https://doi.org/10.17116/sudmed201760527-33

Особенности распределения 2-(диметиламино)этил-(1-гидроксициклопентил)(фенил)ацетата в организме теплокровных животных при внутривенном введении

Д.фарм.н., проф. В.К. ШОРМАНОВ[1], врач М.Ф. ПРАВДЮК[2]

[1]Кафедра фармацевтической, токсикологической и аналитической химии Курского государственного медицинского университета (ректор — проф. В.А. Лазаренко) Минздрава России, Курск, Россия, 305041; [2]Республиканский наркологический диспансер (гл. врач — К.М. Танклаев) Минздрава Республики Северная Осетия-Алания, Владикавказ, Россия, 262027

Цель работы — изучение динамики распределения 2-(диметиламино)этил-(1-гидроксициклопентил)(фенил)ацетата (циклопентолата) в организме теплокровных животных (крысы) при внутривенном введении трехкратной LD_{50}. При проведении исследований использовали хроматографию в тонком слое силикагеля, хромогенную реакцию получения аци-нитросоли, методы УФ-спектрофотометрии и ГХ-МС. Осуществили идентификацию и количественное определение 2-(диметиламино) этил-(1-гидроксициклопентил)(фенил)ацетата в органах и крови теплокровных животных (крысы) через 5, 20, 150 и 360 мин после внутривенного введения отравляющего вещества. Максимальное количество циклопентолата обнаруживается в селезенке, мозге, легких и сердце отравленных животных.

Ключевые слова: 2-(диметиламино)этил-(1-гидроксициклопентил)(фенил)ацетат (циклопентолат), внутривенное введение, распределение в организме, химико-токсикологический анализ.

The peculiar features of the distribution of 2-(dimethylamino)ethyl-(1-hydroxycyclopentyl) (phenyl) acetate in the organism of warm-blooded animals after its intravenous administration

V.K. SHORMANOV[1], M.F. PRAVDYUK[2]

[1]Department of Pharmaceutical, Toxicological and analytical Chemistry, Kursk State Medical University, Ministry of Health of the Russian Federation, Kursk, Russia, 305041; [2]Republican Narcological Dispensary, Ministry of Health of Republic North Ossetia-Alania, Vladikavkaz, Russia, 262027

The objective of the present study was to elucidate the dynamics of the distribution of 2-(dimethylamino)ethyl-(1-hydroxycyclopentyl) (phenyl) acetate in the organism of warm-blooded animals (rats) after its intravenous administration to the animals. The identification and the quantitative determination of 2-(dimethylamino)ethyl-(1-hydroxycyclopentyl)(phenyl) acetate present in the organs and blood of the warm-blooded animals were carried out with the use of chromatography in a thin layer of silica gel, chromogenic reaction for the synthesis of the acinitro salt, UV spectrophotometry, and gas chromatography mass-spectrometry (GCh-MS). The quantitation was performed on days 5, 20, 150, and 360 minutes after the intravenous administration of 2-(dimethylamino)ethyl-(1-hydroxycyclopentyl)(phenyl) acetate to the rats. The maximum amounts of cyclopentolate were found in the spleen, brain, lungs, and heart of the experimental animals.

Keywords: 2-(dimethylamino)ethyl-(1-hydroxycyclopentyl)(phenyl) acetate, intravenous administration, distribution in the organism, chemical toxicological analysis.

2-(Диметиламино)этил-(1-гидроксициклопентил)(фенил)ацетат [синонимы: циклопентолат, 1-гидрокси-α-фенилциклопентан уксусной кислоты 2-(диметиламино) этиловый эфир, 2-(диметиламино)этиловый эфир альфа-(1-гидроксициклопентил)-бензолуксусной кислоты, α-(1-гидроксициклопентил)бензилуксусной кислоты 2-(диметиламино)этиловый эфир; торговые названия: цикломед, цилат, циклогил, оку-пентолат, минимс циклопентолат, мидрилат, циклоптик]. Циклопентолат — м-холинолитик, который используется при воспалительных заболеваниях переднего сегмента глаза, как диагностическое средство и на стадии подготовки к некоторым операциям по поводу катаракты [1—4].

Циклопентолат (M_r=291,385) (обычно смесь энантиомеров) представляет собой прозрачные кремоватые кристаллы или вязкую жидкость с возможным специфическим запахом; плохо растворяется в воде (около 0,15%) и хорошо в органических растворителях (ацетон, этанол, хлороформ). Хлороводородная соль циклопентолата кристаллическая, плавится при температуре 134—136 °С и обладает хорошей растворимостью в воде. Растворима также в низших спиртах (метанол, этанол) и нерастворима в диэтиловом эфире [5—7].

© В.К. Шорманов, М.Ф. Правдюк, 2017

[1]e-mail: R-WLADIMIR@yandex.ru; [2]e-mail: m.pravdyuk@mail.ru

Циклопентолат токсичен для теплокровных организмов. LD_{50} циклопентолата гидрохлорида при введении через рот крысам 4000 мг/кг, мышам 960 мг/кг, при внутривенном введении составляет 63 мг/кг.

Для достижения одурманивающего эффекта наркозависимые люди вводят препаративные формы циклопентолата интраназально и перорально. Описаны случаи введения в организм препаратов циклопентолата одновременно с употреблением наркотических и психотропных средств [8—10].

Циклопентолат, попадая в больших количествах в организм, провоцирует спазмы дыхательных мышц, обусловливает развитие коматозного состояния, что в итоге может приводить к летальному исходу.

В литературе [11, 12] приводится случай развития анафилактического шока при использовании циклопентолата в педиатрической практике. Известно летальное отравление данным веществом вследствие кровоизлияния в средний мозг.

Широкое медицинское применение циклопентолата, употребление его наркозависимыми людьми и частые случаи отравления данным веществом обусловливают необходимость изучения его химико-токсикологических свойств.

По ряду направлений судебно-химического анализа циклопентолат до настоящего времени изучен недостаточно. В частности, это касается вопросов распределения данного вещества в организме теплокровных при различных путях введения.

Цель исследования — изучение динамики распределения 2-(диметиламино)этил-(1-гидроксициклопентил)(фенил)ацетата в организме теплокровных животных (крысы) при внутривенном введении.

Материал и методы

Как объект исследования рассмотрен 2-(диметиламино)этил-(1-гидроксициклопентил)(фенил)ацетат [РСО; содержание основного вещества ⩾99% и более (определено титрованием в неводных средах)] [1].

Распределение циклопентолата на лабораторных крысах-самцах породы Wistar 5-месячного возраста (5 опытных групп по 5 особей в каждой линии) с массой 290—315 г. Каждой особи однократно вводили 2-(диметиламино)этил-(1-гидроксициклопентил)(фенил)ацетата гидрохлорид в виде раствора в хвостовую вену в дозе 150 мг на 1 кг массы (в пересчете на циклопентолат-основание).

Через выбранные промежутки времени (5, 20, 150 и 360 мин) подопытных животных погружали в состояние общей эфирной анестезии и декапитировали. Затем трупы животных вскрывали, одинаковые органы и кровь, взятые от погибших животных каждой из групп, объединяли и проводили исследование на наличие в них циклопентолата. Исследованию подвергали органы и кровь контрольных животных (группа из 5 особей), которым вводили в желудок дистиллированную воду [13, 14].

Изолирование из биоматериала. Измельченную до частиц размером 0,2—0,5 см биологическую ткань или кровь настаивали двукратно по 45 мин при периодическом перемешивании с порциями ацетона, масса каждой из которых в 2 раза превышала массу биоматериала. Первое и второе ацетоновые извлечения объединяли в выпарительной чашке и испаряли растворитель в токе воздуха при температуре 18—22 °С.

Очистка от соэкстрактивных веществ. Сухой остаток в выпарительной чашке обрабатывали 5 мл 6% раствора этандиовой кислоты, доводили реакцию среды полученного раствора 10% раствором натрия гидроксида до pH 9,0 и, используя делительную воронку, экстрагировали исследуемое соединение из водно-щелочной среды дважды порциями хлороформа по 5 мл каждая. Отдельные экстракты объединяли, фильтровали через 2 слоя фильтровальной бумаги в выпарительную чашку, растворитель из объединенного фильтрата испаряли в токе воздуха при температуре 18—22 °С до получения сухого остатка. Остаток растворяли в 5 мл хлороформа, а порции хлороформного раствора по 0,5—2,0 мл каждая вносили в выпарительные чашки №1 и №2 и испаряли растворитель.

Идентификация с помощью тонкослойной хроматографии. Остаток в чашке №1 растворяли в 0,4—0,6 мл ацетона и количественно переносили на линию старта хроматографической пластины Сорбфил ПТСХ-АФ-В-УФ в виде полосы. Рядом наносили 5—10 мкл 0,2% раствора вещества-свидетеля в ацетоне. При хроматографировании применяли подвижную фазу гексан-диоксан-пропанол-2 (10:5:1). Циклопентолат обнаруживали на хроматограммах, облучая их УФ-светом, и идентифицировали по величине Rf=0,34.

Идентификация методом УФ-спектрофотометрии. После идентификации методом ТСХ участок хроматограммы с пятном исследуемого вещества вырезали, вносили в пробирку с 5 мл 95% этанола и оставляли на 15 мин, периодически помешивая содержимое пробирки. Этанольный элюат осторожно сливали в кювету с длиной оптического пути 10 мм и исследовали светопоглощение при длине волны 190—360 нм на фоне контрольного элюата, применяя при этом спектрофотометр СФ-2000. При высоких концентрациях исследуемого соединения в анализируемом элюате последний перед измерением оптической плотности разбавляли 95% этанолом.

Извлечения из биоматериала, взятого от контрольных животных, исследовали также в соответствии с вышеописанной схемой.

Идентификация хромогенной реакцией. После проведения идентификации методом УФ-спектрофотометрии этанольный элюат помещали в выпарительную чашку и удаляли из него растворитель в токе воздуха при температуре 18—22 °С. К сухому остатку добавляли 0,5 мл 10% раствора калия нитрата в 94% серной кислоте, смесь выдерживали при перемешивании в течение 5 мин, разбавляли 1 мл воды и обрабатывали 5 мл 20% раствора натрия гидроксида.

Идентификация методом ГХ-МС. К остатку, находящемуся в чашке №2, добавляли 2 мл хлороформа и перемешивали 2—3 мин. При необходимости (присутствие большого количества исследуемого вещества) полученный раствор разбавляли хлороформом до определенного объема. Часть хлороформного раствора (2 мкл) вводили в газовый хроматограф Маэстро ГХ модели 7820 с квадрупольным масс-селективным детектором Agilent Technology 5975; хроматограф без деления потока. Хроматографировали в кварцевой капиллярной колонке HP-5MS (30 м×0,25 мм×0,25 мкм). Термические режимы хроматографирования: температура инжектора 260 °С, интерфейса детектора 280 °С; начальная температура термостата колонки 90 °С, которая затем программировалась от 90 до 280 °С со скоростью 20 °С/мин, температура квадруполя 150 °С, источника ионов 230 °С. В качестве газа-носителя применяли гелий, скорость подачи которого 23,1 мл/мин. Задержка на растворитель составляла 3 мин. Фрагментация мо-

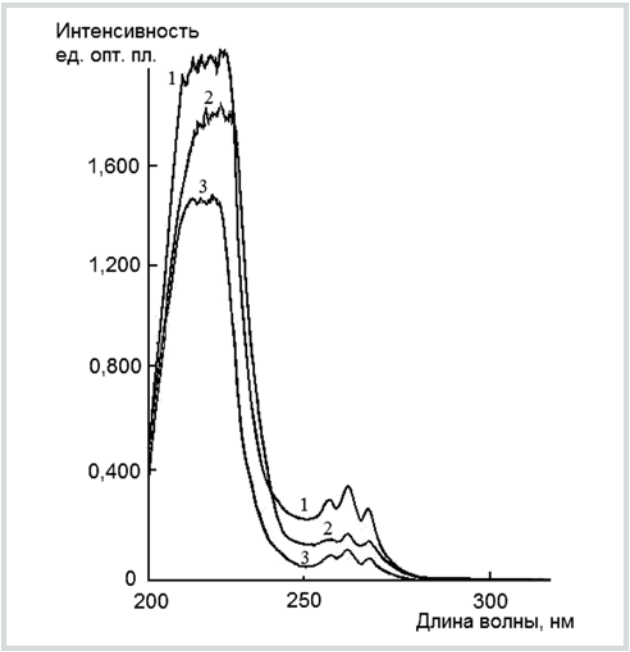

Рис. 1. **Спектральные кривые 2-(диметиламино)этил-(1-гидроксициклопентил)(фенил)ацетата в этаноле.**

1 — раствор вещества, извлеченного из селезенки; 2 — 0,02% раствор вещества-стандарта; 3 – раствор вещества, извлеченного из мозга.

лекул осуществлялась методом электронного удара (70 эВ). Сигнал регистрировали по полному ионному току в диапазоне от 40 до 500 m/z. Анализируемое соединение идентифицировали на основе совпадения времени удерживания (7,78 мин) и масс-спектра (не менее чем на 86%) с этими же характеристиками вещества-стандарта.

Количественное определение. Для вычисления количества найденного циклопентолата использовали уравнение градуировочного графика, принимая во внимание площадь пика на хроматограмме с временем удерживания 7,78 мин, рассчитанную путем регистрации сигнала в области характеристического иона 58 (57,70—58,70 m/z).

Результаты и обсуждение

В процессе идентификации исследуемого соединения методом ТСХ на пластинах Сорбфил ПТСХ-АФ-В-УФ (тонкий слой силикагеля СТХ-1А) проявление пятен осуществляли при облучении хроматограмм УФ-светом (λ=254 нм). Анализируемое вещество обнаруживалось в виде темно-лилового пятна на более светлом общем фоне хроматограммы. Значения Rf пятен составляли 0,31—0,37 и совпадали с величиной Rf стандарта циклопентолата.

При проведении идентификации методом УФ-спектрофотометрии выявили, что форма спектральной кривой этанольного раствора вещества, выделенного из биологических матриц и очищенного от эндогенных веществ, а также положения точек максимумов длинноволновой полосы поглощения, имеющей колебательную форму, на этой кривой (253±2, 259±2 и 265±2 нм) совпадают с подобными характеристиками этанольного раствора вещества-стандарта **(рис. 1)**.

В ходе идентификации хромогенной реакцией на присутствие циклопентолата в очищенных извлечениях указывало желтое окрашивание реакционного раствора, появляющееся после нитрования и прибавления избытка щелочи.

В извлечениях из тканей органов и крови животных контрольной группы не обнаружили циклопентолата или соединений с близкой к нему структурой. Оптическая плотность элюатов из участков контрольных хроматограмм (фоновое поглощение) в пересчете на извлечение из 5 г одинаковых биологических объектов не превышало 0,019 ед. опт. пл. (измерение при λ=259 нм).

При идентификации методом ГХ-МС время удерживания соединения, извлеченного из биологических объектов, совпадало с временем удерживания стандарта циклопентолата и составляло 7,78±0,07 мин **(рис. 2, 3)**.

В масс-спектрах присутствовали сигналы положительно заряженных ионов образующиеся при фрагментации молекулы циклопентолата с 42, 55, 58, 65, 71, 89, 118, 162, 207, 262 m/z **(см. рис. 2, 3)**. Основным (интенсивность которого условно принимали за 100%) является ион 58 m/z.

Градуировочный график, построенный для количественного определения циклопентолата методом ГХ-МС, описывается уравнением прямой линии: $S = 943925 \cdot C \pm 6610$, где S — площадь хроматографического пика; С — содержание исследуемого соединения в хроматографируемой пробе в нанограммах.

Градуировочный график линеен для диапазона концентраций циклопентолата 0,05–400 нг в хроматографируемой пробе. Коэффициент корреляции более 0,99.

Количественная оценка присутствия циклопентолата в органах и крови отравленных животных, исследованных через различные интервалы времени после внутривенного введения соединения, представлены в **таблице**.

Как видно из данных **таблицы**, весь исследуемый период времени циклопентолат обнаруживали в неизменном виде в органах и крови подопытных животных. Спустя 5 мин после введения вещества в организм наиболее значительное его количество (10^{-6} г в 100 г биоматериала) присутствовало в селезенке (1399,32±115,73), мозге (776,89±84,54), легких (713,67±78,42) и сердце (583,75±56,27). По истечении 20 мин после введения больше циклопентолата содержалось в мозге (323,49±27,68), селезенке (228,51±23,81), почках (190,47±19,98) и легких (166,62±15,23). Через 150 мин после введения большее количество циклопентолата обнаруживали в селезенке (77,38±14,39), почках (57,81±6,33), сердце (41,82±6,35) и мозге (25,73±4,86), а спустя 360 мин после введения в сердце (30,76±4,17), мозге (21,89±3,13), крови (19,34±1,74) и селезенке (18,22±2,03).

Заключение

1. Исследовано распределение 2-(диметиламино) этил-(1-гидроксициклопентил)(фенил)ацетата в организме теплокровных животных (крысы) через 5, 20, 150 и 360 мин после однократного внутривенного введения данного вещества в количестве 150 мг на 1 кг массы тела (в пересчете на основание).

2. Установили, что вещество обнаруживается в органах и крови погибших животных в неизменном виде.

3. Наибольшее количество 2-(диметиламино)этил-(1-гидрокси-циклопентил)(фенил)ацетата (10^{-6} г в 100 г биоматериала) через 5 мин после введения обнаруживается в селезенке (1399,32±115,73 мк), через 20 мин в мозге

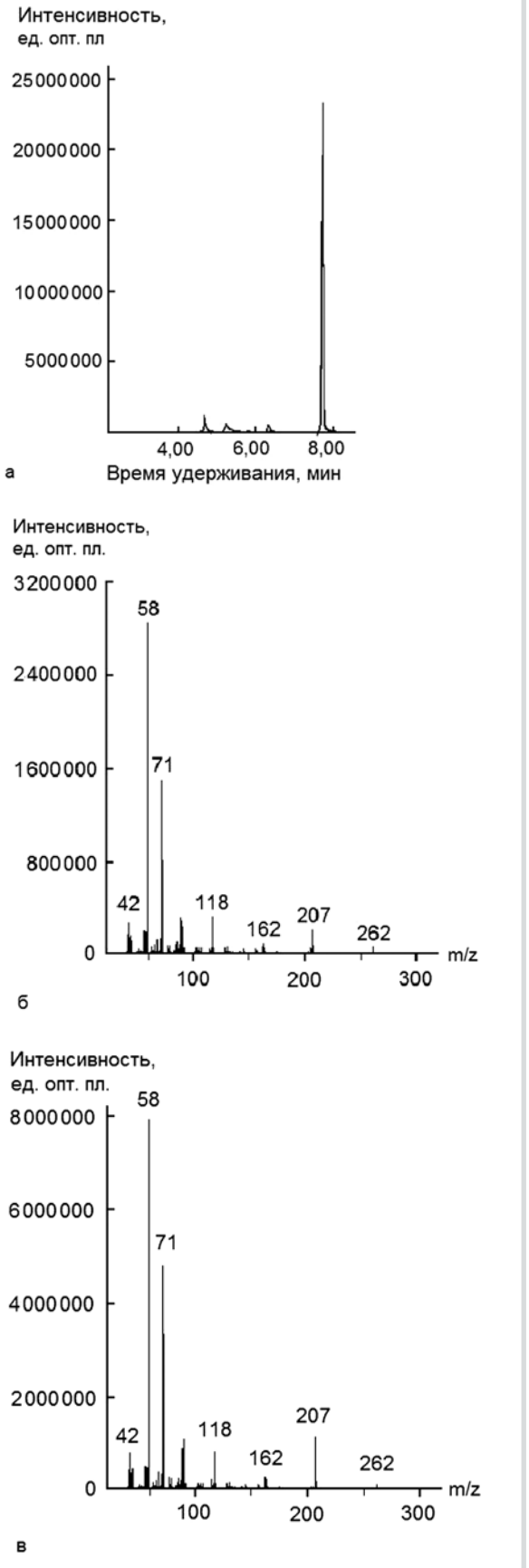

Рис. 2. **Хроматограмма (а) и масс-спектры 2-(диметиламино) этил-(1-гидроксициклопентил)(фенил)ацетата, извлеченного из селезенки (б) и стандарта (в).**

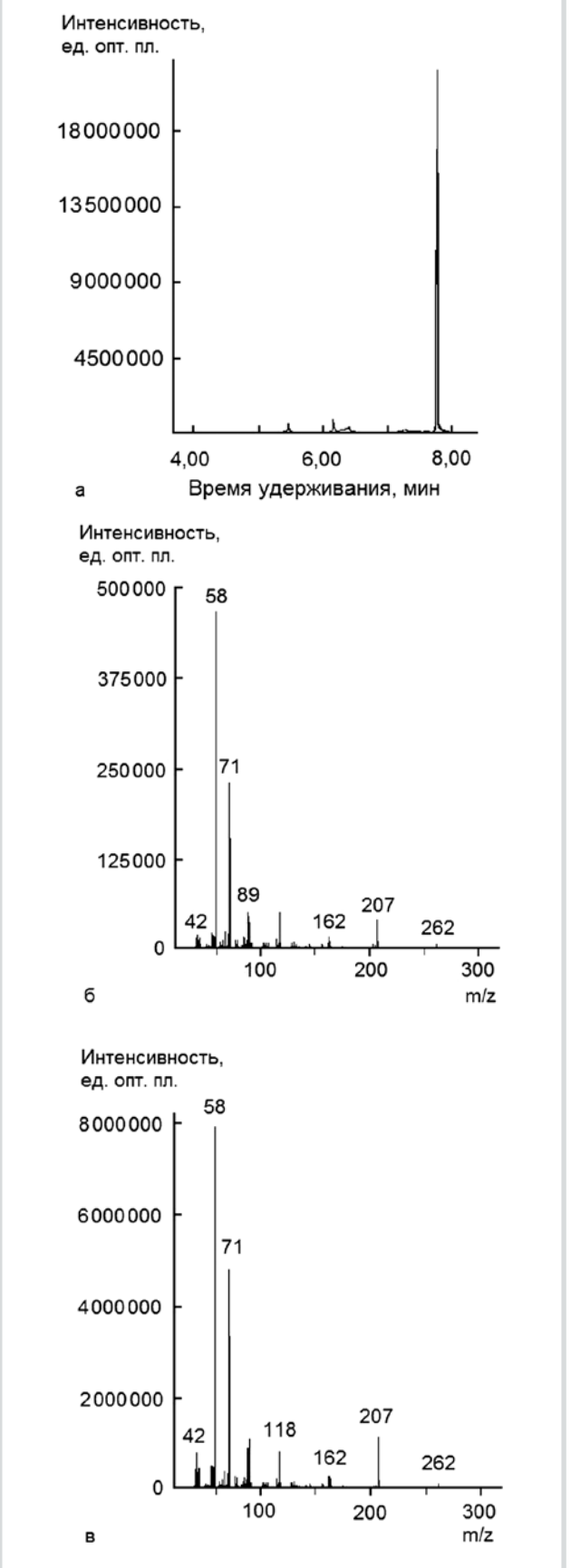

Рис. 3. **Хроматограмма (а) и масс-спектры 2-(диметиламино) этил-(1-гидроксициклопентил)(фенил)ацетата, извлеченного из мозга (б) и стандарта (в).**

Содержание циклопентолата в органах и крови теплокровных (крысы) в различные промежутки времени после однократного внутривенного введения

Биологический объект (орган или биожидкость)	Масса биоматериала из суммарного для 5 особей количества биологического объекта, г	Найдено циклопентолата, 10^{-6} г		Метрологические характеристики	Биологический объект (орган или биожидкость)	Масса биоматериала из суммарного для 5 особей количества биологического объекта, г	Найдено циклопентолата, 10^{-6} г		Метрологические характеристики
		в исследуемой массе биологического объекта,	в 100 г биологического объекта				в исследуемой массе биологического объекта	в 100 г биологического объекта	
Через 5 мин после введения вещества									
Печень	10,00	7,37	73,70	$\bar{x}$ = 78,08	Селезенка	5,22	75,18	1440,16	$\bar{x}$ = 1399,32
	10,00	7,19	71,88	S = 5,16		4,63	61,80	1334,86	S = 93,09
	10,00	7,91	79,07	$S_{\bar{x}}$ = 2,31		5,71	79,79	1397,39	$S_{\bar{x}}$ = 41,63
	10,00	8,20	81,96	$\Delta\bar{x}$ = 6,41		4,84	62,57	1292,71	$\Delta\bar{x}$ = 115,73
	10,00	8,38	83,79			5,58	85,46	1531,49	
Почки	10,00	49,93	499,32	$\bar{x}$ = 470,60	Сердце	6,27	37,46	597,40	$\bar{x}$ = 583,75
	10,00	47,72	477,20	S = 24,42		7,41	38,01	513,01	S = 45,26
	10,00	48,45	484,53	$S_{\bar{x}}$ = 10,92		6,53	37,26	570,65	$S_{\bar{x}}$ = 20,24
	10,00	43,86	438,56	$\Delta\bar{x}$ = 30,36		6,89	41,70	605,28	$\Delta\bar{x}$ = 56,27
	10,00	45,34	453,37			6,65	42,06	632,42	
Кровь	10,00	9,66	96,55	$\bar{x}$ = 96,34	Мышцы (бедренные)	10,00	2,91	29,07	$\bar{x}$ = 29,03
	10,00	10,33	103,26	S = 6,68		10,00	2,66	26,60	S = 2,07
	10,00	9,01	90,04	$S_{\bar{x}}$ = 2,99		10,00	2,98	29,81	$S_{\bar{x}}$ = 0,93
	10,00	10,26	102,64	$\Delta\bar{x}$ = 0,57		10,00	2,77	27,68	$\Delta\bar{x}$ = 2,57
	10,00	8,92	89,20			10,00	3,20	32,00	
Легкие	8,67	61,23	706,27	$\bar{x}$ = 713,67	Мозг	7,98	66,90	763,12	$\bar{x}$ = 776,89
	8,93	58,21	651,84	S = 63,08		7,44	52,51	705,84	S = 68,00
	9,28	70,47	759,34	$S_{\bar{x}}$ = 28,21		7,15	51,94	726,49	$S_{\bar{x}}$ = 30,41
	7,69	60,79	790,52	$\Delta\bar{x}$ = 78,42		8,13	70,94	872,57	$\Delta\bar{x}$ = 84,54
	8,12	55,74	686,40			6,70	54,70	816,44	
Через 20 мин после введения вещества									
Печень	10,00	9,27	92,74	$\bar{x}$ = 87,72	Селезенка	4,76	11,56	242,80	$\bar{x}$ = 228,51
	10,00	8,72	87,23	S = 4,11		5,50	13,83	251,38	S = 19,15
	10,00	8,55	85,54	$S_{\bar{x}}$ = 1,84		5,78	11,86	205,17	$S_{\bar{x}}$ = 8,56
	10,00	8,24	82,38	$\Delta\bar{x}$ = 5,10		5,15	11,77	228,62	$\Delta\bar{x}$ = 23,81
	10,00	9,07	90,67			5,92	12,70	214,56	
Почки	10,00	17,98	179,84	$\bar{x}$ = 190,47	Сердце	6,12	8,30	135,60	$\bar{x}$ = 135,88
	10,00	17,33	173,32	S = 16,07		6,43	8,35	129,88	S = 11,08
	10,00	20,20	202,00	$S_{\bar{x}}$ = 7,19		6,95	10,45	150,39	$S_{\bar{x}}$ = 4,95
	10,00	21,20	212,03	$\Delta\bar{x}$ = 19,98		7,21	8,76	121,51	$\Delta\bar{x}$ = 13,77
	10,00	18,52	185,16			6,58	9,35	142,04	
Кровь	10,00	4,67	46,70	$\bar{x}$ = 46,66	Мышцы (бедренные)	10,00	5,03	50,32	$\bar{x}$ = 48,47
	10,00	4,96	49,63	S = 2,12		10,00	5,15	51,46	S = 2,93
	10,00	4,75	47,45	$S_{\bar{x}}$ = 0,95		10,00	5,48	54.83	$S_{\bar{x}}$ = 1,31
	10,00	4,56	45,56	$\Delta\bar{x}$ = 2,64		10,00	4,70	46,96	$\Delta\bar{x}$ = 3,65
	10,00	4,39	43,94			10,00	4,51	45,12	
Легкие	8,26	14,65	177,31	$\bar{x}$ = 166,62	Мозг	6,54	22,99	351,54	$\bar{x}$ = 323,49
	7,04	11,50	163,33	S = 12,24		7,32	24,61	336,18	S = 22,27
	8,47	13,44	158,64	$S_{\bar{x}}$ = 5,48		5,98	19,33	323,21	$S_{\bar{x}}$ = 9,95
	7,58	13.74	181,26	$\Delta\bar{x}$ = 15,23		7,05	22,11	313,68	$\Delta\bar{x}$ = 27,68
	8,71	13,29	152,58			7,74	23,44	302,84	

Окончание табл. на след. стр.

Содержание циклопентолата в органах и крови теплокровных (крысы) в различные промежутки времени после однократного внутривенного введения *(окончание)*

Биологический объект (орган или биожидкость)	Масса биоматериала из суммарного для 5 особей количества биологического объекта, г	Найдено циклопентолата, 10^{-6} г		Метрологические характеристики	Биологический объект (орган или биожидкость)	Масса биоматериала из суммарного для 5 особей количества биологического объекта, г	Найдено циклопентолата, 10^{-6} г		Метрологические характеристики
		в исследуемой массе биологического объекта,	в 100 г биологического объекта				в исследуемой массе биологического объекта	в 100 г биологического объекта	
Через 150 мин после введения вещества									
Печень	10,00	1,24	12,41	$\bar{x}$ = 11,29	Селезенка	5,07	4,20	82,84	$\bar{x}$ = 77,38
	10,00	1,03	10,31	S = 0,77		4,52	3,50	77,31	S = 11,57
	10,00	1,14	11,39	$S_{\bar{x}}$ = 0,34		5,38	3,72	69,16	$S_{\bar{x}}$ = 5,18
	10,00	1,09	10,94	$\Delta\bar{x}$ = 0,96		5,70	5,33	93,53	$\Delta\bar{x}$ = 14,39
	10,00	1,14	11,39			5,64	3,61	64,06	
Почки	10,00	5,69	56,89	$\bar{x}$ = 57,81	Сердце	6,32	3,07	48,51	$\bar{x}$ = 41,82
	10,00	5,54	55,41	S=5,09		6,47	2,45	37,84	S = 5,11
	10,00	6,43	64,27	$S_{\bar{x}}$=2,28		7,15	3,23	45,21	$S_{\bar{x}}$ = 2,29
	10,00	5,12	51,22	$\Delta\bar{x}$ = 6,33		6,79	2,81	41,37	$\Delta\bar{x}$ = 6,35
	10,00	6,13	61,27			7,86	2,84	36,15	
Кровь	10,00	1,78	17,76	$\bar{x}$ = 11,24	Мышцы	10,00	1,35	13,49	$\bar{x}$ = 15,26
	10,00	2,03	20,29	S = 0,46	(бедренные)	10,00	1,65	16,49	S = 1,59
	10,00	1,96	19,58	$S_{\bar{x}}$ = 0,21		10,00	1,72	17,15	$S_{\bar{x}}$ = 0,70
	10,00	2,10	21,00	$\Delta\bar{x}$ = 0,57		10,00	1,53	15,27	$\Delta\bar{x}$ = 1,97
	10,00	1,81	18,06			10,00	1,39	13,90	
Легкие	8,71	1,14	13,09	$\bar{x}$ = 12,66	Мозг	6,25	1,81	28,91	$\bar{x}$ = 25,73
	9,05	1,10	12.17	S = 1,49		6,63	1.69	25,52	S = 3,91
	8,08	1,20	14,82	$S_{\bar{x}}$ = 0,66		7,49	1,38	18,44	$S_{\bar{x}}$ = 1,75
	8,32	0,89	10,75	$\Delta\bar{x}$ = 1,85		6,92	1,53	22,08	$\Delta\bar{x}$ = 4,86
	7,95	0,99	12,45			7,29	1,80	24,72	
Через 360 мин после введения вещества									
Печень	10,00	0,35	3,53	$\bar{x}$ = 3,94	Селезенка	5,53	1,00	18,07	$\bar{x}$ = 18,22
	10,00	0,37	3,74	S = 0,35		5,27	0,87	16,44	S = 1,63
	10,00	0,44	4,38	$S_{\bar{x}}$ = 0,16		4,92	1,01	20,62	$S_{\bar{x}}$ = 0,73
	10,00	0,38	3,81	$\Delta\bar{x}$ = 0,44		6,11	1,04	17,12	$\Delta\bar{x}$ = 2,03
	10,00	0,42	4,22			5,66	1,07	18,90	
Почки	10,00	1,46	14,55	$\bar{x}$ = 12,66	Сердце	7,36	2,52	34,23	$\bar{x}$ = 30,76
	10,00	1,12	11,18	S = 1,41		6,20	2,09	33,67	S = 3,36
	10,00	1,15	11,50	$S_{\bar{x}}$ = 0,63		6,46	2,01	31,04	$S_{\bar{x}}$ = 1,50
	10,00	1,25	12,50	$\Delta\bar{x}$ = 1,76		6,90	1,82	26,36	$\Delta\bar{x}$ = 4,17
	10,00	1,36	13,58			6,72	1,92	28,51	
Кровь	10,00	1,78	17,76	$\bar{x}$ = 19,34	Мышцы	10,00	0,73	7,32	$\bar{x}$ = 8,08
	10,00	2,03	20,29	S = 1,40	(бедренные)	10,00	0,68	6,81	S = 1,01
	10,00	1,96	19,58	$S_{\bar{x}}$ = 0,62		10,00	0,84	8,39	$S_{\bar{x}}$ = 0,45
	10,00	2,10	21,00	$\Delta\bar{x}$ = 1,74		10,00	0,93	9,33	$\Delta\bar{x}$ = 1,26
	10,00	1,81	18,06			10,00	0,86	8,56	
Легкие	7,33	0,63	8,61	$\bar{x}$ = 8,27	Мозг	6,81	1,61	23,70	$\bar{x}$ = 21,89
	6,74	0,56	8,24	S = 0,88		7,12	1,76	24,65	S = 2,52
	7,80	0,75	9,56	$S_{\bar{x}}$ = 0,40		7,38	1,65	22,29	$S_{\bar{x}}$ = 1,13
	9,17	0,70	7,62	$\Delta\bar{x}$ = 1,10		7,56	1,54	20,36	$\Delta\bar{x}$ = 3,13
	8,52	0,61	7,11			6,43	1,19	18,43	

(323,49±27,68 мк), через 150 мин в селезенке (77,38±14,39 мк) и через 360 мин в сердце (30,76±4,17 мк).

4. Методики изолирования из биоматериала, очистки и определения рассматриваемого соединения валидированы по показателям линейности, селективности, правильности, прецизионности, пределам обнаружения и количественного определения и могут быть использованы в экспертной практике.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *British Pharmacopoeia.* London: HMSO; 1993;1.
2. Cyclopentolate. *Chem Spider*. Accessed 2017 January 9. http://www.chemspider.com/ Chemical-Structure.2802.html
3. Arici C, Turk A, Ceylan OM, Kola M, Hurmeric V. Effects of 1% cyclopentolate hydrochloride on anterior segment parameters obtained with Pentacam in young adults. *Arq Bras Oftalmol.* 2014;77(4):228-232. https://doi.org/10.5935/0004-2749.20140059
4. Bolinovska S, Popović J. Cyclopentolate as a cycloplegic drug in determination of refractive error. *Med Pregl.* 2008;61(7-8):327-332.
5. Szwed K, Górecki AM, Frelek J, Asztemborska M. Enantioselective Extraction System Containing Binary Chiral Selectors and Chromatographic Enantioseparation Method for Determination of the Absolute Configuration of Enantiomers of Cyclopentolate. *Chromatographia*. 2013;76(23):1603-1611. https://doi.org/10.1007/s10337-013-2538-z
6. *Cyclopentolate. Drug Bank*. Available at: https://www.drugbank.ca/drugs/DB00979. Accessed 2017 January 9.
7. *Pharmaceutical Manufacturing Encyclopedia*.-3rd Edition. Norwich—New York: William Andrew Publishing; 2007.
8. Федоров Д.Б., Киреева А.В., Чихватова Ю.К., Куклин В.Н. Химико-токсикологическое исследование препарата цикломед. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2015;58(5):30-35. [Fedorov DB, Kireeva AV, Chihvatova YuK, Kuklin VN. Chemical and toxicological research of the drug tsiklomed. *Sudebno-medicinskaya ekspertiza*. 2015;58(5):30-35. (In Russ.)]. https://doi.org/10.17116/sudmed201558430-35
9. Görgülü Y, Ateş IÇ, Çınar RK, Sönmez MB. Cyclopentolate use disorder: a case report of intranasal misuse. *Bağımlılık Dergisi. Journal of Dependence*. 2015;16(1):39-42.
10. Мохначев С.О., Рохлина М.Л., Усманова Н.Н. О злоупотреблении циклопентолатом (цикломедом). *Наркология*. 2010;(10):40-44. [Mohnachev SO, Rohlina ML, Usmanova NN. The abuse of cyclopentolate (tsiklomed). *Narkologiya*. 2010;(10):40-44. (In Russ.)].
11. Tayman C, Mete E, Catal F, Akca H. Anaphylactic reaction due to cyclopentolate in a 4-year-old child. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010;20(4):347-348.
12. Calisaneller T, Ozdemir O, Sonmez E, Altinors N. Acute progressive midbrain hemorrhage after topical ocular cyclopentolate administration. *Neurology India*. 2008;56(1):88-89. https://doi.org/10.4103/0028-3886.39324
13. Шорманов В.К., Правдюк М.Ф. Доказательство отравления тропикамидом, введенным в желудок теплокровных, на основе обнаружения в органах и крови исходного токсического агента и близких по структуре соединений. *Человек и его здоровье*. 2015;(2):96-101. [Shormanov VK, Pravduk MF. The proof of poisoning tropicamide, introduced into the stomach of warm-blooded, based on the detection of blood in the organs and the source of the toxic agent and structurally related compounds. *Chelovek i ego zdorovie*. 2015;(2):96-101. (In Russ.)].
14. Шорманов В.К., Правдюк М.Ф., Чекед М.В., Баранникова В.В. Распределение тропикамида в организме теплокровных животных при внутрижелудочном введении. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2016;59(2):27-34. [Shormanov VK, Pravduk MF, Cheked MV, Barannikova VV. Tropicamide distribution in the body of warm-blooded animals by intragastric administration. *Sudebno-medicinskaya ekspertiza*. 2016;59(2):27-34. (In Russ.)]. https://doi.org/10.17116/sudmed201659227–34.