Судебно-медицинская экспертиза
2023, №3, с. 34–39
https://doi.org/10.17116/sudmed20236603134

Sudebno-meditsinskaya ekspertiza
2023, No.3, pp. 34–39
https://doi.org/10.17116/sudmed20236603134

Судебно-химическое и химико-токсикологическое исследование методом ВЭЖХ-МС/МС при отравлении рицином

© Р.А. КАЛЕКИН[1, 2], А.А. ВОЛКОВА[1, 2], А.М. ОРЛОВА[1], В.Д. АКИМОВА[1], С.С. БАРСЕГЯН[1]

[1]ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Минздрава России, Москва, Россия;
[2]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия

Резюме

Цель исследования — предложить методику определения рицина в биологических жидкостях при проведении судебно-химического и химико-токсикологического исследования. В статье описаны оптимальные условия пробоподготовки биологических жидкостей, позволяющие экстрагировать компоненты (рицинин и рицинолевая кислота) семян клещевины. Рекомендованные условия анализа позволяют проводить исследование длительностью 15 мин методом масс-спектрометрии высокого разрешения в сочетании с высокоэффективной жидкостной хроматографией на хромато-масс-спектрометре для обнаружения рицинина и рицинолевой кислоты. Установлены хроматографические (время удерживания) и масс-спектрометрические (масс-спектры) характеристики для достоверного качественного определения рицинина и рицинолевой кислоты.

Ключевые слова: *рицин, рицинин, рицинолевая кислота, клещевина, кровь, моча, судебно-химическое исследование, химико-токсикологическое исследование.*

Информация об авторах:

Калекин Р.А. — https://orcid.org/0000-0002-4989-3511; e-mail: himija@rc-sme.ru
Волкова А.А. — https://orcid.org/0000-0002-9882-2330; e-mail: himija@rc-sme.ru
Орлова А.М. — https://orcid.org/0000-0002-5419-1418; e-mail: himija@rc-sme.ru
Акимова В.Д. — https://orcid.org/0000-0003-0689-7704; e-mail: himija@rc-sme.ru
Барсегян С.С. — https://orcid.org/0000-0001-6234-4253; e-mail: himija@rc-sme.ru
Автор, ответственный за переписку: Калекин Р.А. — e-mail: himija@rc-sme.ru

Как цитировать:

Калекин Р.А., Волкова А.А., Орлова А.М., Акимова В.Д., Барсегян С.С. Судебно-химическое и химико-токсикологическое исследование методом ВЭЖХ-МС/МС при отравлении рицином. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2023;66(3):34–39.
https://doi.org/10.17116/sudmed20236603134

Forensic chemical and chemicotoxicological examination of ricin poisoning by the HPLC-MS/MS method

© R.A. KALEKIN[1, 2], S.S. BARSEGHYAN[1], A.A. VOLKOVA[1, 2], A.M. ORLOVA[1], V.D. AKIMOVA[1]

[1]Russian Center of Forensic Medical Examination, Moscow, Russia;
[2]Peoples' Friendship University of Russia, Moscow, Russia

Abstract

The aim of the study is to suggest the method of ricin determination in biological liquids during forensic medical and chemicotoxicological examination. This research describes the optimal conditions of sample processing of biological liquids, allowing to extract the components (ricinine and ricinoleic acid) of castor seeds. The recommended analysis conditions allow to perform research for 15 minutes by high resolution mass spectrometry method combined with high-value liquid chromatography on a chromato-mass spectrometer to detect ricinine and ricinoleic acid. The chromatographic (retention time) and mass-spectrometric parameters (mass spectra) were established for the exact high-quality determination of ricinine and ricinoleic acid.

Keywords: *ricin, ricinine, ricinoleic acid, castor-oil plant, blood, urine, forensic chemical examination, chemicotoxicological examination.*

Information about the authors:

Kalekin R.A. — https://orcid.org/0000-0002-4989-3511; e-mail: himija@rc-sme.ru
Volkova A.A. — https://orcid.org/0000-0002-9882-2330; e-mail: himija@rc-sme.ru
Orlova A.M. — https://orcid.org/0000-0002-5419-1418; e-mail: himija@rc-sme.ru
Akimova V.D. — https://orcid.org/0000-0003-0689-7704; e-mail: himija@rc-sme.ru
Barseghyan S.S. — https://orcid.org/0000-0001-6234-4253; e-mail: himija@rc-sme.ru
Corresponding author: Kalekin R.A. — e-mail: himija@rc-sme.ru

To cite this article:

Kalekin RA, Barseghyan SS, Volkova AA, Orlova AM, Akimova VD. Forensic chemical and chemicotoxicological examination of ricin poisoning by the HPLC-MS/MS method. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 2023;66(3):34–39. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/sudmed20236603134

Рицин (ricin) — ядовитое вещество растительного происхождения мощного действия. Представляет собой природный, чрезвычайно токсичный белок, содержащийся в семенах клещевины (*Ricinus communis*) [1], высокомасличной технической культуры. Из клещевины получают касторовое масло, которое используется в медицине [2].

Рицина в семенах клещевины может содержаться до 3%. Кроме того, в них присутствуют от 0,1 до 1% токсического алкалоида со схожим действием — рицинина ($C_8H_8O_2N_2$), который экстрагируется совместно с рицином, и триглицерид рицинолевой кислоты, который до 85% обнаруживается в касторовом масле. Таким образом, при отравлении семенами клещевины возможно обнаружение рицина, рицинина и рицинолевой кислоты совместно.

В России из семян клещевины производится в качестве лекарственного средства касторовое масло с международным непатентованным названием «Клещевины обыкновенной семян масло». Оно относится к фармакотерапевтической группе «слабительное средство растительного происхождения» [3]. Его специфичность обусловлена тем, что в нем преобладает (81—86%) рицинолевая (рицинолеиновая) кислота ($C_{18}H_{34}O_3$), которая не встречается в маслах других растений, в том числе растений семейства молочайные: тунг, молочай лекарственный [4].

Рицин состоит из двух полипептидов, связанных дисульфидной связью, с разными функциями. А-цепь проникает в цитозоль и ферментативно инактивирует рибосомы, тогда как В-цепь обладает свойствами лектина и связывается с углеводами на поверхности клетки. Молекула рицина представляет собой гликозилированный глобулярный гетеродимер массой 60—65 кДа. Массы цепей А и В приблизительно равны 32 и 34 кДа соответственно.

Рицин обладает прямым цитотоксическим эффектом вследствие ферментативного воздействия на эукариотические рибосомы, что приводит к ингибированию синтеза белка. Учитывая механизм цитотоксической активности рицина, это был самый первый идентифицированный RIP (рибосомно-инактивирующий белок), отнесенный ко II классу этой группы белковых токсинов. Для человека средняя смертельная доза рицина составляет 0,3 мг/кг перорально, или примерно 1,78 мг для взрослого. Однако токсичность вещества зависит от пути воздействия. При ингаляционном пути попадания в организм человека токсическое воздействие больше, чем при пероральном введении. Средняя летальная доза вещества ($LD5_0$) при ингаляции составляет 3—5 мкг/кг, в то время как пероральная LD_{50} составляет 20 мг/кг. При инъекционном пути введения за счет высокой биодоступности отравление возможно при меньших дозах. Смертельной для человека является доза 4—8 семян клещевины.

Первичные симптомы отравления: поражение слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта, тошнота, рвота, диарея, часто с кровью, кишечные колики, геморрагии, в том числе на сетчатке глаза, синюшность, коллапс (резкое падение кровяного давления), судороги. При контакте порошка рицина со слизистой оболочкой возможны появление жжения, покраснения, боль, отеки, слезотечение и резь в глазах.

Рицин считается одним из самых токсичных веществ. При этом он более прост в производстве, чем другие биологические агенты, и для его выделения требуются лишь знания базовых методов, используемых в химии и фармации. Он может быть использован в качестве потенциального инструмента при биотеррористических атаках. Таким образом, особый интерес представляет разработка методики обнаружения рицина в биологических объектах при отравлении [1].

В клинической лабораторной диагностике при исследовании биологических объектов на наличие токсических веществ применяются современные инструментальные методы, в том числе высокоэффективная жидкостная хроматография с тандемной масс-спектрометрией (ВЭЖХ-МС/МС) [5, 6]. ВЭЖХ-МС/МС. Данный метод широко используется в качестве подтверждающего при судебно-химическом и химико-токсикологическом исследовании [7, 8], в том числе для обнаружения метаболитов исследуемых веществ [9, 10].

При определении токсических веществ в биологических объектах важную роль играют метаболиты и метаболизм в целом [11, 12]. Время пребывания несвязанной формы рицина в крови не превышает нескольких минут. Токсикант разрушается при участии протеолитических ферментов [13]. Токсический алкалоид рицинин, небольшие количества которого содержатся в касторовых бобах, экстрагируется совместно с рицином. Случаев отравления людей только рицинином не описано, возможно, из-за невозможности его обнаружить [14]. В качестве маркера отравления рицином могут использоваться рицинин и рицинолевая кислота. Рицинин присутствует в следовых количествах практически во всех препаратах рицина, но менее, чем рицин, подвержен метаболизму. Его определение в моче возможно даже спустя 2 сут после экспонирования экспериментального животного к рицину [15]. Рицинолевую кислоту также легче обнаружить, чем рицин, благодаря ее высокому процентному содержанию в масле. Таким образом, обнаружение в биологических объектах рицинина и рицинолевой кислоты в качестве маркера отравления рицином является актуальной задачей при проведении судебно-химического и химико-токсикологического исследования.

Цель исследования — разработать методику определения маркеров рицина в биологических жидкостях при проведении судебно-химического и химико-токсикологического исследования.

Материал и методы

В качестве объекта сравнения использовали экстракт семян клещевины обыкновенной (*Ricinus communis*), содержащей рицин, рицинин и рицинолевую кислоту.

Объектом исследования служили кровь и моча человека как основные биологические объекты при проведении судебно-химического и химико-токсикологического анализа при отравлении [16, 17].

Условия хроматографирования

Анализ проводили методом масс-спектрометрии высокого разрешения в сочетании с высокоэффективной жидкостной хроматографией на хромато-масс-спектрометре Orbitrap Exploris 120. Хроматограммы были получены в режиме, включающем полное сканирование и фрагментацию ионов (FullMS-ddMS2), который обеспечивает получение информации о молекулярном ионе предполагаемого метаболита и его характеристичных фрагментах.

Детектирование осуществляли в режиме информационно зависимого сканирования в диапазоне масс 50—

Таблица 1. **Программа градиентного элюирования**
Table 1. **Gradient elution programm**

Время, мин	A, %	B, %
0,00	99,0	1,0
1,00	99,0	1,0
8,00	1,0	99,0
9,00	1,0	99,0
9,10	99,0	1,0

750 Da. Применяли аналитическую колонку Accucore Phenyl Hexyl (2,1×100 мм; 2,6 мкм) с термостатированием 30 °С. Скорость потока подвижной фазы составляла 0,5 мл/мин. Состав подвижной фазы: Фаза А — 0,1% раствор муравьиной кислоты в воде; Фаза В — 100% ацетонитрил для хроматографии. Объем вводимой пробы задавали 10 мкл. Общее время анализа — 15,5 мин. Условия градиентного режима подачи элюента приведены в **табл. 1**.

Пробоподготовка крови

В пробирку типа «Эппендорф» объемом 1,5 мл помещали 200 мкл крови, 300 мкл метанола, интенсивно встряхивали на вортекс-миксере в течение 30 с, центрифугировали при 14 000 об/мин, метанольное извлечение упаривали, сухой остаток растворяли в 200 мкл смеси (0,1% раствор муравьиной кислоты в 10% водном растворе ацетонитрила), встряхивали на вортекс-миксере в течение 30 с, центрифугировали при 14 000 об/мин. Переносили 100 мкл органической фазы в виалу объемом 1,5 мл со вставкой для хроматографирования.

Пробоподготовка мочи

1. Для проведения скрининга методом ВЭЖХ МС/МС в пробирку типа «Эппендорф» объемом 1,5 мл помещали 200 мкл мочи, 300 мкл метанола, интенсивно встряхивали на вортекс-миксере в течение 30 с, центрифугировали при 14 000 об/мин, метанольное извлечение упаривали, сухой остаток растворяли в 200 мкл смеси (0,1% раствор муравьиной кислоты в 10% водном растворе ацетонитрила), встряхивали на вортекс-миксере в течение 30 с, центрифугировали при 14 000 об/мин. Затем 100 мкл органической фазы переносили в виалу объемом 1,5 мл со вставкой для хроматографирования.

2. Для проведения исследования методом ВЭЖХ МС/МС после щелочного гидролиза во флакон объемом

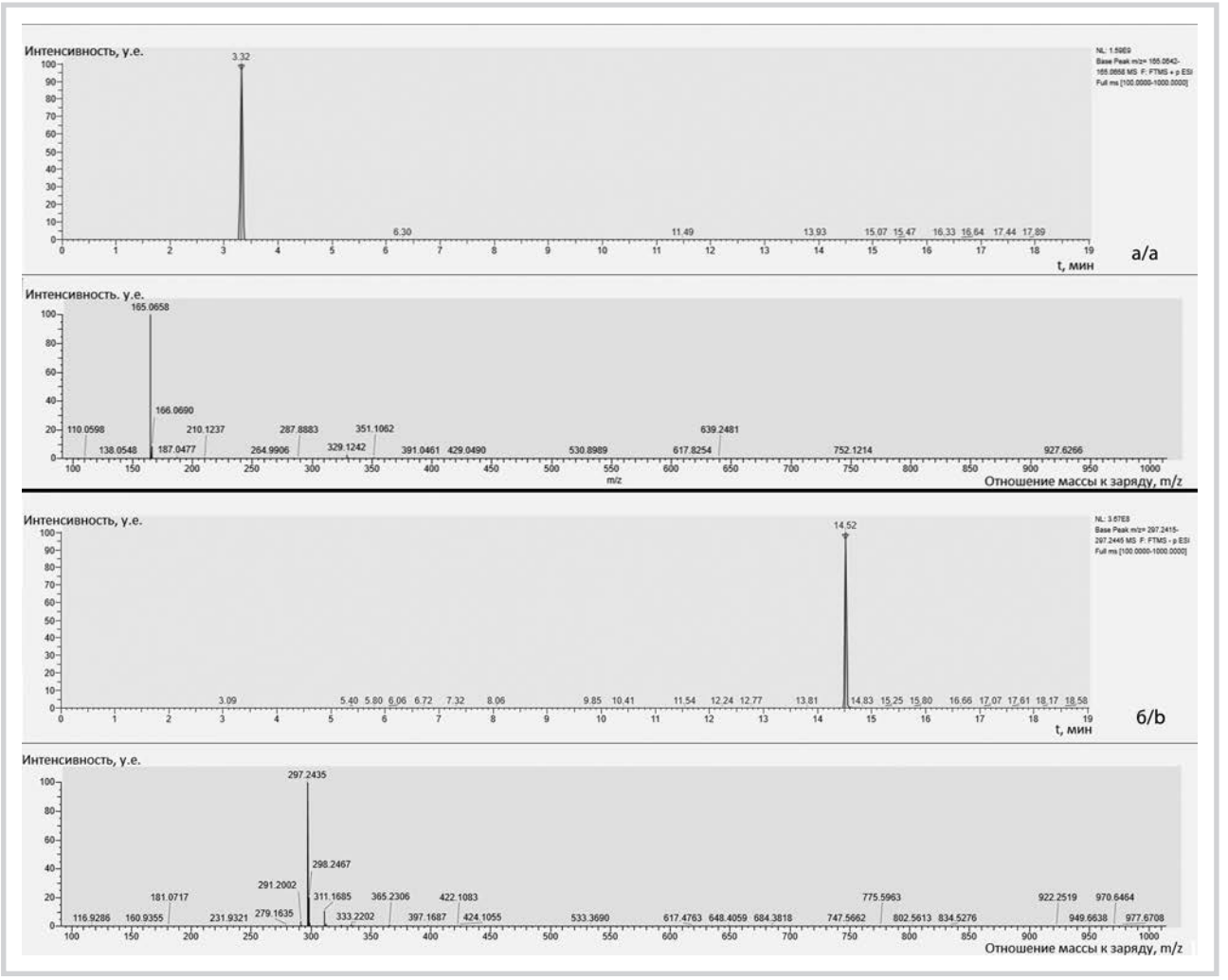

Рис. 1. **Хроматограмма рицинина (а) и рицинолевой кислоты (б) в извлечении из семян клещевины.**
Fig. 1. **Chromatogram of ricinin (a) and ricinoleic acid (b) extracted from castor seeds.**

Таблица 2. **Хроматографические и масс-спектрометрические характеристики рицинина и рицинолевой кислоты**
Table 2. **Chromatographic and mass-spectrometric characteristics of ricinin and ricinoleic acid**

Исследуемое вещество	Время удерживания, мин	Характерные масс-ионы, m/z
Рицинин	3,32	110, 138, 165, 187, 210, 264, 287, 329, 351
Рицинолевая кислота	14,52	116, 160, 181, 231, 279, 291, 297, 311, 333, 365

9 мл помещали 2 мл мочи, добавляли 0,5 мл 5Н раствора NaOH, выдерживали при 50 °С в течение 20 мин. Охлаждали при комнатной температуре. Гидролизат подкисляли до значения pH=2—3 добавлением 250—350 мкл концентрированной хлористоводородной кислоты, затем охлаждали. Экстрагирование проводили двукратно по 3 мл смесью гексан—этилацетат (7:1), далее центрифугировали (3 мин при 3000 об/мин). Верхний органический слой отбирали и упаривали. Сухой остаток извлечения с помощью этилацетата количественно переносили в виалу емкостью 1,5 мл, растворитель упаривали в токе азота. Сухой остаток растворяли в 200 мкл смеси (0,1% раствор муравьиной кислоты в 10% водном растворе ацетонитрила), встряхивали на вортекс-миксере в течение 30 с, центрифугировали при 14 000 об/мин. Органическую фазу объемом 100 мкл переносили в виалу объемом 1,5 мл со вставкой для хроматографирования.

3. Для проведения исследования методом ВЭЖХ МС/МС после кислотного гидролиза во флакон объемом 16 мл добавляли 2 мл мочи и 2 мл концентрированной хлористоводородной кислоты, гидролизовали в герметично закрытом флаконе в течение часа на водяной бане при температуре 100 °С. Охлажденный гидролизат фильтровали через бумажный фильтр, фильтр промывали 1 мл 18% хлористоводородной кислоты.

3.1. Водную фазу экстрагировали двукратно по 3 мл диэтиловым эфиром, органические фазы объединяли, фильтровали через слой безводного сульфата натрия и выпаривали. Сухой остаток растворяли в 200 мкл смеси (0,1% раствор муравьиной кислоты в 10% водном растворе ацетонитрила), встряхивали на вортекс-миксере в течение 30 с, центрифугировали при 14 000 об/мин. Затем 100 мкл органической фазы переносили в виалу объемом 1,5 мл со вставкой для хроматографирования.

3.2. Далее к водной фазе добавляли 1 мл 60% раствора гидроксида натрия до значения pH=10—11 по универсальному индикатору, раствор охлаждали, добавляли 1 г кристаллического гидрокарбоната натрия до насыще-

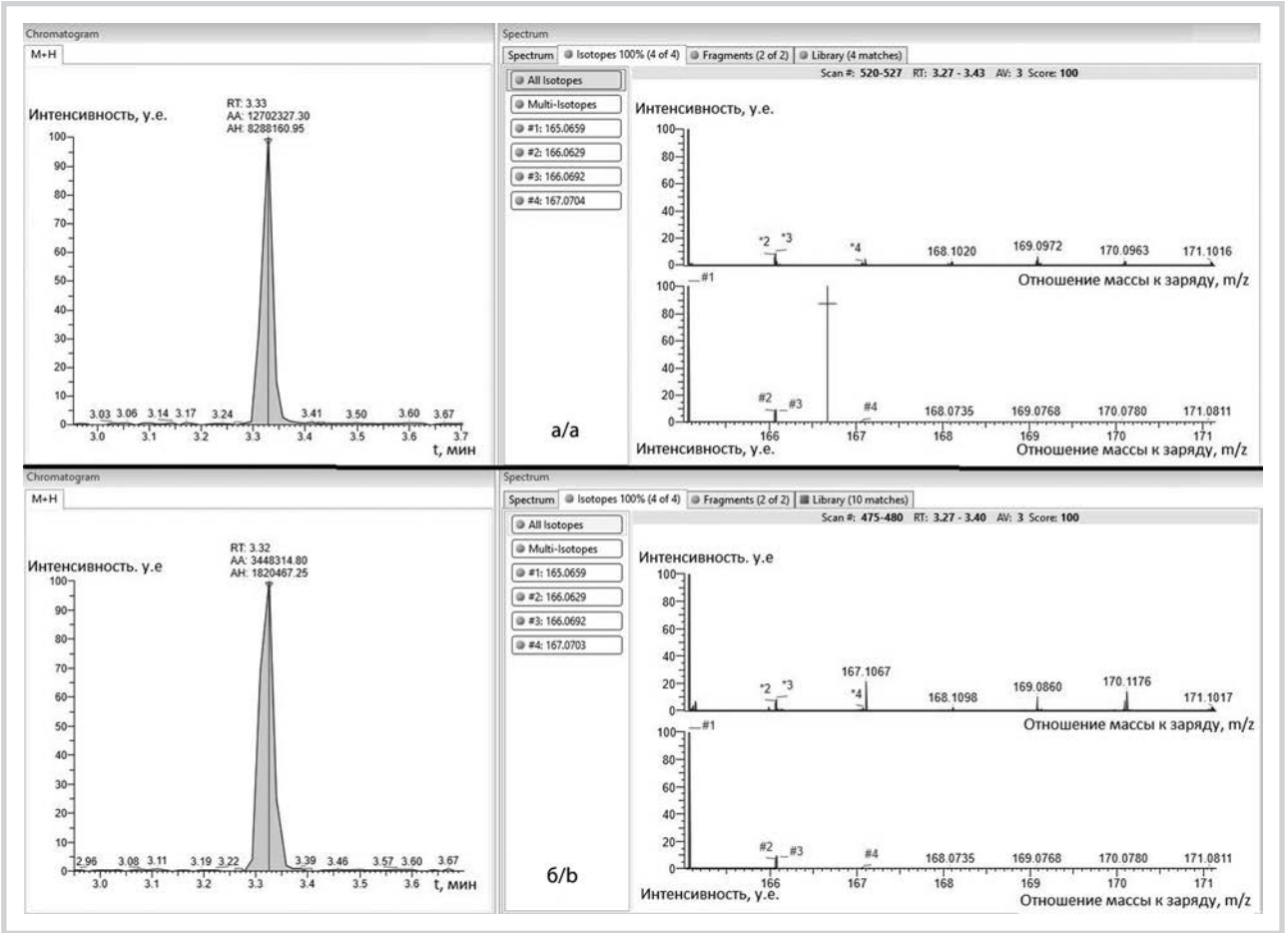

Рис. 2. **Хроматограмма рицинина (а) и рицинолевой кислоты (б) в извлечении из крови.**
Fig. 2. **Chromatogram of ricinin (a) and ricinoleic acid (b) extracted from blood.**

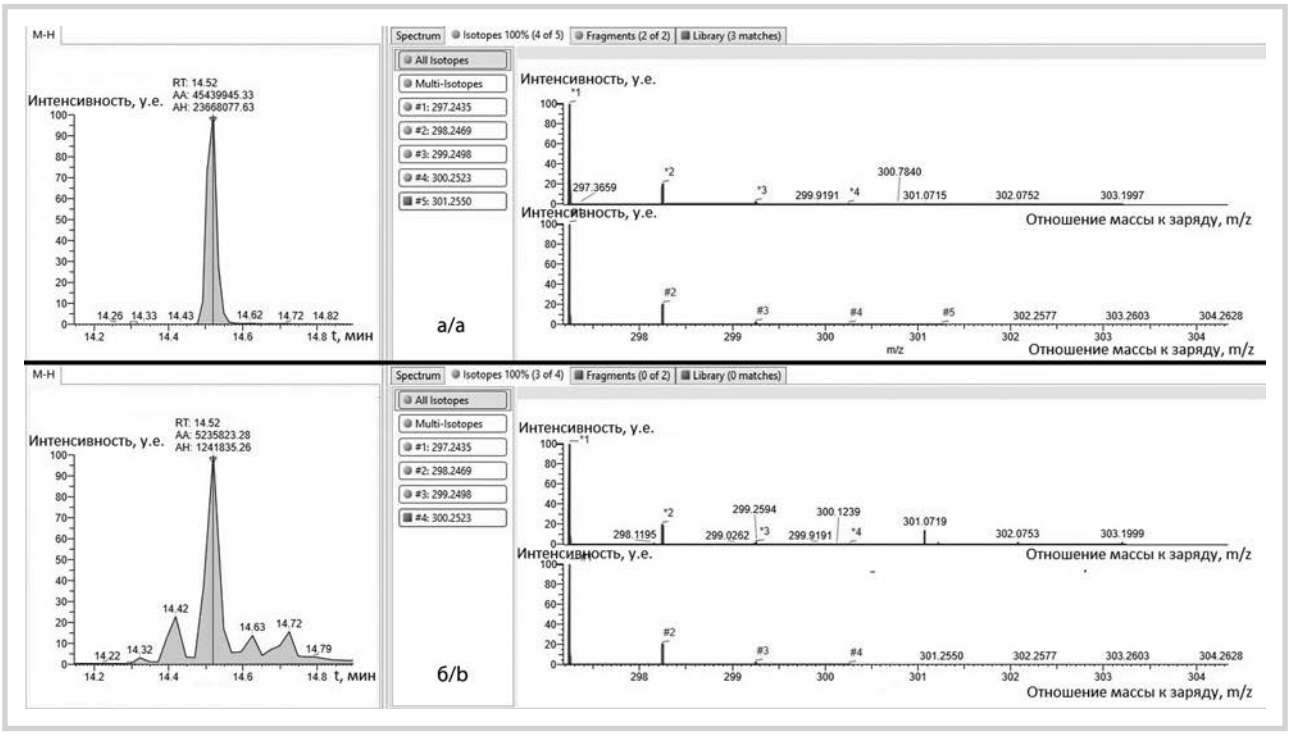

Рис. 3. **Хроматограмма рицинина (а) и рицинолевой кислоты (б) в извлечении из мочи.**
Fig. 3. **Chromatogram of ricinin (a) and ricinoleic acid (b) in urine extraction.**

ния раствора, дважды экстрагировали 3 мл смеси метиленхлорид—гептан—изопропанол (7:2:1), извлечения объединяли, фильтровали через слой безводного сульфата натрия и упаривали. Сухой остаток растворяли в 200 мкл смеси (0,1% раствор муравьиной кислоты в 10% водном растворе ацетонитрила), встряхивали на вортекс-миксере в течение 30 с, центрифугировали при 14 000 об/мин. Переносили 100 мкл органической фазы в виалу объемом 1,5 мл со вставкой для хроматографирования.

4. Для проведения скрининга методом ВЭЖХ МС/МС во флакон объемом 9 мл добавляли 2 мл мочи, подкисляли 10% раствором хлористоводородной кислоты до значения pH среды 2 по универсальному индикатору и трижды экстрагировали хлороформом порциями по 10 мл. Извлечения объединяли, фильтровали, упаривали до 1 мл. Водную фазу подщелачивали раствором аммиака до значения pH среды 10 по универсальному индикатору, трижды экстрагировали хлороформом порциями по 10 мл, фильтровали, упаривали до 1 мл.

По 1 мл кислого и щелочного извлечения упаривали. Сухой остаток растворяли в 200 мкл смеси (0,1% раствор муравьиной кислоты в 10% водном растворе ацетонитрила), встряхивали на вортекс-миксере в течение 30 с, центрифугировали при 14 000 об/мин. Переносили 100 мкл органической фазы в виалу объемом 1,5 мл со вставкой для хроматографирования.

Ввиду отсутствия стандартного образца рицина его хроматографические данные получали при исследовании извлечения из семян клещевины. Несколько семян растирали и гомогенизировали, добавляли подкисленную щавелевой кислотой воду и оставляли отстаиваться 1—2 ч. Затем центрифугировали при 14 000 об/мин и экстрагировали диэтиловым эфиров. Раствор подщелачивали раствором аммиака.

Результаты и обсуждение

Одновременное обнаружение в исследованных биологических жидкостях (кровь и моча) рицинина и рицинолевой кислоты позволяет предположить отравление человека семенами клещевины.

Результаты исследования **(рис. 1—3)** дают возможность описать хроматографические и масс-спектрометрические характеристики определения рицинина и рицинолевой кислоты в биологических жидкостях **(табл. 2)**.

Данные **табл. 2** позволяют проводить идентификацию рицинина и рицинолевой кислоты для подтверждения факта отравления рицином.

Выводы

1. Определены оптимальные условия пробоподготовки биологических жидкостей, позволяющие экстрагировать компоненты семян клещевины (рицинин и рицинолевая кислота).

2. Разработана экспресс-методика обнаружения маркеров рицина (рицинин и рицинолевая кислота) методом масс-спектрометрии высокого разрешения в сочетании с высокоэффективной жидкостной хроматографией.

3. Описаны хроматографические и масс-спектрометрические характеристики для достоверной идентификации рицинина и рицинолевой кислоты как маркеров отравления рицином при проведении химико-токсикологического и судебно-химического анализа.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Sowa-Rogozińska N, Sominka H, Nowakowska-Gołacka J, Sandvig K, Słomińska-Wojewódzka M. Intracellular Transport and Cytotoxicity of the Protein Toxin Ricin. *Toxins (Basel)*. 2019;11(6):350. https://doi.org/10.3390/toxins11060350
2. Галстян Н.В. Касторовое масло: Применение в медицине и косметологии. *Тенденции развития науки и образования*. 2020;60(2):73-76.
Galstyan NV. Castor oil: Application in medicine and cosmetology. *Tendentsii razvitiya nauki i obrazovaniya*. 2020;60(2):73-76. (In Russ.).
3. Инструкция по применению лекарственного препарата Касторовое масло ЛП-005561-300519.
Instruktsiya po primeneniyu lekarstvennogo preparata Kastorovoye maslo LP-005561-300519. (In Russ.).
4. Свиридов А.А., Овчарова Л.Р. Влияние методов отбора на содержание рицинолевой кислоты в масле семян клещевины. *Масличные культуры. Научно-технический бюллетень Всероссийского научно-исследовательского института масличных культур*. 2011;1:146-147.
Sviridov AA, Ovcharova LR. Vliyaniye metodov otbora na soderzhaniye ritsinolevoy kisloty v masle semyan kleshcheviny. *Maslichnyye kultury. Nauchno-tekhnicheskiy byulleten Vserossiyskogo nauchno-issledovatelskogo instituta maslichnykh kultur*. 2011;1:146-147. (In Russ.).
5. Калекин Р.А., Москалева Н.Е., Волкова А.А., Орлова А.М., Маркин П.А., Невмятова С.Р., Апполонова С.А. Определение залеплона и клобазама методом высокоэффективной жидкостной хроматографии тандемной масс-спектрометрии с высоким разрешением с использованием технологии Orbitrap. *Судебно-медицинская экспертиза*. 2022;65(2):24-28.
Kalekin RA, Moskaleva NE, Volkova AA, Orlova AM, Markin PA, Nevmyatova SR, Appolonova SA. Determination of zaleplon and clobazam by high performance liquid chromatography — high resolution tandem mass spectrometry using Orbitrap technology. *Sudebno-meditsinskaya ekspertiza*. 2022;65(2):24-28. (In Russ.).
https://doi.org/10.17116/sudmed20226502124
6. Калекин Р.А. Определение некоторых нейролептиков методом хромато-масс-спектрометрии. *Судебная экспертиза*. 2010;3(23):43-48.
Kalekin RA. Determination of some neuroleptics by chromatography-mass spectrometry. *Sudebnaya ekspertiza*. 2010;3(23):43-48. (In Russ.).
7. Калекин Р.А., Саломатин Е.М., Калекина В.А., Волкова А.А. Лабораторная диагностика отравлений нейролептиками производными бензамида в наркологии: возможности и проблемы. *Наркология*. 2008;4(76):33-37.
Kalekin RA, Salomatin EM, Kalekina VA, Volkova AA. Laboratory diagnostics of poisoning by neuroleptics with benzamide derivatives in narcology: opportunities and problems. *Narkologiya*. 2008;4(76):33-37. (In Russ.).
8. Калекин Р.А., Саломатин Е.М., Калекина В.А. *Перспективы разработки судебно-химического и химико-токсикологического анализа нейролептиков, замещенных бензамидов*. В сб.: Современные проблемы медико-криминалистических, судебно-химических и химико-токсикологических экспертных исследований. Сборник материалов Всесоюзной научно-практической конференции, посвященной памяти проф. Ю.М. Кубицкого. Редактор: Клевно В.А. М. 2007.
Kalekin RA, Salomatin YeM, Kalekina VA. *Perspektivy razrabotki sudebno-khimicheskogo i khimiko-toksikologicheskogo analiza neyroleptikov, zameshchennykh benzamidov*. V sb.: Sovremennyye problemy mediko-kriminalisticheskikh, sudebno-khimicheskikh i khimiko-toksikologicheskikh ekspertnykh issledovaniy. Sbornik materialov Vsesoyuznoy nauchno-prakticheskoy konferentsii, posvyashchennoy pamyati prof. Yu.M. Kubitskogo. Redaktor: Klevno V.A. M. 2007. (In Russ.).
9. Волкова А.А., Калекин Р.А., Москалева Н.Е., Асташкина О.Г., Орлова А.М., Маркин П.А. Обнаружение бромдигидрохлорфенилбензодиазепина (феназепама) и его метаболита в биологическом объекте при сверхнизких концентрациях. *Медицина экстремальных ситуаций*. 2022;23(1):42-47.
Volkova AA, Kalekin RA, Moskaleva NE, Astashkina OG, Orlova AM, Markin PA. Detection of bromodihydrochlorophenylbenzodiazepine (phenazepam) and its metabolite in a biological object at ultra-low concentrations. *Meditsina ekstremalnykh situatsiy*. 2022;23(1):42-47. (In Russ.).
10. Волкова А.А., Калекин Р.А., Орлова А.М., Москалева Н.Е., Маркин П.А., Асташкина О.Г. Химико-токсикологическое исследование залеплона и его метаболитов в биологическом объекте моче. *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии*. 2022;4:15-22.
Volkova AA, Kalekin RA, Orlova AM, Moskaleva NE, Markin PA, Astashkina OG. Chemical and toxicological examination of zaleplon and its metabolites in the biological object urine. *Voprosy biologicheskoy, meditsinskoy i farmatsevticheskoy khimii*. 2022;4:15-22. (In Russ.).
11. Волкова А.А., Калекин Р.А., Орлова А.М., Москалева Н.Е., Маркин П.А., Асташкина О.Г. Определение клобазама и его метаболитов в моче при судебно-химическом и химико-токсикологическом исследовании. *Вестник Смоленской государственной медицинской академии*. 2022;1:167-174.
Volkova AA, Kalekin RA, Orlova AM, Moskaleva NE, Markin PA, Astashkina OG. Determination of clobazam and its metabolites in urine during forensic chemical and chemical-toxicological examination. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii*. 2022;1:167-174. (In Russ.).
12. Калекин Р.А. *Химико-токсикологическое исследование тиаприда. Диссертация на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук*. Пятигорск: ГОУВПО Пятигорская государственная фармацевтическая академия; 2006.
Kalekin RA. *Khimiko-toksikologicheskoye issledovaniye tiaprida. Dissertatsiya na soiskaniye uchenoy stepeni kandidata farmatsevticheskikh nauk*. Pyatigorsk: GOUVPO Pyatigorskaya gosudarstvennaya farmatsevticheskaya akademiya; 2006. (In Russ.).
13. Куценко С.А., Бутомо Н.В., Гребенюк А.Н., Ивницкий Ю.Ю., Мельничук В.П., Преображенская Т.Н., Рыбалко В.М., Саватеев Н.В. *Военная токсикология, радиобиология и медицинская защита: Учебник для слушателей и курсантов военно-медицинских вузов*. Под ред. Куценко С.А. СПб.: Изд-во Военно-медицинской академии; 2003.
Kutsenko SA, Butomo NV, Grebenyuk AN, Ivnitskiy YuYu, Melnichuk VP, Preobrazhenskaya TN, Rybalko VM, Savateyev NV. *Voyennaya toksikologiya, radiobiologiya i meditsinskaya zashchita: Uchebnik dlya slushateley i kursantov voyenno-meditsinskikh vuzov*. Pod red. Kutsenko S.A. SPb.: Izd-vo Voyenno-meditsinskoy akademii; 2003. (In Russ.).
14. Darby SM, Miller ML, Allen RO. Forensic determination of ricin and the alkaloid marker ricinine from castor bean extracts. *J Forensic Sci*. 2001;46:1033-1042.
15. Audi J, Belson M, Patel M, Schier J, Osterloh J. Ricin poisoning. A comprehensive review. *JAMA*. 2005;18:2343-3251.
16. Калекин Р.А., Кулешова С.А., Лазарян Д.С. Исследование динамики изменения концентрации тиаприда в крови. *Известия высших учебных заведений. Северо-Кавказский регион. Серия: Естественные науки*. 2006;2(134):114.
Kalekin RA, Kuleshova SA, Lazaryan DS. Investigation of the dynamics of changes in the concentration of tiapride in the blood. *Izvestiya vysshikh uchebnykh zavedeniy. Severo-Kavkazskiy region. Seriya: Yestestvennyye nauki*. 2006;2(134):114. (In Russ.).
17. Орлова А.М., Калекин Р.А., Волкова А.А., Невмятова С.Р., Полушкина Н.В. Обнаружение клобазама в моче методом тонкослойной хроматографии. *Вестник Воронежского государственного университета. Серия: Химия. Биология. Фармация*. 2021;3:106-113.
Orlova AM, Kalekin RA, Volkova AA, Nevmyatova SR, Polushkina NV. Detection of clobazam in urine by thin-layer chromatography. *Vestnik Voronezhskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Khimiya. Biologiya. Farmatsiya*. 2021;3:106-113. (In Russ.).

Поступила 26.10.2022
Received 26.10.2022
Принята к печати 07.12.2022
Accepted 07.12.2022