есептеу калибрлеу кестесіне сәйкес жүзеге асырылады.

Апиындар мен олардың аналогтарын сандық анықтау зерттелетін заттың шындығының биіктігін (ауданын) және "ішкі стандартты" өлшеу арқылы дәстүрлі тәсілмен жүзеге асырылады. Опиаттың мөлшерін есептеу үшін калибрлеу кестесі қолданылады.

Иммунохимиялық әдістер. Апиындарды сандық анықтаудың бұрын сипатталған иммунохимиялық әдістерінің ішінен поляризациялы қиммунды талдау көбінесе Abbott TDX/TDX-FL құрылғыларында қолданылады. Құрылғылардың ерекшелігі-калибрлеу уграфиктерін қолдана отырып, концентрацияны есептеудің автоматты режимі.

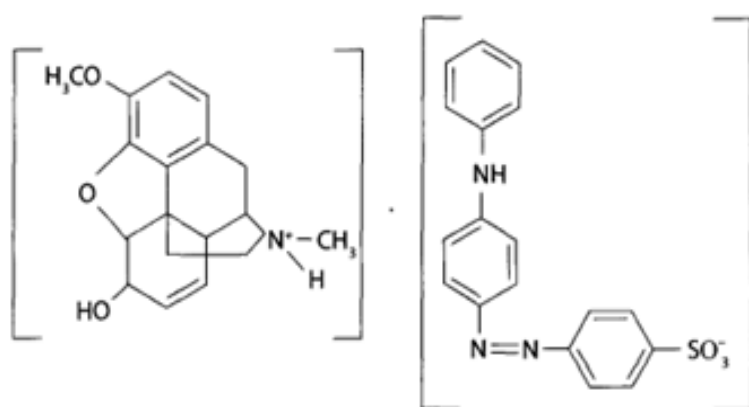
Фотоколориметриялық әдістер. Опиаттар мен олардың аналогтарын сандық анықтаудың фотоколориметриялық әдістерінің арасында тікелей экстракциялық фотометрия әдісі ұсынылған.

Морфинді анықтаудың фотоколориметриялық әдісі (В.Ф. Крамаренко әдісі). Заттан алынған сығындыны буландырғаннан кейін құрғақ қалдық 2 мл тазартылған суда ерітіледі. Өлшеу колбасында 3 мл 0,11% калий силикатының ерітіндісі (K_2SiO_3), 2 мл 0,5 М тұз қышқылының ерітіндісі және 2 мл 5% аммоний молибдатының ерітіндісі араласады. Алынған реагенттер қоспасына 3 минуттан кейін зерттелетін қалдық ерітіндісі және 5 мл 6% аммиак ерітіндісі қосылады. Ерітінді көк түске боялған. Оптикалық тығыздық диаметрі 3 мм кюветтегі қызыл жарық сүзгісімен өлшенеді.

Бұл әдіс зерттелетін үлгідегі морфинді 0,2-ден 4 мг-ға дейін анықтауға мүмкіндік береді.

Кодеинді анықтаудың экстракциялық-фотоколориметриялық әдісі. Объектіден экстракция қалдығының 1 мл ерітіндісін белгіш воронкаға енгізеді, 9 мл ацетатты буферлік қоспаны ($pH = 4,6$), 5 мл 0,1% тропеолин 00 сулы ерітіндісін және 5 мл хлороформды қайта экстракциялайды. Хлороформ сығындылары біріктіріліп, көлемі 50 мл дейін жеткізіледі, алынған 5 мл ерітіндіге 20 мл хлороформ және метил спиртіндегі концентрацияланған күкірт қышқылының 2,5 мл 1% ерітіндісі қосылады. Күлгін-қызыл түске боялған алынған ерітіндінің оптикалық тығыздығы фотоэлектроколориметрдің, жасыл жарық сүзгісінің және 10 мм кюветтің көмегімен анықталады. Концентрация калибрлеу кестесіне сәйкес есептеледі. Концентрация калибрлеу кестесіне сәйкес есептеледі.

Бұл әдіс үлгідегі 0,2-ден 2,0 мг кодеинді анықтауға мүмкіндік береді. Экстракциялық фотоколориметрияның ұқсас әдістері этилморфинді ($pH = 2,86$ кезінде бромфенолды көкпен), папаверинді ($pH = 4,5$ кезінде натрий эозинатымен), промедолды, морфинді ($pH = 4,6$ кезінде 00 тропеолинмен) сандық анықтау үшін ұсынылды.



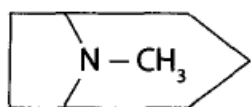
Кодеиннің тропеолин 00-мен иондық ассоциаты

1.10. Тропан туындылары

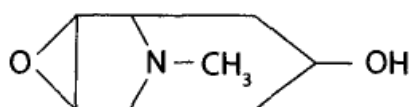
Тропан- пирролидин мен пиридин циклдерінен тұратын конденсирлеген жүйе. Тропан туындылары негізінен эритроксил тұқымдастарының өсімдіктерінде жиі кездеседі. Табиғи алкалоидтар тропин (3-гидрокситропан), скопин (6,7-эпокси-3-гидрокси - тропин) және эггонин (3-гидрокси-2-карбокситропан) спирттерінің туындыларына бөлінеді.

Медициналық тәжірибеде "атропин сульфаты" және түрлі белладонна препараттары қолданылады.

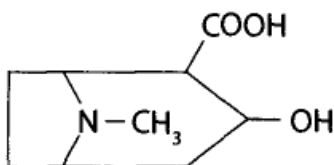
Белладоннаның жапырақтары мен шөптерінен тұнбалар, қою және құрғақ сығындылар алынады, олар әртүрлі дәрілік формаларға (таблеткалар, суппозиторийлер) және аралас препараттарға «Беллатаминал», «Беллоид», «Бетиол», «Анузол», «Солутан» (Бекарбон, Бесалол, Белалгин, Бепасол, Белластезин, белладонна сығындысы қосылған асқазан таблеткалары) кіреді. Белладонна жапырақтарының ұнтағы «Астматол» және «Астматин» құрамына кіреді.



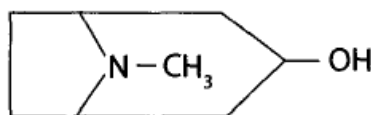
тропан



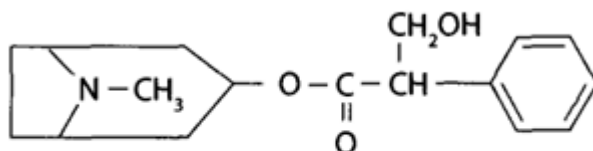
скопин



эггонин



тропин



Атропин

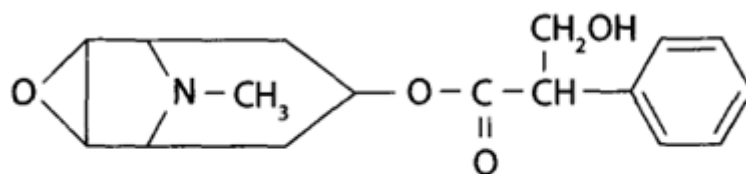
d,l-троп қышқылының тропин эфирі

Атропин сульфаты холинергетикалық антагонист ретінде қолданылады. Ол М- және Н-холинорецепторларды тежейді. М-холинорецепторларды блоктау арқылы атропин оларды ацетилхолинге сезімтал етеді. Атропин сульфаты сонымен қатар холиномиметикалық және антихолинэстеразды заттармен, соның ішінде фосфорорганикалық қосылыстарымен улану кезінде белсенді антидот ретінде қолданылады.

Атропин сульфаты офтальмологиялық тәжірибеде диагностикалық мақсатта (көзді тексеру, шынайы рефракцияны анықтау және т.б.) қарашықты кеңейту үшін, сондай-ақ паркинсонизмде, кезбе тонусының жоғарылауымен жүретін әртүрлі патологиялық жағдайларда кеңінен қолданылады.

Атропин рацемат болғандықтан оптикалық белсенді емес. Солға айналатын изомері – гиосциамин атропинге қарағанда 2 есе белсенді.

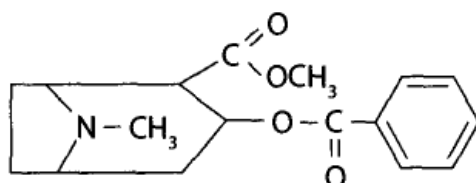
Скополамин – гиосциаминмен бірге белладонна, дурман және скополияда кездесетін алкалоид.



Скополамин
d,l-троп қышқылының скопин эфирі

Ол медициналық практикада скополамин гидробромиді түрінде антиспазмдық агент ретінде қолданылады. Скополамин шеткері холинергиялық жүйелерге әсер етеді: қарашықтардың кеңеюін, аккомодация параличін, жүрек жиырылуының жиілеуін, тегіс бұлшықеттердің (бронх, АІЖ) босаңсуын, ас қорыту және тер бездерінің секрециясының төмендеуін тудырады. Ол орталық холиномиметикалық әсерге байланысты седативті әсер береді, қозу белсенділігін төмендетеді және гипнозды әсер көрсетеді. Психиатриялық тәжірибеде тыныштандыратын дәрі ретінде, неврологияда паркинсонизмді емдеуде, құсуға қарсы және теңіз және ауа ауруларына тыныштандыратын дәрі ретінде қолданылады. Ол ерітінді түрінде ішке, тері астына, бір реттік дозада 0,00025-0,0005 г қолданылады. Сонымен қатар, тропанның синтетикалық туындылары: гоматропин гидробромиді, тропацин және тропafen медициналық тәжірибеде қолданылады. Олардың токсикологиялық мәні жоғарыда аталған заттармен салыстырғанда әлдеқайда аз.

Кокаин (кока, мараф, кокс, асыл, ақ) - Перу, Боливия, Эквадор және басқа елдерде өсетін *Erythroxylon* кока (*Erythroxylaceae* тұқымдасы) жапырақтарының негізгі алкалоидтары. Жапырақтағы кокаиннің мөлшері 1,5% жетеді, ал жас жапырақтарда 2% дейін болады. Синтетикалық кокаин экгониннен алынған.



кокаин

Кокаин-метил спирті мен бензой қышқылы бар экгонин алкоголь қышқылының эфирі. Медициналық тәжірибеде кокаин гидрохлориді кейде көздің конъюнктивасын, көмейдің, мұрынның және зәр шығару жолдарының шырышты қабығын анестезиялау үшін жергілікті анестетик ретінде қолданылады.

Токсикологиялық маңызы

Атропинмен улану көбінесе белладонна, белена және датура өсімдіктерінің бөліктерін қолданғанда байқалады. Өсімдіктің барлық бөліктері улы: сабақтар, жапырақтар, гүлдер, тұқымдар, тамырлар. Барлық уақытта белладонна ең улы өсімдік ретінде танымал болды. Орта ғасырларда белладонна ағартылған, сиқырлы шөп ретінде саналды және сиқырлы жақпа мен сусындардың ажырамас бөлігі болды.

Өсімдік бөліктерімен улану көбінесе мектепке дейінгі және бастауыш мектеп жасындағы балаларда кездеседі. Белладоннаның 5-20 дәні улануды тудыруы мүмкін. Бұл өсімдіктердің кішкентай тұқымдары іс жүзінде көкнәр тұқымынан айырмашылығы жоқ, сондықтан балаларды өзіне тартады.

Уланудың клиникалық белгілері ауыз, мұрын, тамақ, шөлдеу, жұтыну және сөйлеудің бұзылуы (дауыстың қарлығы, дыбыссыздығы), жүрек айну, құсу, жарыққа жауап бермейтін қарашықтардың күрт кеңеюінде көрінеді. Зардап шеккендердің бетінің қызаруы, елтігу, терісі құрғақ, қызарып, қызарған тәрізді бөртпемен қызады. Сөйлеу және қозғалыс бұзылуы, бас ауруы, көру және иіс галлюцинациялары, күлкі, жылау, кейде зорлық-зомбылық күйі тән. Авиценна 1000 жылдан астам уақыт бұрын былай деп жазды: "Белена – бұл ақыл-ойды қоздыратын, жадынан айыратын және тұншығу мен ашуланшақтықты тудыратын у". Беленаның галлюцинацияны тудыратын қасиеті орта ғасырларда "сиқырлы жақпа" құрамында қолданылған, оған белладонна жемістерінің сығындысы түрінде енген.

Алкалоидтардың уытты дозалары ағзаға енгенде қозған жағдайынан кейін, құрысулар, есін жоғалту, кома, елтігу байқалады, оның орнына чейн-стокстық тыныс алу, цианоз, қан қысымының төмендеуі байқалады. Атропиннің өлім дозасы - ересек адам үшін 0,1 г. Өлім тыныс алу орталығының сал ауруынан асфиксия құбылыстарымен жүреді.

Скополаминмен улану көп жағдайда дәрілік препараттарды қабылдаумен байланысты. Атропиннен айырмашылығы, улану кезіндегі қозу кезеңі әлсіз, уытты дозалар бірнеше минуттан кейін есін жоғалтуға және комаға әкеледі. Сауыққаннан кейін толық амнезия. Скополаминнің өлім дозасы - 0,1 г. Скополамин мен оның препараттарын ағзаға енгізгенде аллергиялық реакциялары белгілі.

Кокаин - орталық жүйке жүйесінің күшті стимуляторы. Ол сананы өзгертуге, шаршауды жеңілдетуге және дененің әртүрлі жүйелерінің жұмысын ынталандыруға қабілетті (амфетаминдерге ұқсас). Ежелгі өркениетте діни қызметкерлер Кока жапырақтарын діни іс-әрекеттерде сенімге кіру үшін қолданған, ал кейінірек адамдар өздерін жақсы сезіну, шаршау мен аштықты жеңілдету үшін кока жапырақтарын шайнаған.

Кокаиннің есірткі ретінде таралуы бүкіл әлемде қауіпті сипат алды 1986-1999 жылдары, ол "көшеде" заңсыз коммерциялық саудада пайда болған кезде, дозаланғанда өлім саны едәуір өсті. Кокаин аса қауіпті дәрілердің қатарына жатқызылды. Қазіргі уақытта кокаин БҰҰ Есірткі жөніндегі конвенциясының №2 тізіміне енгізілген, бұл оны халықаралық және ішкі бақылау кезінде белгілі бір медициналық көрсеткіштер бойынша қолдану мүмкіндігін білдіреді.

"Көше" саудасында кокаинді қолдану формалары:

- кокаин гидрохлориді;
- кокаин-негіз - "крэк";
- кокаин мен героин қоспасы - "спидбол". Бұл қоспаның әсіресе жоғары есірткі әсері бар.

Кокаиннің қолданылатын бұл формаларында қоспалар болуы мүмкін-қант, стимуляторлар (амфетамин, кофеин), анестетиктер (лидокаин, прокаин). Мұндай формаларда кокаиннің мөлшері 10% - дан аз болуы мүмкін.

Халықаралық есірткі айналымындағы Кокаин-құрамында 89-90% кокаин гидрохлориді бар жоғары сапалы өнім. Заңсыз сатылымда ол парацетамол, кофеин, лидокаин, прокаин, бензокаин, маннитол, лактоза, глюкоза, крахмал, сода, бор қышқылымен және т. б. араластыру арқылы 30% - ға дейін сұйылтылады.

Нашақорлар кеңінен қолданатын тағы бір өнім - "крек" (Crack, Rock). Бұл құрал қыздырылған кезде кристалдардың тән жарқылына байланысты өз атауын алды. Ол темекі шегу үшін қолданылады. Оны кокаин гидрохлоридінен сілтіленген ерітінділердің эфирімен экстракциялау арқылы алады. Оқшауланған кокаин негізі кристалдар немесе түйіршіктер түрінде болады және 90%-ға дейін кокаинді қамтиды. Жоғары температурада ол буланады, ол темекі шегу үшін қолданылады.

Кокаиннің негізгі әсері оның жергілікті анестетикалық және вазодилаторлық қасиеттерімен байланысты. Кокаин анестезияның барлық түрлерін тудырады – үстіртін, инфильтрациялық, өткізгіш және жұлындық. Шырышты қабықтарға тиген кезде кокаин жүйке ұштарына тез жетеді, бұл ауырсынуды, содан кейін жылу мен тактильді сезімталдықты жоғалтуға ықпал етеді.

Кокаиннің орталық жүйке жүйесіне әсері мас күйінде, галлюцинация түрінде көрінеді, кейінірек қорқыныш, есту қабілетінің төмендеуі, дәм сезу, көру, конвулсия және паралич пайда болады. Эйфория мен ынталандырушы әсерлерді сезінуге деген ұмтылыс ауыр нашақорлыққа - кокаинизмге әкеледі.

Кокаин әдетте мұрын арқылы немесе тамыр ішіне енгізу арқылы қабылданады. Кокаиннің иісі алдымен мұрын қуысының катаральды ауруына, кейінірек мұрын септумының перфорациясына дейін созылмалы ойық жаралы процестерге әкеледі. Мас болу жағдайы есірткіні енгізгеннен кейін көп ұзамай дамиды және 1-3 сағатқа созылады, содан кейін белсенділіктің төмендеуі, айқын депрессиялар, шаршау сезімі, апатия, босаңсу сезімі пайда болады.

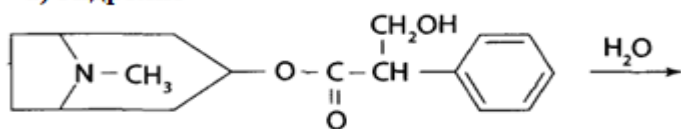
Кокаинді жүйелі қолдану денені әлсіретеді. Жұмыс істеу қабілеті төмендейді, еріктілік қасиеттері төмендейді, кейінірек есте сақтау қабілеті әлсірейді, қызығушылық диапазоны тарылады, түнгі түспен үзілетін ұйқы бұзылады. Адам ашушаң болады, қорқыныш, мазасыздық, қудалау маниясының шабуылдары байқалады. Мұның бәрі құқық бұзушылықтар мен суицидке әкеледі.

Кокаин психоздары әсіресе қауіпті, олар кокаин параноид түрінде жүреді және визуалды галлюцинация ағынымен, тұрақты ұйқысыздықпен, сананың жоғалуымен сипатталады. Адам ағзасы кокаинге өте сезімтал. 0,01-0,03 г дозасы эйфорияны тудырады, ал тез сіңу кезінде 0,05 г дозасы өлімге әкеледі. Өлім тыныс алу орталығының сал ауруына байланысты бірнеше минут ішінде болады.

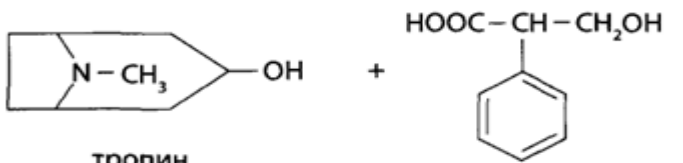
Сіңірілу және метаболизм жолдары

Белладонна алкалоидтары асқазан-ішек жолы мен басқа шырышты қабықтар арқылы, мысалы, конъюнктивмен тез сіңеді.

I кезең
а) гидролиз



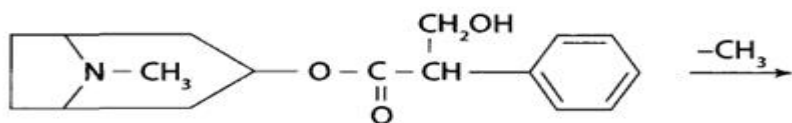
атропин



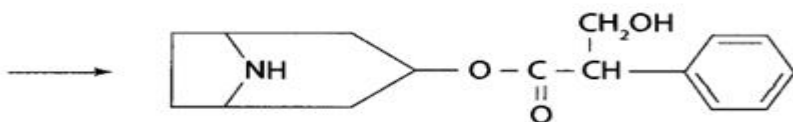
тропин

Троп қышқылы

б) деметилдену

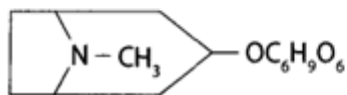


атропин

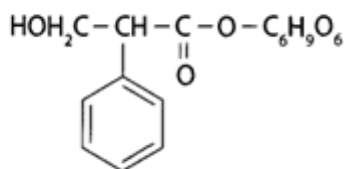


норатропин

II кезең – глюкуронидтердің түзілуі



Тропин глюкурониді



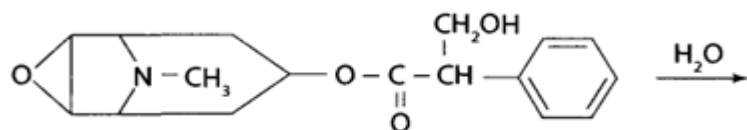
Троп қышқылының
глюкурониді

Денедегі **атропин** метаболизмнің бірінші фазасында атропинестеразаның қатысуымен тропин спирті пен тропин қышқылының түзілуімен гидролизден өтеді. Метаболизмнің II фазасында глюкуронидтер түзіледі. Бұл метаболиттер 48 сағат ішінде шығарылады. Атропиннің бір бөлігі (50%-ға дейін) өзгермеген күйде несеппен шығарылады.

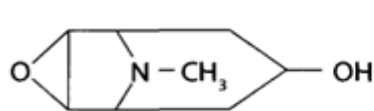
Скополамин бауырда скопин спирті пен троп қышқылына дейін гидролизденеді. Азот атомындағы деметилдену нәтижесінде скополамин норскополамин мен норскопин түзеді. Метаболизмнің II фазасында метаболиттер мен скополамин жақсы еритін глюкуронидтер түзеді.

I кезең

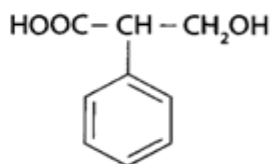
а) гидролиз



скополамин

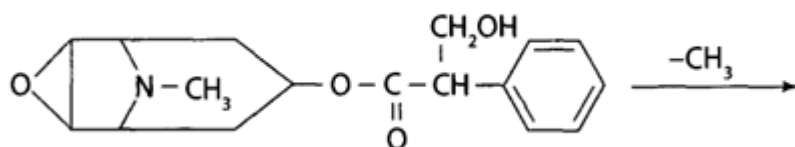


скопин

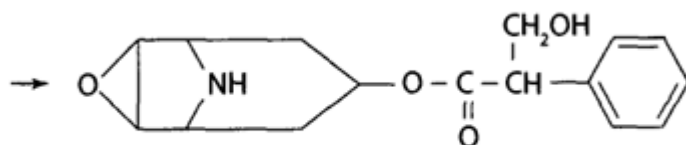


Троп қышқылы

б) деметилдену

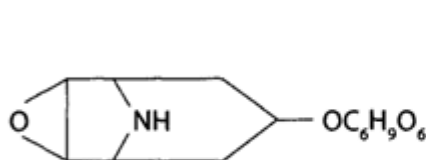


скополамин

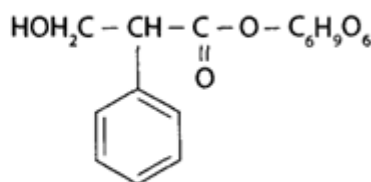


норскополамин

II кезең – глюкуронидтердің түзілуі



Норскопин глюкурониді



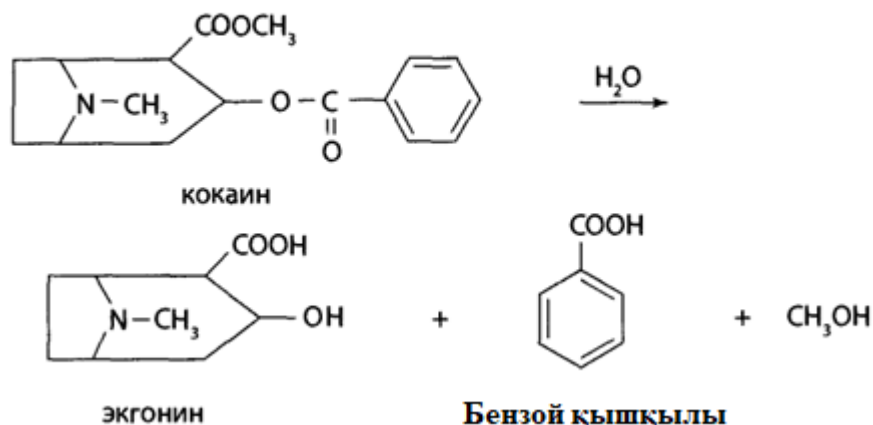
Троп қышқылының
глюкурониді

Кокаин. Темекі шегу кезінде кокаин тез сіңеді. Кокаин және оның метаболиті норкокаин липофильді қосылыстар ретінде май жасушаларында жиналады. Олар қан-ми және плацентарлы кедергілерден оңай өтеді. Бензоилэкгонин және экгонин-жоғары полярлы қосылыстар болып келеді.

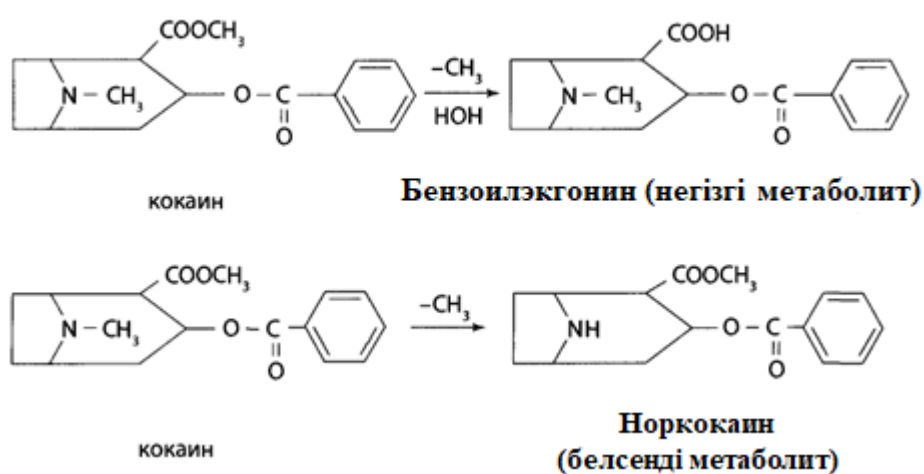
Денеге кокаин толығымен жойылады. Метаболизмнің I кезеңінде кокаин гидролизденіп бензоилэкгонин, содан кейін экгонин мен бензой қышқылы түзіліп, әрі қарай метилсізденіп норкокаин түзу арқылы жүреді. Темекі шегу және алкогольді ішу кезінде бірқатар басқа метаболиттер пайда болуы мүмкін. Метаболизмнің II кезеңінде глюкуронидтер – глюкурон қышқылы бар конъюгаттар пайда болады. Денеге енгізілген кокаиннің 5% өзгеріссіз, ал көп бөлігі бүйрек арқылы метаболиттер түрінде шығарылады.

I кезең

а) гидролиз



б) деметилдену



в) гидроксидену



II кезең – глюкуронидтердің түзілуі



Физика-химиялық қасиеттері

Алкалоид тұздары (сульфаттар, гидрохлоридтер) – иіссіз ақ кристалды заттар, олар суда және алкогольде оңай ериді, хлороформда аз ериді. Алкалоидтардың негізі-этил спиртінде, бензинде, хлороформда, қышқылдандырылған суда жақсы еритін

түссіз призмалық кристалдар. Атропин, скополамин және кокаин-элсіз негіздік қасиет көрсететін заттар (атропин рКа 10,0 тең; кокаин рКа 8,7)

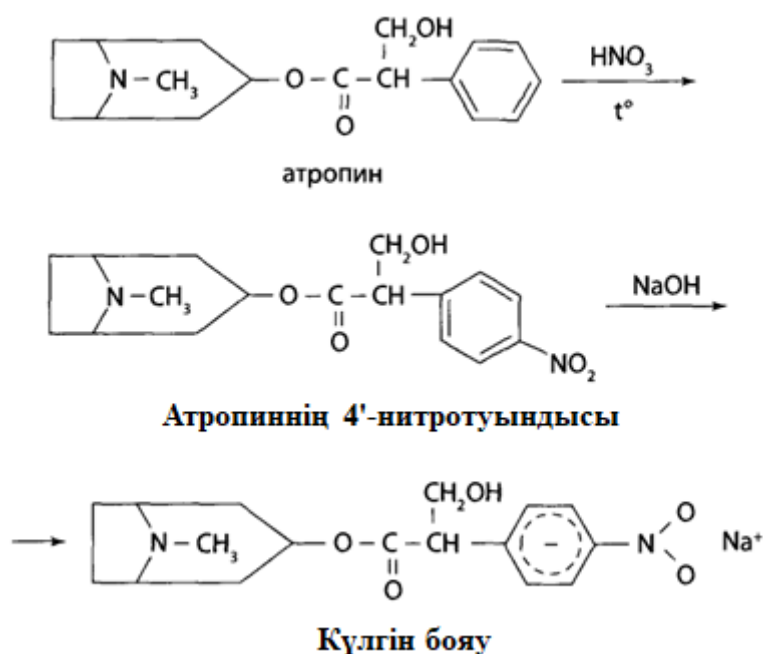
Биологиялық объектілерден оқшаулау кезінде атропин, скополамин және кокаин рН=8-10 кезінде объектінің сулы сығындыларынан хлороформмен экстракцияланады.

Жалпы ЖҚХ-скрининг жүргізу кезінде алкалоидтар – тропан мен эггонин туындылары хроматографиялық пластиналарда Драгендорф реактивімен өңдеу кезінде қызғылт дақтар түрінде көрінеді.

Жалпыалкалоидты тұнба түзетін реактивтерімен реакциялар жүргізу кезінде бұл алкалоидтар негізінен аморфты тұнбалар түзеді.

Сығындыдағы жеке заттарды анықтау үшін химиялық, микрокристаллоскопиялық реакциялар, жануарларға фармакологиялық сынақтар, ЖЭСХ, УК-спектрофотометрия, ИҚ спектроскопия, сорбенттің жұқа қабатындағы хроматография, газ хроматографиясы және ГХ/МС қолданылады.

Атропин мен скополаминге арналған Витали-Морен реакциясы. Реакцияны жүргізу үшін зерттелетін заттан алынған хлороформ сығындысының бір бөлігін фарфор табақшада буландырады, 1 мл концентрлі азот қышқылын қосып, қыздырады. Бұл жағдайда ацетондағы сілті ерітіндісінің әсерінен күлгін түске ие болатын 4'-нитротуындылар түзіледі.



Реакция атропин мен скополаминге спецификалық емес, бұл реакцияны вератрин, стрихнин, хлорпромазин және басқа заттар да береді, бірақ егер олар объектіде болса, түс басқа реңге ие болады және атропинге байланысты түс тез жойылады. Сынамадан атропинді анықтау шегі –1 мкг.

П-диметиламинобензальдегид және күкірт қышқылымен реакциясы. Зерттелетін ерітіндіге 3-5 тамшы п-диметиламинобензальдегидтің концентрлі күкірт қышқылындағы 0,5% ерітіндісін қосады. Шайқап, содан кейін су моншасында 5-10 минут қыздырғанда қызыл түс пайда болып, шие қызылға, содан кейін күлгін түске айналады.

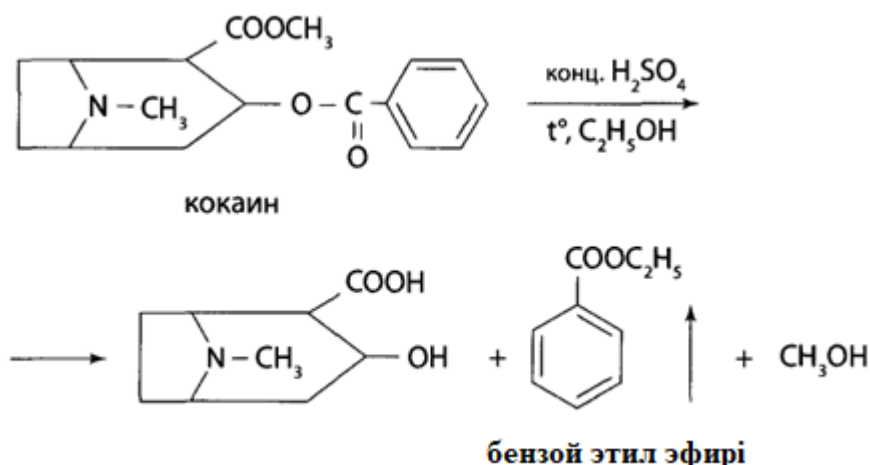
Сығындыда морфин мен кодеин болған жағдайда қызыл түс те пайда болады, бірақ түсі күлгін түске айналмайды.

Бұл реакция атропин мен скополаминді кокаиннен ажырату үшін, әсіресе есірткіні зерттеуде қолданылады.

Кокаинге Скотт реакциясы. Объектінің сығындысы немесе препарат сынамасы буланғаннан кейін қалдыққа глицеринмен (1:1) араласқан 2% кобальт тиоцианат ерітіндісінің 5 тамшысын қосқанда, көк түс пайда болады, 2 тамшы концентрлі тұз қышқылы қосылса, түс бірден жоғалады. Боялған ерітіндіге бірнеше тамшы хлороформ қосылса, шайқағанда оның қабаты көк түске боялады.

Аммоний молибдатымен скополаминның реакциясы. Объектіден алынған сығындыны буланғаннан кейін құрғақ қалдыққа аммоний молибдаты мен күкірт қышқылының қосындысын қосқанда қою көк түс пайда болады.

Кокаинге тән бензой этил эфирінің түзілу реакциясы. Зерттелетін заттың бірнеше түйіршіктеріне немесе заттың сығындысының құрғақ қалдығына 2 мл концентрлі күкірт қышқылын және 2 мл этил спирті қосады. Қоспасы су моншасында 5 минут бойы қыздырылады. Бензой этил эфирінің өзіне тән иісі пайда болады. Алынған сұйықтық, тазартылған судың көлемінен 5-10 есе көп сұйылтылған болса, бұл иіс айқынырақ сезіледі.



Бұл реакцияны атропин мен скополамин бермейді.

Рейнеке тұзының атропинмен реакциясы. Объектіден алынған сығындының құрғақ қалдығына бір тамшы 0,1 М тұз қышқылы ерітіндісі және 1% жаңа дайындалған Рейнеке тұзының ерітіндісі қосылады. Бұл ерітінділерді біріктіргенде күлгін түсті тұнба пайда болады. Микроскопта ұштары алмаз тәрізді кристалдардың өзара өсінділері көрінеді.

Үлгідегі атропиннің анықтау шегі 0,1 мкг құрайды.

Пикрин қышқылының атропинге реакциясы. Құрғақ қалдыққа хлорсутек қышқылының 0,1 М ерітіндісінің тамшысын және пикрин қышқылының 0,5% ерітіндісінің тамшысын қосқанда 15-20 минуттан кейін олардан пластиналар және өсінділер түрінде ашық-сары түсті кристалдар түзіледі.

Үлгідегі атропиннің анықтау шегі 5 мкг құрайды.

Калий перманганатының кокаинге реакциясы. Құрғақ қалдыққа бір тамшы 10% тұз қышқылын қосады және кепкенше буландырады, содан кейін қалдыққа 1%

калий перманганатының ерітіндісін тамызады. 10-20 минуттан кейін төртбұрышты қызыл-күлгін кристалдар пайда болады және олардан өсінділер байқалады.

Кокаиннің сынақ үлгісінде анықтау шегі - 4 мкг.

Хлороплатин қышқылының кокаинмен реакциясы. Хлороформ сығындысы буланғаннан кейін алынған құрғақ қалдыққа бір тамшы 0,1 М хлорсутек қышқылы ерітіндісін және бір тамшы хлорплатин қышқылының 10% ерітіндісін қосады. Кокаин құс қауырсыны тәрізді дендрит түріндегі ашық сары түсті кристалдар түзеді.

Кокаиннің сынақ үлгісінде анықтау шегі –3,3 мкг.

Стифнин қышқылымен атропинге реакциясы. Хлороформ сығындысы буланғаннан кейін алынған құрғақ қалдыққа 0,1 М тұз қышқылы ерітіндісінің тамшысын және стифнин қышқылының 5% ерітіндісін қосады. Атропин тік бұрышты кристалды пластиналар және олардың өсінділерін түзеді.

Сорбенттің жұқа қабатындағы хроматография. Объектінің сығындысы хроматографиялық пластинкаға 7-10 мкг атропин және қасына, скополамин және кокаин «стандарттары» енгізіледі. Пластинка хлороформ - ацетон - диэтиламин 50:30:2 еріткіш жүйесіне орналастырылады. Еріткіштер жүйесі старт сызығынан 10 см жоғары көтерілгеннен кейін пластинка алынып, ауада кептіріледі және кокаин Мунье бойынша түрөзгертілген Драгендорф реактивімен өңделеді, атропин және скополамин $R_f=0,64\pm0,01$, $0,26\pm0,01$ және $0,44\pm0,01$ мәндерімен қызғылт-қоңыр дақтар түрінде пайда болады. Дақтардың түсі және олардың пластинкадағы орны "стандарттарға" сәйкес келуі керек.

ИҚ-спектроскопиясы. Объекттен хлороформ сығындысы буланғаннан кейін қалдыққа 1 тамшы 25% аммиак ерітіндісін және 1 мл диэтил эфирін (немесе пентанды) қосады немесе ағат келіде препараттың бірнеше мг зерттелетін үлгісіне калий бромидінің ұнтағын салады және оған эфир сығындысын қосады. Содан кейін қоспа пеште 50-60° С температурада кептіріледі. Қалдық престеледі және ИҚ спектрін жазу үшін пайдаланылады. Атропинге, скополаминге немесе кокаинге тән толқындық сандар ИК спектрінде көрінеді (27-кесте).

Толқындық сандардың алынған мәндері стандартты үлгілерге сәйкес келуі керек.

Кесте 27 - Тропан және эггонин туындыларының ИҚ спектріндегі толқын сандары

Токсикант атауы	ИҚ спектрінің толқын сандары, см ⁻¹
Атропин	1720, 1035, 1153
Скополамин	1725, 1041, 1165, 1060
Кокаин	1275, 1700, 1106, 1728, 710, 1040, 1280

Кесте 28 - Хроматографиялық сипаттамалары

Токсикант атауы	Ұсталу көлемі, мл	Спектрлік қатынастар S_1/S_{210}						
		220	230	240	250	260	280	300
Атропин	1333	0,464	0,151	0,031	0,020	0,022	0,000	0,001

Кокаин	1651	2,244	4,115	3,200	0,772	0,257	0,287	0,002
Бензоил – экгонин (метаболит)	1327	2,215	3,973	3,061	0,761	0,245	0,269	0,002

Жоғары эффе́ктивті сұйықтық хроматографиясы. Хлороформ сығындысы буланғаннан кейін қалдықты жылжымалы фазада ерітеді және хроматографқа енгізеді. Атропин, кокаин және бензоилэкгонинді анықтау бірнеше толқын ұзындығында ұсталу уақыты (ұстап қалу көлемі) және спектрлік қатынастар арқылы жүзеге асырылады.

Алынған нәтижелер ЖЭСХ спектрлерінің атластарындағы мәліметтермен салыстырылады және сақтау параметрлері сәйкес келген кезде белгілі бір қосылысты анықтау туралы қорытынды жасалады.

Газ сұйықтығы хроматографиясы. Тропан мен экгонин туындыларын анықтау үшін С. К. Еремін несеппен қышқыл, бейтарап және әлсіз негізді заттарды скрининг кезінде сипаттаған әдісті ұсынды (W-HP-80-100 тор хромосомасындағы 3% SE-30). Заттарды сәйкестендіру ұсталу уақыты немесе ұстап қалу индексі бойынша жүргізіледі. Автор келтірген шарттарда атропин үшін ұстау индексі-2173, кокаин үшін – 2175. Зерттелетін объектіні талдау кезінде алынған нәтижелер осы хроматографтың қосымшасына сәйкес ұстап қалу индекстерімен сәйкес келуі тиіс.

УК-спектрофотометрия. Сығындыларды тазартудан кейін жүргізіледі (көбінесе ЖҚХ бойынша) Зерттелетін заттар пластинкадан 0,1 М күкірт қышқылы ерітіндісімен элюатталады. УК-спектрінде 200-320 нм аймағында келесі жарық жұту максимумдары кездеседі: атропин үшін – 252, 258, 264 нм; скополамин үшін - 251, 257, 263 нм; кокаин үшін - 233, 275 нм.

Хромато-масс-спектрлік талдау. Анықтау ұсталу уақыты мен әр қосылыстың сипаттамалық иондары бойынша жүзеге асырылады. Ұсталу уақыты тәжірибе жағдайларына байланысты өзгеруі мүмкін, сондықтан әр талдаудан бұрын стандартты заттардың ерітінділеріне зерттеу жүргізіледі. Мысалы, ГХ/МС 303, 272, 181 m/z кезінде кокаинге арналған "Хьюлетт Паккард" фирмасының әдістері мен жабдықтарына сәйкес, шаш пен тырнақты талдау кезінде осы әдіспен кокаинді 0,5 нг/мг деңгейінде сенімді анықтауға болады (28-кесте).

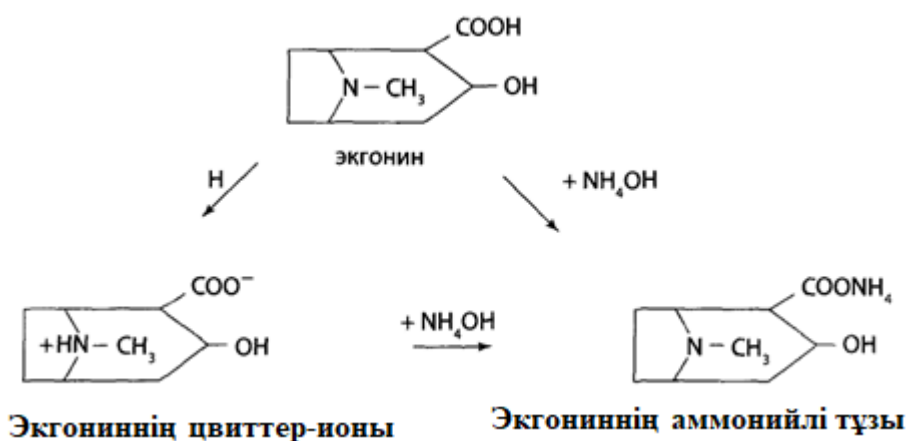
Жануарларға фармакологиялық сынамалар. Атропин, скополамин және кокаинді жануарлардың көзіне тамызғанда қарашықты ұлғаюы байқалады. Объектіден бөлініп алынған алкалоидтар негіздерін тазалап, тұзға айналдырғаннан кейін, мысықтың бір көзіне тамызады (екінші көз - бақыланады). 20-60 минуттан кейін қарашықтың ұлғаюы байқалады, әсіресе жарқын жарықта. Бұл сынама дәлелдейтін әдістерге жатады.

Асқазанның құрамындағы өсімдіктердің алынған бөліктерін талдау. Егер асқазанның құрамында өсімдіктердің бөліктері (тамырлар, жапырақтардың бөлшектері, сабақтар) табылса, олар фармакогносттық талдау жүргізіледі. Микроскоптың көмегімен тропан алкалоидтары бар өсімдіктердің әр түріне тән белгілерді анықталады. Осы қосылыстар тобы үшін талдаудың бұл түрі зерттелетін объектіде тропан туындыларының табылғаны туралы қорытынды жасау кезінде расталады.

Мәйіт материалында кокаинді талдау

Мәйіттік материалдан кокаинның елеулі мөлшері табылған кезде және зерттеу адам қайтыс болғаннан кейін көп ұзамай жүргізілген жағдайда ғана анықтауға болады. Кейбір авторлардың пікірінше, олар кокаинді адам өлгеннен 14 күннен кейін (бірақ көп емес) анықтай алады. Бұл ағзадағы кокаиннің оңай гидролизденуіне байланысты, гидролиз нәтижесінде бауыр ферменттерінің әсерінен эггонин мен бензой қышқылына айналатын бензоилэггонин түзіледі.

Алкалоидтарды оқшаулау кезінде заттарды қымыздық немесе күкірт қышқылдарымен $\text{pH}=2-3$ дейін қышқылдайды. Бұл жағдайда эггонин цвиттер ион түрінде болады. Кейіннен хлороформмен $\text{pH}=8-10$ дейін экстракциялау алдында аммиак ерітіндісімен оқшаулаудың екінші фазасында карбоксил тобындағы аммоний тұзының түзілуіне әкеледі. Эггониндік тұздар $\text{pH}=2-3$, $\text{pH}=8-10$ жағдайында да хлороформда ерімейді. Бұл алкалоидты ыдырау өнімдерінен бөлуге мүмкіндік береді.



Эггонинді **оқшаулау** үшін экстракция алдында оны метил эфиріне ауыстырады, хлороформмен экстракциялайды және зерттеу жүргізеді.



Эггонинді **анықтау үшін** микрокристаллскопиялық реакция қолданылады.

Фосфорлымолибден қышқылымен реакция. Хлороформ сығындысы буланғаннан кейін алынған қалдыққа фосфор-молибден қышқылының ерітіндісін $\text{H}_7[\text{P}(\text{Mo}_2\text{O}_7)_6] \cdot n\text{H}_2\text{O}$ қосқанда сары-жасыл призмалық кристалдардан сфералық өсінділер пайда болады. Зерттелетін сынамада эггонинді анықтау шегі - 0,05 мг.

Сандық анықтау

Атропин, скополамин және кокаинның сандық мөлшерін анықтау үшін ЖЭСХ, ГСХ, ГХ/МС қолданылады. Көп мөлшерде фотометриялық әдістердің бірін қолдануға болады.

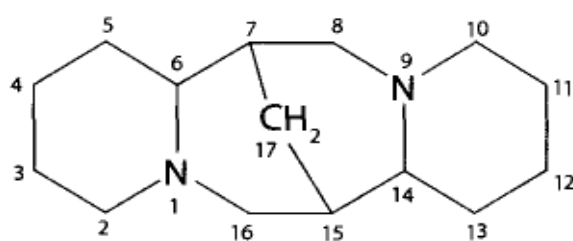
ЖЭСХ әдісі бұрын сипатталған жағдайларда жүзеге асырылады. Ішкі және сыртқы стандарт әдістері қолданылады. Ішкі стандарт ретінде олардың изомерлері немесе гомологтары қолданылады.

ГСХ әдісі. Атропин, скополамин немесе кокаин концентрациясын есептеу, зерттелетін заттың хроматограммасында және ішкі стандартта алынған шындардың биіктігі немесе ауданы бойынша калибрлеу графиктерін қолдана отырып жүргізіледі.

ГХ/МС әдісі. Ішкі стандарттар ретінде изотоптармен белгіленген аналогтар қолданылады және ал есептеулер калибрлеу қисықтары бойынша талданатын заттың m/z стандартына m/z қатынасын пайдалана отырып жүргізіледі.

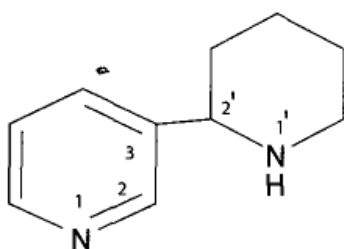
1.11. Пиридин және пиперидин туындылары

Бұл токсикологиялық маңызы бар заттар тобында екі дәрілік затпен қатар ерекше медициналық мәні жоқ табиғи никотин алкалоидтары қарастырылатын болады. Төменде заттардың формулалары берілген.

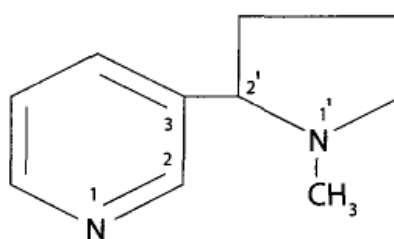


пахикарпин

Пахикарпин-оңайналмалы изомер, $[\lambda]_d = +17^\circ$.



3-(2'-пиперидил)-пиридин
(анабазин)



3-(N-метил-2'-пирролидил)-пиридин
(никотин)

Медицинада қолданылуы

Анабазин гидрохлорид түрінде қолданылады. Шағын дозаларда анабазин гидрохлориді темекі шегуді тоқтатуды жеңілдететін құрал ретінде ұсынылды. 0,003 г бір таблеткадан күніне 8 рет қабылдау ұсынылады.

Пахикарпин гидрохлорид түрінде, негізінен перифериялық тамырлардың спазмы кезінде қолданылады. Пахикарпиннің маңызды ерекшеліктерінің бірі – жатырдың бұлшықеттерінің тонусын және жиырылуын арттырады. Облитерациялық эндартерит кезінде күніне 2-3 рет 0,05-0,1 г қолданылады. Босануды ынталандыру үшін пахикарпинді қолданған жағдайда бұлшықет ішіне немесе тері астына 2-4 мл 3% ерітінді енгізеді. 0,1 г таблеткада және 2 мл ампулада 3% ерітіндіде шығарылады.

Никотин медициналық тәжірибеде қолданылмайды, бірақ кейде ауылшаруашылығында әртүрлі препараттар түрінде қолданылады.

Токсикологиялық маңызы

Анабазин сульфатының ерітіндісі (40%) өсімдіктерді (жүзімдіктер, орман, жеміс-жидек, көкөніс, бұршақ дақылдары) бүрку үшін, сондай-ақ жануарлардағы бит пен күресу үшін қолданылады. Анабазин ұзақ уақыт бойы (16 жылға дейін) улы әсерді сақтай алады.

Анабазин жылықанды жануарлар мен адамдарға улы. Ол н-холиномиметикалық әсерлі қосылыстарға жатады. Орталық және вегетативті жүйке жүйесіне әсер етеді, алдымен қоздырады, содан кейін салдандырады. Анабазин ағзаға түскен кезде бас ауруы, енгігу, диарея, сары ауру, шаш түсуі, тахикардия, есту қабілетінің төмендеуі байқалады. Содан кейін – сананың тежелуі және тыныс алудың тоқтауы байқалады. Анабазинмен улану зақымдалмаған тері арқылы сіңірілгенде өлімге әкелетін жағдайлары белгілі. Анабазинмен уланудың патолого-анатомиялық ерекше көрінісі жоқ.

Пахикарпин - *Sophora raphycarpa* құрамында кездесетін алкалоид. Пахикарпин ішектен оңай сіңеді. Уытты дозаларда ол вегетативті түйіндердегі импульстардың берілуін және жолақты бұлшықеттердің синапстары деңгейінде жүйке-бұлшықеттік импульстерді тежейді. Улану белгілері 0,5-3 сағаттан кейін пайда болады: әлсіздік, бас айналу, жүрек айнуы, құсу, іштің төменгі бөлігіндегі ауырсыну, сананың шатасуы, қолдар мен аяқтардың салқындауы, ортостатикалық коллапс, тахикардия, тыныс алу және жүректің тоқтауы. Өлім 2-10 сағатта болады. Өлімге әкелетін дозасы 1-2г. Пахикарпинді қылмыстық аборт кезінде қолдану жағдайлары белгілі. Патологиялық және морфологиялық көрініс айқын емес. Аутопсия кезінде ішкі ағзалардың біркелкі еместігі, асфиксия белгілері, миокардта, бауырда және бүйректе дистрофиялық өзгерістер анықталады.

Никотин - темекі (*Nicotiana tabacum*) жапырақтарында кездесетін алкалоид. Темекінің әртүрлі сорттарында никотин 0,3-тен 7% -ға дейін болады.

Никотин дененің орталық және шеткі н-холинреактивті жүйелерін ынталандырады. Темекі шегу кезінде ол тез сіңеді және темекі шегуге тәуелділікке ықпал ететін бірқатар н-холинді ынталандыратын әсерге ие. Темекі шегу адамзатқа ежелден белгілі. Ресейде ол 17 ғасырдың аяғы - 18 ғасырдың басында кең тарады. Қазіргі уақытта жүздеген миллион адамдар осы токсикомания түріне шалдыққан. Темекі түтінінің құрамында 2%-ға дейін көміртегі тотығы (II), пиридин, фенол туындылары, сонымен қатар канцерогенді қосылыстар мен шайыр болады. Шылым шегетіндер арасында қатерлі ісік және ісік алды аурулары бар науқастардың саны қалған тұрғындармен салыстырғанда 20 есе көп. Темекідегі никотиннің орташа мөлшері 4-7 мг құрайды. Шылым шегу кезінде 2-3 мг тыныс алу жолдарына түседі және ~1 мг никотин сіңеді, бұл орталық жүйке, перифериялық жүйелер мен жүрек тамырларына айтарлықтай зиянды әсер етеді. Жасөспірімдердің шылым шегуді бастауының себебі - еліктеу болып табылады. Әдетте, алғашқы тыныс алулар жағымсыз сезімдермен бірге жүреді, олардың жоғалуы никотиндік заттарды теріс пайдаланудың басталуы болып саналады. Темекі шегушілерде төзімділік өте тез дамып, шылым шегу күніне 1-2 қорап темекіге жетеді. Психикалық тәуелділіктің

пайда болуы байқалады, физикалық тәуелділік нашар көрінеді. Шығу синдромы ұйқының бұзылуымен, ашушандық, тершендік, тахикардия, жөтел басым көңіл-күйдің өзгеруімен бірге жүреді. Абстиненция синдромы 3-7 күн ішінде жойылады, ал психикалық тәуелділік ұзақ уақыт бойы сақталады (бірнеше ай). Никотин ұзақ уақыт қабылдайтын, темекі шегушілер жүректегі ыңғайсыздықты, эпигастрий аймағында ауырсынуды сезінеді. Оларда бронхит, суық тиюге бейімділік, өкпенің қатерлі ісігіне бейімділік, жүрек, ми және миокард инфарктісі тамырларының склерозы дамиды. Асқазанға никотин іздері бар сілекейдің түсуіне байланысты қыжыл, гастрит, ойық жара, ауырсыну пайда болады. Мұның бәрі өмір сүру ұзақтығын айтарлықтай қысқартады.

1970 жылы ДДҰ ұлттық денсаулық сақтау ұйымдарына темекі шегуге қарсы күресті күшейтуді сұрады. Бұл үндеуді көптеген мемлекеттер, соның ішінде Ресей де қолдады. Көптеген елдерде темекі өнімдерін жарнамалауға және қоғамдық орындарда темекі шегуге тыйым салынды, ал темекі қорапшаларында темекі шегудің зиянды әсері көрсетілді. Осындай шаралардың нәтижесінде әлемде темекі шегушілер саны айтарлықтай азайды.

Негіз түріндегі никотин шырышты қабаттар мен тері арқылы жақсы сіңеді. Бұл өсімдіктің ең улы алкалоидтарының бірі. Ересектер үшін шамамен 40-50 мг, балалар үшін - 10 мг қабылдағанда өлімге әкелетін нәтижелер болуы мүмкін. Ішке уытты дозаларды қабылдағанда бас айналу, бас ауруы, көру және есту қабілетінің бұзылуы, беттің бозаруы, қарашықтардың ұлғаюы, терінің ұюы, терінің қышуы, қайталанатын құсу, диарея, тахикардия, бұлшықет топтарының жиырылуы байқалады. Өлім тез жүреді, жүрек диастолада тоқтайды. Өлімнен кейінгі тексеруде асфиксия құбылыстары, көз қарашығы ұлғайған, бет пен шырышты қабаттың цианозы, бронхоспазм белгілері анықталады. Мүшелерде никотин ұзақ уақыт сақталады. Кәсіпорындарда созылмалы улану темекі өндірісі мен кептіру кезінде темекі және махорка шаңы бар ауаны жұту кезінде байқалады.

Пиридин мен пиперидин тобының препараттарынан метаболизм жолдары никотин мысалында келтірілген.

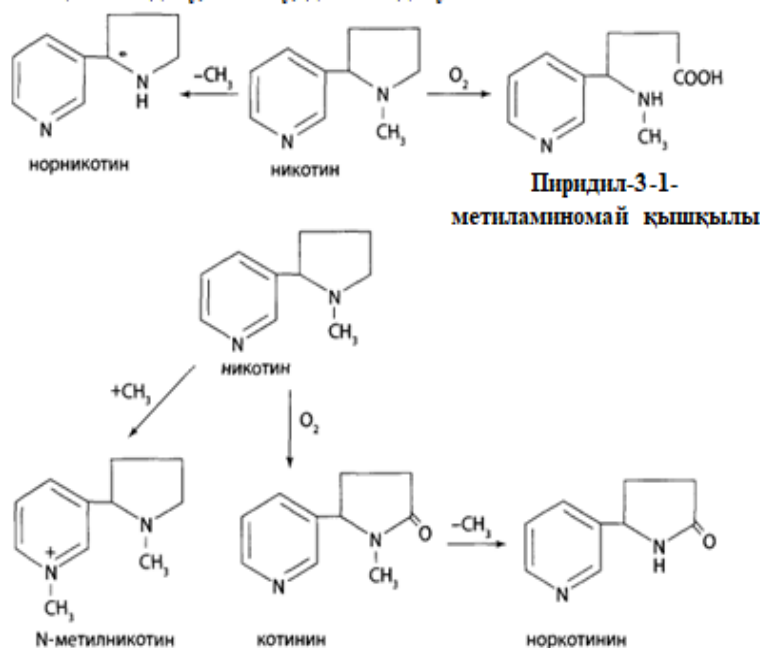
Метаболизмнің I кезеңінде никотин метилденуге (пиридин сақинасының 1-күйіндегі азот атомы), азот атомында пироллидин сақинасының деметилденуіне (1-позиция), котининге дейін тотығуға және пироллидин сақинасының үзілуіне және карбоксил тобының пайда болуына ұшырайды.

Тотығу өнімдері метаболизмінің II кезеңінде глюкурон қышқылымен конъюгаттар түзіледі.

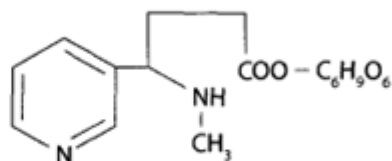
Физика-химиялық қасиеттері. Анабазин, никотин және пахикарпин негіздері суда және көптеген органикалық еріткіштерде еритін түссіз, майлы сұйықтықтар. Қышқылдармен алкалоидтар жақсы кристалданған және суда еритін тұздар түзеді. Анабазин, никотин және пахикарпин негіздері ұшқыш болады. Олар су буымен айдаулуға қабілетті.

Метаболизм сатылары

I кезең- метилдену, тотығу, деметилдену



II кезең- глюкуронидтердің түзілуі



Пиридил-3-метиламиномай қышқылының
глюкурониді

Оқшаулау және талдау

Бағытталған талдау кезінде су буымен айдау әдісі қолданылады. Бағытталмаған талдау кезінде оқшаулау жалпы әдістермен (Стас-Отто, Васильева) жүргізіледі. Никотин, анабазин және пахикарпин рН=8-10 болатын сулы сығындылардан хлороформмен негіз ретінде оқшауланады. ЖҚХ-скрининг жүргізу кезінде никотин, анабазин және пахикарпин хроматографиялық пластинкаларда Драгендорф реактивімен өңдеу кезінде қызғылт дақтар түрінде болады.

Жалпы алкалоидтық тұнбаға түсіретін реактивтері алкалоидтар, пиридин және пиперидин туындыларымен аморфты немесе кристалды тұнбалар түзеді.

Ванилинмен реакция. Құрғақ қалдық ерітіндісіне сілтілі ерітіндідегі хлороформ сығындысы буланғаннан кейін ванилин кристалын және 1-2 тамшы концентрлі тұз қышқылын қосады. Құрғақ қалдықта анабазин немесе никотин болған жағдайда қызыл немесе шие-қызыл түс байқалады.

Сутегі асқын тотығымен реакция. Құрғақ қалдық ерітіндісіне хлороформ сығындысы буланғаннан кейін 1 мл сутегі асқын тотығын және 2-3 тамшы концентрлі күкірт қышқылын қосады. Анабазин немесе никотин болған жағдайда қызыл немесе шоколадты-қоңыр түс пайда болады.

Жеке заттарды анықтау үшін сорбенттің жұқа қабатындағы хроматография, микрокристаллоскопиялық және түсті реакциялар, УК- спектрофотометрия әдісі, фармакологиялық сынақтар қолданылады.

Анабазин мен никотинді анықтау

Драгендорф реактивімен реакция. Объектіден алынған хлороформ сығындысының бірнеше тамшысын заттық шыныға тамызып, құрғағанша буландырады. Құрғақ қалдыққа бір тамшы 0,1 М тұз қышқылы ерітіндісін және бір тамшы Драгендорф реактивін қосады. Заттық шыныны 20-30 минут ылғалды камерада ұстайды. Реакция нәтижесінде қызғылт сары түсті тұнба пайда болады және микроскопта ұштары бар сарғыш-қызыл кристалдардан (анабазин) немесе ұшатын құстарға ұқсайтын К немесе Х әріпі (никотин) кристалдарынан тұратын агрегаттар пайда болады.

Кейбір авторлар бұл реакцияны никотиннің құбылмалылығын пайдалана отырып жүргізуді ұсынады (Ю.А.Горный). Сілтілік ерітіндіден хлороформ сығындысын алып тастағаннан кейінгі қалдық тигельге құйылады және Драгендорф реагентінің тамшысымен шынымен жабылады. Тигель қыздырылады. Никотиннің негізі Драгендорф реактивімен ұшқыштығына байланысты әрекеттеседі. Кристалдар Х әрпіне немесе ұшатын құстарға ұқсайтын аралық өсінділер түрінде байқалады.

Драгендорф реактиві бар кристалдар құрамында азоты бар басқа қосылыстар осы реакцияны береді. Анабазин йодвисмутат пішіні бойынша басқа заттардың кристалдарынан ерекшеленеді. Драгендорф реагентімен реакция арқылы анабазинді анықтау шегі зерттелетін үлгідегі препараттың 1 мкг құрайды.

Рейнеке тұзымен реакциясы. Объектіден алынған хлороформ сығындысының бір бөлігі заттық шыныға тамызылады және құрғақ болғанша буландырылады. Құрғақ қалдыққа 0,1 М тұз қышқылы ерітіндісінің тамшысын және 1% Рейнеке тұзының ерітіндісін қосады. Бірнеше минуттан кейін микроскопта ұсақ ине тәрізді кристалдардан (анабазин) немесе призмалық кристалдардың өсінділерінен тұратын өсінділер байқалады. Реакция спецификалық емес.

Хлораурин қышқылымен анабазинге реакция. Объектіден алынған хлороформ сығындысының бірнеше тамшысын заттық шыныда буландырады, қалдықты 0,1 М тұз қышқылы ерітіндісінің тамшысында ерітеді және оған бір тамшы хлораурин қышқылын қосады. Бірнеше минуттан кейін өсінділерде жиналған призмалық кристалдардың түзілуі байқалады.

Пикрин қышқылымен реакция. Хлороформ сығындысы буланғаннан кейін қалдық ерітіндінің бірнеше тамшысына 2 тамшы пикрин қышқылының қаныққан ерітіндісі қосылады. Сары кристалды тұнба (анабазин) және жұқайнелерден (никотин) тұратын кристалдардың өсуі байқалады. Реакция спецификалық емес.

Сорбенттің жұқа қабатындағы никотин мен анабазиннің хроматографиясы. ЖҚХ көмегімен анабазин мен никотинді анықтау үшін калий гидроксидінің 0,5 М ерітіндісімен сіңдірілген силикагель қабаты бар платинкалары және хлороформ-этанол (9:1) еріткіш жүйесі бар Е.А.Грязнованың ұсынылады. Пластикаға заттың сығындысы және стандартты заттардың ерітінділері (анабазин және никотин) тамызылады. Хроматографиялық пластинкадағы еріткіштер жүйесі финишке жеткен соң кептіріліп, кейін пластинкадағы дақтар Драгендорф реактивімен

бүркеу арқылы анықталады. Дақтардың түсі және R_f шамаларының мәндері (анабазин үшін $0,58 \pm 0,02$, никотин үшін $0,76 \pm 0,02$) осындай "стандарттарға" сәйкес келуі тиіс.

Анабазин мен никотинді анықтауға арналған УК-спектрофотометрия. Анықтау әдісін Е. А. Грязнова ұсынған. Сығындыларды тазарту үшін ЖҚХ пайдалану ұсынылады. Пластинкадағы анабазин мен никотинді хлороформмен екі рет элюирлейді, содан кейін хлорсутек қышқылының 0,5 М ерітіндісімен алкалоид негіздерінің экстракциясын жүргізеді. Экстракцияны тазартудың бұл нұсқасы жеткілікті таза сығындыларды алуға мүмкіндік береді (фондық сіңіру 0,03-0,05 болды) және 256 нм (анабазин) және 260 нм (никотин) толқын ұзындығында айқын максимумдарын нақты анықтауға мүмкіндік береді.

Никотинге арналған фармакологиялық сынақ. Нысаннан ЖҚХ тазартылған сығындысы бақаның артқы жағына қолданылады. Бақа 30-60 минуттан кейін өзіне тән позаны алады. Дәлелдеуші әдіс ретінде пайдаланылады.

Пахикарпинді анықтау

Бушард реактивімен реакция. $pH=8-10$ ерітіндіден хлороформ сығындысының бірнеше тамшысын заттық шыныға тамызып, кепкенше буландырады. Құрғақ қалдықты 1-2 тамшы 0,1 М тұз қышқылы ерітіндісінде ерітеді және 1-2 тамшы Бушард реактивін қосады. 5-10 минуттан кейін микроскопта алтын-жасыл кристалдардың өсінділері байқалады.

Кобальт тиоцианатымен реакциясы. $pH=8-10$ ерітіндіден хлороформ сығындысының бірнеше тамшысын заттық шыныға жағып, кепкенше буландырады. Құрғақ қалдыққа 1-2 тамшы 0,1 М тұз қышқылы ерітіндісін және 1-2 тамшы кобальт тиоцианат реактивін қосады. Бірнеше минуттан кейін дендрит түріндегі көк кристалдардың түзілуі байқалады.

Анықтау шегі сынақ үлгісінде 1,5 мкг пахикарпинді құрайды.

Мыстың иодты кешенді тұзымен реакциясы. Құрғақ қалдыққа реактив ерітіндісін қосқанда сары түсті кристалдардың үлкен шоқтары пайда болады.

Анықтау шегі сынақ үлгісінде шамамен 25 мкг пахикарпинді құрайды.

Пикрин қышқылымен әрекеттесуі. Құрғақ қалдыққа қолданғанда $pH = 8-10$ ерітіндіден хлороформ сығындысын буландырғаннан кейін пахикарпиннің қатысуымен пикрин қышқылының 0,5% ерітіндісінің тамшылары өзара өсінділер мен сары-жасыл призмалар түзеді.

Сынақ үлгісінде ашылатын минимум 5 мкг пахикарпинді құрайды.

Алтын сутегі қышқылы және калий бромидімен реакция. Заттық шыныдағы қалдыққа алтын сутегі қышқылының 5% ерітіндісінен, концентрленген сутегі қышқылы мен ацетоннан (1:1:1) және калий бромидінің 3-4 кристалынан тұратын реактивтің бір тамшысы қосылады. Пахикарпин болған кезде кристалды өсінділерден тұратын қызыл тұнба пайда болады.

Анықтау шегі сынақ үлгісінде 20 мкг пахикарпинді құрайды.

Сорбенттің жұқа қабатындағы хроматография. КСК силикагель қабаты бар хроматографиялық пластинкаға хлороформ сығындысының бір бөлігі және пахикарпиннің «стандартты» ерітіндісі енгізіледі. Пластинканы 9:1 қатынасында дайындалған хлороформ-диэтиламин еріткіш жүйесіне салады. Пахикарпин Драгендорф реактивімен өңделгеннен кейін пластинада сарғыш дақ ретінде көрінеді.

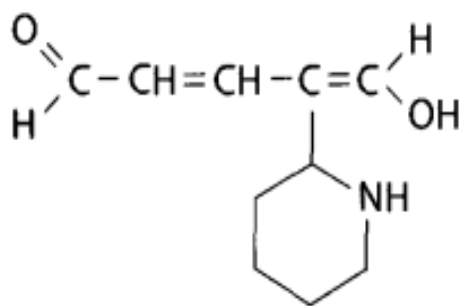
Сығындыдан алынған дақтардың Rf мәні мен «стандарт» сәйкес келуі керек ($0,74 \pm 0,02$).

Сандық анықтау

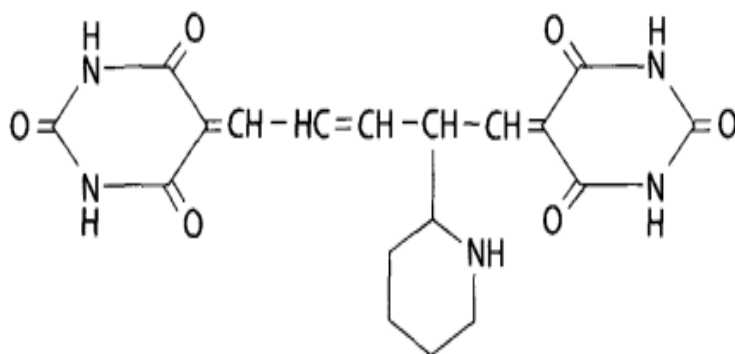
Анабазинді, никотинді, пахикарпинді сандық анықтау үшін ЖЭСХ, фотоколориметриялық және экстракциялық-фотоколориметриялық әдістер ұсынылады.

Жоғары эффе́ктивті сұйықтық хроматография әдісі. Никотин мен анабазинді анықтау сығындыларды тазартудан кейін, ішкі және сыртқы стандарттарды қолдана отырып жүргізіледі. Сығындыдағы алкалоидтардың мөлшерін есептеу сәйкес формулалар бойынша жүргізіледі.

Анабазинді анықтаудың фотоэлектрoколориметриялық әдісі. Хлороформ сығындысының бір бөлігі сутегі хлоридімен қанықтырылады және құрғақ күйде буландырылады. Құрғақ қалдық 1 мл суда ерітіледі, 2 мл 1% калий цианидінің ерітіндісін (улы!) және 5 мл 1% сулы хлорамин Б ерітіндісі қосылады. Глутакон альдегидінің туындысы түзіледі.



Сұйықтықты шайқайды, 5 минуттан кейін барбитур қышқылының 10 мл 0,5% сулы ерітіндісін қосады. Сары-қызғылт түсті бояу пайда болады.

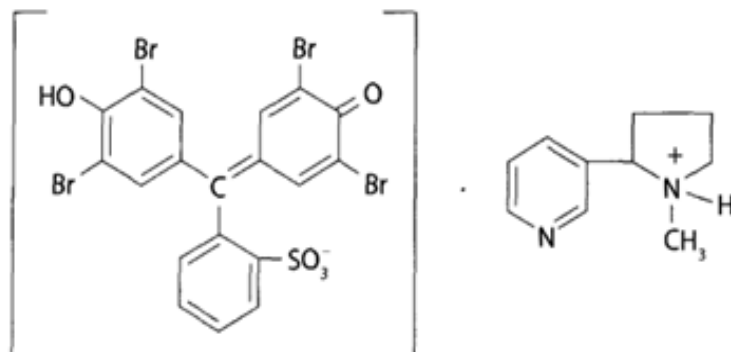


Боялған ерітіндінің оптикалық тығыздығы 10 мм кюветада жасыл жарық сүзгісі бар ФЭК-М көмегімен анықталады. Анабазин мөлшерін есептеу калибрлеу кестесіне сәйкес жүзеге асырылады.

Никотин мен анабазинді анықтаудың экстракциялық-фотоколориметриялық әдісі (Е.А.Грязнова ұсынған). Сілтілі ерітіндідегі хлороформ сығындысын буландырғаннан кейінгі қалдықты рН=3,5 9 мл әмбебап буферлік ерітіндіде ерітеді, 5 мл 0,1% бромфенол көк ерітіндісін және 10 мл хлороформды қосады. Әр жолы 10 мл хлороформ қосып, 3 рет шайқап отырады. Сары түске боялған хлороформ сығындылары біріктіріліп, жалпы көлемі хлороформмен 50

мл-ге дейін жеткізіледі. Оптикалық тығыздық қабаты қалыңдығы 10 мм күлгін жарық сүзгісі бар кюветтадағы фотоэлектрлік колориметрдің көмегімен өлшенеді. Анабазин мен никотиннің концентрациясын есептеу калибрлеу қисығы бойынша жүргізіледі.

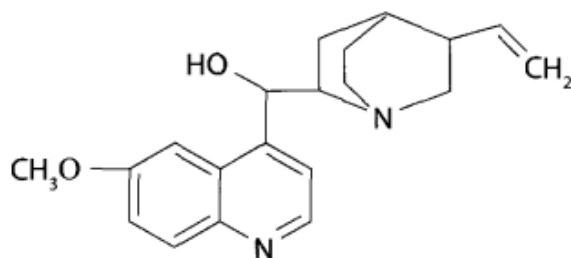
Реакцияда түзілген бромфенол көкпен никотиннің (анабазин) кешенін келесі формуламен көрсетуге болады:



Бромфенол көгі мен никотиннің иондық кешені

1.12. Хинолин туындылары

Хинолин тобының токсикологиялық мәні бар негізгі заты хинин болып табылады.



3-винилхинуклидил(5)-6'-метоксихинолил (4')

Хинолин туындыларының алколоидтарын алудың негізгі көзі құрамында шамамен 25 алколоиды бар хина ағашының қабығы болып табылады. Хина ағашы Оңтүстік Америкада өседі және Ява аралдарында мәденилендіріледі. Хина ағашының қабығы XVII ғ басынан бері малярияға қарсы құрал ретінде қолданылады. Хина ағашының қабығының негізгі алколоиды хинин болып табылады.

Медицина тәжірибесінде хинин гидрохлориді, дигидрохлориді және сульфаты қолданылады. Бұл тұздар негізін 72-82% хинин құрайды. Хинин препараттарын малярияға қарсы құрал ретінде тәулігіне 1,0-2,0 г дозада белгілейді (хинин сульфаты және гидрохлориді) және 1-2 мл-ден 25-50% хинин дигидрохлориді ерітіндісі парентеральды қолданылады.

Токсикологиялық мәні. Хинин ағзаға түскен кезде ОЖЖ және жүрек-тамыр жүйесі жағдайының, жатыр бұлшық етінің өзгеруіне алып келеді. Хинин тұздары АІТ арқылы тез сіңіріледі, несеппен және аз мөлшерде нәжіспен шығарылады.

Хининнің токсикалық әсері бас ауыруының күшеюі, құлақтағы шуылы, іш өту, терінің бөртуі, есту қабілетінің нашарлауы және көру нервіне токсикологиялық әсері есебінен болатын көздің көру қабілетінің нашарлауымен көрінеді. Бауыр жасушаларын өт пигменттерімен шамадан тыс жүктеу салдарынан, хинин

гемолитикалық криз және сарыауру тудырады, әсіресе эритроциттерде глюкозо-6-фосфатдегидрогеназаның жетіспеушілігінің тұқым қуалаушылық түрлерінде. Хинин 2 г және одан жоғары дозада кардиоуытты әсер көрсетеді. Ол өткізу қабілетінің, экстрасистолияны және коллаптоидты жағдайды төмендетеді.

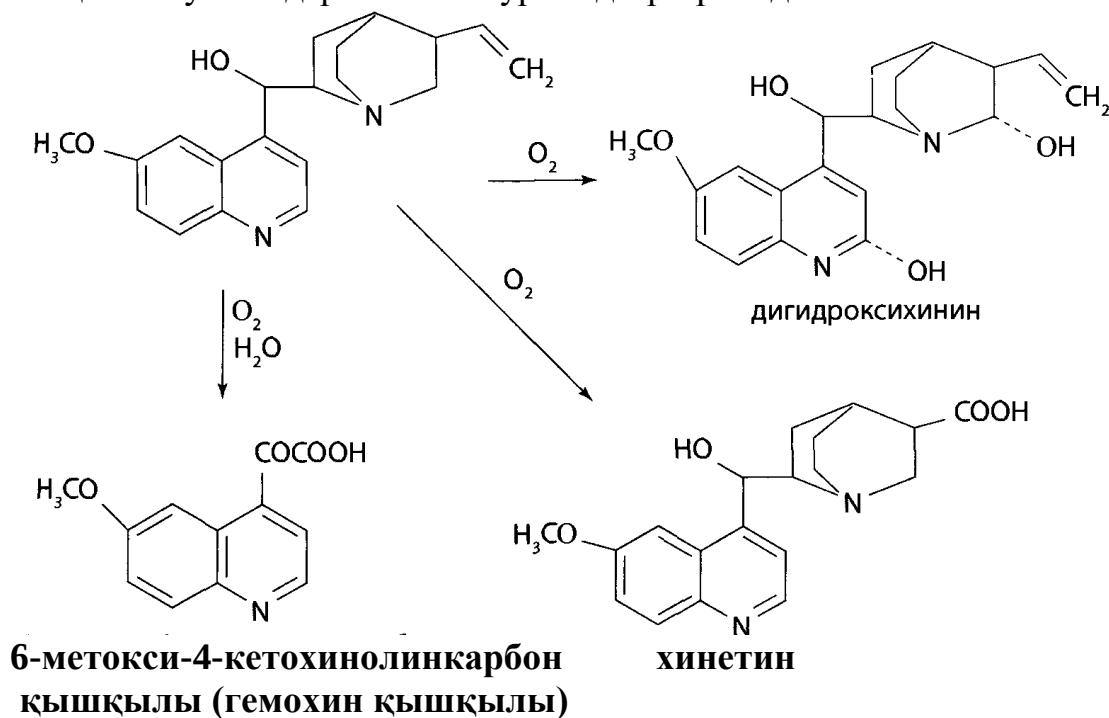
Хинин жатырдың жиырылуын күшейтеді. 4-6 г және одан да мөлшерде ол жүктілікті криминалды тоқтату үшін қолданылған.

Хининмен өткір уланған кезде АІТ қызметіндегі бұзылыстар, көрудің нашарлауы, жүрек-тамыр жүйесінің бұзылуы сияқты симптомдар пайда болады. Өлім қаупі кардиоуыттылық әсер және тыныс алудың нашарлануынан болады.

Хининмен уланған кездегі патологоморфологиялық көрініс спецификалық емес. Әдетте бас миының бөртуі және ісігі, өкпе ісігі сияқты асфиксиялық білінулермен өлімнің белгілерін көруге болады.

Хининнің метаболизм жолы

Метаболизмнің бірінші фазасында тотығу және гидроксилдену реакциясы жүреді. Екінші фазада карбоксилді топ және гидроксилді топтың есебінен түзілген хининнің тотығу өнімдерімен глюкуронидтер түзіледі.



Талдау объектілері:

- асқазан ішіндегісімен, тік ішек;
- бауыр, бүйрек;
- қан, несеп.

Физика-химиялық қасиеттері. Хинин негізі – ақ кристалды ұнтақ, ащы дәмді, этил спиртінде, хлороформда, диэтил эфирінде ериді, суда аз ериді. Хинин тұздары (сульфаттары, хлоридтері) этил спиртінде, хлороформда, суда ериді, эфирде аз ериді.

Оқшаулау және талдау. Негізгі сипатты зат ретінде хинин $\text{pH}=10-12$ болатындай етіп ерітіндіден хлороформмен экстракцияланады.

Дәрілік заттарға ГСХ - скрининг жүргізгенде несептегі хинин ұсынылған жағдайда 2809 құрайтын ұсталу индексі бойынша анықталады.

ЖҚХ-скрининг жүргізгенде хинин хроматографиялық пластинкада күкірт қышқылымен өндегенде және УК-сәулемен сәулелендіргендегі көк түсті жылтырақ дақ түрінде пайда болуымен анықталады.

Кесте 29 -Хининнің хроматографиялық сипаттамасы

Ұсталу көлемі, мкл	Спектрлік қатынастар S_{γ}/S_{210}						
	220	230	240	250	260	280	300
1343	0,600	0,391	0,591	0,944	0,332	0,046	0,095

Жалпы алколоидтық тұнбаға түсіретін реактивтері көмегімен сынау кезінде хинин олардың көбісімен аморфты тұнбалар түзеді.

Хининді анықтау үшін сорбенттің жұқа қабаттағы хроматографиясы, ЖЭСХ, ИҚ-спектроскопия, УФ-спектрофотометрия, боялған қосылыстар түзілетін химиялық реакциялар және микрокристаллоскопиялық әдістер қолданылады.

Сорбенттің жұқа қабаттағы хроматографиясы. ЖҚХ көмегімен хининді анықтау үшін КСК силикагель қабатымен бекітілген пластинка, еріткіштер жүйесі хлороформ-диоксан-ацетон-25% аммиак ерітіндісі (45:47,5:5:2,5) немесе эфир-ацетон-25% аммиак ерітіндісі (40:20:2) қолданылады. Хроматографиялық пластинканың старт сызығына ерітіндіден алынған $pH=10-12$ тең хлороформды экстракттың бірнеше тамшысын тамызады. Еріткіштер жүйесі старт сызығынан 10 см жоғарыға көтерілгеннен кейін пластинканы шығарып алады, кептіреді және 10% күкірт қышқылы ерітіндісімен бүркейді. Өңделген пластинканы УК-сәулесінде қарағанда жылтырақ көк түсті дақты белгілейді. Сосын пластинканы Драгендорф реактивімен өңдейді. Жылтырақ дақтың орны сарғыш қызыл түске боялады.

Хининнің R_f мәні 1-ші еріткіштер жүйесінде $0,25 \pm 0,01$, 2-ші еріткіштер жүйесінде $0,39 \pm 0,01$ -ге тең. «Стандарттың» және объектіден алынған ерітіндінің дақтарының түсі және R_f мәндері бірдей болуы керек.

Жоғары эффективті сұйықтық хроматографиясы. Сілтілі ерітіндіден алынған сығындыны ЖҚХ көмегімен тазалайды және жылжымалы фазаны пайдалана отырып хининді элюирлейді. Элюаттағы хининді анықтау ұсталу уақыты бойынша және бірнеше толқын ұзындығындағы спектральды қатынасы бойынша жүргізіледі.

ИҚ-спектроскопия. Объекттен алынған затты тазалаудан және экстрактты буландырудан кейінгі қалдықты калий бромидімен ысқылайды, престейді және ИҚ-спектрге тіркейді. Спектрде $1235, 1510, 1030$ және 1619 см^{-1} толқынды санды хинин негізінің өзіне тән шыңдары анықталады. Алынған мән талдау бойынша хинин «стандартты» үлгісімен немесе ИК-спектрометріндегі атластардағы хинин спектрлерімен сәйкес келу керек.

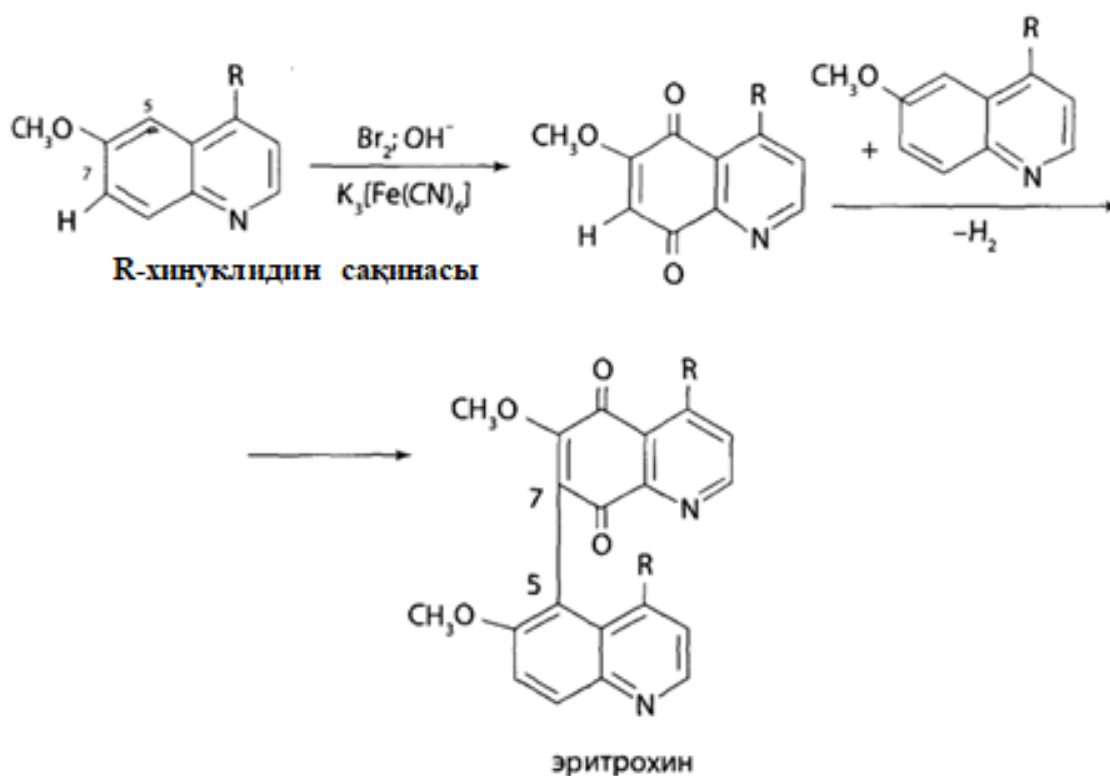
УК-спектрофотометрия. Объекттен алынған тазартылған затта хинин бар екендігін және оның этил спиртінде еруі барысында $236, 278$ және 332 нм , ал $0,1 \text{ М}$

күкірт қышқылында – 250, 316 және 346 нм толқын ұзындығында жарық жұту максимумы бойынша анықталады.

Флуоресценция реакциясы. Объекттен алынған хлороформды сығындыны буландырады және құрғақ қалдыққа 4-5 мл 0,1М күкірт қышқылы ерітіндісін қосады. Алынған ерітіндіні сынауыққа енгізіп, УК-жарықпен сәулелендіреді. Хинин болса ерітіндінің көгілдір флуоресценциясы пайда болады. рН ортасына байланысты түсін өзгертуі мүмкін.

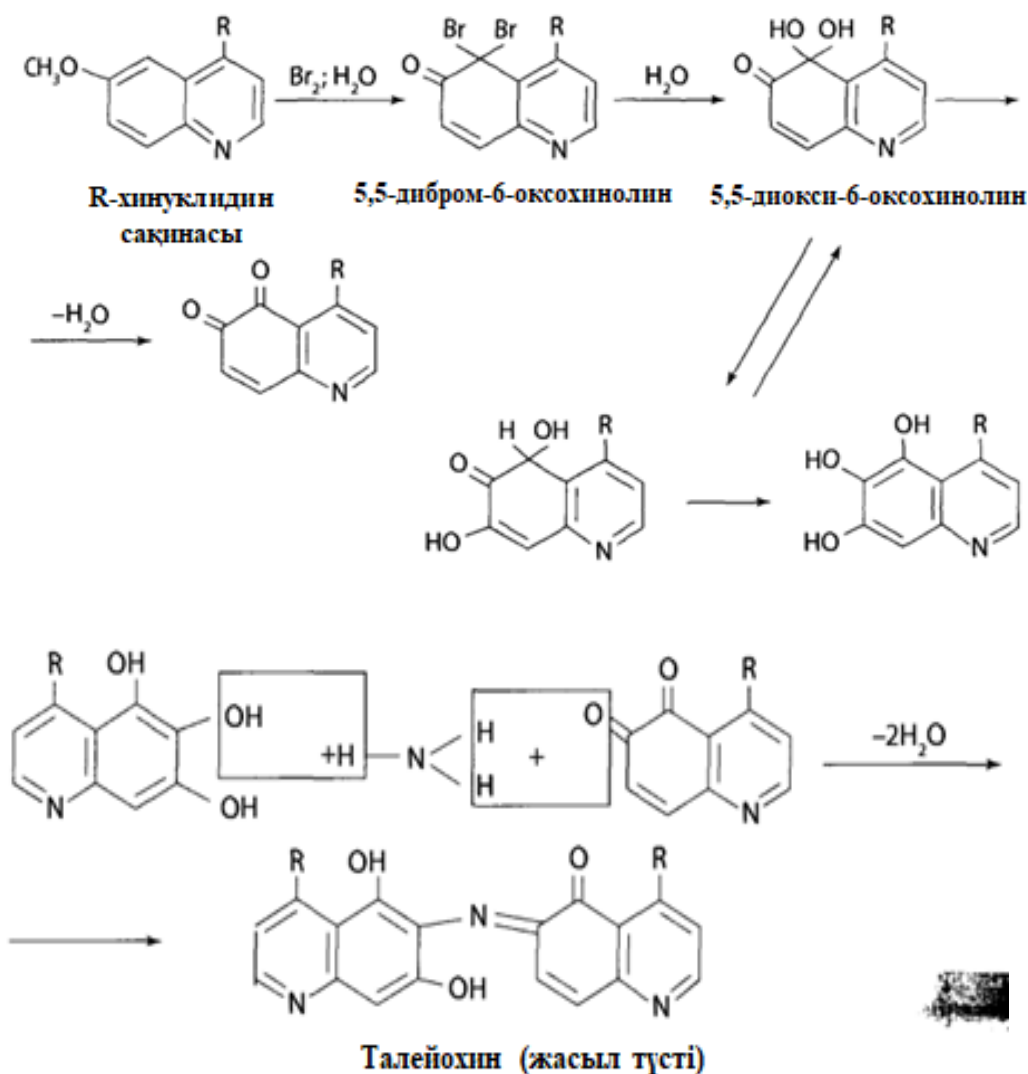
Эритрохин түзілу реакциясы. Ерітіндіден алынған рН=10-12 болатын хлороформды экстракт бөлігін құрғағанша буландырады, 1 мл тазартылған су қосады, күкірт немесе сірке қышқылымен әлсіз қышқылдайды. 1 тамшы бромды су және 1 тамшы 10% калий (III) гексацианоферратын қосады. Алынған сұйықтықты жақсылап шайқайды, ал кейін сілтілік реакцияға дейін тамшылатып 25% аммиак ерітіндісін қосады.

Бром суымен әсер еткенде хинин 5,8-хинолинхинонға дейін тотығып, кейін тотықпаған хининмен 5 және 7 көміртек атомы арқылы эритрохин түзілетін. Бұл реакция талейохин реакциясынан 10 есе сезімтал, бірақ түсі тез жойылады.



Талейохин түзілуінің реакциясы. Оны орындау үшін объекттен алынған хлороформ сығындысын кептірілгенше буландырады, қалдығын тазартылған суда ерітіп, әлсіз сары түске боялғанға дейін бромды суды тамшылап қосады. Қоспаға бірнеше тамшы аммиакты қосқанда ашық – жасыл түс пайда болады.

Бастапқыда хинолинді сақинаның қышқылдануы мен галогенденуі болады. Осы кезде 5,5-дибром-6-оксохинолин өнімдері түзіледі, әрі қарай гидратация мен изомеризацияға ұшырайды. Нәтижесінде жасыл түсті оксонол бояғышы пайда болады.



Аммоний тиоцианатымен реакциясы. рН= 10-12 болатын хлороформ сығындысын буландырғаннан кейін құрғақ қалдыққа реактив тамшысын тамызады. Бірнеше минуттан кейін ине тәрізді кристалдардың байламдары пайда болады.

Сандық анықтауы

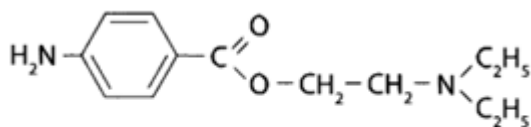
Хининді сандық анықтау үшін ЖЭСХ және люминесцентті талдау қолданылады.

ЖЭСХ. Анықтауды биологиялық материалдан бөлінген сығындыны тазартудан кейін жүргізеді және қосу, ішкі және сыртқы стандарт әдісін қолданады.

Люминесцентті талдау. Хининнің 254 нм толқын ұзындығында, күкірт қышқылы ерітіндісінің УК – сәулелендірумен флюоресцирлеу қабілетін қолданады. Тазартылған құрғақ хлороформды сығындының бір бөлігін кептірілгенше буландырады, ЖҚХ көмегімен тазартып, пластинкадағы хининді 10 % күкірт қышқылымен элюирлейді. Хинин концентрациясын есептеу үшін калибрлі графикті пайдаланады. Хининді сандық анықтаудың екі әдісі де жоғары сезімталдықпен ерекшеленеді.

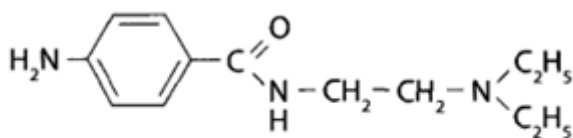
1.13. П-аминобензой қышқылының туындылары

П – аминобензой қышқылының ерітінділері дәрілік препараттардың үлкен тобын құрайды. Бірақ тәжірибеде кеңінен қолданылатыны прокаин мен прокаинамид. Осымен олардың токсикологиялық маңызы анықталады.



Прокаин (новокаин)
негіз

п-аминобензой қышқылының β-диэтиламиноэтил эфирі



прокаинамид (новокаинамид)
(Негіз)

п-аминобензой қышқылының β-диэтиламиноэтиламиді

Прокаин жергілікті жансыздандырғыш дәрілік заттарына жатады. Оны медицина тәжірибесінде инфильтрациялық және жұлындық жансыздандыру үшін 0,25-0,5 % сулы ерітіндісі түрінде қолданылады.

Прокаинамид – антиаритмиялық дәрілік зат. Ол жергілікті жансыздандырғыш әсер етеді. Медициналық тәжірибеде прокаинамид жүрек ритмінің бұзылуында 0,5-1,0 ішке немесе 5-10 мл 10 % сулы ерітіндісін тамырға егуге қолданылады.

Токсикологиялық маңызы

Прокаин және прокаинамидпен улану олардың медициналық тағайындалуымен байланысты (мөлшерден тыс қолдану, аллергиялық реакция).

Прокаин шамадан тыс қолданылса қоздыру туғызады, кейін ОЖЖ сал ауруын туғызады. Клиникалық көрінісі жүйке – психикалық бұзылыстармен (психомоторлы қозу, клоника-тоникалық тырысу, көлденең сызықты бұлшықеттердің сал ауруы, естен тану), жүрек-қан тамыр бұзылыстарымен (коллапсқа дейінгі артериялық қысымның төмендеуі), дем алу өзгерістері (жиілігі мен амплитудасының төмендеуі). Бұл құбылыстар заттың орталық стимулдау әсеріне және оның вазомоторлы орталықтарға тежегіш әсер етуіне байланысты. Тері бөртпелері, бас айналу, диспепсиялық бұзылыстар пайда болады.

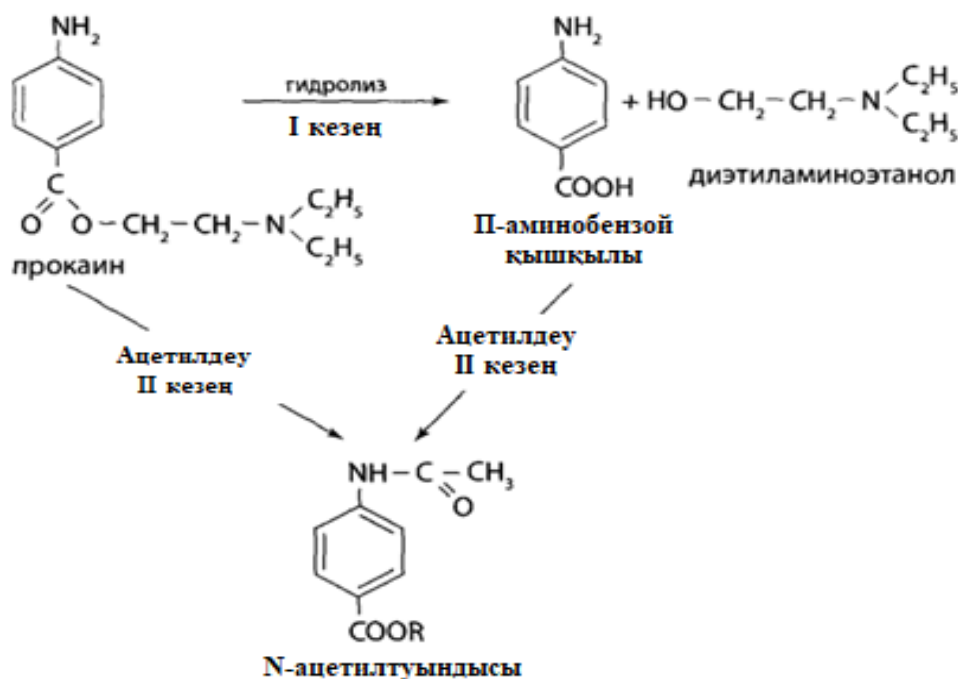
Прокаинның метаболизмінде бауырдың прокаинэстераза ферменті қатысады, оның зақымдануында гидролиз уақыты ұлғаяды және прокаиннің токсикалық әсері күшейеді.

Прокаинамид прокаинге қарағанда адам ағзасында тұрақты және баяу метаболизденеді. Прокаинамидті шамадан тыс қолданғанда, заттың толық резорбциясы жүретін он екі елі ішек пен асқазанның шырышты қабатын тітіркендіруге байланысты жүректің айнуын тудырады. Жүрек-қан тамыр жүйесі жағынан артериалық қысымның төмендеуі байқалады. Аллергиялық реакция кезінде, тері бөртпелері, тері мен шырышты қабаттың ісінуі, медикаментозды безгек, бронхоспазм құбылыстары, психомоторлы қозу болады.

II – аминобензой қышқылы туындыларының метаболизмі

Адам ағзасында прокаин метаболизмнің I фазасында эфирлі топтар бойынша гидролизденеді. Оның нәтижесінде п – аминобензой қышқылы мен диэтиламиноэтанол түзіледі. Метаболизмнің II фазасында аминотоптар бойынша сірке су қышқылының конъюгаты түзіледі.

Прокаин:



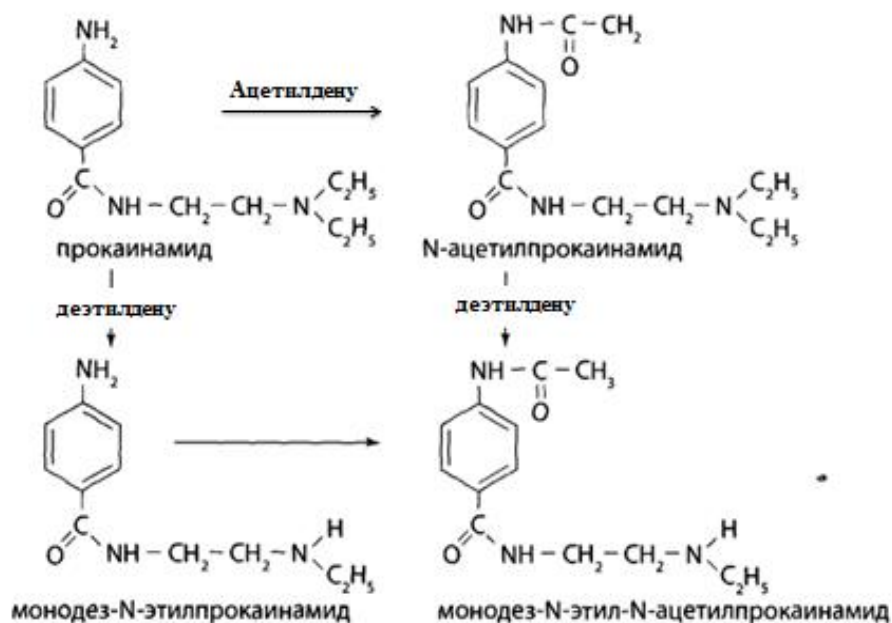
Прокаинамид

Адам ағзасында прокаинамид метаболизмнің I фазасында азот атомындағы деэтилденуге ұшырайды. Оның нәтижесінде бір немесе екі этил тобының ыдырауы жүреді. Метаболизмнің II фазасында прокаинамид және оның деэтилды негіздері сірке қышқылымен конъюгаттар түзеді.

Талдау нысандары: Қан, несеп, бүйрек, бауыр.

Физика-химиялық қасиеттері

Прокаин және прокаинамид гидрохлорид түрінде шығарылады. Прокаин – ақ немесе түссіз, иісі жоқ, ащы дәмі бар кристалды ұнтақ. Прокаинамид – ақ немесе ақсары немесе сарғыш түсті кристалды ұнтақ. Прокаин және прокаинамид су мен спиртте жақсы ериді, негіз түрінде хлороформда және басқа органикалық еріткіштерде ериді.



Оқшаулау мен анықтамасы

Биологиялық материалдан оқшаулау кезінде II – аминобензой қышқылы $\text{pH} = 8-10$ ерітіндісінде хлороформмен экстракцияланады. ГСХ – скрининг жүргізгенде прокаин 2022 тең ұсталу индексіне анықталады (7.1.6.1. тарауында сипатталған шарттарда).

ЖҚХ-скрининг жүргізгенде прокаин мен прокаинамид хроматографиялық пластинкалар Драгендорф реактивімен өңделгенде, сарғыш түсті дақтар түзеді.

Жалпы алкалоидты тұнбаға түсу реактивтермен сынама жүргізгенде, прокаин мен прокаинамид – аморфты және кристалды тұнба түзеді.

Жеке заттарды анықтағанда ЖҚХ, ЖЭСХ, УК – спектрофотометрия, ИҚ-спектроскопия, кристалдардың нақты пішіні немесе өзіне тән бояу түзетін химиялық реакцияларды қолданады.

Сорбенттің жұқа қабатындағы хроматография - прокаин мен прокаинамид ерітінділері – стандарттары бар ерітінділер еріткіштер жүйесінің жеке жүйесінде жүргізіледі. Силикагель хроматографиялық пластинкалары мен циклогексан – бензол – диэтиламин (75:15:10) еріткіштер жүйесі қолданылады. Зерттелуші заттарды анықтау үшін пластинканы Драгендорф реактивімен (Мунье модификациясында) өңдейді. Екі зат сарғыш түсті дақ түрінде анықталады. R_f мәні мен дақтар түсі «стандарттармен» толық сәйкес келуі қажет.

ЖЭСХ жалпы қалыптасқан әдіс бойынша ЖҚХ көмегімен тазалаудан кейін жүргізіледі. Талдау үшін дәрілік заттар мен наркотикалық заттар үшін сипатталған шарттарды қолданады. Затты идентификациялау, толқынның бірнеше ұзындығында ұсталу уақыты (көлемі) мен спектральды қатынасы бойынша жүргізіледі (кесте – 30).

УК-спектрофотометрия. Сілтілі ерітіндіден хлороформды сығындының буланған қалдықтарын тазалағаннан кейін, суда немесе 0,2 М күкірт қышқылының ерітіндісінде ерітеді. Судағы прокаин ерітіндісінің жұтылу спектрінің максимумы 290 нм, прокаинамид – 278 нм, 0,2 М күкірт қышқылында прокаин – 228, 272 және 279 нм, прокаинамид – 224 нм.

ИК – спектроскопия. Тазартылған хлороформды сығындыны құрғақ қалдыққа дейін буландырады, калий бромидімен араластырып, ИҚ – спектрді тіркеу үшін дискке кюветалық бөліміне салынады. Прокаин 1274,1690 және 1605 см⁻¹ толқынды сандарда анықталады.

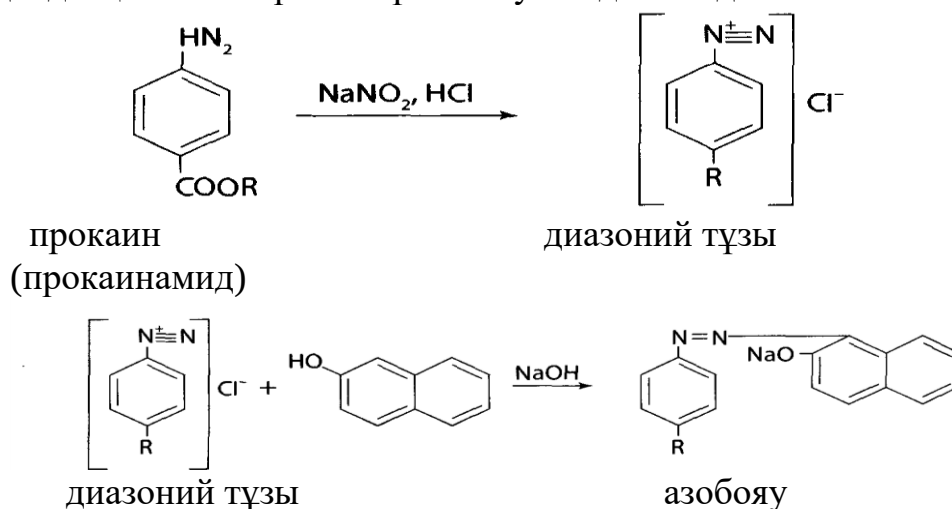
Аммоний ванадатымен реакциясында прокаинамидті анықтау. рН = 8-10 ерітіндісіндегі хлороформды сығындыны буландырғаннан кейінгі құрғақ қалдыққа 2-3 тамшы концентрленген күкірт қышқылы мен 0,01г аммоний ванадатын қосады. Қоспаны қыздырғанда, қалдықта прокаинамид бар болса, күңгірт – қызыл түске боялады.

Прокаинамидтің калий перманганатымен реакциясы. Құрғақ қалдыққа калий перманганаты ерітіндісін қосқанда, прокаин бар болғанда, күлгін түсі жойылады.

Кесте 30 - Прокаин мен прокаинамидтің хроматографиялық сипаттамасы

Зат	Ұсталу көлемі, мкл	Спектральды қатынас $S_{\lambda}S_{210}$						
		220	230	240	250	260	280	300
Прокаин	1021	1,542	1,351	0,491	0,398	0,877	2,341	2,599
Прокаинамид	767	0,909	0,636	0,416	0,344	0,464	0,690	0,442

Азобояу түзу реакциясы бойынша прокаин мен прокаинамидті анықтау. Прокаин мен прокаинамидте біріншілік ароматтық амин топтардан тұрады, соның есебінен азобояу түзу реакциясы жүреді. Сілтілі еріткіштен хлороформды сығындыны буландырғаннан кейінгі қалдық ерітіндісіне 1 % хлорсутекті қышқыл ерітіндісін қосады, одан кейін йодкрахмалды қағаздың көк түске боялғанға дейін тамшылап 1 % натрий нитритінің ерітіндісін қосады, 5 минуттан кейін сұйықтыққа 10 % калий гидроксиді ерітіндісін сілтілі орта пайда болғанға дейін қосады. Алынған қоспаға β – нафтол сілтілі ерітіндісін қосады. Прокаин мен прокаинамид болған жағдайда қызыл – сарғыш түсті бояу пайда болады.



Драгендорф реактивімен реакциясы. Құрғақ қалдыққа 0,1 М хлорсутек қышқылы мен Драгендорф реактивінің бір тамшысын қосқанда өзіне тән кристалдардан тұратын тұнба пайда болады. Прокаинамид ақшыл – сарғыш түсті тік бұрышты пластинкалар түрінде кристалдар түзіледі, прокаин – сарғыш – қызыл түсті кристалдар түзеді.

Прокаинның пикрин қышқылымен реакциясы. Құрғақ қалдыққа 0,1 М хлорсутекті қышқылдың тамшысын және 1-2 тамшы 0,5 % пикрин қышқылының ерітіндісін қосқанда, прокаин болған жағдайда, призма тәріздес кристалдар түзеді, уақыт өте келе олар сары – жасыл түсті дендриттерге айналады.

Прокаиннің стифнин қышқылымен реакциясы. Құрғақ қалдыққа 0,1 М хлорсутек қышқылдың тамшысы мен 1-2 тамшы 5 % стифнин қышқылының ерітіндісін қосқанда, қалдықта прокаин болған жағдайда 15-20 минуттан кейін нүктелі кристалдық орталығы бар, призмалық кристалдар түзіледі.

Сандық анықтауы

Прокаин мен прокаинамидті сандық анықтау үшін ЖЭСХ мен фотоколориметриялық әдісі ұсынылған.

Фотоколориметриялық әдіс азобояу түзу реакциясына негізделген. Оптикалық тығыздылығын жасыл жарық филтрде, қалыңдығы 10 мм кюветада ФЭК – 56 фотоэлектроколориметр көмегімен өлшейді. Салыстыру ерітіндісі – реактивтер қоспасы. Прокаин мен прокаинамид концентрациясын есептеу калибрлі график бойынша жүргізіледі.

ЖЭСХ. Зерттеу нысанына идентификациядан кейін талдау жүргізіледі. Қосымша әдісі, сыртқы және ішкі стандарттар әдісі қолданылады. Прокаин мен прокаинамидтің концентрациясын есептеу сәйкесінше формулалар арқылы жүргізіледі.

ҚОРЫТЫНДЫ

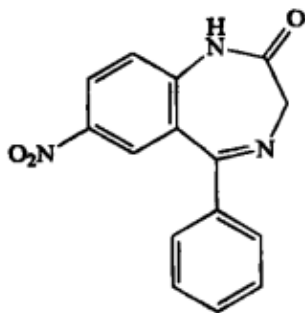
Жоғары фармацевтикалық білімі бар мамандарды даярлау токсикологиялық химия негіздері бойынша базалық білім алуды көздейді, өйткені білім алушылар бакалавриатты бітірген соң химия-токсикологиялық зерттеулердің сот-медициналық сарапшысы лауазымында жұмыс істеуге құқылы.

Токсикологиялық химияның негізгі бөлімі аналитикалық токсикология болып табылады. Сондықтан, бұл оқулықта адам ағзасындағы бөгде қосылыстардың токсикологиялық химиясы, токсикокинетикасы және биотрансформациясы бойынша жалпы мәселелерді қарастырумен қатар, токсикологиялық химия бағдарламасына сәйкес биологиялық объектілердегі бөгде қосылыстарды оқшаулау, анықтау және сандық анықтау әдістеріне назар аударылды. Сонымен қатар, токсикологиялық химияны зерттеу фармацевтика факультетінің студенттеріне дұрыс қолданылмаған, артық дозаланған немесе теріс пайдаланылған кезде дәрі-дәрмектердің ықтимал қауіптілігі туралы қажетті түсінік алуға мүмкіндік береді. Уытты затты бөлу және анықтау әдісін таңдау биологиялық объектінің түріне, белгілі бір заттың табиғаты мен қасиеттеріне (өзгергіштік, ыстыққа төзімділік, суда немесе органикалық еріткіштерде ерігіштігі және т.б.) байланысты болады. Химия-токсикологиялық талдауда анықталған токсикологиялық маңызды дәрілік заттардың қасиеттеріне байланысты оларды биологиялық объектілерден бөлу үшін қатты-сұйықтық, сұйықтық-сұйықтық, қатты-фазалық экстракция және басқалар әдістері қолданылады. Сынама дайындаудан кейін токсиканттарды анықтау үшін химиялық, физика-химиялық және басқа әдістер қолданылады. Спектрометриялық әдістерді орындау оңай, бірақ химия-токсикологиялық талдауда сирек қолданылады. Биообъекттерді токсикологиялық маңызды дәрілік заттар үшін сезімталдылығы төмен болып келеді. Сондықтан дәрілік және есірткі заттарын анықтау және сандық анықтау үшін хроматографиялық әдістер кеңінен қолданылады.

Химиялық-токсикологиялық талдау әдістемесін, биологиялық материалдағы токсиканттарды бөлу және анықтау әдістерін білу болашақ фармацевттерге химиялық-токсикологиялық зерттеулер жүргізуге мүмкіндік береді, олардың міндеті улануды диагностикалауда сот-медициналық және токсикологиялық қызметке көмек көрсету, сондай-ақ айыпталушылардың кінәлілігі немесе кінәсіздігі туралы ғылыми негізделген дәлелдер келтіру болып табылады.

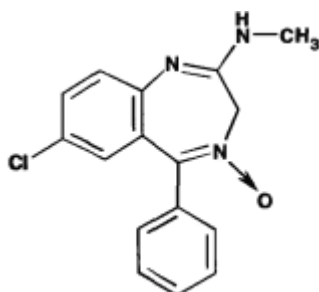
ТЕСТ ТАПСЫРМАЛАРЫ

1. Төменде келтірілген химиялық формула ... дәрілік препаратына тән.



- А) диазепам
- В) феназепам
- С) нитразепам
- Д) оксазепам
- Е) хлордиазепоксид

2. Төменде келтірілген химиялық формула ... дәрілік препаратына тән.



- А) диазепам
- В) хлордиазепоксид
- С) феназепам
- Д) оксазепам
- Е) нитразепам

3. Бельштейн сынағы бензодиазепин туындылары молекуласындағы ... анықтауда қолданылады.

- А) фенил радикалын
- В) үшіншілік азот атомын
- С) бензол сақинасын
- Д) екіншілік азот атомын
- Е) галоген атомын

4. Бензодиазепин туындылары дәрілік препараттарына ... қосқанда өзіне тән флюоресценциясы бар боялған өнім пайда болады.

- А) Драгендорф реактивін
- В) танин ерітіндісін
- С) пикрин қышқылын
- Д) конц. күкірт қышқылын
- Е) Люголь реактивін

5. Фенотиазин туындылары дәрілік препараттарының химиялық құрылысы негізінде ... гетероциклдары жатады.

- А) тиазин және 2 бензол сақинасы
- В) тиазин және бензол сақинасы
- С) пиридин және 2 бензол сақинасы
- Д) тиазол және 2 бензол сақинасы
- Е) тиадиазол және бензол сақинасы

6. Бензодиазепин туындылары дәрілік препараттарының химиялық құрылысы негізінде ... гетероциклдары жатады.

- А) тиодиазепин және бензол сақинасы
- В) пиридин және бензол сақинасы
- С) азепин және бензол сақинасы
- Д) пипиридин және бензол сақинасы
- Е) диазепин және бензол сақинасы

7. «1,3-диметилксантин» рационалдық атауы ... дәрілік препаратына тән.

- А) кофеин
- В) теofilлин
- С) кофеин-бензоат натрий
- Д) пентоксифиллин
- Е) ксантинол никотинаты

8. Төменде көрсетілген кристалдар пішінінің суреті ... хлормырышпен реакцияласуына тән.



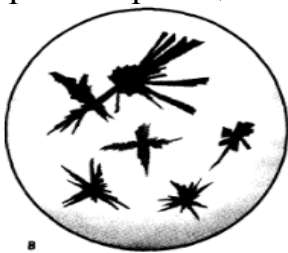
- А) гексеналдың
- В) барбиталдың
- С) бензоналдың
- Д) пахикарпинның
- Е) хининның

9. Төменде көрсетілген кристалдар пішінінің суреті ... хлормырышпен реакцияласуына тән.



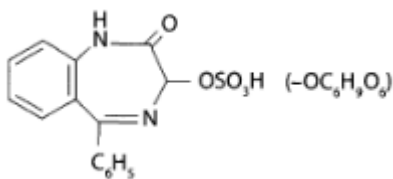
- А) ареколинның
- В) гексеналдың
- С) бензоналдың
- Д) пахикарпинның
- Е) барбамилдың

10. Төменде көрсетілген кристалдар пішінінің суреті ... темір иодидті кешенді тұзымен реакцияласуына тән.



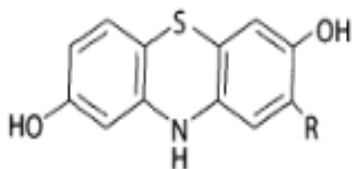
- А) этаминал-натрийдың
- В) гексеналдың
- С) бензоналдың
- Д) кокаинның
- Е) ареколинның

11. Төменде көрсетілген химиялық формула ... метаболизмының II фазасына тән.



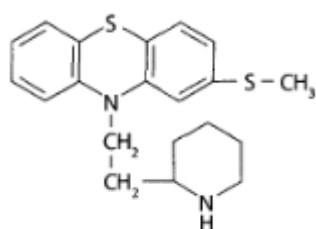
- А) диазепам
- В) нитрозепам
- С) оксазепам
- Д) аминозепам
- Е) хлосепид

12. Төменде көрсетілген химиялық формула фенотиазиндер метаболизмының I фазасына ... реакциясына тән.



- А) тотығу
- В) деалкилдену
- С) тотықсыздану
- Д) аминдену
- Е) деметилдену

13. Төменде көрсетілген химиялық формула фенотиазиндер метаболизмының I фазасына ... реакциясына тән.



- А) аминдену
- В) тотығу
- С) тотықсыздану
- Д) деметилдену
- Е) деалкилдену

14. «Токсикодинамика» деген термин ... үйрену дегенді білдіреді.

- А) улы заттың әсер ету механизмін
- В) улы заттың сорылуын
- С) улы заттың ағзаға таралуын
- Д) улы заттың ағзада өзгеруін
- Е) улы заттың ағзадан шығуын

15. Ағзаға түскен химиялық қосылыстардың улылығына ... әсер етеді.

- А) жасуша мембраналарының түрі
- В) доза
- С) асқазан мен ішек рН-ы
- Д) қанның биохимиялық құрамы
- Е) су мен майларда ерігіштігі

16. Химиялық заттардың улылығы олардың молекуласындағы ... байланысты.

- А) көміртекке
- В) суға
- С) белгілі функционадық топтар мен қос байланыстарға
- Д) қант бөлшегіне

Е) глюкозаға

17. Электролиттердің экстракциялану дәрежесі ... тәуелді.

А) органикалық еріткіштердің дипольдік сәтіне

В) ортаның рН-ына

С) температурға

Д) органикалық еріткіштердің тығыздығына

Е) су фазасының көлеміне

18. Метил спирті ... алу үшін бастапқы зат ретінде қолданады.

А) фунгицидтер

В) ацетальдегид

С) гексаметилентетрамин

Д) ағартқыштар

Е) диметилсульфоксид

19. Метил спирті адам ағзасында ... тепе-теңдікті бұзады.

А) ацетатты

В) сулы-тұзды

С) карбонатты

Д) қышқылдық-негіздік

Е) фосфаты

20. Этил спиртінің қандағы сандық мөлшерінің нәтижелеріне баға бергенде, сол спирт ... кезінде аздаған мөлшерден 2,4 %-ге дейін түзілуі мүмкін екендігін ескеру керек.

А) ашу процесі

В) шіру процесі

С) тотыққанда

Д) метаболизм

Е) конъюгирленгенде

21. Несеп пен қандағы этил спиртінің сандық мөлшерін газсұйықтық хроматография әдісімен анықтау үшін ішкі стандарт ретінде ... спиртін қолданады.

А) пропил

В) этил

С) метил

Д) бутил

Е) изобутил

22. Сивуш майларының ең басты құрамды бөлігі ... спирті болып табылады.

А) этил

В) метил

С) изоамил

Д) бутил

Е) 3-этилбутил

23. Изоамил спиртінің ... г ішке қабылдағаннан кейін өлім пайда болады.

- А) 4-5
- В) 2-3
- С) 2-5
- Д) 2-7
- Е) 10-15

24. ... изоамил спиртінің метаболиті болып табылады.

- А) Құмырсқа қышқылының альдегидальдегиді
- В) Изопропил спиртінің альдегиді
- С) Изобутил спиртінің альдегиді
- Д) Ацетальдегид
- Е) Изовалериан қышқылының альдегиді

25. Дистилляттан изоамил спиртін экстракциялайтын тиімді экстрагент ... болып табылады.

- А) хлороформ
- В) диэтил эфирі
- С) толуол
- Д) бензол
- Е) петролей эфирі

26. Фенолмен уланған несептің түсі ... болады.

- А) қара
- В) сұр немесе сұр-қоңыр
- С) қызыл немесе қызыл-сары
- Д) рубин
- Е) кірпіш-қызыл

27. Фенолды ашу үшін дистилляттың ... қолданады.

- А) 1/2 бөлігін
- В) 1/4 бөлігін
- С) барлығын
- Д) 1/3 бөлігін
- Е) 1/5 бөлігін

28. Дистилляттағы хлороформды ашу үшін ... реакциясын қолданады.

- А) органикалық молекуладағы хлорды тікелей анықтау
- В) Марки реактивімен
- С) органикалық байланысқан хлорды бөліп, оны күміс нитратымен тұнбаға түсіру
- Д) иодоформ түзу
- Е) Нessler реактивімен

29. Зерттелетін ерітіндіде ... болса, Несслер реактивін қосқаннан кейін кірпіш-қызыл тұнба береді, кейін ол лайлы-жасыл түске боялады.

- А) дихлорэтан
- В) хлороформ
- С) хлоралгидрат
- Д) төртхлорлы көміртек
- Е) хлорлы этилен

30. Биологиялық материалдағы 1,2-дихлорэтанدى зертеуге арнайы тапсырыс түскенде шамамен ... мл дистиллят жинап алады.

- А) 300
- В) 100
- С) 50
- Д) 150
- Е) 400

31. 1,2-дихлорэтаннның ... спецификалық реакция болып табылады.

- А) изонитрил сынамасымен
- В) Фелинг реактивімен
- С) Несслер реактивімен
- Д) резорцинмен
- Е) мыс ацетанилидін түзуі

32. Басқа заттардан айырмашылығы сірке қышқылын биологиялық тектес объекттерден ... ерітіндісімен қышқылдап айдайды.

- А) 5 % хлорсутек қышқылы
- В) 1 % күкірт немесе фосфор қышқылы
- С) 10 % күкірт немесе фосфор қышқылы
- Д) 5 % күкірт немесе фосфор қышқылы
- Е) 10 % азот қышқылы

33. Шіру процесіне ұшырамаған биологиялық объекттегі синил қышқылының сандық мөлшерін анықтау үшін ... қолданады.

- А) гравиметрия әдісі
- В) аргентометрия әдісі (жанама титрлеу)
- С) нефелометрия әдісі
- Д) берлин көгінің түсіне негізделген колориметриялық әдіс
- Е) нейтрализация әдісі

34. Биологиялық объекттен бөлінген формальдегидтің сандық мөлшерін анықтауда ... әдіс қолданады.

- А) иодометриялық
- В) колориметриялық
- С) гравиметриялық
- Д) комплексометриялық

Е) аргентометриялық

35. Токсикологиялық химияда сірке қышқылының сандық мөлшерін анықтау үшін ... әдісін қолданады.

А) жанама нейтрализация

В) спектрофотометрия

С) колориметрия, темір (III) хлоридінің түсіне негізделген

Д) ГСХ

Е) сусыз титрлеу

36. Алғаш рет ... өлік дене ағзаларынан морфинді бөліп алуды ұсынды.

А) Ж.С. Стас

В) М.Ж. Орфилл

С) О.Д. Лассань

Д) Ф. Отто

Е) С. Макадам

37. Алкалоидтардың биологиялық материалдан қышқылданған спирт арқылы оқшаулауының алғашқы әдісін ... ұсынған.

А) С. Макадам

В) М.Ж. Орфилл

С) Ф. Отто

Д) Ж. С. Стас

Е) О.Д. Лассань

38. Алғаш рет Г. Драгендорф биологиялық материалдан алкалоидтарды бөлу үшін ... қышқылымен қышқылданған сумен оқшаулауға негізделген әдісті ұсынды.

А) күкірт

В) қымыздық

С) шарап

Д) шарап тасты

Е) хлорсутек

39. Ақзаттар қосылыстарының алкалоидтармен, олардың синтетикалық аналогтарымен және басқа негіздік қасиеті бар азотты қосылыстармен байланысы $pH = \dots$ аралығында қышқыл әсерінен ыдырайды.

А) 4...5

В) 6...7

С) 2...3

Д) 5...7

Е) 8...13

40. Температураны жоғарлату арқылы ақзаттарды тұнбаға түсіру тәсілін алкалоидтарды биологиялық материалдан ... әдісі арқылы оқшаулағанда қолданады.

- А) Васильева
- В) Стас - Отто
- С) Крамаренко
- Д) Валов
- Е) Попова

41. Шіріген биологиялық материалды қышқылданған сумен тұндыру арқылы алынған сығындыдағы қоспаларды тазартудың ең тиімді жолы ... болып табылады.

- А) экстракция
- В) тұзсыздау
- С) центрифугирлеу
- Д) колонкалы хроматография
- Е) фильтрлеу

42. Майер реактиві - бұл

- А) калий тетраиодвисмутаты
- В) фосфорлымолибден қышқылы
- С) фосфорлывольфрам қышқылы
- Д) калий тетраиодмеркуроаты
- Е) калий иодидіндегі иод ерітіндісі

43. Алкалоидтарды идентификациялауда қолданатын түсті реактивтерге ... жатады.

- А) Эрдман реактиві
- В) Бертран реактиві
- С) Драгендорф реактиві
- Д) Зонненштейн реактиві
- Е) Бушард реактиві

44. Алкалоидтарды ... әдісімен бөліп алу қымыздық қышқылымен қышқылданған суды қолдануға негізделген.

- А) Стас-Отто
- В) Валов
- С) Крамаренко
- Д) Васильева
- Е) Попова

45. Несептегі барбитураттарды анықтау үшін жүргізілетін алдын-ала сынама осы заттардың ... реакциясына негізделген.

- А) хлорцинкиод
- В) изопропиламин мен кобальт тұздары
- С) пиридин мен мыс тұздары
- Д) кобальт ацетаты мен литий гидроксиді
- Е) родамин 6Ж

46. Мурексид реакциясын ... бермейді.

- А) этаминал-натрий
- В) барбамил
- С) барбитал
- Д) фенобарбитал
- Е) гексенал

47. Барбиталға күкірт қышқылын қосқаннан кейін препараттың микроскоппен қарағанда қышқылдық формасы түзіледі, соған байланысты ... түзіледі.

- А) түссіз мөлдір тік бұрышты призмалары
- В) сфероид түрінде топтасқан пластинкалар
- С) қызыл-сары ине тәрізді кристалдар
- Д) ромб пішініндегі кристалдар
- Е) жасымық түріндегі кристалдар

48. Полярлы еріткіштермен экстракцияланатын улы және күшті әсер ететін заттар тобына ... жатады.

- А) органикалық қышқылдар
- В) минералды қышқылдар
- С) пестицидтер
- Д) көмірсутектердің галогентуыдылары
- Е) қаныққан сілтілер

49. Полярлы еріткіштермен экстракцияланатын улы және күшті әсер ететін заттар тобына ... жатады.

- А) минералды қышқылдар
- В) пиразолон туындылары
- С) дефолианттар
- Д) акарацидтер
- Е) нематоцидтер

50. Полярлы еріткіштермен экстракцияланатын улы және күшті әсер ететін заттар тобына ... жатады.

- А) пестицидтер
- В) минералды қышқылдар
- С) изохинолин туындылары
- Д) алифаттық спирттер
- Е) қаныққан сілтілер

51. Биологиялық материалдан улы және күшті әсер ететін дәрілік заттарды оқшаулау үшін ... әдісін қолданады.

- А) дистилляция
- В) сілтіленген спиртпен оқшаулау
- С) сумен экстракциялау
- Д) диализ
- Е) қышқылданған спиртпен оқшаулау

52. Алкалоидтар мен тағы басқа заттарды А. А. Васильева және Стас – Отто әдістерімен оқшаулау үшін биологиялық материалды ... ерітіндісімен қышқылдайды.

- А) қымыздық немесе шарап қышқылының қаныққан сулы
- В) 0,1н хлорсутек қышқылымен
- С) 0,02н күкірт қышқылы
- Д) 0,01 н. хлорсутек қышқылы
- Е) 0,02 н. азот қышқылы

53. В. Ф. Крамаренко әдісі арқылы алкалоидтер мен басқа заттарды оқшаулау үшін биологиялық материалды ... ерітіндісімен қышқылдайды.

- А) қымыздық немесе шарап қышқылының қаныққан сулы
- В) 0,02н хлорсутек қышқылымен
- С) 0,02н күкірт қышқылы
- Д) 0,1 н. күкірт қышқылы
- Е) 0,01 н. хлорсутек қышқылы

54. Стас-Отто, Васильева әдістері арқылы алкалоидтарды оқшаулағанда, қышқылды сулы сығындыны ... ерітіндісімен сілтілейді.

- А) 0,1 н. натрий гидроксиді
- В) 10% натрий карбонаты
- С) 10% натрий гидроксиді
- Д) 25% аммиак
- Е) 2% натрий гидрокарбонаты

55. Крамаренко әдісі арқылы алкалоидтарды оқшаулағанда, қышқылды сулы сығындыны ... ерітіндісімен сілтілейді.

- А) 20% натрий гидроксиді
- В) 25% аммиак
- С) 10% натрий гидроксиді
- Д) 10% натрий карбонаты
- Е) 0,1н натрий гидроксиді

56. Стас-Отто әдісін жүргізу барысында қышқыл сулы-спиртті сұйықтықты ... арқылы тазартады.

- А) фосфорлы-вольфрам қышқылымен ақзаттарды тұнбаға түсіру
- В) электрофорез әдісі
- С) гель-хроматография әдісі
- Д) ГСХ әдісі
- Е) абсолюттік спиртпен ақзаттарды тұнбаға түсіру

57. Барбитураттарды жұқа қабаттағы хроматография әдісі арқылы анықтау үшін ... тұратын еріткіштер жүйесін қолданады.

- А) хлороформ – н-бутанол – эфирден

- В) хлороформ – н-бутанол – ацетоннан
- С) хлороформ – н-бутанол – 25% аммиактан
- Д) н-бутанол - этанол – 25% аммиактан
- Е) хлороформ - ацетоннан

58. ... кофеиннің метаболиті болып табылады.

- А) 3-метилнесеп қышқылы
- В) 1-метилнесеп қышқылы
- С) 7-оксиксантин
- Д) 3-этилксантин
- Е) 1,3-диметилксантин

59. ... кофеиннің метаболиті болып табылады.

- А) 1-метилксантин
- В) 3-метилнесеп қышқылы
- С) 7-оксиксантин
- Д) 1,3-диметилксантин
- Е) 3-этилксантин

60. ХТТ-да теоброминді анықтау үшін ... реакциясын қолданады.

- А) резорцинмен
- В) диазотталған сульфанил қышқылымен
- С) Несслер реактивімен
- Д) Драгендорф реактивімен
- Е) темір хлоридімен

61. ... алкалоидтармен қарапайым тұздар түзеді.

- А) Танин
- В) Фосфорлы-вольфрам қышқылы
- С) Рейнеке тұзы
- Д) Үшхлорсірке қышқылы
- Е) Фосфорлы-молибден қышқылы

62. ... алкалоидтармен қарапайым тұздар түзеді.

- А) Үшхлорсірке қышқылы
- В) Фосфорлы-вольфрам қышқылы
- С) Рейнеке тұзы
- Д) Пикрин қышқылы
- Е) Фосфорлы-молибден қышқылы

63. Драгендорф реактивінің құрамына ... кіреді.

- А) сынап иодиді ерітіндісіндегі калий иодиді
- В) калий иодидіндегі висмут иодиді ерітіндісі
- С) фосфорлы-вольфрам қышқылы
- Д) азот қышқылындағы висмут нитраты ерітіндісі

Е) калий иодидіндегі иод ерітіндісі

64. Зонненштейн реактивінің құрамына ... кіреді.

- А) азот қышқылындағы висмут нитраты ерітіндісі
- В) сынап иодиді ерітіндісіндегі калий иодиді
- С) фосфорлы-вольфрам қышқылы
- Д) фосфорлы-молибден қышқылы
- Е) калий иодидіндегі иод ерітіндісі

65. Фреде реактиві құрамында конц. күкірт қышқылы бар ... тұрады.

- А) азот қышқылынан
- В) ванадий қышқылынан
- С) молибден қышқылынан
- Д) формальдегидтен
- Е) фосфорлы-молибден қышқылымен

66. ХТТ-да новокаинды анықтау үшін ... реакциясын қолданады.

- А) темір хлоридімен
- В) Марме реактивімен
- С) диазоттау
- Д) Витали – Морен
- Е) иодты қышқылмен

67. ХТТ-да аминазинді анықтау үшін ... реакциясын қолданады.

- А) Витали-Морен
- В) Фреде с реактивімен
- С) Эрдмана с реактивімен
- Д) Марки с реактивімен
- Е) Манделин реактивімен

68. Опиаттар қатарына заңсыз айналымдағы наркотикалық заттар – морфин, ... жатады.

- А) кодеин
- В) тебаин
- С) псилоцин
- Д) псилобицин
- Е) папаверин

69. Морфин ... туындысы болып табылады.

- А) фенилалкиламин
- В) хинолин
- С) фенантренизохинолин
- Д) пиримидин
- Е) пиридин

70. Героин – ең қауыпты, «ауыр» наркотик, заңсыз лабораторияларда ацетилдеу реакциясы арқылы ... алады.

- А) кодеиннен
- В) морфиннен
- С) котиноннен
- Д) мескалиннен
- Е) 6-моноацетилморфиннен

71. ... опиоидтарға жатады.

- А) Героин
- В) Котинон
- С) Котин
- Д) Метадон
- Е) Дионин

72. Морфинді бұлшықетке енгізген соң максимальды фармакологиялық эффект ... кейін байқалады.

- А) 15 мин.
- В) 1 сағ.
- С) 12 сағ.
- Д) 24 сағ.
- Е) 72 сағ.

73. Морфинді ішке қабылдағанда ... түзіледі.

- А) 3-ацетилморфин
- В) 6-моноацетилморфин
- С) морфин-6-глюкуронид
- Д) морфин-2-глюкуронид
- Е) норкодеин

74. Героинды қолданғандығы жайлы дәлелдеме ретінде оның метаболиты ... идентификациялау арқылы жүзеге асырады.

- А) норкодеинды
- В) морфин-6-глюкуронидты
- С) 3-ацетилморфинды
- Д) морфин-2-глюкуронидты
- Е) 6-моноацетилморфинды

75. Морфин көбінесе ... жинақталады.

- А) сілекейде
- В) сарысуда
- С) лейкоциттерде
- Д) тромбоциттерде
- Е) эритроциттерде

76. ... алғаш рет 1938 ж. доктор А.Хофман ашқан.

- А) Героинды
- В) Морфинды
- С) Лизергин қышқылының диэтиламинын
- Д) Фенциклидинды
- Е) Метадонды

77. Көміртек (II) оксидімен уланған қан, ұлпалар мен мәйіт дақтары ... түске боялады.

- А) ашық-сары
- В) ашық-қызғылт
- С) көк-күлгін
- Д) көгілдір
- Е) кара-қоңыр

78. Көміртек (II) оксидімен улану кезіндегі морфологиялық өзгерістер ретінде ...байқалады.

- А) беттің кенеттен көгеруі
- В) өзіне тән емес дистрофия
- С) көз қарашығының кенеттен кішіреюі
- Д) көздің сарғаюы
- Е) безеулік

79. Биоматериалдағы мышьяк қосылыстарын ... реакциясы көмегімен ашуға болады.

- А) күміс айна түзу
- В) Вюрц
- С) Витали-Морен
- Д) Зангер-Блек
- Е) кремний қышқылын бөліп шығару

80. Фторид-иондардың кариеске қарсы әсері қышқылдық эрозияға тұрақты тіс эмалында ... түзілуімен түсіндіріледі.

- А) фторапатиттың ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{F}$)
- В) криолиттың (Na_3AlF_6)
- С) флюориттың (CaF_2)
- Д) фторацетаттың (CH_2FCOOH)
- Е) фторопласттың

81. Пирролизидин алкалоидтары негізінен ... зақымдайды.

- А) көк бауырды
- В) жүректі
- С) бүйректерді
- Д) бауырды
- Е) асқазанды

82. ... алкалоидтарды тазарту, бөліп алу және идентификациялаудың тиімді әдісі болып табылады.

- А) Рефрактометрия
- В) Жұқа қабаттағы хроматография
- С) Спектроскопия
- Д) Рентгенография
- Е) Микрористаллоскопия

83. Иммуноферментті талдауда қолданылатын белгі

- А) сутек изотобы ^3H
- В) флуоресцеин
- С) йод изотобы ^{125}I
- Д) моноклональды антидене
- Е) сілтілі фосфатаза

84. Иммуноферментті талдауда қолданылатын белгі

- А) β -галактозидаза
- В) флуоресцеин
- С) йод изотобы ^{125}I
- Д) моноклональды антидене
- Е) сутек изотобы ^3H

85. Десиканттар ... үшін қолданады.

- А) керексіз ағаш пен бұталарды жою
- В) кеміргіштермен күресу
- С) өсімдіктерді жинау алдында құрғату үшін
- Д) бактериямен және бактериялық аурулармен күресу
- Е) балдырлар мен су өсімдіктерінің басқа өкілдерін жою

86. Репелленттер ... үшін қолданады.

- А) бактериямен және бактериялық аурулармен күресу
- В) кеміргіштермен күресу
- С) керексіз ағаш пен бұталарды жою
- Д) жәндіктерді үркіту
- Е) балдырлар мен су өсімдіктерінің басқа өкілдерін жою

87. Тазартылған гексахлорциклогексанның иісі

- А) әлсіз камфора иісті
- В) сарымсақ иісті
- С) көгерген саңырауқұлақ иісті
- Д) жоқ
- Е) тышқын экскрементіне ұқсас

88. Гексахлорциклогексан ... ретінде қолданады.

- А) инсектицид

- В) фумигант
- С) репеллент
- Д) арборицид
- Е) антисептик

89. Гранозан ... ретінде қолданады.

- А) арборицид
- В) фумигант
- С) репеллент
- Д) фунгицид
- Е) түйіспелі инсектицид

90. Биологиялық материладағы фосфорлы сутекті зерттеу үшін алынған дистиллятты ... ерітіндісімен толтырылған қабылдағышқа жинайды.

- А) натрий гидроксиді
- В) бромды су
- С) калий гидроксиді
- Д) азот қышқылы
- Е) натрий нитриті

91. Азот қышқылын диализаттан айдау кезінде дистиллятты ... бар қабылдағышқа жинайды.

- А) хлорсутек қышқылы ерітіндісі
- В) иод ерітіндісі
- С) калия иодид ерітіндісі
- Д) сілті ерітіндісі
- Е) суы

92. Диализаттағы хлорсутек қышқылын анықтау үшін ... реакциясын қолданады.

- А) бруцинмен
- В) 10%- сілті ерітіндісімен
- С) күміс нитратымен
- Д) дитизонмен
- Е) аммоний ванадатымен

93. ... - көкнәр гүлбастарын кесу арқылы алынатын табиғи өнім.

- А) Апиын
- В) Гашиш
- С) Марихуана
- Д) Мескалин
- Е) Героин

94. Героин – ең қауыпты, «ауыр» наркотик, заңсыз лабораторияларда ацетилдеу реакциясы арқылы ... алады.

- А) котиноннен

- В) кодеиннен
- С) морфиннен
- Д) мескалиннен
- Е) 6-моноацетилморфиннен

95. Несеп құрамында морфин мен кодеиннің бірге болуы ... препаратын медициналық мақсатта қолданғандығын көрсетеді.

- А) морфин
- В) героин
- С) кодеин
- Д) фенциклидин
- Е) метадон

96. Опиаттар мен олардың метаболиттеріне негізінен химия-токсикологиялық талдауды тірі адамдардың ... жүргізеді.

- А) сілекейіне
- В) қан сарысуына
- С) шаштарына
- Д) несепіне
- Е) экскременттерге

97. Өлік қанынан алынған сығындының аликвоталық бөліктеріндегі морфин мен кодеинды ... арқылы анықтайды.

- А) жұқа қабаттағы хроматография
- В) жоғарғы эффективты сұйықтық хроматография
- С) поляризациянды флюороиммуноталдау
- Д) газды хроматография – масс-спектроскопия
- Е) радиоиммунда талдау

98. Химия-токсикологиялық талдауда қолданатын барлық минерализация әдістерін ... топтарға бөлуге болады.

- А) жалпы және жеке
- В) тіке және жанама
- С) оң және теріс
- Д) негізгі және қосымша
- Е) күшті және әлсіз

99. Сот-химиялық сараптамасында фторидтерді ... әдісімен оқшаулайды.

- А) минерализация
- В) дистилляция
- С) полярлы еріткіштермен экстракция
- Д) сумен тұндыру
- Е) органикалық еріткіштермен экстракция

100. Фторидтердің зерттеу объекті ... болып табылады.

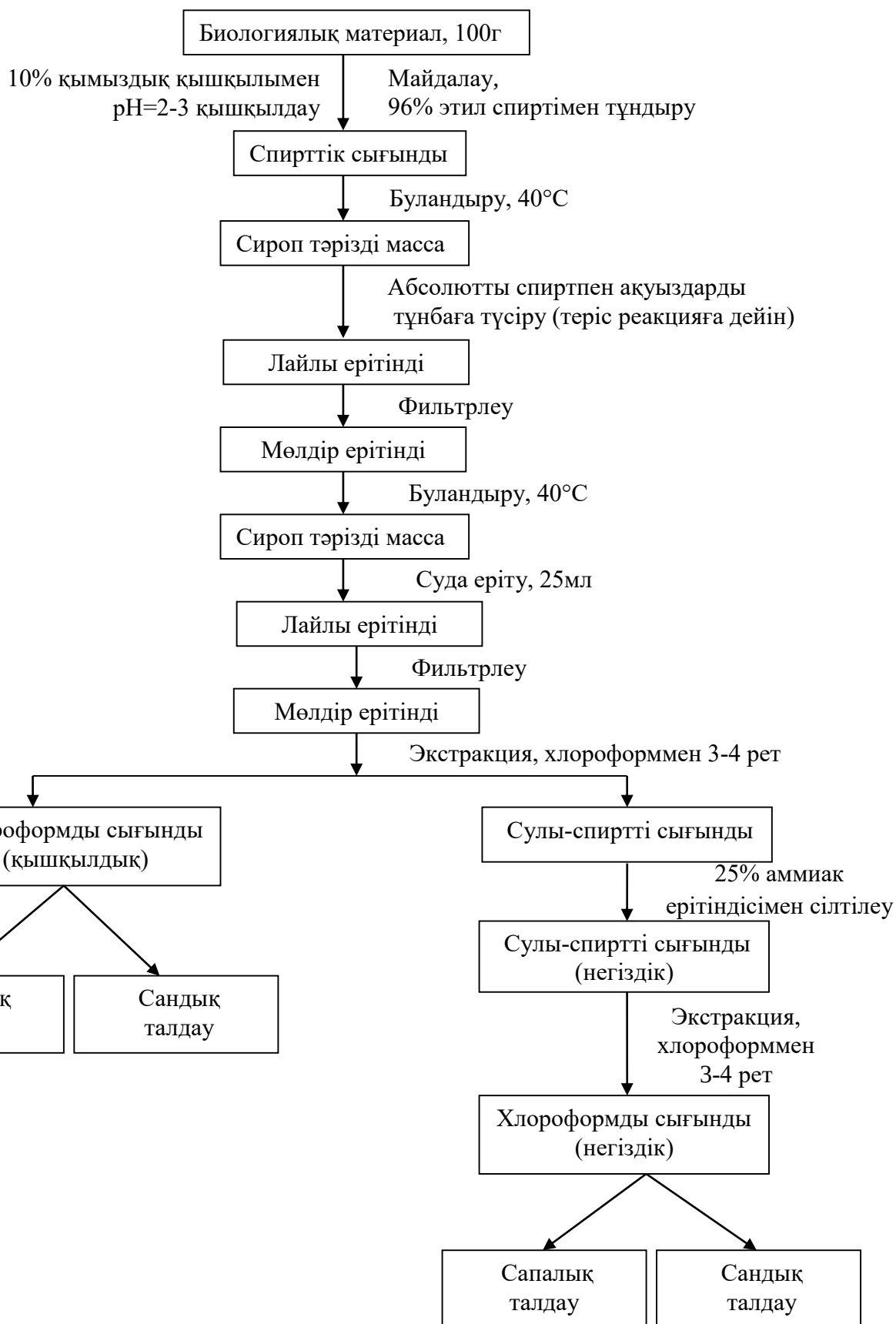
- A) асқазан ішіндегісімен
- B) өкпе
- C) қан, несеп
- D) бауыр
- E) тері, бүйрек

Дұрыс жауаптар

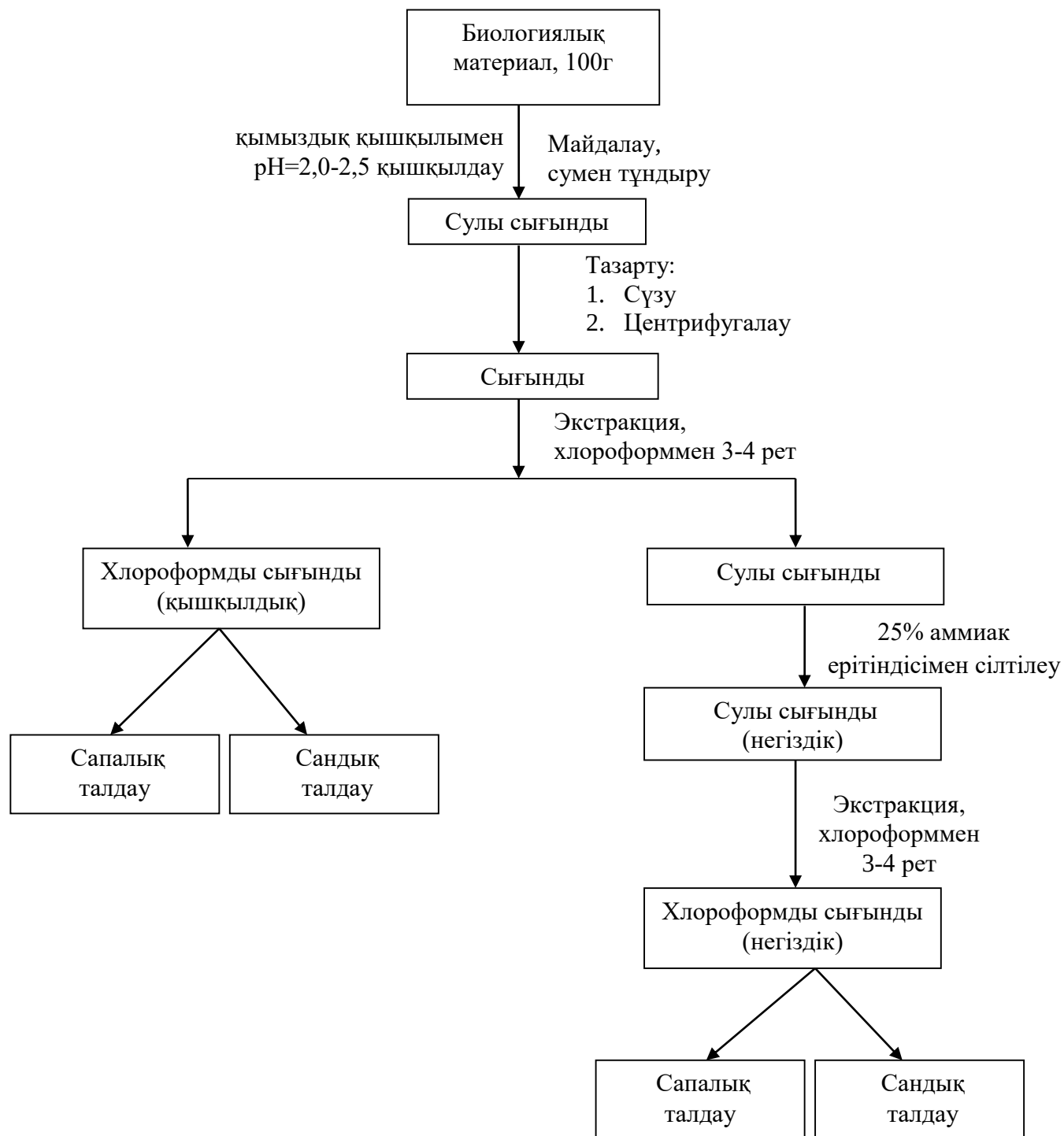
№	Жауап	№	Жауап	№	Жауап	№	Жауап
1	С	26	А	51	Е	76	С
2	В	27	Д	52	А	77	В
3	Е	28	С	53	С	78	В
4	Д	29	С	54	Д	79	Д
5	А	30	А	55	А	80	А
6	Е	31	Е	56	Е	81	Д
7	В	32	С	57	С	82	В
8	В	33	В	58	В	83	Е
9	Е	34	А	59	А	84	А
10	А	35	А	60	С	85	С
11	С	36	С	61	А	86	Д
12	В	37	Д	62	Д	87	Д
13	Д	38	Д	63	В	88	А
14	А	39	А	64	Д	89	Д
15	Е	40	С	65	С	90	В
16	С	41	В	66	С	91	Е
17	В	42	Д	67	Е	92	С
18	Д	43	А	68	А	93	А
19	А	44	Д	69	С	94	С
20	В	45	Д	70	В	95	С
21	А	46	Е	71	Д	96	В
22	С	47	А	72	А	97	Д
23	Е	48	А	73	С	98	А
24	Е	49	В	74	Е	99	А
25	В	50	С	75	Е	100	С

ҚОСЫМШАЛАР

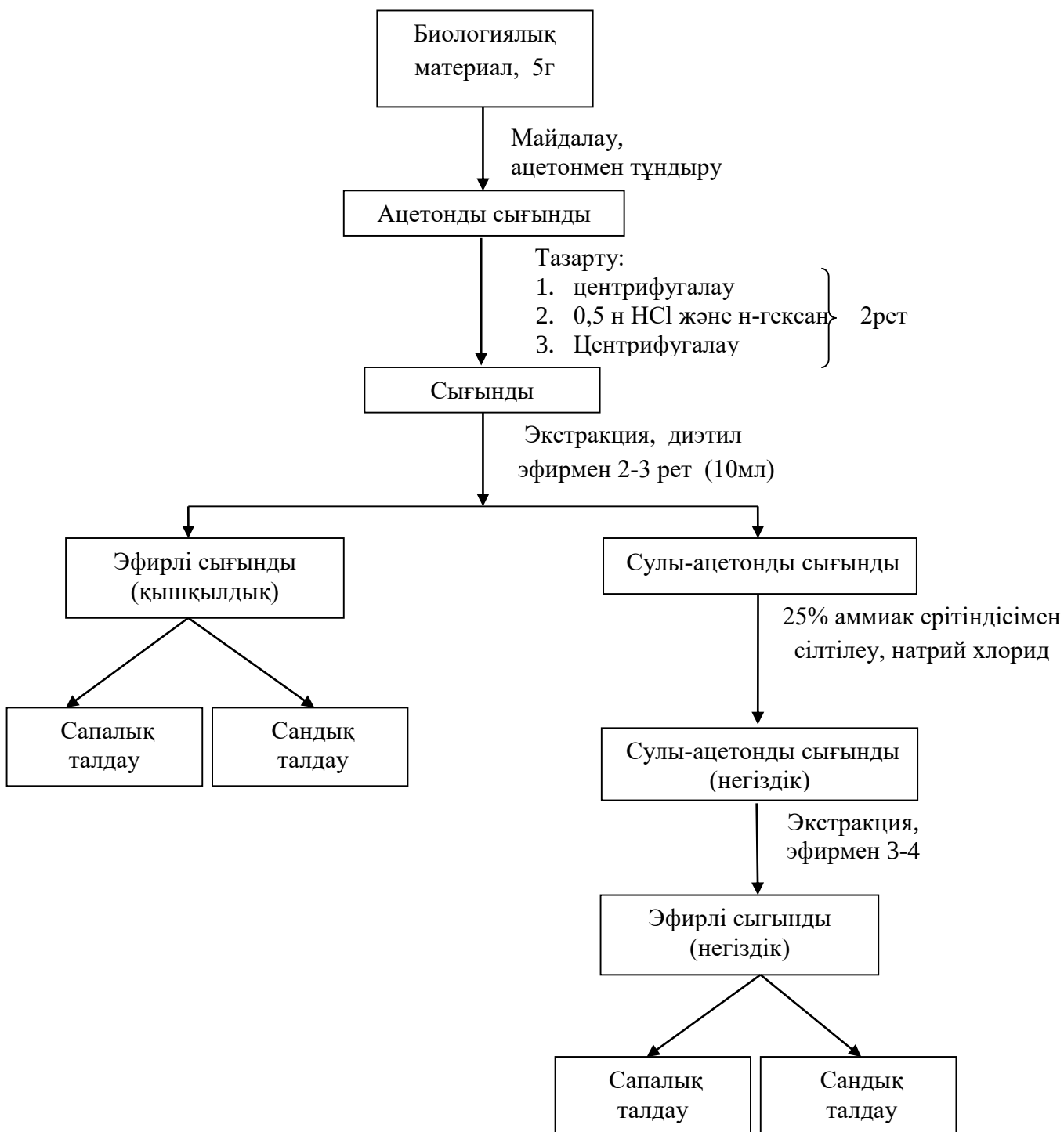
Стас-Отто әдісі



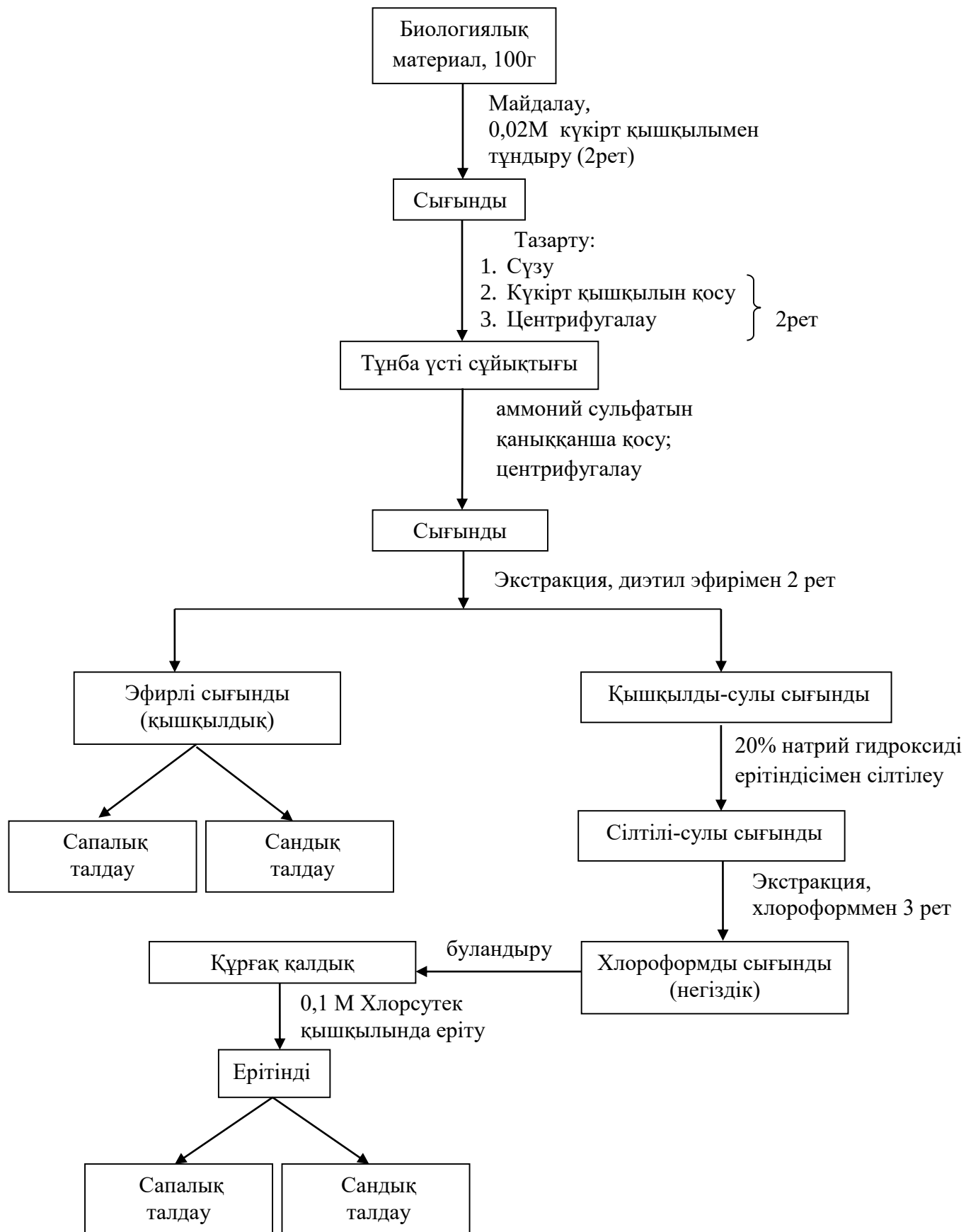
Васильева әдісі



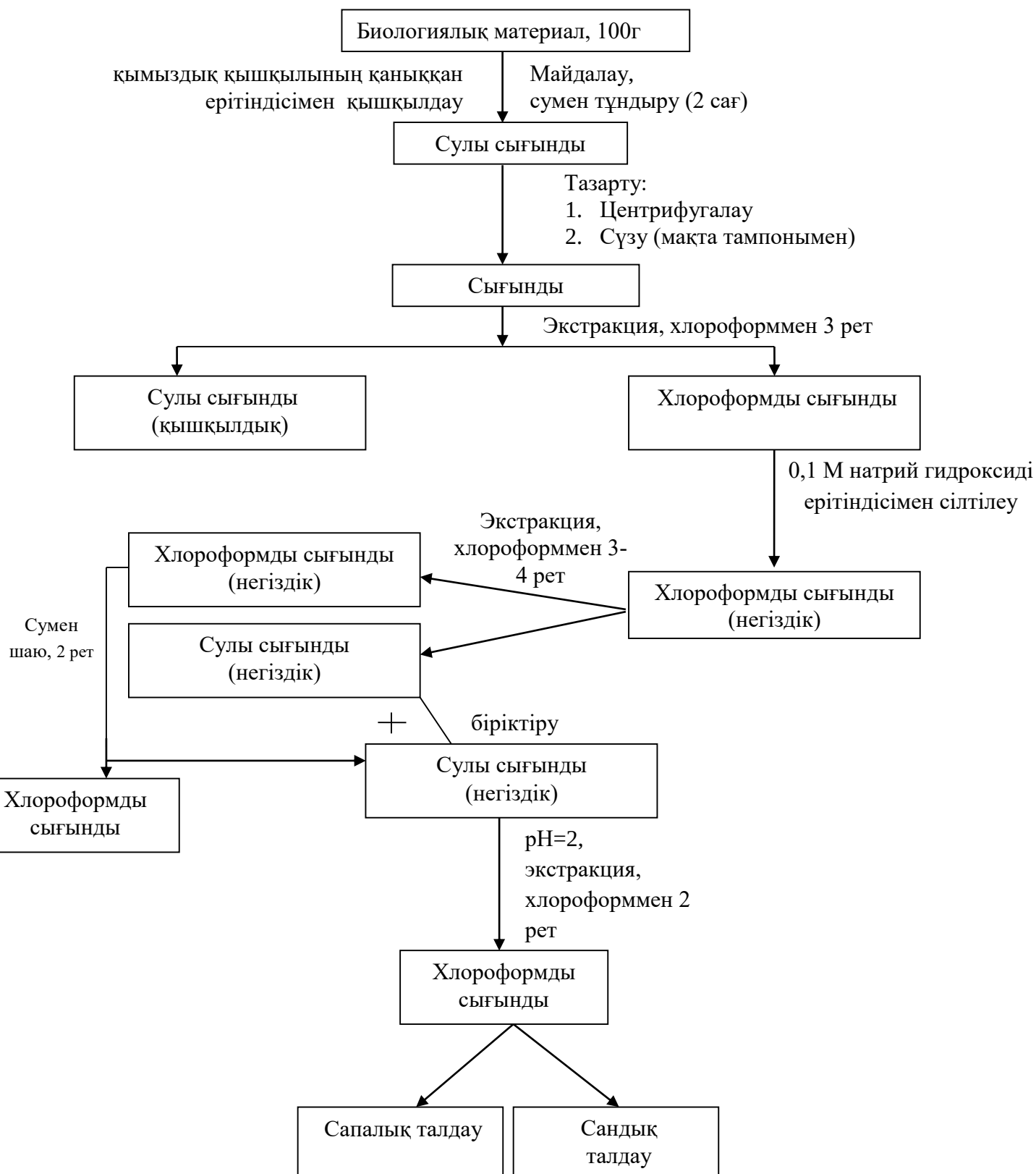
Карташов әдісі



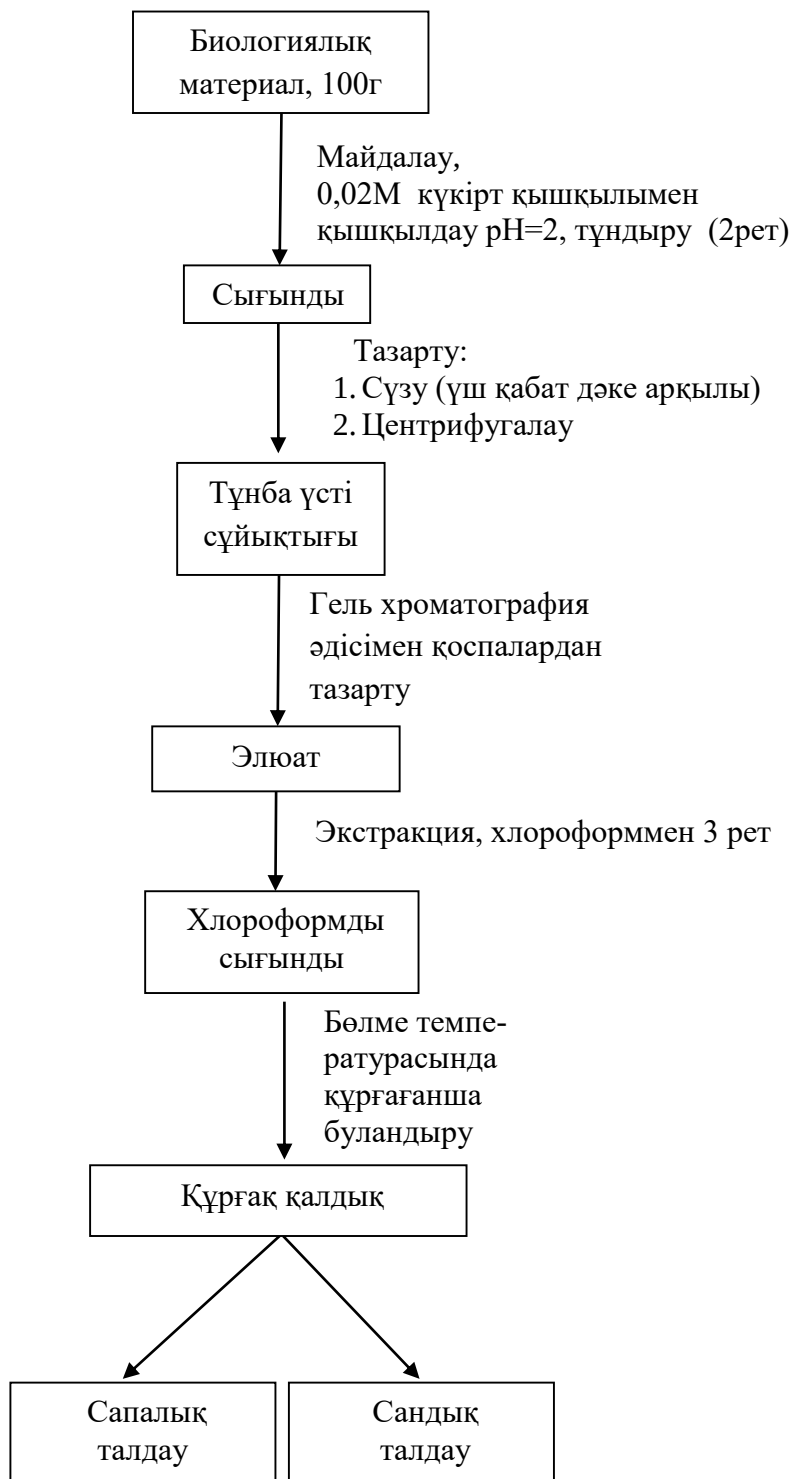
Крамаренко әдісі



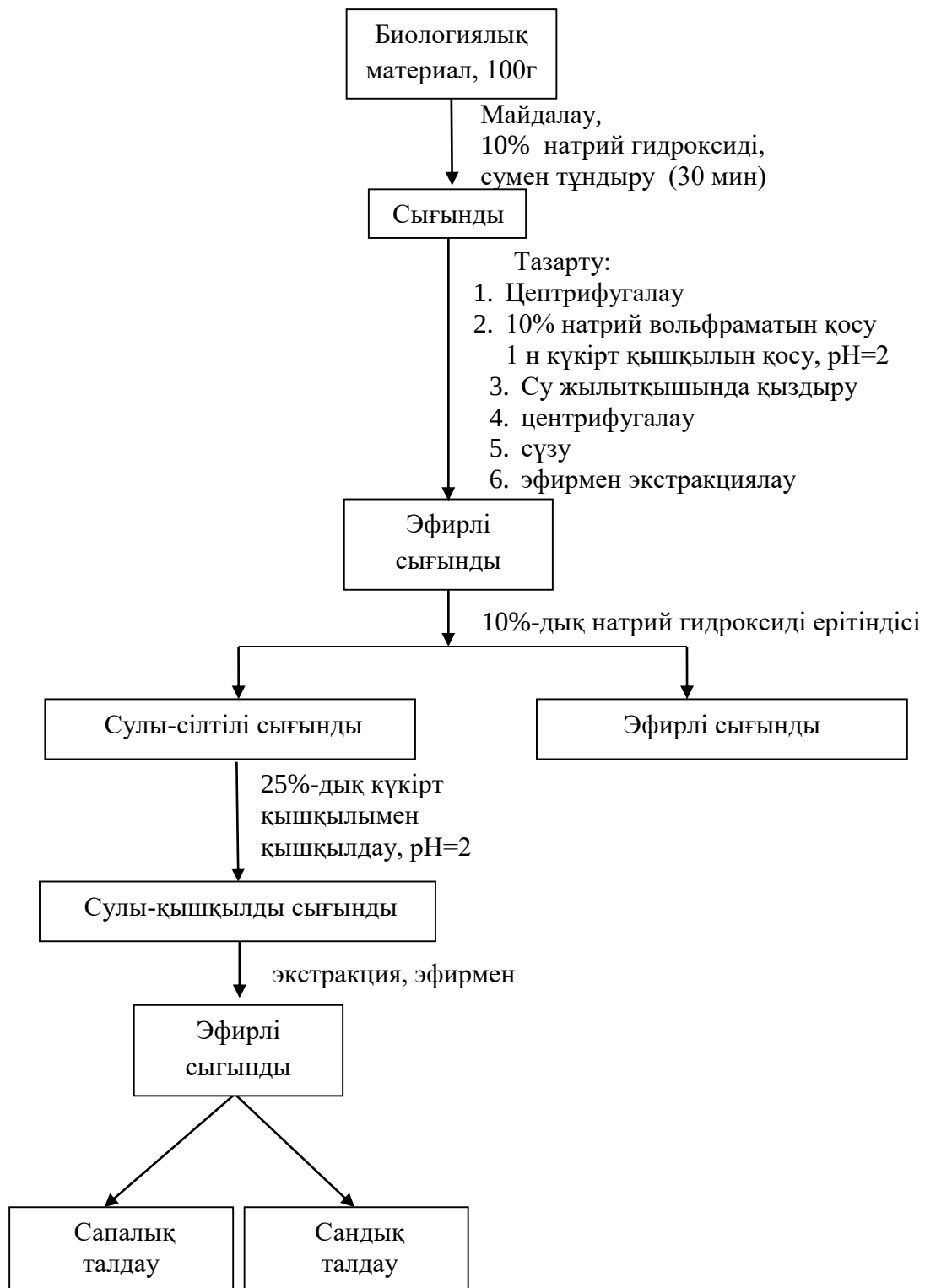
Швайкова әдісі



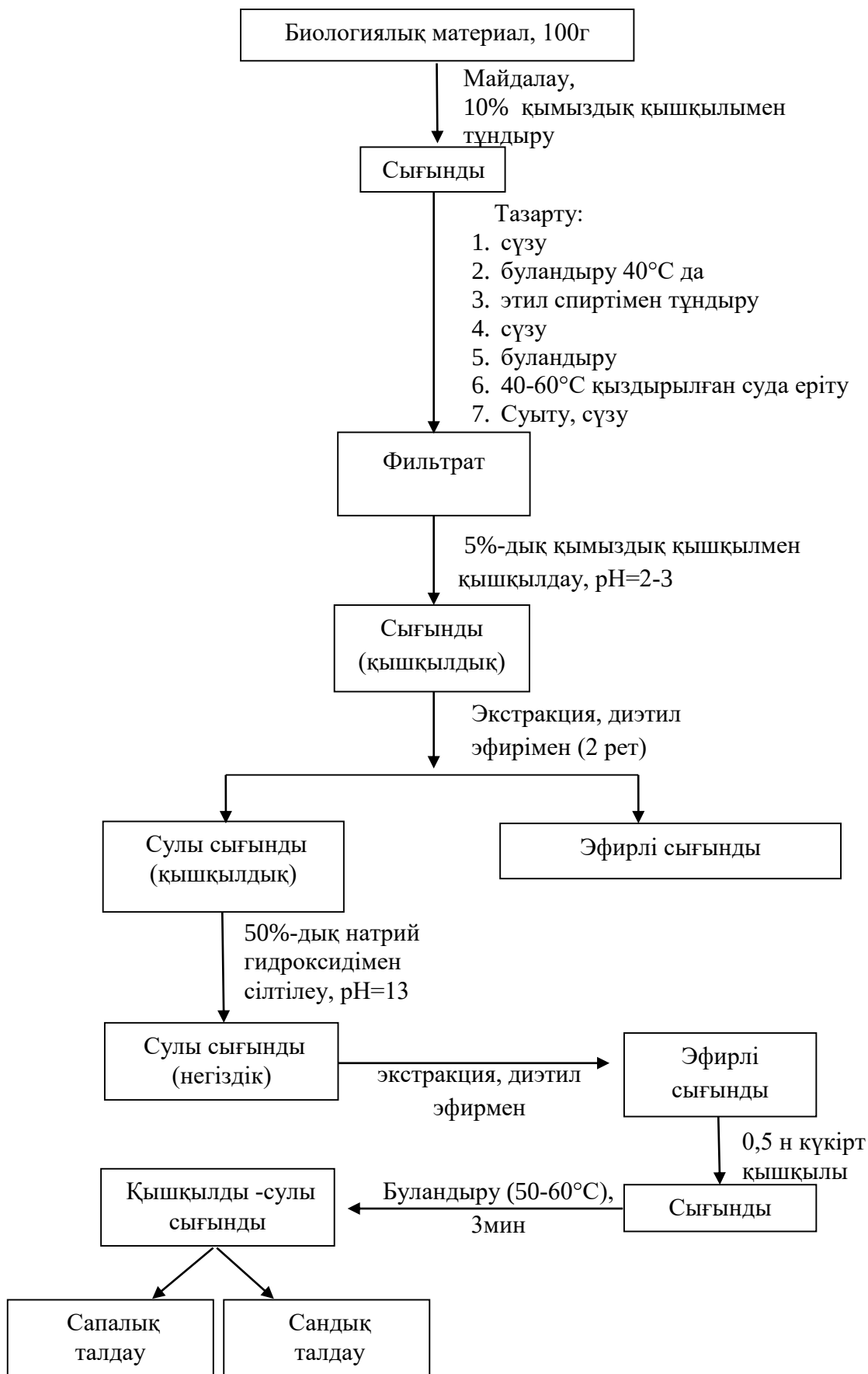
Попов әдісі



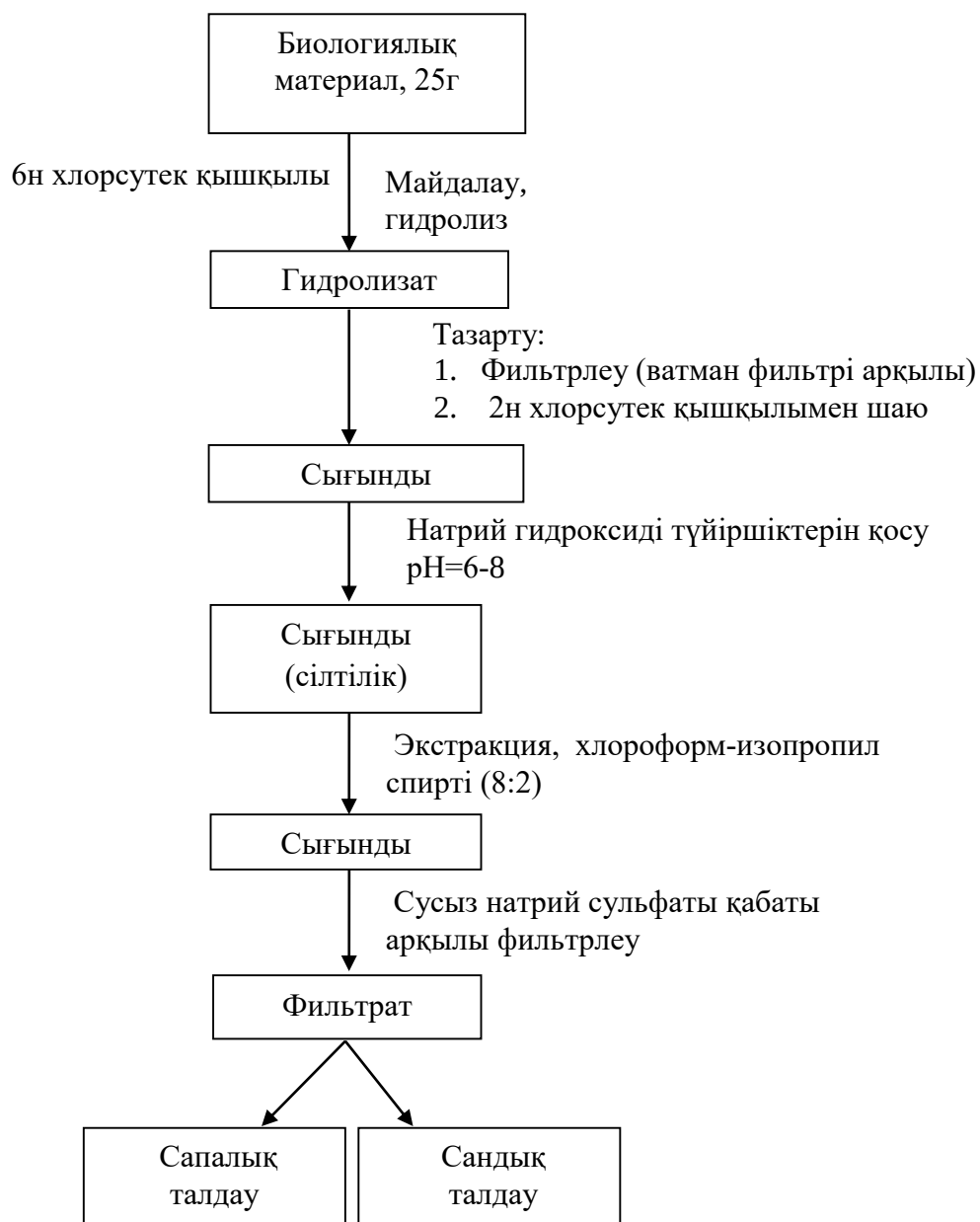
Валов әдісі



Саломатин әдісі



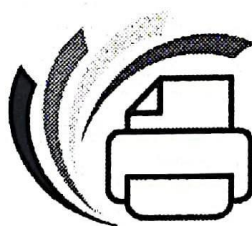
1,4 –бензодиазепин туындыларын оқшаулау



Қолданылған әдебиеттер тізімі

1. Александров В.Н., Емельянов В.И. Отравляющие вещества. - М.: Воениздат, 2018. - 271 с.
2. Альберт Э. Избирательная токсичность.-М.:Мир, 2019. - 431 с.
3. Андруз Дж., Бримблекумб П., Джикелз Т., Лисс П. Введение в химию окружающей среды. Пер. с англ., - М.: Мир. – 2019. 271 с.
4. Барбье М. Введение в химическую экологию. - М.: Мир, 2018. - 229 с.
5. Барышников И.И., Лойд Д.О., Савченков М.Ф. Экологическая токсикология. - Иркутск: Изд-во Иркутск. ун-та, 2011, ч.1, 162 с., ч.2. --281 с.
6. Введение в проблемы биохимической экологии /М.М. Телитченко, С.А. Остромумов. - М.: Наука, 2018. - 288 с.
7. Голиков С. Н., Саноцкий И. В., Тиунов А. А. Общие механизмы токсического действия. - Л.: Медицина, 2016. - 280 с.
8. Голубев А.А., Люблина Е.И., Толоконцев И.А., Филов В.А. Количественная токсикология. - М.: Медицина, 2015. - 246 с.
9. Заугольников С.Д., Кочанов М.М., Лойт А.О., Ставчанский И.И. Экспрессные методы определения токсичности и опасности химических веществ. - Л.: Медицина, 2015. -230 с.
10. Исидоров В.А. Введение в химическую экотоксикологию. Учебное пособие. - СПб.: Химиздат, 2017. - 142 с.
11. Куценко С. А. Основы токсикологии. СПб., 2020 – www.medline.ru
12. Лазарев Н.В. Вредные вещества в промышленности / под ред. Н.В.Лазарева. - М.: Химия, 2015. -200 с.
13. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. - М.: Медицина, 2014. - 256 с.
14. Оксенгендлер Г.И. Яды и организм.-С.-Петербург: Наука, 2021.-320 с.
15. Превращение канцерогенных и токсических веществ в гидросфере /У.Э. Кирсо, Д.И. Стом, Л.И. Белых и др., Талинн, Валгус, 2018. -156 с.
16. Саноцкий И.В. Основные понятия токсикологии //Методы определения токсичности и опасности химических веществ (токсикометрия) / под ред. И.В.Саноцкого . - М.: Медицина, 2020. -160 с.
17. Тимофеева С.С. Санитарно-техническая гидробиология и водная токсикология. - Иркутск: Изд-во Иркутск. ун-та, 2016. - 128 с.
18. Келина, Н. Ю. Токсикология в таблицах и схемах [Текст] : учебное пособие / Н. Ю. Келина, Н. В. Безручко. - Ростов н/Д : Феникс, 2016. - 144 с.
19. Кудрикова,Л.Е. Токсикологическая химия [Текст] : учеб. пособие для студ. 5 курса фарм. фак-та заочного отделения / АГМУ; Кудрикова Л. Е. и др. - Барнаул : Параграф, 2015. - 292 с. -240 экз.
20. Токсикологическая химия: учебник / Плетенева Т.В., Сыроешкин А.В., Максимова Т. В.; Под ред. Т.В. Плетенёвой. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. - 512 с.
21. Наркотики. Свойства, действие. Фармакокинетика. Метаболизм / Н.В. Веселовская [и др.]. – М. : Триада Х, 2015. – 232 с.
22. Ершов Ю.А. Механизмы токсичности неорганических соединений / Ю.А. Ершов, Т.А. Плетенева. – М. : Медицина, 2019. – 250 с.

23. Изотов Б.Н. Ненаправленный анализ на вещества, изолируемые экстракцией полярными растворителями / Б.Н. Изотов. – М. : Медицина, 2016. – 186 с.
24. Практикум по токсикологической химии / И.В. Шкутина [и др.]. – Воронеж : Воронеж. гос. ун-т, – 2018. – 191 с.
25. Руководство по судебно-медицинской экспертизе отравлений / под ред. Р.В. Бережного. – М. : Медицина, 2021. – 415 с.
26. Симонов Е.А. Наркотики. Методы анализа на коже в ее придатках и выделениях / Е.А. Симонов, Б.Н. Изотов, А.В. Фесенко. – М. : Анахарсис, 2014. – 128 с.
27. Симонов Е.А. Наркотические средства и психотропные вещества, контролируемые на территории РФ / Е.А. Симонов, Л.Ф. Найденова, С.А. Ворнаков. – М. : Интерлаб, 2013. – 411 с.
28. Токсикологическая химия / под ред. Т.В. Плетеневой. – М. : ГЭОТАР- Медиа, 2015. – 512 с.
29. Вергейчик Т.Х. Токсикологическая химия. М.: МЕДпресс-информ, 2015. – 432 с.
30. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов / под ред. Калетиной Н.И., 2018. – М.: ГОЭТАР-Медиа. – Гл. 8 – 1016 с.



PRO-печать ЖК баспасы
160000, Шымкент қ., Ғ.Иляев көшесі, 23А
Тапсырыс №000001
Таралымы 500 дана
Қарпі Times New Roman



PRO - печать ЖК баспасы
ЖСН 041008500988
160000, Шымкент қ., Ғ.Иляев көшесі, 23А
87006062661@mail.ru
Тапсырыс №000001
144 бет, Формат А5,
Қарп Times New Roman
Таралымы 500 дана