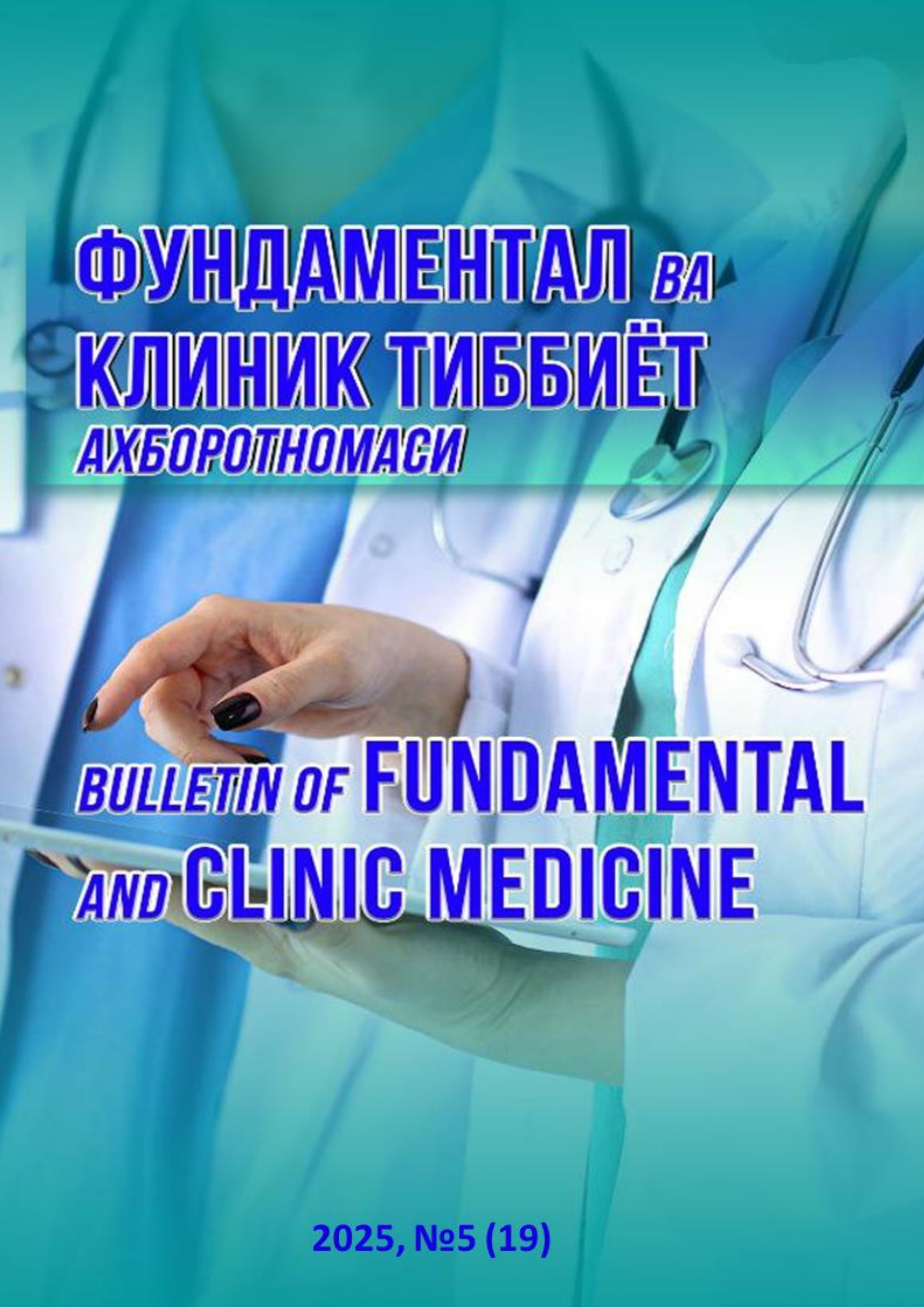


ФУНДАМЕНТАЛ ВА КЛИНИК ТИББИЁТ АХБОРОТНОМАСИ

BULLETIN OF FUNDAMENTAL AND CLINIC MEDICINE

2025, №5 (19)

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН

BULLETIN OF FUNDAMENTAL AND CLINIC MEDICINE

ФУНДАМЕНТАЛ ВА КЛИНИК ТИББИЁТ АХБОРОТНОМАСИ

ВЕСТНИК ФУНДАМЕНТАЛЬНОЙ И КЛИНИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЫ

Научный журнал по фундаментальных и клинических проблем медицины
основан в 2022 году
Бухарским государственным медицинским институтом имени Абу Али ибн Сино
выходит один раз в 2 месяца

Главный редактор – Ш.Ж. ТЕШАЕВ

Редакционная коллегия:
С.С. Давлатов (зам. главного редактора),
Р.Р. Баймурадов (ответственный секретарь),
М.М. Амонов, Г.Ж. Жарилкасинова,
А.Ш. Иноятов, Д.А. Хасанова, Е.А. Харибова,
Ш.Т. Уроков, Б.З. Хамдамов

Учредитель Бухарский государственный медицинский институт имени Абу Али ибн Сино

2025, № 5 (19)

ISSN 2181-4198

Адрес редакции:

Республика Узбекистан, 200100, г. Бухара, ул. Гиждуванская, 23.

Телефон *(99865) 223-00-50*
Факс *(99866) 223-00-50*
Сайт *https://bsmi.uz/journals/fundamenial-va- klinik-tibbiyot-ahborotnomasi/*
e-mail *baymuradovravshan@gmail.com*

О журнале

Журнал зарегистрирован в Управлении печати и информации Бухарской области № 1640 от 28 мая 2022 года.

Журнал внесен в список утвержденный приказом № 370/6 от 8 мая 2025 года реестром ВАК в раздел медицинских наук.

Отпечатано в типографии ООО “Шарк-Бухоро”. г. Бухара, ул. Ўзбекистон Мустакиллиги, 70/2.

Редакционный совет:

Абдурахманов Д.Ш. (Самарканд)
Абдурахманов М.М. (Бухара)
Баландина И.А. (Россия)
Бахронов Ж.Ж. (Бухара)
Бернс С.А. (Россия)
Газиев К.У. (Бухара)
Деев Р.В. (Россия)
Ихтиярова Г.А. (Бухара)
Казакова Н.Н. (Бухара)
Калашникова С.А. (Россия)
Каримова Н.Н. (Бухара)
Курбонов С.С. (Таджикистан)
Маматов С.М. (Кыргызстан)
Мамедов У.С. (Бухара)
Мирзоева М.Р. (Бухара)
Миршарапов У.М. (Ташкент)
Набиева У.П. (Ташкент)
Наврузов Р.Р. (Бухара)
Нуралиев Н.А. (Бухара)
Орипов Ф.С. (Самарканд)
Раупов Ф.С. (Бухара)
Рахмонов К.Э. (Самарканд)
Рахметов Н.Р. (Казахстан)
Удочкина Л.А. (Россия)
Хамдамова М.Т. (Бухара)
Ходжаева Д.Т. (Бухара)
Худойбердиев Д.К. (Бухара)
Рахматова С.Н. (Бухара)
Шодиева М.С. (Бухара)

УЎК 615.9:615.276:612.017

DOI https://doi.org/10.5281/zenodo.17080264

ЭТАКРИН КИСЛОТА БИЛАН ЗАҲАРЛАНГАН ЛАБОРАТОРИЯ ҲАЙВОНЛАРИНИНГ ИЧКИ АЪЗОЛАРИДА УНИ ТАРҚАЛИШИНИ ЎРГАНИШ

Алиходжаева М.И.[1], Махмудов Д.Л.[2]

[1]Алфраганус университети, Тошкент ш., Ўзбекистон

[2]"Pharma care preium" фармацевтик компанияси, Бирзеббуга ш., Малта

Резюме. *Этакрин кислота - «Халқали диуретик», дихлорфеноксисирка кислота хосиласи хисобланади. У кучли диуретик таъсир кўрсатиб, пешоб орқали натрий, калий, магний, кальций чиқарилишини оширади. Сурункали юрак етишмовчилиги, жигар циррози ва буйрак касалликлари, шу жумладан нефротик синдром билан боғлиқ шишларни даволашда ишлатилади. Этакрин кислотани нотўғри қўллаш ёки узоқ вақт давомида берилиши натижасида ножўя таъсирлар (гипокалиемия, дегидратация, аритмия, гипотензия ва б.) юзага келади. Этакрин кислотасидан ўткир захарланиш ва ўлим холатлари кузатилган. Суд-кимё амалиёти учун этакрин кислотани кимё-токсикологик жихатдан ўрганиш мухим хисобланади. Шунинг учун захарланган хайвон организмида ички аъзоларига этакрин кислотанинг тарқалиши ўрганилди. Тажриба қуёнларига 70 мг/кг миқдорда этакрин кислота оғиз орқали юборилди. Этакрин кислота билан захарланган хайвон ички органларидан (ўпка, юрак, жигар, ошкозон таркибий қисми билан, сийдик қопи ва б.), хар бир аъзодан алохида ажратмалар олинди. Бунда препаратни биологик материалдан ажратиб олишда сувли-ацетон (3:5) усули қўлланилди. Ажратмани коэкстрактив моддалардан тозалаш учун хлороформ-изопропанол (4:1) аралашмаси ёрдамида экстракция қилинди. Олинган экстрактлар юқори самарали суюқлик хроматография (ЮССХ) усулида тахлил қилинди. Бунда қўзғалувчи фаза сифатида 1% сирка кислота ва ацетонитрил (45:55) аралашмаси ишлатилди ва хроматограммадаги препаратнинг ушланиш вақти 6,0 дақиқани ташкил этди. Миқдорий тахлил натижаларга кўра, хайвон ички аъзоларида этакрин кислота турлича тарқалиши кузатилди. Этакрин кислота 100г объектга қайта хисобланганда кўп миқдорда ўпкада (0,20 г), пешоб билан сийдик қопида (0,03г), қонда (0,03г) ва ошқозонда (0,515г) тўпланиши қайд этилди.*

Калит сўзлар: *этакрин кислота, экстрация, ЮССХ, жигар, ўпка, қон, пешоб, ошқозон.*

STUDY OF THE DISTRIBUTION OF ETHACRYNIC ACID IN THE INTERNAL ORGANS OF LABORATORY ANIMALS POISONING WITH IT

Alikhodjaeva M.I.[1], Makhmudov D.L.[2]

[1]Alfraganus University, Tashkent, Uzbekistan

[2]"Pharma care preium" Pharmaceutical Company, Birzebbuga, Malta

Resume. Ethacrynic acid is a "cyclic diuretic", a derivative of dichlorophenoxyacetic acid. It has a strong diuretic effect, increasing the excretion of sodium, potassium, magnesium, and calcium in the urine. It is used in the treatment of chronic heart failure, cirrhosis of the liver, and kidney diseases, including edema associated with nephrotic syndrome. Improper use or prolonged use of ethacrynic acid can cause side effects (hypokalemia, dehydration, arrhythmia, hypotension, etc.). There are reported cases of acute poisoning and death from ethacrynic acid. It is important to study ethacrynic acid from a chemical-toxicological point of view for the practice of forensic chemistry. Therefore, the spread of ethacrynic acid to the internal organs of a poisoned animal was studied. Rabbits were used for experimental purposes and were given 70 mg/kg of ethacrynic acid orally. Separate extracts were taken from the internal organs of the animals poisoned with ethacrynic acid (lungs, heart, liver, stomach with its components, bladder, etc.), each organ being examined separately. Aqueous acetone (5:3) method was used to extract the drug from biological material. The extract was cleared by using a mixture of chloroform-isopropanol (4:1) to remove coextractive substances. The obtained extracts were analyzed via high-performance liquid chromatography (HPLC). Conditions for HPLC were chosen for analysis of ethacrynic acid. A mixture of 1% acetic acid and acetonitrile (45:55) was used as the mobile phase, and the retention time of the drug in the chromatogram was 6.0 minutes. According to the results of quantitative analysis, different distributions of ethacrynic acid were observed in the internal organs of the animal. When calculated per 100 g of the object, it was noted that the highest concentrations of ethacrynic acid were observed in the lungs (0.20 g), urine and bladder (0.03 g), blood (0.03 g) and stomach (0.515 g).

Key words: ethacrynic acid, extraction, HPLC, liver, lung, blood, urine, stomach.

ИЗУЧЕНИЕ РАСПРЕДЕЛЕНИЯ ЭТАКРИНОВОЙ КИСЛОТЫ ВО ВНУТРЕННИХ ОРГАНАХ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ ПРИ ОТРАВЛЕНИИ ЕЮ

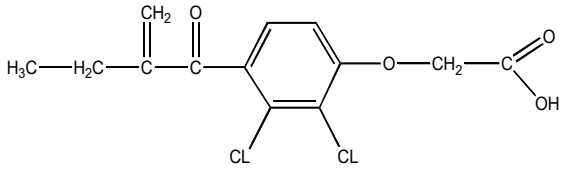
Алиходжаева М.И.1, Махмудов Д.Л.2
[1]Университет Альфраганус, г. Ташкент, Узбекистан
[2]Фармацевтическая компания «Pharma care preium», г. Бирзеббуга, Мальта

Резюме. *Этакриновая кислота является производным дихлорфеноксиуксусной кислоты, относиться к группе петлевых диуретиков. Препарат обладает сильным диуретическим эффектом, увеличивая выведение натрия, калия, магния и кальция с мочой. Этакриновую кислоту применяют для лечения отеков, связанных с хронической сердечной недостаточностью, циррозом печени и заболеваниями почек, включая нефротический синдром. Из-за неправильного применения или длительного назначения этакриновой кислоты может появляться побочные эффекты (гипокалиемия, дегидратация, аритмия, гипотония и др.). Зафиксированы случаи острого отравления и смерти этим лекарственным препаратом и химико-токсикологическое изучение её имеет важное значение для судебно-химической практики. В связи с этим было изучено ориентировочное распределение этакриновой кислоты во внутренних органах отравленных животных. Подопытным кроликам перорально вводили этакриновую кислоту в дозе 70 мг/кг. Из внутренних органов животного взяли на анализ (легкие, сердце, печень, желудок с содержимого, мочевой пузырь и т. д.), отдельно проводили процесс изолирования из каждого органа. Для извлечения препарата из биологического материала было использовано водно-ацетоновый (3:5) метод. Для очистки вытяжки от балластных веществ проведена экстракция со смесью хлороформ-изопропанол (4:1). Полученные экстракты анализировали методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ). В качестве подвижной фазы использовали смесь 1% уксусной кислоты и ацетонитрила (45:55), при этом время удерживания препарата на хроматограмме составило 6,0 минуты. По результатам количественного анализа отмечено различное распределение этакриновой кислоты во внутренних органах животного. Было установлено, что этакриновая кислота накапливается в сравнительно больших количествах при пересчете на 100 г объекта в легких (0,20 г), мочевом пузыре с мочой (0,03 г), крови (0,03 г) и желудке (0,515 г).*

Ключевые слова: *этакриновая кислота, экстракция, ВЭЖХ, печень, легкие, кровь, моча, желудок.*

Долзарблиги. Этакрин кислотаси кучли диуретик (салуретик) дори воситаси бўлиб, ўткир ва сурункали юрак этишмовчилигида, турли даражадаги шишларни қайтаришда қўлланилади: сурункали юрак етишмовчилиги, жигар циррози ва буйрак касалликлари, шу жумладан нефротик синдром билан боғлиқ шишларни даволаш, ҳамда у анъанавий дориларга нисбатан кўпроқ диуретик потенциалга эга бўлган дори зарур бўлганда ва ҳавфли ўсмалар, идиопатик шиш ва лимфедема натижасида келиб чиққан асцитларни қисқа муддатли даволашда ишлатилади [1-3]. Этакрин кислотасининг электролитларга таъсири унинг буйрак фармакологик фаоллиги билан боғлиқ ва дозага боғлиқ. Этакрин кислотани нотўғри қўллаш ёки узоқ вақт давомида берилиши натижасида ножўя таъсирлар (гипокалиемия, дегидратация, аритмия, гипотензия ва б.) юзага келади. Этакрин кислотасини қабул қилган беморларда қонда глюкоза даражасининг ошиши ва глюкозага толерантлик тестларида ўзгаришлар кузатилган. Ҳаддан ташқари диурез, тез ва ортиқча вазн йўқотишдан далолат беради, ўткир гипотензив ҳодисани келтириб чиқариши мумкин. Юрак этишмовчилиги бўлган кекса беморларда плазма ҳажмининг тез пасайиши ва кейинчалик гемоконцентрацияга, мия тромбози ва ўпка эмболиясига сабаб бўлади. Бошқа диуретиклар сингари, у жигар комасига ва ўлимга олиб келиши мумкин [4-6]. Этакрин кислотаси кучли захарланиш холатларини келтириб чикарувчи дори воситалари рўйхатига киради. Суд – кимё амалиёти учун этакрин кислотани кимё-токсикологик жихатдан ўрганиш муҳим хисобланади. Шунинг учун захарланган ҳайвон организмида ички аъзоларига этакрин кислотанинг тарқалишини ўрганиш ишнинг мақсади қилиб олинди.

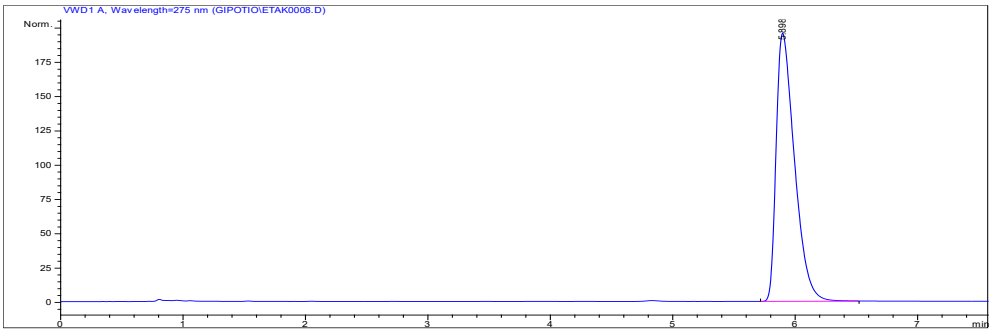
Материаллар ва тадқиқот усуллари. Этакрин кислотанинг физик-кимёвий ҳусусиятлари [7-8]



Оқ кристалл кукун, сувда деярли эримайди, спиртда, хлороформ ва эфирда эрийди. Феноксиуксус кислота хосиласи бўлиб, Мол.м. 303,1.

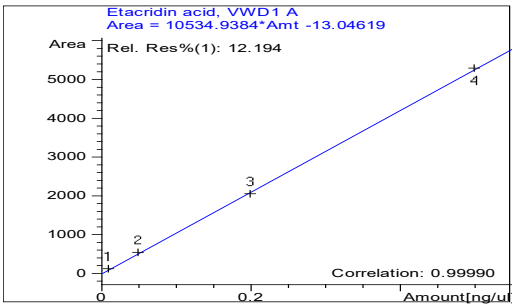
Намуналарни таҳлил қилиш учун тайёрлаш. Тажриба хайвонлари сифатида қуёнлар олиниб, уларга 70 мг/кг миқдорда этакрин кислотаси оғиз орқали юборилди. 3 соатдан сўнг қуёнлар жонсизлантирилди ва ички аъзоларидан (ўпка, юрак, ошқозон таркибий қисми билан, жигар, буйраклар, ингичка ичак, йўғон ичак таркибий қисми билан, сийдик қопи пешоб билан ва б.) олиниб, хар бир аъзо намуналари тарозида ўлчанди. Биологик объектлар майдаланиб, алохида қилиб колбаларга жойланди [9]. Биологик объектлар таркибидан этакрин кислотаси нордонлаштирилган сувли-ацетон усулида ажратиб олинди. Бунинг учун 20 г биологик материал (масалан, жигар) устига объект тўлиқ бўктириб, ацетон-сув 5:3 нисбатдаги аралашмаси қуйилди ва 2 соатга қолдирилди. Вақти-вақти билан аралаштириб турилди. Сўнг объект усти суюқлик қисми қуйиб олинди ва объектни яна сувли-ацетон билан бўктирилди. Шу тарзда 3 марта олинган ажратмалар бирлаштирилиб, кристаллик натрий хлорид билан тўйинтирилди. Аралашма чайқатилиб ва бунда хосил бўлган ацетонли қатлами ажратилди. Ажратма таркибидаги ацетон чинни товоқчада сув хаммомида парлатилди. Қолган сувли қисмидаги препарат хлороформ ва изопропанол 4:1 нисбатдаги 10 мл аралашмаси билан экстракция қилинди (3 марта). Органик қатламлар филтрланиб бирлаштирилди ва қуруқ қолдиқ қолгунча роторли буғлатгичда парлатилди.

Этакрин кислотани юқори самарали суюқлик хроматография усулида аниқлаш. Этакрин кислотасининг таҳлили учун юқори самарали суюқлик хроматография усули ишлаб чиқилган [10]. Agilent technologies фирмасининг Agilent 1100 серияли юқори самарали суюқлик хроматографидан фойдаланилган. Бунда УБ-детектор билан таъминланган бўлиб, 275 нм тўлқин узунлигига созланган. Тажрибани 5 мкм ли Zorbax Eclipse XDV C-8 сорбенти билан тўлдирилган, ўлчами 4,6х150 мм ли хроматографик колонкада олиб борилди. Қўзғалувчи фаза сифатида дегазацияланган ацетонитрил ва сирка кислотаси (45:55) аралашмасидан иборат бўлиб, оқим тезлиги 1,5 мл/дақиқани ташкил этди. Колонка харорати уй харорати кўрсаткичида бўлди. ЮССХ таҳлил изократик шароитларда олиб борилди. Текширилувчи эритмалардаги этакрин кислотасининг чинлигини стандарт намуналарнинг ушланиш вақтларига солиштириш орқали аниқланди. Бунда препарат 6,0 дақиқа ушланиш вақтига эга бўлди. Этакрин кислотанинг аниқланиш чегараси 0,5 мкг/мкл. Қуйидаги расмда этакрин кислота стандарт намунасининг хроматограммаси келтирилган.



1-расм. Этакрин стандарт намунасининг ЮССХ хроматограммаси

Танланган шароитларда препаратнинг миқдорини аниқлаш учун калибрлаш чизмаси тузилди. Бунинг учун 1 мл ацетонитрил ва 1% сирка кислота (45:55) аралашмасида 0,5 мг этакрин кислота сақлаган стандарт эритма тайёрланди ва ундан таркибларида 2,0 мкг, 20,0 мкг, 40,0 мкг, 60 мкг/мл этакрин кислота бўлган суюлтирилган ишчи эритмалар олинди. Барча эритмалар хроматограф инжекторига микрошприц ёрдамида алоҳида юборилди. Хроматограммалардаги чўққилар юзаси компьютер программаси асосида хисобланди. Олинган хроматограммалардаги чўққилар юзаларининг этакрин кислота миқдорига боғлиқлик графиги расмда қайд этилган.

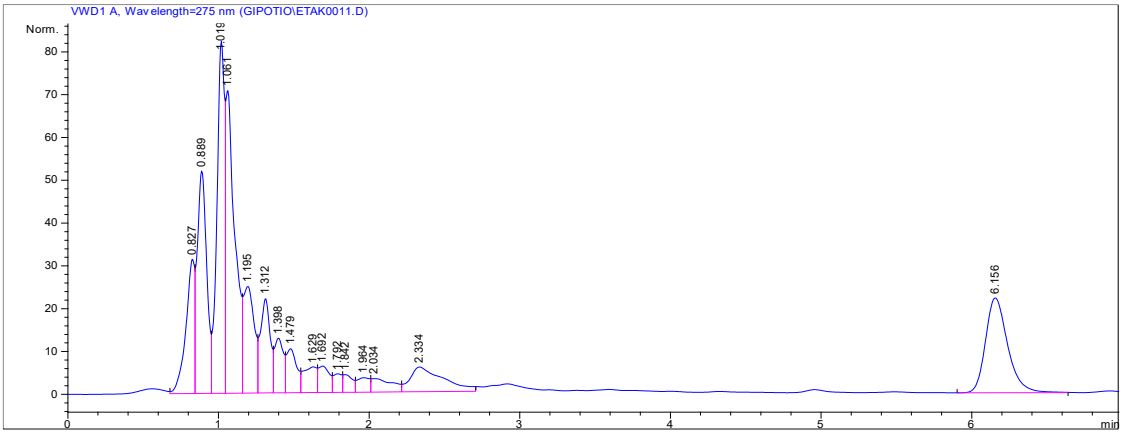


2-расм. Этакрин кислотани ЮССХ усулида миқдорини аниқлашнинг калибрлаш чизиғи

Натижалар ва уларнинг мухокамаси. Захарланган қуёнлар бир соат давомида кузатилганда захарланиш аломатларидан кўп миқдорда сўлак ажралиши ва пешоб хосил бўлиши кузатилди. Жонсизлантирилгандан сўнг қорин бўшлиғида ичаклар оралаб қон кетиши қайд этилди.

Адабиётларда келтирилган маълумотларга кўра ошқозон-ичак трактида бўлиши мумкин бўлган ножўя таъсирларга анорексия, безовталик, қориндаги ноқулайлик ёки оғриқ, дисфагия, кўнгил айниши, қусиш ва диарея киради. Улар юқори дозаларда ёки бир ойдан уч ойгача давом этган терапиядан кейин тез-тез учраши кузатилган, ва баъзи ҳолларда тўсатдан кучли сувли диарея пайдо бўлган. Бундан ташқари беморларда ошқозон-ичакдан қон кетиш кузатилган.

Захарланган қуёнлар ички аъзолари намуналаридан олинган биологик материаллардан ажратиб олинган этакрин кислотаси ЮССХ усулида танланган шароитларда таҳлили амалга оширилди.



3-расм. Биологик объектдан (жигар) ажратиб олинган этакрин кислота хроматограммаси.

1-жадвал

Заҳарланган лаборатория ҳайвонларининг ички органларида этакрин кислотасининг таҳминий тарқалишини ўрганиш натижалари (этакрин кислота концентрацияси 70 мг/кг)

Қуённинг вазни, кг	Текширилувчи объект	Объект-нинг умумий массаси, г	Таҳлил қилиш учун олинган, г	Этакрин кислотаси аниқланди	
				Таҳлил қилиш учун олинган намунада, мг	100 г объектга қайта ҳисобланганда, мг
2,7 (2,9)	Қон	20,0 (20)	10,0	0,0025 (0,003)	0,025 (0,03)
	Жигар	94,0 (94)	20,0	0,00048 (0,001)	0,0024 (0,005)
	Буйрак	16,0 (16)	10,0	0,002 (0,0025)	0,020 (0,025)
	Юрак	14,0 (14)	14,0	0,0045 (0,005)	0,030 (0,030)
	Сийдик қопи пешоб билан	90,0 (90)	20,0	0,005 (0,006)	0,025 (0,03)
	Ингичка ичак	200,0 (200)	20,0	0,002 (0,002)	0,010 (0,010)
	Йўғон ичак тарки-бий қисми билан	170,0 (170)	20,0	0,002 (0,002)	0,010 (0,010)
	Ўпка	17,0 (17)	17,0	0,034 (0,037)	0,20 (0,201)
	Ошқозон таркибий қисми билан	150,0 (150)	20,0	0,075 (0,103)	0,375 (0,515)

Изоҳ: “(...)” – иккинчи қуёндан олинган натижалар.

Хроматограммаларда ажратмалардан олинган текширилувчи модда айнан стандарт намунадаги этакрин кислотаси ушланиш вақтига мос келишини - 6,0 дақиқани кўрсатди. Соэкстрактив моддалар этакрин кислотани аниқлашга халақит бермади (3-расм). 1-жадвалда заҳарланган лаборатория ҳайвонларининг ички органларида этакрин кислотасининг таҳминий тарқалишини ўрганиш натижалари келтирилган.

Хулоса. Шундай қилиб, захарланган ҳайвон организмида этакрин кислотанинг ички аъзоларга тарқалиши ўрганилди. Бунда биологик материалдан препаратни ажратишда сувли-ацетон усули яроқли эканлиги кўрсатилди. Ажратмаларни балласт моддалардан тозалашда хлороформ-

изопропанол (4:1) аралашмаси ёрдамида экстрация қилинди. Экстрактлар таркибидаги текширилувчи препаратни ЮССХ усулида таҳлили амалга оширилди. Хроматограммадаги этакрин кислотанинг ушланиш вақти 6,0 дақиқа орқали препаратнинг чинлиги аниқланди. Миқдорий таҳлил натижаларга кўра, ҳайвон ички аъзоларида этакрин кислота турлича тарқалиши кузатилди. Этакрин кислота 100г объектга қайта хисобланганда кўп миқдорда ўпкада (0,20 г), пешоб билан сийдик қопида (0,03г), қонда (0,03г) ва ошқозонда (0,515г) тўпланиши қайд этилди. Шундан келиб чиқиб, этакрин кислотадан ўткир захарланиш холларида суд-кимё экспертизаси учун айнан шу органлар ашёвий далил сифатида таҳлил қилинишига тавсия этилади.

Адабиётлар рўйхати:

1. Катцунг Б.Г. Базисная и клиническая фармакология. – М., 2007. – 662 с.
2. Рябенко Д.В. Принципы медикаментозного лечения хронической сердечной недостаточности. /Рациональная фармакотерапия. – 2008- 2-1.
3. Алиходжаева М. И., Симонов Е. А., Киричёк А. В., Попков В. А. (2009). Хромато-масс-спектрометрическое определение некоторых диуретиков в биологических жидкостях. Судебно-медицинская экспертиза, 52(5), 27-29.
4. Зверев Я.Ф., Брюханов В.М. Нефротоксическое действие современных диуретиков. / Нефрология, 1998.- Том 2. - №3 – С. 31-35.
5. Басалай О.Н., Бушма М.И. Токсические нефропатии: патогенез, лечение, профилактика./ Медицинские новости, 2017. - №8. – С.7-10.
6. Зобнин Ю.В. Острые токсические нейропатии. /Сибирский медицинский журнал, 2008, № 4. – С. 106-110.
7. Алиходжаева М. И., Попков В. А. (2009). Экспресс-анализ некоторых диуретиков в биологических жидкостях. Фармация Казахстана.-Алматы, 1, 27-28.
8. Алиходжаева, М. И. (2009). Исследование некоторых синтетических диуретиков методом термодесорбционной поверхностно-ионизационной спектроскопии. Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии, (1), 61-63.
9. Алиходжаева М. И., Атаханов А. Ш., Сим, С. (2012). Ориентировочное распределение амиодарона во внутренних органах отравленных животных. Фармацевтический журнал.-2012, 1, 34-37.
10. Алиходжаева М.И., Махмудов Д.Л. Определение этакриновой кислоты в крови методом ВЭЖХ. /Сборник тезисов. «VII Международная научно-практическая конференция в рамках ANaMed Forum – New Generation 2025, посвященной 80-летию профессора Р. Дильбарханова (г. Алматы, 4-5 июня 2025 года).- С.95.

Иқтибос учун: Алиходжаева М.И., Махмудов Д.Л. Этакрин кислота билан заҳарланган лаборатория ҳайвонларининг ички аъзоларида уни тарқалишини ўрганиш // Фундаментал ва клиник тиббиёт ахборотномаси. – 2025. – № 5(19). – Б. 42–46. doi: https://doi.org/10.5281/zenodo.17080264