

АНАЛИЗ ФАКТОРОВ, ВЛИЯЮЩИХ НА ИЗМЕНЧИВОСТЬ РЕЗУЛЬТАТОВ РАСЧЕТА ПЕРОРАЛЬНЫХ ТОКСИЧЕСКИХ И ЛЕТАЛЬНЫХ ДОЗ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ПО КОНЦЕНТРАЦИИ В МОЧЕ

ВОЛКОВА АЛЛА АНДРЕЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-9882-2330; канд. фарм. наук, научный сотрудник лаборатории судебно-химических и химико-токсикологических исследований ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Минздрава России, Москва, Россия, 125284, ул. Поликарпова, д. 12/13; научный сотрудник ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия, 117198, г. Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6.
E-mail: himija@rc-sme.ru

КАЛЁКИН РОМАН АНАТОЛЬЕВИЧ, ORCID ID: 0000-0002-4989-3511; докт. фарм. наук, научный сотрудник лаборатории судебно-химических и химико-токсикологических исследований ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Минздрава России; Москва, Россия, 125284, ул. Поликарпова, д. 12/13.
E-mail: himija@rc-sme.ru

ОРЛОВА АЛЕВТИНА МИХАЙЛОВНА, ORCID ID: 0000-0002-5419-1418; канд. фарм. наук, научный сотрудник лаборатории судебно-химических и химико-токсикологических исследований ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Минздрава России; 125284, г. Москва, ул. Поликарпова, д. 12/13.
E-mail: himija@rc-sme.ru

ПАВЛОВА АЛЬБИНА ЗАХАРОВНА, ORCID ID: 0000-0003-0112-8439; докт. мед. наук, научный сотрудник лаборатории морфологических исследований ФГБУ «Российский центр судебно-медицинской экспертизы» Минздрава России, Москва, Россия, 125284, ул. Поликарпова, д. 12/13; научный сотрудник ФГБНУ «Научно-исследовательский институт морфологии человека» Минобрнауки России, 117418, г. Москва, ул. Цюрупы, д. 3. E-mail: himija@rc-sme.ru

ПАВЛОВ АНДРЕЙ ЛЕОНИДОВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-6761-2026; научный сотрудник Центр реабилитации инвалидов «Царицыно» ДЗ, Москва, Россия; 115569, 3-я Радиальная ул., 6, стр. 1. E-mail: himija@rc-sme.ru

Реферат. Введение. Кветиапин относится к психотропным лекарственным препаратам – нейролептикам и является антипсихотическим средством. При пероральном приеме наркотических, сильнодействующих и психотропных веществ определяющим фактором в случае подозрения на отравление (намеренного или непреднамеренного) является размер дозы (количества) принятого вещества потерпевшим, на основании которого можно предположить употребление токсической или летальной дозы. В данном случае помочь следственным органам могут оказывать результаты судебно-химического или химико-токсикологического исследования. **Цель.** Разработка методологического подхода к расчету с учетом определенных факторов доз наркотических, психотропных и сильнодействующих веществ, введенных потерпевшему перорально (per os), и апробация такого подхода на практическом примере. **Материал и методы.** Исследовали действующее вещество кветиапин, содержащееся в лекарственных препаратах. Биологическими объектами исследования являлись печень, кровь из бедренной вены и моча, взятые у трупа 24-х лет, нормостенического телосложения, умершего от острого отравления кветиапином. Судебно-химическое исследование биологических объектов на качественное и количественное определение кветиапина проводили при использовании общепринятых методик исследования. **Результаты и их обсуждение.** Предложен методологический подход к расчету доз, введенных перорально потерпевшим наркотических, психотропных и сильнодействующих веществ с учетом определенных факторов, на практическом примере обнаруженного кветиапина по данным количественного определения в моче. Представлен анализ шести факторов, влияющих на результаты расчета теоретической дозы, принятого лекарственного препарата. **Выводы.** Предложена формула для расчета теоретической дозы с относительной погрешностью полученных результатов, не превышающей 28%.

Ключевые слова: химико-токсикологический анализ, судебно-химический анализ, определение дозы, токсическая доза, летальная доза.

Для ссылки: Волкова А.А., Калёкин Р.А., Орлова А.М. [и др.]. Анализ факторов, влияющих на изменчивость результатов расчета пероральных токсических и летальных доз лекарственных веществ по концентрации в моче // Вестник современной клинической медицины. – 2024. – Т. 17, вып. 2. – С.34–39. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(2).34-39.

ANALYZING THE FACTORS AFFECTING THE DIFFERENCES IN THE RESULTS OF COMPUTING THE ORAL TOXIC AND LETHAL DOSES OF DRUGS BY THEIR CONCENTRATION IN URINE

VOLKOVA ALLA A., ORCID ID: 0000-0002-9882-2330; Cand. sc. pharm., Researcher at the Laboratory of Forensic Chemical and Chemical-Toxicological Studies, Russian Center for Forensic Medical Examination, Moscow, Russia; 12/13 Polikarpova str., 125284 Moscow, Russia; Researcher at the Peoples' Friendship University of Russia, 6 Miklukho-Maklaya str., 117198 Moscow, Russia. E-mail: himija@rc-sme.ru

KALEKIN ROMAN A., ORCID ID: 0000-0002-4989-3511; Dr. sc. pharm., Researcher at the Laboratory of Forensic Chemical and Chemical-Toxicological Studies, Russian Center for Forensic Medical Examination, Moscow, Russia; 12/13 Polikarpova str., 125284 Moscow, Russia. E-mail: himija@rc-sme.ru

ORLOVA ALEVTINA M., ORCID ID: 0000-0002-5419-1418; Cand. sc. pharm., Researcher at the Laboratory of Forensic Chemical and Chemical-Toxicological Studies, Russian Center for Forensic Medical Examination, Moscow, Russia; 12/13 Polikarpova str., 125284 Moscow, Russia. E-mail: himija@rc-sme.ru

PAVLOVA ALBINA Z., ORCID ID: 0000-0003-0112-8439; Dr. sc. med., Researcher at the Laboratory of Forensic Chemical and Chemical-Toxicological Studies, Russian Center for Forensic Medical Examination, Moscow, Russia; 12/13 Polikarpova str., 125284 Moscow, Russia; Researcher at the Scientific Research Institute of Human Morphology, 3 Tsyurupy str., 117418 Moscow, Russia. E-mail: himija@rc-sme.ru

PAVLOV ANDREY L., ORCID ID: 0000-0001-6761-2026; Researcher at the Tsaritsyno Rehabilitation Center for the Disabled; 6 3rd Radialnaya str., 115569 Moscow, Russia. E-mail: himija@rc-sme.ru

Abstract. Introduction. Quetiapine belongs to psychotropic drugs, i. e., neuroleptics, and is an antipsychotic. With oral narcotic, potent, and psychotropic substances, in case of suspected intentional or unintentional poisoning, the determining factor is the dosage amount of the substance taken by the sufferer, which allows assuming the use of a toxic or lethal dose. In this case, the investigative authorities can be assisted by the findings obtained in forensic-chemical or chemical-toxicological investigations. **Aim.** With consideration to certain factors, developing a methodological approach to calculating the doses of narcotic, psychotropic, and potent substances that have been orally (per os) administered to the sufferer, and testing the said approach within a case study. **Materials and Methods.** We studied the active substance quetiapine contained in pharmaceutical drugs. Biological objects studied were the liver, femoral vein blood, and urine taken from the corpse of a 24-year-old normosthenic person died of acute quetiapine poisoning. Forensic chemical examination of biological objects aimed at identifying quetiapine qualitatively and quantitatively was performed using conventional procedures. **Results and Discussion.** A methodological approach is proposed to calculate the doses of narcotic, psychotropic, and potent substances administered orally to the sufferers, considering certain factors and using a case study, in which quetiapine was detected in urine quantitatively. The analysis of six factors is presented, affecting the results of calculating the theoretical dose of the drug taken. **Conclusions.** A formula is proposed for calculating the theoretical dose with the relative error of the results obtained, not exceeding 28%.

Keywords: chemical and toxicological analysis, forensic-chemical analysis, dose finding, toxic dose, lethal dose.

For reference: Volkova AA, Kalekin RA, Orlova AM, et al. Analyzing the factors affecting the differences in the results of computing the oral toxic and lethal doses of drugs by their concentration in urine. The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2024; 17 (2): 34-39. DOI: 10.20969/VSKM.2024.17(2).34-39.

Введение. При пероральном приеме наркотических, сильнодействующих и психотропных веществ определяющим фактором в случае подозрения на отравление (намеренного или непреднамеренного) является размер дозы (количества) принятого вещества потерпевшим, на основании которого можно предположит употребление токсической или летальной дозы. В данном случае помощь следственным органам могут оказать результаты судебно-химического или химико-токсикологического исследования. При этом достаточно часто в научно-практической литературе приводятся данные именно токсических концентраций в крови и намного реже в моче, особенно у лиц, находящихся в реанимации или без сознания [1]. Установление факта острого летального отравления наркотическим, сильнодействующим или психотропным лекарственным препаратом до настоящего времени остается актуальной задачей судебно-медицинской экспертизы [2,3]. Довольно часто следственные органы ставят вопрос перед судебно-медицинскими экспертами о дозе, принятой потерпевшим, которая привела к смерти. Сложность в решении данной задачи определяется большим количеством факторов, влияющих на результаты расчета.

Цель исследования – разработка методологического подхода к расчету с учетом определенных факторов доз наркотических, психотропных и сильнодействующих веществ, введенных потерпевшему перорально (per os), и апробация такого подхода на практическом примере.

Материал и методы.

Исследовали действующее вещество кветиапин, содержащееся в лекарственных препаратах [4]. Кветиапин относится к психотропным лекарственным препаратам – нейролептикам и является

антипсихотическим средством. Биологическими объектами исследования являлись печень, кровь из бедренной вены и моча, взятые у трупа 24-х лет, нормостенического телосложения, умершего от острого отравления кветиапином. Судебно-химическое исследование биологических объектов на качественное и количественное определение кветиапина проводили при использовании общепринятых методик исследования [5,6].

При исследовании применяли методы тонкослойной хроматографии, высокоэффективной жидкостной хроматографии с диодно-матричным детектором и высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-селективным детектором [7].

Статистическая обработка полученных данных проводилась в программе Statistica 2.0 по методу первичной статистической обработки выборочным средним арифметическим значениям.

Результаты и обсуждение.

При проведении судебно-химического исследования в извлечениях из печени, крови и мочи методом высокоэффективной жидкостной хроматографии обнаружен кветиапин в количестве: в крови – 2,65 мг/л, в печени – 6,12 мг/кг, в моче – 118,6 мг/л.

При заключении (для следственных органов) об употребленной потерпевшим дозе наркотического, сильнодействующего или психотропного препарата необходимо учитывать ряд факторов: наличие и вид лабораторного оборудования, фоновая обстановка, индивидуальные биологические особенности умершего. В свою очередь на уровень фоновой обстановки оказывает влияние кросс-реактивность, пассивное курение, контаминация следовыми количествами психоактивных веществ из внешней среды, а также поступление поверхностно-активных веществ в организм совместно с веществами, раз-

решенными к обороту (лекарственные средства, продукты питания) [8]. Чем больше учитывается факторов, тем более точный результат будет получен в расчетах.

Для эффективной оценки влияния принятой дозы вещества необходимо определить пороговые значения, основанные на принципах доказательности, для чего необходимы государственные стандартные образцы психоактивных веществ и возможность изучения их динамики в постмортальном периоде.

Вначале необходимо определиться с биологическим объектом, по которому необходимо вести расчет теоретической дозы. Оптимальным биологическим объектом для расчета был выбран объект с максимальной концентрацией найденного вещества. Учитывая, что при судебно-химическом исследовании наибольшая концентрация кветиапина была обнаружена в моче, то есть на этапе элиминации, расчет вели по данному биологическому объекту.

Факторы, используемые при расчете теоретически принятой дозы лекарственного препарата per os:

F1. Биодоступность (F), % – абсолютная биодоступность, по кветиапину составляет 9%.

F2. Суточный диурез (V), л – суточный объем мочи у взрослого мужчины составляет 0,8–1,8 л (в среднем 1,2 л) [9]. Нормы диуреза варьируются в зависимости от возраста – у лиц старше 60 лет они выше и составляют около 2,5 литров, а также от гендера – у женщин 0,6–1,6 л, у мужчин 0,8–1,8 л. Количество выделенной мочи зависит также от выпитой в течение дня жидкости и наличия патологий мочевыводящих путей. Эти данные почти всегда отсутствуют, поэтому ими можно пренебречь в расчетах. Если максимальная концентрации исследуемого вещества определяется в крови умершего, необходимо использовать такой показатель, как объем циркулирующей крови.

F3. Масса тела (M), кг – средняя масса тела человека мужского пола считается 70 кг, при невозможности определить точную массу тела необходимо приблизительно ориентироваться на телосложение потерпевшего.

F4. Период полувыведения ($T_{1/2}$), ч – период полувыведения для кветиапина и его метаболита N-дезалкилкветиапина [4], составляет 7–12 часов.

F5. Доля выведения (R), % – 73% кветиапина выводится с мочой [3],

F6. Степень экстракции (E), % – степень экстракции кветиапина из мочи могла составить 40,1% [10].

Вышеизложенные факторы представляют собой промежуточные показатели, влияющие на зависимость «доза – концентрация в биологическом объекте». Даже без количественной оценки основных факторов можно заметить, что изменчивость результатов измерений намного ниже, когда в расчете используется минимальное количество факторов, поэтому проведение исследований (расчетов) при различных факторах важно. Все шесть факторов являются изменчивыми. Данное количество факторов позволяет обеспечить достоверный расчет.

Доза приема кветиапина потерпевшим была рассчитана по формуле:

$$X_{\text{кветиапина}} = C \times \left(\frac{V}{Q} \times 2\right) \times \left(\frac{70}{M}\right) \times \left(\frac{100}{R}\right) \times \left(\frac{100}{F}\right) \times \left(\frac{100}{E}\right), \text{ где:}$$

C – обнаруженная концентрация кветиапина в моче, 118,6 мг/л;
Q – количество полувыведений в суточном диурезе,

рассчитывается по формуле: $Q = \frac{24}{T_{1/2}}$, где $T_{1/2}$ – период полувыведения, ч;

M – масса тела потерпевшего, кг;

V – суточный диурез, л;

R – выведение кветиапина с мочой, %;

F – абсолютная биодоступность кветиапина, %;

E – степень экстракции кветиапина из мочи, %.

Значение фактора E (степень экстракции кветиапина из мочи, %) в ниже приведенных расчетах принимается постоянным, поскольку чаще всего методика пробоподготовки имеет уже рассчитанные данные по этому фактору и может меняться в зависимости от использования другой методики экстракции и/или при экстрагировании другого токсического вещества. Использование параметров Q, V, R и F являются изменчивыми и зависят от расчета каждого конкретного исследуемого вещества. Три параметра C, M и E определяются экспериментально для каждого конкретного случая. При определении данных факторов происходит варьирование данных для получения максимальной и минимальной границ определения вещества.

Недостаток метода состоит в том, что, в зависимости от выбранного порядка замены факторов, результаты факторного разложения имеют разные значения. Это связано с тем, что в результате применения этого метода образуется некий неразложимый остаток, который прибавляется к величине влияния последнего фактора. На практике точностью оценки факторов пренебрегают, однако существуют определенные правила, определяющие последовательность подстановки, поэтому необходимо соблюдать порядок факторов в расчетной формуле.

С учетом большого диапазона суточного диуреза и времени полувыведения расчет был проведен по минимальному, среднему и максимальному значению дозы кветиапина:

Расчет среднего значения дозы кветиапина per os

$$X_{\text{кветиапина}} = 118,6 \times \left(\frac{1,2}{2} \times 2\right) \times \left(\frac{70}{70}\right) \times \left(\frac{100}{73}\right) \times \left(\frac{100}{9}\right) \times \left(\frac{100}{40,1}\right) = 5394 \text{ мг} \quad (1).$$

Минимальное значение может составлять

$$X_{\text{кветиапина}} = 118,6 \times \left(\frac{0,8}{3,43} \times 2\right) \times \left(\frac{70}{70}\right) \times \left(\frac{100}{73}\right) \times \left(\frac{100}{9}\right) \times \left(\frac{100}{40,1}\right) = 2097 \text{ мг} \quad (2).$$

Максимальное значение может составлять

$$X_{\text{кветиапина}} = 118,6 \times \left(\frac{1,8}{2} \times 2\right) \times \left(\frac{70}{70}\right) \times \left(\frac{100}{73}\right) \times \left(\frac{100}{9}\right) \times \left(\frac{100}{40,1}\right) = 8091 \text{ мг} \quad (3).$$

Полученные результаты были статистически обработаны и представлены в *таблице 1*.

Для получения репрезентативных результатов было проведено сравнение полученных нами данных с другими, полученными при расчете, приведенном ниже.

Статистическая обработка результатов по min, medium и max теоретически принятой потерпевшим дозы
кветиапина per os

Table 1

Statistical processing of the results for the theoretically consumed min, medium, and max per os dose of quetiapine

Средняя доза кветиапина, мг (n=3)	Дисперсия (σ^2)	Среднеквадратическое отклонение (σ)	Коэффициент вариации (V)	Отношение показателя асимметрии к его ошибке (A/ma)	Отношение показателя эксцесса к его ошибке (E/me)	Среднее линейное отклонение (\bar{a})
5194	9012009	3002,00083	57,8%	-0,0938	$-\infty$	2064,66667

Согласно данным Кларка Р. [11] терапевтическая концентрация кветиапина в плазме крови составляет 0,4 мг/л при суточном приеме до 750 мг, смертельная концентрация в плазме крови составляет 7 мг/л (случай №1). Описан случай передозировки кветиапином в 3000 мг с концентрацией в сыворотке крови 1,824 мг/л (случай №2). Ещё в одном случае при употреблении 10000 мг кветиапина его концентрация в сыворотке крови составила 12,7 мг/л (случай №3). Абсолютная биодоступность составляет 9%.

Максимальная концентрация кветиапина в крови достигается через 1,5–2 часа после приема [12], на основании этих данных при приеме 50 мг кветиапина в крови наблюдалась концентрация 50 нг/мл (случай №4). Для получения данных о возможной дозе приема кветиапина потерпевшим использовали расчет пропорцией (табл. 2).

Статистическая обработка результатов теоретически принятой дозы кветиапина представлена в табл. 3.

Из таблицы 3 видно, что коэффициент вариации (V) составил 38,9% при среднем линейном отклонении $\bar{a}=1148$, что приемлемо для таких расчетов.

Результаты статистической обработки полученных разными методами средних значений дозы кветиапина (табл. 1 и табл. 3) представлены в таблице 4.

Согласно данным таблицы 4 видно, что отклонение для определения дозы составило 27%, что для биологических объектов является хорошим показателем.

В случае наличия данных для возможности расчета двумя методами, то необходимо проводить расчет по обоим и в таблице 5 приводим статистическую обработку всех ранее приведённых расчетов.

Таблица 2

Расчет дозы кветиапина пропорциональным методом на основе клинических данных по 4–м случаям

Table 2

Calculating the quetiapine dose by a proportional method based on clinical data for 4 cases

Номер случая	Случай №1	Случай №2	Случай №3	Случай №4
Расчет дозы (формула)	750 мг – 0,4 мг/л X – 2,65 мг/л	3000 мг – 1,824 мг/л X – 2,65 мг/л	10000 мг – 12,7 мг/л X – 2,65 мг/л	50 мг – 0,05 мг/л X – 2,65 мг/л
Полученный результат, мг	X=4969 мг	X=4359 мг	X=2087 мг	X=2650 мг

Таблица 3

Статистическая обработка результатов теоретически принятой дозы кветиапина per os

Table 3

Statistical processing of the results of the theoretically consumed per os dose of quetiapine

Средняя доза кветиапина, мг (n=4)	Дисперсия (σ^2)	Среднеквадратическое отклонение (σ)	Коэффициент вариации (V)	Отношение показателя асимметрии к его ошибке (A/ma)	Отношение показателя эксцесса к его ошибке (E/me)	Среднее линейное отклонение (\bar{a})
3516,25	1871284,91667	1367,94916	38,9%	0,01293	-3,966	1147,75

Таблица 4

Статистическая обработка полученных средних значений разными методами теоретически принятой дозы кветиапина per os

Table 4

Statistical processing of the mean values obtained by different methods regarding the theoretically consumed per os dose of quetiapine

Средняя доза кветиапина, мг (n=2)	Дисперсия (σ^2)	Среднеквадратическое отклонение (σ)	Коэффициент вариации (V)	Отношение показателя асимметрии к его ошибке (A/ma)	Отношение показателя эксцесса к его ошибке (E/me)	Среднее линейное отклонение (\bar{a})
4355	1407842	1186,52518	27,25%	0	∞	839

Статистическая обработка результатов, полученных разными методами,
теоретически принятой дозы кветиапина per os

Table 5

Statistical processing of the results obtained by different methods regarding
the theoretically consumed per os dose of quetiapine

Средняя доза кветиапина, мг (n=7)	Дисперсия (σ^2)	Среднеквадратическое отклонение (σ)	Коэффициент вариации (V)	Отношение показателя асимметрии к его ошибке (A/ma)	Отношение показателя эксцесса к его ошибке (E/me)	Среднее линейное отклонение (\bar{a})
4235,28571	4743886,90476	2178,04658	51,43%	0,73371	-1,44654	1677,67347

Согласно данным реестра [13] в Российской Федерации представлена максимальная дозировка кветиапина в таблетках 300 мг №60, следовательно, $4235/300=14,1$ таблетки, то есть около 15 таблеток, что составляет $\frac{1}{4}$ от упаковки.

По данным инструкции по применению лекарственного препарата с действующим веществом кветиапин максимальная суточная доза может составлять 800 мг, однако в данных расчетах берутся приблизительные цифры разовой дозы, а она, согласно инструкции по медицинскому применению кветиапина, составляет 300 мг перорально. Так же следует учесть назначение столь высоких дозировок постепенно в течение 4–х дней. Поэтому можно предположить, что потерпевший принял намного больше исследуемого препарата, чем терапевтическая доза в медицинских целях.

Выводы.

1. Представлен анализ шести факторов, влияющих на результаты расчета теоретической дозы наркотического, сильнодействующего или психотропного лекарственного препарата, принятого per os.

2. Разработан методологический подход для расчета дозы вещества, принятого потерпевшим перорально, на основании его количественного определения в моче.

3. Предложена расчетная формула теоретической дозы с относительной погрешностью полученных результатов, не превышающей 28%.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции и дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Орлова А.М., Калёкин Р.А., Волкова А.А. Библиографический указатель отечественных публикаций по токсикологической (судебной) химии за 2015 – 2022 года // Москва: РЦСМЭ, 2023. – 58 с. [Orlova AM, Kalekin RA, Volkova AA. Bibliograficheskij ukazatel' otechestvennyh publikacij po toksikologicheskoj (sudebnoj) himii za 2015 – 2022 goda. [Bibliographic index of domestic publications on toxicological (forensic) chemistry for 2015–2022]. Moskva: RTSSME [Moscow: RCSE]. 2023; 58 p. (In Russ.)].
- Калёкин Р.А., Салтыкова О.В., Родионова Г.М. [и др.]. Изучение прегабалина и лоразепама при совместном присутствии для целей химико-токсикологического исследования // Судебно-медицинская экспертиза. – 2020. – Т. 63. – № 1. – С.36–41. [Kalekin RA, Saltykova OV, Rodionova GM, Gegechkori VI, Orlova AM. Izuchenie pregabalina i lorazepam pri sovmestnom prisutstvii dlya celej himiko-toksikologicheskogo issledovaniya [The study of pregabalin and lorazepam in the joint presence for the purposes of chemical and toxicological research]. Sudebno-medicinskaya ekspertiza [Forensic medical examination]. 2020; 63 (1): 36–41. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/sudmed20206301136
- Мартемьянова А.А., Орлова А.М., Кочоян А.Л., Калёкин Р.А. Изучение фармакокинетических параметров этанола 40% с газацией для целей и задач судебной химии и судебно-медицинской экспертизы // Судебно-медицинская экспертиза. – 2020. – Т.63. – № 3. – С.30–34. [Martemyanova AA, Orlova AM, Kochoyan AL, Kalekin RA. Izuchenie farmakokineticheskikh parametrov etanola 40% s gazaciej dlya celej i zadach sudebnoj himii i sudebno-medicinskoj ekspertizy [Study of pharmacokinetic parameters of ethanol 40% with carbonation for the purposes and tasks of forensic chemistry and forensic medical examination]. Sudebno-medicinskaya ekspertiza [Forensic medical examination]. 2020; 63 (3): 30-34. (In Russ.)]. DOI: 10.17116/sudmed20206303130
- Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Кьюпинекс ЛП-005996-140421. [Instrukciya po medicinskomu primeniyu lekarstvennogo preparata K'yupineks LP-005996-140421 [Instructions for the medical use of the drug Kyupinex LP-005996-140421]. (In Russ.)].
- Вергейчик Т.Х., Линникова В.А., Гуськова Г.Б. Химико-токсикологический анализ кветиапина в биологических объектах // Токсикологический вестник. 2013. – № 5 (122). – С.17–20. [Vergeychik TH, Linnikova VA, Guskova GB. Himiko-toksikologicheskij analiz kvetiapina v biologicheskikh ob'ektah [Chemical and toxicological analysis of quetiapine in biological objects]. Toksikologicheskij vestnik [Toxicological Bulletin]. 2013; 5 (122): 17-20. (In Russ.)].
- Карташов В.А., Чернова Л.В. Определение кветиапина и оланзапина в биологических объектах // Судебно-медицинская экспертиза. – 2014. – № 57 (5). – С.47–52. [Kartashov VA, Chernova LV. Opredelenie kvetiapina i olanzapina v biologicheskikh ob'ektah [Determination of quetiapine and olanzapine in biological objects]. Sudebno-medicinskaya ekspertiza [Forensic medical examination]. 2014; 57 (5): 47–52. (In Russ.)].
- Калёкин Р.А., Саломатин Е.М., Калекина В.А., Волкова А.А. Лабораторная диагностика отравлений нейрорептиками производными бензамида в наркологии: возможности и проблемы // Наркология. – 2008. – Т. 7, № 4 (76). – С.33–37. [Kalekin RA, Salomatin EM, Kalekina VA, Volkova AA. Laboratornaya diagnostika otravlenij nejrorleptikami proizvodnymi benzamida v narologii: vozmozhnosti i problemy // Narкологиya. – 2008. – Т. 7, № 4 (76). – С.33-37. [Kalekin RA, Salomatin EM, Kalekina VA, Volkova AA. Laboratornaya diagnostika otravlenij

- nejroleptikami proizvodnymi benzamida v narkologii: vozmozhnosti i problem [Laboratory diagnostics of poisoning by neuroleptics with benzamide derivatives in narcology: opportunities and problems]. *Narkologiya [Narcology]*. 2008; 7 (4): 33-37. (In Russ.).
8. Силантьев А.С., Гребенкина Е.В., Носырев А.Е. Необходимость введения методов количественной оценки психоактивных веществ в биологических объектах // Вопросы наркологии. 2018. – № 1 (161). – С.138-152. [Silantyev AS, Grebenkina EV, Nosyrev AE. Neobhodimost' vvedeniya metodov kolichestvennoy ocenki psihoaktivnykh veshchestv v biologicheskikh ob"ektah [The need to introduce methods of quantitative assessment of psychoactive substances in biological objects]. *Voprosy narkologii [Questions of narcology]*. 2018; 1 (161): 138-152. (In Russ.).]
 9. Скорнякова А.Б., Калёкин Р.А., Лазарян Д.С. Идентификация галоперидола и тиаприда в моче методом тонкослойной хроматографии // Судебно-медицинская экспертиза. – 2006. – Т. 49, № 2. – С.37-39. [Skornyakova AB, Kalekin RA, Lazaryan DS. Identifikatsiya galoperidola i tiaprida v moche metodom tonkoslojnoj hromatografii [Identification of haloperidol and thiapride in urine by thin-layer chromatography]. *Sudebno-medicinskaya ekspertiza [Forensic medical examination]*. 2006; 49 (2): 37-39. (In Russ.).]
 10. Вергейчик Т.Х., Линникова В.А., Гуськова Г.Б. Химико-токсикологический анализ биологических объектов на метопролол и кветиапин // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2012. – № 5–3(14). – С.703-706. [Vergeychik TH, Linnikova VA, Guskova GB. Himiko-toksikologicheskij analiz biologicheskikh ob"ektov na metoprolol i kvetiapin [Chemical and toxicological analysis of biological objects for metoprolol and quetiapine]. *Izvestiya Samarskogo nauchnogo centra Rossijskoj akademii nauk [Izvestiya Samara Scientific Center of the Russian Academy of Sciences]*. 2012; 5-3 (14): 703-706. (In Russ.).]
 11. Clarke's Analysis of Drugs and Poisons. London: Pharmaceutical Press. 2005. <https://archive.org/details/>
 12. Писарев В.В., Уляшова М.М., Вдовина К.А., Тисейко Н.И. Исследования биоэквивалентности таблетированных форм рисперидона, оланзапина и кветиапина у здоровых добровольцев // Фармакокинетика и Фармакодинамика. – 2013. – № 1. – С.3–11. [Pisarev VV, Ulyashova MM, Vdovina KA, Tiseyko NI. Issledovaniya bioekvivalentnosti tabletirovannykh form risperidona, olanzapina i kvetiapina u zdorovykh dobrovol'tsev [Bioequivalence studies of tablet forms of risperidone, olanzapine and quetiapine in healthy volunteers]. *Farmakokinetika i Farmakodinamika [Pharmacokinetics and Pharmacodynamics]*, 2013; 1: 3–11. (In Russ.).]
 13. Государственный реестр лекарственных средств. Режим доступа: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx>. - 08.04.2022. [Gosudarstvennyy reyestr lekarstvennykh sredstv [State register of medicines]. 2022. <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (In Russ.).]