**«Утверждаю»**

Проректор по УВР

профессор Тулебаев К.А.

**\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_**  «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2012 г.

**РАБОЧАЯ ПРОГРАММА**

**Наименование вуза:** Казахский национальный медицинский университет

имени С.Д. Асфендиярова

**Модуль:** «Фармацевт-токсиколог»,

Дисциплина: Токсикологическая химия, ТН4205

Специальность: 051103 – Фармация

**Объем часов:** 360 часов (8 кредитов)

**Курс:** четвертый

**Семестр:** седьмой, восьмой

Лекции – 30 ч.

Практические занятия- 90 ч.

Самостоятельная работа студента под

руководством преподавателя (СРСП) – 56 ч.

Самостоятельная работа студента (СРС) – 184 ч.

**Алматы, 2012 г.**

Рабочая программа обсуждена и утверждена на заседании модуля « Фармацевт – токсиколог»

от « \_\_\_ » \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2012 г., протокол №\_\_\_\_

Руководитель модуля «Фармацевт – токсиколог», профессор Т. Б.Байзолданов

Рабочая программа обсуждена на заседании Комитета образовательных программ «Фармации»

от «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2012 г., протокол №\_\_\_\_

Председатель КОП «Фармации», доцент Г. М . Саякова

Рабочая программа обсуждена на заседании Методического совета

От «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2012г., протокол №\_\_\_\_\_\_\_\_

Председатель совета, профессор К.А.Тулебаев

1. **общие сведения**

**Дисциплина –** Токсикологическая химия

**Специальности –** 051103 **–** «Фармация»

**Курс** **–** четвертый **Семестр –** 7,8

**Объем часов –** 360 часов (8 кредитов)

**Форма контроля – экзамен**

**2 ПРОГРАММА**

**2.1 Введение.**

Токсикологическая химия является одной из специальных фармацевтических дисциплин, занимающихся изучением молекулярных и физиологических механизмов действия токсичных веществ и продуктов их метаболизма, химических методов, их изолирования, идентификации и количественного определения в различных объектах.

В комплексе фармацевтических наук токсикологической химии принадлежит определенная общеобразовательная и воспитательная роль, так как она прививает навыки научного исследования, постановки и тщательного проведения опыта в точно определенных условиях, построения логически правильных выводов, вытекающих из полученных данных, а также документального их оформления.

Программа включает изучение разных направлений современной токсикологической химии: химико-токсикологической, клинической, наркологической, экологической и рассматривает вопросы этих направлений по двум основным разделам токсикологической химии: биохимической и аналитической токсикологии.

Изучения данной дисциплины предусматривает формирование у студентов теоретических знаний, а также практических умений необходимые для решения задач, поставленных органами правосудия и здравоохранения. С этой целью в программу дисциплины включены токсикологические важные соединения, встречающиеся на практике химико-токсикологических исследований. Подробно рассматриваются методы изолирования, обнаружения и количественного определения отдельных представителей каждой группы токсичных соединений.

**2.2 Цель дисциплины:** формирование у обучающихся теоретических знаний, практических навыков, умений, необходимых для проведения химико-токсикологического анализа ядовитых веществ в различных, биологических и небиологических объектах, а также правильной оценки полученных результатов.

**2.3 Задачи обучения:**

* Формировать у студентов знания об основных принципах, порядке организации, проведения химико-токсикологического анализа (экспертизы) и аналитической диагностики острых (хронических) отравлений, в соответствии с действующим законодательством;
* Формировать у студентов знания о свойствах (физических, химических), токсикодинамике и токсикокинетике ксенобиотиков и их метаболитов, необходимых при выполнений ХТА.;
* Формировать у студентов практические умения и навыки проведения химико-токсикологического анализа ядовитых веществ в соответствии с принципами и требованиями GLP.
* Формировать и развивать у студентов коммуникативные навыки общения с коллегами и представителями органов правосудия.
* Формировать у студентов потребность постоянного повышения профессиональной квалификации путем самообразования.

**2.4 Конечные результаты обучения:**

**Формирование когнитивного компонента (знания)*:***

* организационно-правовые, юридические и методологические основы проведения химико-токсикологической экспертизы и аналитической диагностики при острых отравлениях ядовитыми, сильнодействующими, наркотическими и одурманивающими веществами;
* современную номенклатуру ядовитых, сильнодействующих, наркотических и одурманивающих веществ и их физико-химические характеристики;
* вопросы биохимической токсикологии (токсикокинетика, токсикодинамика и биотрансформация чужеродных соединений в организме);
* методологию системного химико-токсикологического анализа на основе принципов GLP;
* современные биоаналитические, физические, химические и физико-химические методы, используемые в химико-токсикологическом анализе;
* особенности анализа и интерпретации результатов исследования при проведении химико-токсикологической экспертизы, аналитической диагностики острых и хронических отравлений;
* общие принципы и методы (алгоритмы) детоксикации при отравлении токсикантами различных групп.
* **Формирование операционных навыков:**
* самостоятельно работать со специальной литературой, вести поиск для решения профессиональных задач (выделять основные положения, следствия из них и приложения, конкретно применяемые в решении задач химико-токсикологической экспертизы и аналитической диагностики отравлений, наркоманий);
* проводить химико-токсикологического исследования вещественных доказательств на различные токсические вещества, основываясь на знании вопросов биохимической и аналитической токсикологии и используя комплекс современных биологических, физико-химических и химических методов анализа;
* осуществлять аналитическую диагностику острых отравлений с учетом особенностей проведения химико-токсикологического анализа в условиях оказания экстренной медицинской помощи больным с острыми отравлениями;
* осуществлять аналитическую диагностику наркотических средств, психотропных и других токсических веществ в биологических средах организма человека;
* интерпретировать результаты химико-токсикологического анализа применительно к исследованию биологических объектов, учитывая процессы биотрансформации токсических веществ и возможности аналитических методов исследования;
* документировать проведение лабораторных и экспертных исследований, составлять экспертное заключение.

**Аксиологические (коммуникативные) компетенции**

* формировать и развивать у студентов знания о «Мененджмента персонала»
* научить студентов работать в коллективе, проявляя корректное общение друг с другом. Проявлять терпимость и уважение к партнеру по работе.
* формировать и развивать у студентов различные формы взаимоотношений с представителями суда и правоохранительных органов
* уметь выстуформировать у студентов потребность постоянного повышения профессиональной ми,корректно отстаивать свою точку зрения и т.п.
* формировать у студентов практические навыки и умения коммуникативных отношений по горизонтали и вертикали
* **2.5 Правовые компетенции:**
* **формировать у студентов правовые знания необходимые для выполнений ХТА.**
* Кодекс Республики Казахстан «О здоровье народа и системе здравоохранения»
* Уголовно-процессуальный кодекс Республики Казахстан
* Уголовный кодекс Республики Казахстан
* Закон Республики Казахстан «Об экспертизе»
* Инструкция о порядке производства судебно-медицинской экспертизы
* Приказы Министра здравоохранения
* Методические рекомендации и методические письма МЗ РК
* Статья 12 Международной ковенции ООН по незаконному применению наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров.

**2.6 Компетенции непрерывного обучения и самообразования:**

* Работа с литературой,Интернет-ресурсами, учебными и научными материалами на электронных носителях
* Подготовка презентаций и тематических рефератов, докладов, иллюстративного материала и т.д.
* Участие в тематических семинарах, конференциях по интересующей тематике

**2.7 Пререквизиты дисциплины:** аналитическая химия, фармацевтическая химия.

**2.8 Постреквизиты дисциплины:** фармацевтическая химия.

**Распределение часов дисциплины:**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Общее**  **количество**  **часов** | **Аудиторные часы** | | | | | | **СРС** |
| **Лекции** | | **Лабораторные занятия** | | **СРСП** | |
| 360 часов  (8 кредитов) | 30 | | 90 | | 56 | | 184 |
| VII семестр | | | | | | | |
| Кредит 1  (45 часов) | | 6 | | 9 | | 7 | 24 |
| Кредит 2  (45 часов) | | 3 | | 12 | | 7 | 24 |
| Кредит 3  (45 часов) | | 3 | | 12 | | 7 | 24 |
| Кредит 4  (45 часов) | | 3 | | 12 | | 7 | 25 |
| VIII семестр | | | | | | | |
| Кредит 5  (45 часов) | | 6 | | 9 | | 7 | 24 |
| Кредит 6  (45 часов) | | 3 | | 12 | | 7 | 24 |
| Кредит 7  (45 часов) | | 3 | | 12 | | 7 | 24 |
| Кредит 8  (45 часов) | | 3 | | 12 | | 7 | 25 |

**2.9 Тематический план:** темы, форма проведения и продолжительность каждого занятия (лекций, практических занятий, самостоятельных работ под руководством преподавателя\*, самостоятельной работы)

**Тематический план лекций**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **№ п/п** | **Тема** | | **Методы проведения занятия** | **Продол-**  **житель-**  **ность**  **занятий** | |
|  | **Кредит 1** | |  | | |
| 1 | Введение в токсикологическую химию. История развития токсикологической химии как науки. Основные разделы ток­сикологической химии. | | Обзорная, семинар, презентация | | 1 час |
| 2 | Химико-токсикологический анализ (ХТА). Основные направления и области применения химико-токсикологи­ческого анализа | |  | | 1 час |
| 3 | Организация проведения судебно-медицинской экспертизы в РК. Структура, функций и задачи СМЭ и их подразделений. | |  | | 1 час |
|  | **Всего:** | |  | | **3 часа** |
|  | **Кредит 2** | |  | |  |
| 1 | Классификация ядов и виды отравления. Пути поступления и распределения ядов в организме. | | Тематическая, семинар, презентация | | 2 часа |
| 2 | Распределение ядов в организме. Основные токсикокинетические параметры распределения. Общая характеристика токсического действия. | |  | | 1 час |
| 3 | Биотрансформация чужеродных соединений в организме. Этапы и основные пути биотрансформации. Факторы, влияющие на метаболизм чужеродных соединений. Метаболиты и их токсичность. | | Тематическая, семинар, презентация | | 1 час |
| 4 | Аналитическая токсикология. Роль аналитических методов при проведений ХТА биологических объектов. Предварительные пробы. | |  | | 2 часа |
|  | **Всего:** | |  | | **6 часов** |
|  | **Кредит 3** | |  | | |
| 1 | Группа веществ, изолируемых экстракцией и сорбцией. Методы изолирования (выделения) ядовитых веществ из биологических объектов экстракцией полярными растворителями. Характеристика биологических объектов Сравнительная характеристика общих и частных методов. Теоретические основы. Способы и методы очистки. | | Обзорная, семинар, презентация | 1 час | |
| 2 | Методы обнаружения и определения ядовитых веществ, в кислом хлороформном извлечений. Вещества кислотного, нейтрального и слабоосновного характера. | | Проблемная, семинар, презентация | 1 час | |
| 3 | Методы обнаружения и определения ядовитых веществ, в щелочном хлороформном извлечений. \ Вещества основного характера. | |  | 2 час | |
|  | **Всего:** | |  | **3 часа** | |
|  | **Кредит 4** | |  | | |
| 1 | Введение в клиническую токсикологию. Предмет, задачи и основные разделы. Организационно-правовые вопросы аналитической диагностики острых отравлений. Документация химико-токсикологической лаборатории. | | Тематическая, семинар, презентация | 1 час | |
| 2 | Организация оказания специализированной помощи при острых отравлениях химической этиологии. Клиника отравлений. Клиническая диагностика. Методы дезинтоксикационной терапии. | | Тематичес-кая, семинар, презентация | 1 час | |
| 3 | Роль ХТА в диагностике острых отравлений. Требования к ХТА. Принцип рационального сочетания методов. Скрининг-анализ. Количественный анализ. Требования к составлению заключения. | | Проблемная, семинар, презентация | 1 час | |
|  | **Всего:** | |  | **3 часа** | |
|  | | | | | |
|  | **Кредит 5** |  | | | |
| 1-2 | Группа веществ, изолируемых экстракцией органическими растворителями. Пестициды. Общая характеристика группы. Классификация. Токсичность. Поведение в организме. Методы ХТА. Клиника отравлений. Клиническая диагностика. Методы детоксикации организма. | Обзорная, семинар, презентация | | 1 час | |
| 3-4 | Методы определения в биологических объектах пестицидов, представляющих наибольший интерес в химико-токсикологическом отношении. | Проблемная, семинар, презентация | | 1 час | |
| 5-6 | Группа веществ, изолируемых экстракцией водой в сочетании с диализом. Общая характеристика группы. Токсичность. Обоснование выбора объекта исследования. Способы определения рН среды объекта исследования. Мембранная фильтрация и диализ. Методы химико-токсикологического анализа. | Проблемная, семинар, презентация | | 1 час | |
|  | **Всего часов** | **6 часов** | | | |
|  | **Кредит 6** |  | | | |
| 1 | Группа веществ, изолируемых из биологических объектов минерализацией. Экология окружающей среды и распространенность отравлений соединениями тяжелых металлов и мышьяка. Общая характеристика группы. Физико-химические свойства и механизмы токсичности. Вопросы токсикокинетики (всасывание, распределение, выведение). | Обзорная, семинар, презентация | | 1 час | |
| 2 | Методы изолирования соединений тяжелых металлов и мышьяка из биологических объектов. | Проблемная, семинар, презентация | | 1 час | |
| 3 | Дробный метод анализа «металлов». Особенности. Принципы и способы разделения ионов металлов. Органические реагенты в дробном методе анализа. Дробный анализ на отдельные ионы. Методы количественного определения «металлических» ядов. | Обзорная, семинар, презентация | | 1 час | |
|  | **Всего:** | **3 часа** | | | |
|  | **Кредит 7** |  | | | |
| 1 | Группа веществ, изолируемых дистилляцией. Общая характеристи­ка группы. Методы изолирования. Методология общего ненаправленного анализа дистиллятов на «летучие яды» (аналитический скрининг). | Тематическая, семинар, презентация | | 1 час | |
| 2 | Химический метод анализа летучих ядов. | Проблемная, семинар, презентация | | 1 час | |
| 3 | Проблема экспертизы алкогольного опьянения. Токсикокинетика этилового спирта. Количественная диагностика опьянения. Методы анализа, применяемые в наркологии и химико-токсикологической экспертизе. Газохроматографический метод исследования этилового спирта. | Проблемная, семинар, презентация | | 1 час | |
|  | **Всего:** | **3 часа** | | | |
|  | **Кредит 8** |  | |  | |
| 1 | Вредные пары и газы. Оксид углерода. Токсичность. Токсикокинетика. Клиническая диагностика. Метод гипербарической оксигенации в комплексе методов дезинтоксикационной терапии. | Тематическая, семинар, презентация | | 1 час | |
| 2-3 | Методы обнаружения и количественного определения в крови карбоксигемоглобина. | Обзорная, семинар, презентация | | 2 часа | |
|  | **Всего:** | **3 часа** | | | |
|  | **ИТОГО: 30 часов** |  | | | |

**Тематический план практических занятий**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **№ п/п** | **Тема** | **Методы проведения занятия** | | | | **Продолжи-**  **тельность**  **занятий** | |
|  | **Кредит 1** |  | | | | | |
| 1 | Инструктаж по ТБ в химико-токсикологической лаборатории. Основные правила производства химико-токсикологического анализа (экспертизы, исследования). Документы, регламентирующие работу в области химико-токсикологического анализа.  Овладение: умением ведения рабочего журнала химика-эксперта; умением правильно писать заключение химико-токсикологического исследования. | Устный и письменный опрос, работа в малых группах | | | | | 3 часа |
| 2 | Методология системного химико-токсикологического анализа (СХТА). Принципы GLP. Правовое регулирование химико-токсикологической экспертизы в РК. | Устный и письменный опрос, работа в малых группах | | | | | 3 часа |
| 3 | Токсикокинетика и биотрансформация чужеродных соединений в организме. Общие закономерности распределения веществ в организме. Факторы, влияющие на метаболизм чужеродных соединений. | Устный и письменный опрос, работа в малых группах | | | | | 3 часа |
|  | **Всего:** | **9 часов** | | | | | |
|  | **Кредит 2** |  | | | | | |
| 1 | Контроль исходных знаний. Классификация ядов и виды отравления. Пути поступления и распределения ядов в организме. | Тематическая, семинар, презентация | | | | | 3 часа |
| 2 | Распределение ядов в организме. Основные токсикокинетические параметры распределения. Общая характеристика токсического действия. |  | | | | | 3 часа |
| 3 | Биотрансформация чужеродных соединений в организме. Этапы и основные пути биотрансформации. Факторы, влияющие на метаболизм чужеродных соединений. Метаболиты и их токсичность. | Тематическая, семинар, презентация | | | | | 3 часа |
| 4 | Аналитическая токсикология. Роль аналитических методов при проведений ХТА биологических объектов. Предварительные пробы. |  | | | | | 3 часа |
|  | **Всего:** |  | | | | | **12 часов** |
|  | **Кредит 3** |  | | | | | |
| 1 | Контроль исходных знаний по теме (тестирование, устный опрос и др.): «Общие и частные методы изолирования «лекарственных ядов» из объектов биологического происхождения».  Практическая часть: Овладение техникой изолирования неизвестных веществ из модельного биообъекта на примере «Метода Васильевой». | Письменный опрос, работа в малых группах, выполнение лабораторных работ | | | | | 3 часа |
| 2 | Овладение техникой и методиками обнаружения веществ кислого, нейтрального, слабоосновного и основного характера. | Письменный опрос, работа в малых группах, выполнение лабораторных работ | | | | | 3 часа |
| 3 | Овладение техникой и методиками количественного определения «лекарственных ядов». | Письменный опрос, работа в малых группах, выполнение лабораторных работ | | | | | 3 часа |
| 4 | Решение практической задачи по проведению ненаправленного судебно-химического анализа на лекарственные вещества. Написание экспертного заключения (заключения химико-токсикологического исследования). | Работа в малых группах, выполнение лабораторных работ | | | | | 3 часа |
|  | **Всего:** | **12 часов** | | | | | |
| **Кредит 4** | | | | | | | |
| 1 | Аналитическая диагностика острых отравлений. Особенности анализа   и интерпретации результатов исследования при проведении аналитической диагностики острых отравлений. Возможности клинической диагностики. | Письменный опрос, и устный опрос, работа в малых группах | | | | | 3 часа |
| 2-3 | Решение многоуровневой ситуационной задачи:  - выполнение предварительных испытаний анализируемой пробы;  - пробоподготовка;  - проведение химико-токсикологического исследования. | Решение ситуационных задач, работа в малых группах, устный опрос | | | | | 6 часов |
| 4 | Завершение решения многоуровневой ситуационной задачи. Написание заключения аналитической диагностики. | Решение ситуационных задач, работа в малых группах, устный опрос | | | | | 3 часа |
|  |  |  | | | | |  |
|  | **Всего:** | **12 часов** | | | | | |
|  | **Кредит 5** |  | | | | | |
| 1 | Контроль исходных знаний по теме (тестирование, устный опрос и др.): Пестициды. Методы ХТА пестицидов.  Практическая часть: Овладение техникой изолирования и обнаружения ядохимикатов из группы фосфорорганические соединения (ФОС): хлорофос, дихлофос, карбофос, метафос. | Письменный опрос, выполнение лабораторных работ, работа в малых группах | | 3 часа | | | |
| 2 | Контроль исходных знаний по теме (тестирование, устный опрос и др.): Группа веществ, изолируемых экстракцией водой. Методы ХТА минеральных кислот, едких щелочей и их солей.  Практическая часть: Овладение техникой изолирования и обнаружения нитритов и нитратов в растительных объектах. | Письменный опрос, выполнение лабораторных работ, работа в малых группах | | 3 часа | | | |
| 3 | Решение экспертной задачи по проведению ненаправленного судебно-химического анализа на вещества, изолируемые экстракцией водой:  - выполнение предварительных испытаний анализируемой пробы;  - проведение химико-токсикологического исследования;  - написание экспертного заключения (заключения химико-токсикологического исследования). | Письменный опрос, выполнение лабораторных работ, работа в малых группах | | 3 часа | | | |
|  | **Всего:** | **9 часов** | | | | | |
|  | **Кредит 6** |  | | | | | |
| 1 | Контроль исходных знаний по теме (тестирование, устный опрос и др.): «Общие и частные методы изолирования «металлических ядов» из объектов биологического происхождения».  Практическая часть: Овладение техникой изолирования неизвестных соединений тяжелых металлов и мышьяка из биообъектов методами «мокрой минерализации». | Письменный опрос, выполнение лабораторных работ, работа в малых группах | | 3 часа | | | |
| 2 | Овладение техникой и методиками обнаружения соединений бария, свинца, висмута, марганца, меди, серебра, сурьмы, таллия, хрома, цинка, мышьяка. Дробный метод обнаружения и определения ртути. | Письменный опрос, выполнение лабораторных работ, работа в малых группах | | 3 часа | | | |
| 3 | Овладение техникой и методиками количественного определения «металлических ядов». | Письменный опрос, выполнение лабораторных работ, работа в малых группах | | 3 часа | | | |
| 4 | Решение практической задачи по проведению ненаправленного судебно-химического анализа на «металлические яды». Написание экспертного заключения (акта судебно-химического исследования). | Письменный опрос, выполнение лабораторных работ, работа в малых группах | | 3 часа | | | |
|  | **Всего:** | **12 часов** | | | | | |
|  | **Кредит 7** |  | | | | | |
| 1 | Контроль исходных знаний по теме (тестирование, устный опрос и др.): «Методы изолирования «летучих ядов» из объектов биологического происхождения».  Практическая часть: Использование химического метода анализа для обнаружения в дистиллятах «летучих ядов». Овладение техникой, методиками изолирования и обнаружения в дистилляте цианидов, галогенопроизводных алифатического ряда: хлороформ, хлоралгидрат, четыреххлористый углерод, дихлорэтан; альдегидов и кетонов: формальдегид, ацетон. | Письменный опрос, выполнение лабораторных работ, работа в малых группах | | | 3 часа | | |
| 2 | Использование химического метода анализа для обнаружения в дистиллятах «летучих ядов». Овладение техникой, методиками изолирования и обнаружения в дистилляте спиртов: метиловый, этиловый, изоамиловый, этиленгликоль; фенола, уксусной кислоты. | Письменный опрос, выполнение лабораторных работ, работа в малых группах | 3 часа | | | | |
| 3 | Использование газохроматографического метода анализа для разделения, идентификации и количественного определения «летучих ядов». Овладение техникой, методиками количественного анализа методом внутренней нормализации. Экспертиза алкогольного опьянения с применением современных физико-химических методов анализа. Составление заключения. | Письменный опрос, выполнение лабораторных работ, работа в малых группах | 3 часа | | | | |
| 4 | Решение практической задачи по проведению ненаправленного судебно-химического анализа на «летучие яды». Написание экспертного заключения (заключения химико-токсикологического исследования). | Письменный опрос, выполнение лабораторных работ, работа в малых группах | 3 часа | | | | |
|  | **Всего часов** | **12 часов** | | | | | |
|  | **Кредит 8** |  | | | | | |
| 1 | Овладение техникой, методиками химического анализа карбоксигемоглобина в крови. | Письменный опрос, выполнение лабораторных работ, работа в малых группах | 3 часа | | | | |
| 2 | Решение ситуационной задачи:  - подготовка проб к анализу;  - идентификация в крови карбоксигемоглобина с использованием химических экспресс-методов;  - написание заключения аналитической диагностики. | Решение ситуационных задач, работа в малых группах, устный опрос | 3 часа | | | | |
| 3 | Решение экспертной задачи по проведению направленного химико-токсикологического анализа на карбоксигемоглобин:  - подготовка проб к анализу;  - обнаружения в трупной крови карбоксигемоглобина с использованием химических и физико-химических методов анализа | Выполнение лабораторных рабгот, работа в малых группах, устный опрос | 3 часа | | | | |
| 4 | Завершение решения экспертной задачи:  - определение в трупной крови концентрации карбоксигемоглобина методом спектрофотометрии;  - написание экспертного заключения (заключения химико-токсикологического исследования). | Выполнение лабораторных рабгот, работа в малых группах, устный опрос | 3 часа | | | | |
|  | **Всего:** | **12 часов** | | | | | |
|  | **ИТОГО: 90 часов** |  | | | | | |

**Тематический план самостоятельной работы студентов**

**под руководством преподавателя (СРСП)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **№ п/п** | **Тема** | **Методы проведения занятия** | **Продолжи**  **тельность**  **занятий** | |
|  | **Кредит 1-2** |  | | |
| 1 | Понятие о ядах и отравлениях.     Классификация токсических агентов. Токсичность. Рецепторы токсичности.     Взаимодействие химических веществ с рецепторами токсичности. | Самостоятельное изучение студентами тем дисциплины при активной консультации преподавателя | | 2 часа |
| 2 | Физико-химические характеристики токсиканта и биологической среды, влияющие на механизмы токсичности и на методы исследования | 2 часа |
| 3 | Объекты исследования (вещественные доказательства) - внутренние органы трупов людей и животных, пищевые продукты, выделения людей, одежда, вода, воздух и другие объекты внешней среды. Правила изъятия, направления и приема вещественных доказательств на химико-токсикологическое исследование. | СРСП и практическое моделирование ситуационныхигр | | 4 часа |
| 4 | Методы аналитической химии, (физические, химические, физико-химические и биологические), применяемые в химико-токсикологическом анализе. | Изучение способов получения различных аналитических параметров. | | 4 |
| 5 | **Рубежный контроль: коллоквиум** | Письменный и устный опрос | | 2 часа |
|  | **Всего:** | **14 часов** | | |
|  | **Кредит 3** |  | | |
| 1 | Аналитическая токсикология: способы пробоподготовки биообъктов, предварительные испытания анализируемой пробы и методы изолирования токсикантов из биологического материала полярными растворителями. | Самостоятельное изучение студентами тем дисциплины при активной консультации преподавателя | | 2 часа |
| 2 | Методы разделения, обнаружения, идентификации токсикантов (на примере лекарственных веществ). Понятие «ТСХ скрининга» при исследовании на неизвестный яд. | 2 часа |
| 3 | Методы количественного определения токсикантов (на примере лекарственных веществ). Основы метрологии. Валидация методик. | 1 час |
| 5 | **Рубежный контроль: коллоквиум** | Письменный и устный опрос | | 2 часа |
|  | **Всего:** | **7 часов** | | |
|  | **Кредит 4** |  | | |
| 1 | Острые отравления - актуальная проблема современной медицины. Распространенность. Характер и причины отравлений. Особенности отравлений в детском и подростковом возрасте. Основные и дополнительные факторы, определяющие развитие отравлений. Методы детоксикации. | Самостоятельное изучение студентами тем дисциплины при активной консультации преподавателя | | 2 часа |
| 2 | Теоретические основы пробоподгoтовки при исследовании биожидкостей. Жидкость - жидкостная экстракция. Твёр­до-жидкостная экстракция (сорбция) на модифицированных полимерах. Способы и методы очистки. | 1час |
| 3 | Современные методы анализа, применяемые в аналитической диагностике острых отравлений. Хроматографические методы определения токсичных веществ - ГЖХ. | 1 час |
| 4 | Атомно-абсорбционная спектрофотометрия в химико-токсикологическом анализе. | 1 часа |
| 5 | **Рубежный контроль: коллоквиум** | Письменный и устный опрос | | 2 часа |
|  | **Всего:** | **7 часов** | | |
|  | **Кредит 6** |  | | |
| 1 | Группа веществ, изолируемых из биологических объектов минера­лизацией. Экология окружающей среды и распространенность отравлений соединениями тяжелых металлов и мышьяка. Общая характеристика группы. Физико-химические свойства и механизмы токсичности. | Самостоятельное изучение студентами тем дисциплины при активной консультации преподавателя | | 2 часа |
| 2 | Вопросы токсикокинетики (всасывание, распределение, выведение)металлических ядов. Методы изолирования, обнаружения и количественного определения металлических ядов. | 2 часа |
| 4 | Атомно-абсорбционная и атомно-эмиссионная спектроскопии в химико-токсикологическом анализе «металлических ядов» в минерализатах органов и биожидкостей. | 1 час |
| 5 | **Рубежный контроль: коллоквиум** | Письменный и устный опрос | | 2 часа |
|  | **Всего:** | **7 часов** | | |
|  | **Кредит 7** |  | | |
| 1 | Общая характеристика группы веществ, изолируемых дистилляцией. Токсичность, распространенность отравлений. Теоретическое обоснование изолирования «летучих ядов». Сравнительная оценка современных методов изолирования (дистилляция с водяным паром, простая и азеотропная перегонка, другие виды дистилляции). |  | | 2 часа |
| 2 | Химический метод исследования дистиллятов. Общая схема анализа. Типы используемых реакций, их чувствительность и специфичность. Достоинства и недостатки химического метода. | Самостоятельное изучение студентами тем дисциплины при активной консультации преподавателя | | 1 час |
| 3 | Газохроматографический метод исследования как современный высокоэффективный метод разделения, идентификации и количественного определения «летучих ядов». Перспективы использования газовой хроматографии в «скрининг» - анализе «летучих ядов». | 1 час |
| 4 | Экспертиза алкогольного опьянения с применением современных физико-химических методов анализа. Влияние продуктов метаболизма алкоголя и эндогенных соединений на результаты анализа. Документация анализа. | 1 час |
| 5 | **Рубежный контроль: коллоквиум** | Письменный и устный опрос | | 2 часа |
|  | **Всего:** | **7 часов** | | |
|  | **Кредит 8** |  | | |
| 1 | ХТА группы веществ, не требующих специальных методов изолирования. Оксид углерода. Свойства, причины, распространенность отравлений, механизм токсического действия. Дифференциальная диагностика и общие принципы дезинтоксикационной терапии. Токсикокинетика. | Самостоятельное изучение студентами тем дисциплины при активной консультации преподавателя | | 1 час |
| 2 | Принцип химического метода анализа карбоксигемоглобина. | 1 час |
| 3 | Спектроскопический и спектрофотометрический методы анализа карбоксигемоглобина в крови. Принцип метода. | 2 часа |
| 4 | Метод газожидкостной хроматографии в анализе оксида углерода. Оценка результатов количественного определения ХТА. Документация анализа. | 1 час |
| 5 | **Рубежный контроль: коллоквиум** | Письменный и устный опрос | | 2 часа |
|  | **Всего:** | **7 часов** | | |
|  | **ИТОГО: 56 часов** |  | | |

**Тематический план самостоятельной работы студентов (СРС)**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **№ п/п** | **Тема** | **Методы проведения занятия** | **Продолжи**  **тельность**  **занятий** | |
|  | **Кредит №1** |  | |  |
| 1 | Роль отечественных ученых в создании теории и методов анализа ядовитых и сильнодействующих веществ органической и неорганической природы в объектах биологического происхождения. | Выполнение индивидуальных заданий, реферирование рекомендованной литературы, решение ситуационных задач, работа с раздаточным материалом, учебно-исследовательская работа студентов, составление глоссариев, подготовка тестов, придумывание кроссвордов | | 10 часов |
| 2 | Физико-химические характеристики токсических веществ. При­менение при изучении вопросов биохимической и аналитической токсикологии. | 10 часов |
| 3 | Методы изолирования лекарственных веществ из биологических жидкостей при проведении ХТА с диагностической целью. | 5 часов |
|  | **Кредит №2** |  |
| 4 | Основы проведения направленного и общего (ненаправленного) анализа. Использование скрининговых методов при исследовании на неизвестное лекарственное вещество (ТСХ-скрининг). | 15 часов |
| 5 | Иммунные методы при проведении судебно-химической экспер­тизы и аналитической диагностики острых отравлений. | 5 часов |
| 6 | Методы абсорбционной спектроскопии. Анализ «лекарственных ядов» по электронным спектрам поглощения и его значимость в схеме исследования. | 5 часов |
|  | **Кредит №3** |  |
| 7 | Масс-спектрометрия элементного анализа. Применение в ХТА токсичных веществ. | 15 часов |
| 8 | Спектрофотометрия (прямая, дифференциальная). Применение в ХТА токсичных веществ. | 10 часов |
|  | **Кредит №4** |  |
| 9 | Теоретические основы применения частных методов изолирования ядовитых веществ, изолируемых методами экстракции полярными растворителями | 15 часов |
| 10 | Методы адсорбции, применяемые в химико-токсикологическом анализе группы веществ, изолируемых по методу Поповой. | 10 часов |
|  | **Кредит №5** |  |
| 11 | Использование газо-жидкостной хроматографии с селективными детекторами для определения ФОС при химико-оксикологической экспертизе трупного материала. | 15 часов |
| 12 | Основы классификация пестицидов. Экологические проблемы пестицидов. | 10 часов |
|  | **Кредит №6** |  |
| 13 | Идентификация  личности  по оценке элементного  статуса (криминалистические исследования). | 15 часов |
| 14 | Перспективы использования атомно-абсорбционной спектроскопии при определении металлических ядов в минерализатах и в биологических жидкостях. | 15 часов |
|  | **Кредит №7** |  |
| 15 | Методология общего ненаправленного анализа дистиллятов на «летучие яды» (аналитический скрининг). | 5 часов |
| 061 | Количественный анализ летучих ядов. | 5 часов |
|  | **Кредит №8** |  |
| 22 | Яды животного и растительного происхождения. Механизмы действия зоотоксинов. Химико-токсикологический анализ. | 5 часов |
| 23 | Токсическое действие радиации. | 5 часов |
| 24 | Особенности химико-токсикологического анализа соединений фтора. | 4 часов |
|  | **Всего часов** | **184** | | |

**Примечание:**

**2.8 Методы обучения и преподавания:**

* **Лекции:** обзорные, тематические и проблемные.
* **Практические занятия:** работа с информационным материалом, устный опрос, письменный опрос, выполнение лабораторных работ, решение ситуационных задач, работа в малых группах.

**Самостоятельная работа студента под руководством преподавателя (СРСП):** самостоятельное изучение студентами тем дисциплины при активной консультации преподавателя.

**Самостоятельная работа студента (СРС):** выполнение индивидуальных заданий, реферирование рекомендованной литературы, решение ситуационных задач, работа с раздаточным материалом, учебно-исследовательская работа студентов, составление глоссариев, подготовка тестов, придумывание кроссвордов.

**2.9 Методы оценки знаний и навыков обучающихся:**

**Текущий контроль:** устный опрос, письменный контроль, защита и презентация домашних заданий, тестирование, решение ситуационных задач.

**Рубежный контроль:** коллоквиум.

**Итоговый контроль:** экзамен, включающий тестирование и устный опрос при несовпадении годовой оценки с экзаменационной.

**Примечание:**

**Критерии и правила оценки знаний:** шкала и критерии оценки знаний на каждом уровне (текущий, рубежный, итоговый контроль), правила оценки всех видов занятий (аудиторные, СРС, СРСП).

**Технология проведения контроля знаний студентов**

**I = R х 0,6 + E х 0,4**, где

**I** – итоговая оценка

**R**– оценка рейтинга допуска

**E** – оценка итогового контроля (экзамен по дисциплине)

Рейтинг составляет 60% от **I**, экзамен -40% от **I**

**Оценка рейтинга обучающихся складывается из оценок текущего и рубежного контроля.**

**Первый рейтинг высчитывается по формуле:**



**t** – текущий контроль= средняя оценка за практические занятия (лабораторные, семинар) + средняя оценка за СРСП + средняя оценка за СРС

**r**- рубежный контроль

Каждое практическое занятие, СРСП, СРС, рубежный контроль высчитываются из 100 баллов, что соответствует 100 процентам

**Второй рейтинг высчитывается по формуле:**



**t** – текущий контроль= средняя оценка за практические занятия (лабораторные, семинар) + средняя оценка за СРСП + средняя оценка за СРС

**r**- рубежный контроль

**Рейтинг допуска** в итоговой оценке студента составляет не менее 60 %, поэтому семестровая оценка по дисциплине обучающихся определяется по формуле

Обучающийся считается допущенным к экзамену, если его семестровая оценка больше или равна 50%

В случае отсутствия рубежных контролей рейтинг допуска высчитывается только по текущим оценкам.

В случае большего количества рубежных контролей, высчитывается соответствующее количество рейтингов, в конце семестра высчитывается усредненный рейтинг

**Технология проведения и оценка экзамена.**

Максимальное процентное содержание итогового контроля соответствует 100 %. Экзаменатор выставляет оценки итогового контроля (Э) в экзаменационную ведомость, используя инструменты измерения знаний обучающихся итогового контроля.

Инструмент измерения итогового контроля при устном опросе (экзамен по билетам, в билете 3 вопроса)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| № | Качество выполнения работ | Диапазон оценки |
| 1 | Не выполнено  Отсутствие на экзамене без уважительных причин | 0% |
| 2 | Оценка знаний по каждому вопросу | 0-30% |
| 3 | Оценка дополнительных вопросов | 0-10% |
|  | Итого: | 0-100% |

Инструмент измерения итогового контроля в виде тестирования

На экзамене студенту предоставляется 100 тестовых заданий, т.е. каждое задание соответствует баллу или процентам.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| № | Качество выполнения работ | Диапазон оценки |
| 1 | Не выполнено  Отсутствие на экзамене без уважительных причин | 0% |
| 2 | Оценка за каждый правильный ответ | 1% |
|  | Итого: | 0-100% |

Доля оценки итогового контроля составляет не более 40 % итоговой оценки знаний по дисциплине, поэтому экзаменационная оценка (Э) по дисциплине умножается на коэффициент 0,4

**Э х 0,4**

**Далее высчитывается итоговая оценка**

**I = R х 0,6 + E х 0,4**

**Итоговый контроль**: экзамен

**Шкала градации оценок**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Оценка по буквенной системе | Цифровой эквивалент баллов | Процентное содержание % | Оценка по традиционной системе |
| А | 4,0 | 95-100 | ОТЛИЧНО |
| А- | 3,67 | 90-94 |
| В+ | 3,33 | 85-89 | ХОРОШО |
| В | 3,0 | 80-84 |
| В- | 2,67 | 75-79 |
| С+ | 2,33 | 70-74 | УДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНО |
| С | 2,0 | 65-69 |
| С- | 1,67 | 60-64 |
| D+ | 1,33 | 55-59 |
| D | 1,0 | 50-54 |
| F | 0 | 0-49 | НЕУДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНО |

**2.10 Рекомендуемая литература:**

**основная:**

1.Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие СD под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.

2.Токсикологическая химия: учебник под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.

3.Токсикологическая химия. Ситуационные задачи и упражнения: учебное пособие / под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2007. – 352 с. Переплет.

**дополнительная:**

1. Плетеневой Т.В. Токсикологическая химия/ Т.В. Плетеневой. - ГЭОТАР-Медиа, 2005.- 512 с.
   1. Лужников Е.А. Клиническая токсикология /Е.А. Лужников.-М.,"Медицина", 1994. – 189 с.
2. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272 с.
3. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия/ М.Д. Швайкова. - М., «Медицина», 1975.-376 с.
   1. Бабаян Э.А. Наркология/ Э.А. Бабаян, М.Х Гонопольский. М.,"Медицина", 1987.-112с.
   2. Белова А.В. Руководство к практическим занятиям по токсикологической химии/ А.В. Белова.- М., "Медицина", 1976.-231с.
   3. Крамаренко В.Ф. Анализ ядохимикатов /В.Ф. Крамаренко.- М.,"Химия", 1975.- 301с.
   4. Лукнер М. Вторичный метаболизм у микроорганизмов, растений и животных / М. Лукнер.- Пер. с англ. М., "Мир", 1979.-347с.

**На казахском языке**

Арыстанова Т.А., Шүкірбекова А.Б. Биологиялық материалдан экстракция әдісі арқылы оқшауланатын улы және күшті әсерлі заттар тобы. Оқу құралы – Шымкент, 2005.- 186 б.

2. Арыстанова Т.А., Шүкірбекова А.Б. Биологиялық материалдан минералдау әдісімен оқшауланатын улы және күшті әсерлі заттар тобы. Оқу құралы – Шымкент, 2005.- 100 б.

**УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС**

**ПО ДИСЦИПЛИНЕ**

**«ТОКСИКОЛОГИЧЕСКАЯ ХИМИЯ»**

**СИЛЛАБУС**

**Дисциплина, код дисциплины –** Токсикологическая химия, ТН4205

**Для специальности –** 051103 **–** «Фармация»

**Модуль –** «Химик-токсиколог»

**Форма обучения** **–** очная

**Курс** **–** четвертый

**Семестры –** седьмой, восьмой

**Объем часов –** 8 кредитов (360 часов)

**Лекции –** 30 часов

**Лабораторные занятия** **–** 90 часов

**Самостоятельная работа студентов**

**под руководством преподавателя**

**(СРСП) –** 120 часов

**Всего аудиторных часов –** 240 часов

**Внеаудиторная самостоятельная работа**

**студентов (СРС) –** 120 часов

**Форма контроля –** экзамен

**Алматы, 2012 г.**

Силлабус разработан профессором Байзолдановым Т.Б. (1,2,4,5,6,7,8 кредиты) всоответствии с рабочей программой по дисциплине **«**Токсикологическая химия», обсужден и утвержден на заседании модуля «Химик-токсиколог»

от«\_\_\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_2012 г., протокол №\_\_\_\_.

Руководитель модуля «Химик-токсиколог», профессор\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_Т.Б. Байзолданов

**1.7 Сведения о преподавателях модуля (*дисциплины*):**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № | Ф.И.О. преподавателя | Должность | Ученая степень, ученое звание | | Научные интересы, достижения |
| 1 | Байзолданов  Толеген  Байзолданович | Руководитель модуля | д.ф.н. | профессор | специалист в области токсикологической химии и химико-токсикологического анализа. 150 трудов. |
| 2 | Илахунов Хасан Махмутович | преподаватель | -- | -- | Судебно-медицинский эксперт-химик высшей категории. Более 5 трудов. |

**1.8 Контактная информация:** Алматы, ул. Толе би, 94. Учебный корпус 1, третий этаж. Телефон: 292-64-87 (внутр.241).

**1.9 Политика дисциплины:**

**Студент обязан:**

* активно участвовать в учебном процессе, проявляя творчество и индивидуальность;
* посещать все виды аудиторных занятий (лекции, практические занятия);
* готовиться к каждому занятию (чтение заданного материала и выполнение заданий по ним);
* своевременно выполнять и сдавать работу строго по календарному графику;
* документально подтверждать пропущенные аудиторные занятия по уважительной причине;
* отрабатывать все пропущенные занятия в указанное преподавателем время;
* не опаздывать на занятия;
* не отвлекаться во время занятий;
* отключать на время занятий сотовые телефоны;
* проявлять уважительное отношение к преподавательскому и вспомогательному персоналу

модуля;

* соблюдать культуру поведения;
* бережно относиться к имуществу модуля;
* иметь опрятный внешний вид и манеры поведения.

**Штрафные меры при невыполнении разделов работы:** за неисполнение обязанностей к студенту могут быть применены меры воспитательного воздействия, включая дисциплинарные.

**2 ПРОГРАММА**

**2.1 Введение.**

**Токсикологическая химия является одной из специальных фармацевтических дисциплин, занимающихся изучением** **молекулярных и физиологических механизмов действия токсичных веществ и продуктов их метаболизма, химических методов, их изолирования, идентификации и количественного определения в различных объектах.**

В комплексе фармацевтических наук токсикологической химии принадлежит определенная общеобразовательная и воспитательная роль, так как она прививает навыки научного исследования, постановки и тщательного проведения опыта в точно определенных условиях, построения логически правильных выводов, вытекающих из полученных данных, а также документального их оформления.

Программа включает изучение разных направлений современной токсикологической химии: судебно-химической, клинической, наркологической, экологической и рассматривает вопросы этих направлений по двум основным разделом токсикологической химии: биохимической и аналитической токсикологии.

**2.2 Цель дисциплины:** формирование у обучающихся теоретических знаний, практических навыков, умений, необходимых для проведения химико-токсикологического анализа токсичных веществ в различных объектах и правильной оценки полученных результатов.

**2.3 Задачи обучения:**

* дать студентам знания об основных принципах, порядке организации, проведения химико-токсикологической экспертизы и аналитической диагностики острых отравлений, наркоманий в соответствии с действующим законодательством;
* дать студентам знания о свойствах (физических, химических), токсикодинамике и токсикокинетике ксенобиотков и их метаболитов;
* дать студентам методологию проведения химико-токсикологического анализа токсикологически важных веществ на этапах проведения химико-токсикологической экспертизы и аналитической диагностики острых отравлений, наркоманий;
* сформировать у студентов умения и навыки проведения химико-токсикологического анализа токсикологически важных веществ в соответствии с принципами и требованиями GLP.

**2.4 Конечные результаты обучения:**

***студент должен знать:***

* организационно-правовые, юридические и методологические основы проведения химико -токсикологической экспертизы и аналитической диагностики при острых отравлениях ядовитыми, сильнодействующими, наркотическими и одурманивающими веществами;
* современную номенклатуру ядовитых, сильнодействующих, наркотических и одурманивающих веществ и их физико-химические характеристики;
* вопросы биохимической токсикологии (токсикокинетика, токсикодинамика и биотрансформация чужеродных соединений в организме);
* методологию системного химико-токсикологического анализа на основе принципов GLP;
* современные биоаналитические, физические, химические и физико-химические методы, используемые в химико-токсикологическом анализе;
* особенности анализа и интерпретации результатов исследования при проведении судебно-химической экспертизы, аналитической диагностики острых и хронических отравлений;
* особенности химико-токсикологического анализа наркотических и одурманивающих веществ. Освидетельствование живых лиц на предмет потребления наркотических и одурманивающих веществ;
* общие принципы и методы (алгоритмы) детоксикации при отравлении токсикантами различных групп.

***Исходя из принципов и требований GLP студент должен уметь:***

* самостоятельно работать со специальной литературой, вести поиск для решения профессиональных задач (выделять основные положения, следствия из них и приложения, конкретно применяемые в решении задач проведения химико-токсикологической экспертизы и аналитической диагностики отравлений, наркоманий);
* проводить судебно-химические исследования вещественных доказательств на различные токсические вещества, основываясь на знании вопросов биохимической и аналитической токсикологии и используя комплекс современных биологических, физико-химических и химических методов анализа;
* осуществлять аналитическую диагностику острых отравлений с учетом особенностей проведения химико-токсикологического анализа в условиях оказания экстренной медицинской помощи больным с острыми отравлениями;
* осуществлять аналитическую диагностику наркотических средств, психотропных и других токсических веществ в биологических средах организма человека;
* интерпретировать результаты химико-токсикологического анализа применительно к исследованию биологических объектов, учитывая процессы биотрансформации токсических веществ и возможности аналитических методов исследования;
* документировать проведение лабораторных и экспертных исследований, составлять экспертное заключение.

**2.5 Пререквизиты дисциплины:** неорганическая химия, физика, аналитическая химия, органическая химия, физическая и коллоидная химия, биологическая химия,общие методы исследования и анализ лекарственных средств, фармакология.

**2.5 Постреквизиты дисциплины:** фармацевтическая химия, технология лекарств, фармакогнозия.

**2.6 Краткое содержание дисциплины.** Токсикологическая химия – это специальная дисциплина, изучающая:

- методы выделения, обнаружения и количественного определения как самих токсикологически важных веществ, так и продуктов их метаболизма, выделенных из объектов исследования (вещественных доказательств), которыми могут быть внутренние органы трупов людей и животных, пищевые продукты, выделения людей, одежда, вода, воздух и другие объекты внешней среды;

- правовые и методологические основы химико-токсикологической экспертизы. Основные документы, регламентирующие работу в области проведения химико-токсикологической экспертизы. Составление заключения эксперта-химика, химика-токсиколога;

- общие закономерности распределения веществ в организме. Основные токсико-кинетические параметры распределения;

- основные пути биотрансформации чужеродных соединений;

- выбор, правила отбора и направления объектов исследования на анализ;

- химико-токсикологический анализ различных групп токсичных веществ (лекарственных, наркотических, металлических и др.);

- аналитическую диагностику острых отравлений, наркоманий и токсикоманий.

**2.7 Тематический план:** темы, форма проведения и продолжительность каждого занятия (лекций, практических занятий, самостоятельных работ под руководством преподавателя\*, самостоятельной работы)

**Тематический план лекций**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **№ п/п** | **Тема** | **Продолжительность занятий** |
|  | **Кредит 1** |  |
| 1-2 | Введение в токсикологическую химию. Основные разделы ток­сикологической химии. Основные направления химико-токсикологи­ческого анализа (ХТА). Организация проведения судебно-медицинской экспертизы в РК. | 2 часа |
| 3-4 | Биохимическая токсикология. Токсикокинетика чужеродных соединений. Общие закономерности распределения веществ в организме. Факторы, влияющие на распределение. Основные токсикокинетические параметры распределения. О6шая характеристика токсического действия. | 2 часа |
| 5-6 | Биотрансформация чужеродных соединений в организме. Этапы и основные пути биотрансформации. Факторы, влияющие на метаболизм чужеродных соединений. Мета6олиты и токсичность. | 2 часа |
|  | **Всего часов:** | **6 часов** |
|  | **Кредит 2** |  |
| 1 | Груп­па веществ, изолируемых экстракцией и сорбцией. Лекарственные вещест­ва. Методы изолирования (выделения) лекарственных веществ из биолог­ических объектов при проведении судебно-химического анализа. Сравни­тельная характеристика общих и частных методов. Теоретические основы. Способы и методы очистки. | 1 час |
| 2 | Методы о6наружения и определения лекарственных веществ при проведении судебно-химической экспертизы. Барбитураты в ХТА. | 1 час |
| 3 | Методы о6наружения и определения лекарственных веществ при проведении судебно-химической экспертизы. Алкалоиды в ХТА. | 1 час |
|  | **Всего часов:** | **3 часа** |
|  | **Кредит 3** |  |
| 1 | Введение в клиническую токсикологию. Предмет, задачи и основные разделы. Организационно-правовые вопросы аналитической диагностики острых отравлений. Документация химико-токсикологической лаборатории. | 1 час |
| 2 | Организация оказания специализированной помощи при острых отравлениях химической этиологии. Клиника отравлений. Клиническая диагностика. Методы дезинтоксикационной терапии. | 1 час |
| 3 | Роль ХТА в диагностике острых отравлений. Требования к ХТА. Принцип рационального сочетания методов. Скрининг-анализ. Количественный анализ. Требования к составлению заключения. | 1 час |
|  | **Всего часов** | **3 часа** |
| **Кредит 4** | | |
| 1 | Введение в наркологию. Организация службы аналитической диагностики наркомании, токсикомании. Основные документы, регламентирующие деятельность химико-токсикологических лабораторий. Задачи химико-токсикологической службы при оказании наркологической помощи. | 1 час |
| 2 | Объекты исследования на наркотические вещества. Подготовка проб. Особенности ХТА средств, вызывающих одурманивание. Выбор методов анализа. Комплексный подход при выборе методов. | 1 час |
| 3 | Направленный анализ отдельных групп наркотических веществ (опиаты, каннабиноиды, фенилалкиламины, ЛСД). Фармакокинетика, метаболизм. Доказательство в различных объектах исследования. | 1 час |
|  | **Всего часов** | **3 часа** |
|  | **Кредит 5** |  |
| 1-2 | Группа веществ, изолируемых экстракцией органическими растворителями. Пестициды. Общая характеристика группы. Классификация. Токсичность. Поведение в организме. Методы ХТА. Клиника отравлений. Клиническая диагностика. Методы детоксикации организма. | 1 час |
| 3-4 | Методы определения в биологических объектах пестицидов, представляющих наибольший интерес в химико-токсикологическом отношении. | 1 час |
| 5-6 | Группа веществ, изолируемых экстракцией водой в сочетании с диализом. Общая характеристика группы. Токсичность. Обоснование выбора объекта исследования. Способы определения рН среды объекта исследования. Мембранная фильтрация и диализ. Методы химико-токсикологического анализа. | 1 час |
|  | **Всего часов** | **6 часов** |
|  | **Кредит 6** |  |
| 1 | Группа веществ, изолируемых из биологических объектов минера­лизацией. Экология окружающей среды и распространенность отравлений соединениями тяжелых металлов и мышьяка. Общая характеристика группы. Физико-химические свойства и механизмы токсичности. Вопросы токсикокинетики (всасывание, распределение, выведение). | 1 час |
| 2 | Методы изолирования соединений тяжелых металлов и мышьяка из биологических объектов. | 1 час |
| 3 | Дробный метод анализа «металлов». Особенности. Принципы и способы разделения ионов металлов. Органические реагенты в дробном методе анализа. Дробный анализ на отдельные ионы. Методы количественного определения «металлических» ядов. | 1 час |
|  | **Всего часов** | **3 часа** |
|  | **Кредит 7** |  |
| 1 | Группа веществ, изолируемых дистилляцией. Общая характеристи­ка группы. Методы изолирования. Методология общего ненаправленного анализа дистиллятов на «летучие яды» (аналитический скрининг). | 1 час |
| 2 | Химический метод анализа летучих ядов. | 1 час |
| 3 | Проблема экспертизы алкогольного опьянения. Токсикокинетика этилового спирта. Количественная диагностика опьянения. Методы анали­за, применяемые в наркологии и химико-токсикологичесой экспертизе. Газохроматографический метод исследования этилового спирта. | 1 час |
|  | **Всего часов** | **3 часа** |
|  | **Кредит 8** |  |
| 1 | Вредные пары и газы. Оксид углерода. Токсичность. Токсикокинетика. Клиническая диагностика. Метод гипербарической оксигенации в комплексе методов дезинтоксикационной терапии. | 1 час |
| 2-3 | Методы обнаружения и количественного определения в крови карбоксигемоглобина. | 1 час |
|  | **Всего часов** | **3 часа** |
|  | **ИТОГО: 30 часов** |  |

**Тематический план практических занятий**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **№ п/п** | **Тема** | **Продолжительность занятий** |
|  | **Кредит 1** |  |
| 1 | Инструктаж по ТБ в химико-токсикологической лаборатории. Основные правила химико-токсикологической экспертизе. Документы, регламентирующие работу в области проведения химико-токсикологической экспертизы.  Овладение: умением ведение рабочего журнала химика-эксперта; умением правильно писать акт химико-токсикологического исследования. | 3 часа |
| 2 | Методология системного химико-токсикологического анализа (СХТА). Принципы GLP. Правовое регулирование химико-токсикологической экспертизы в РК. | 3 часа |
| 3 | Токсикокинетика и биотрансформация чужеродных соединений ворганизме. Общие закономерности распреде-ления веществ в организме. Факторы, влияющие на метаболизм чужеродных соединений. | 3 часа |
|  | **Всего часов:** | **9 часов** |
|  | **Кредит 2** |  |
| 1 | Контроль исходных знаний по теме (тестирование, устный опрос и др.): «Общие и частные методы изолирования «лекарственных ядов» из объектов биологического происхождения».  Практическая часть: Овладение техникой изолирования неизвестных веществ из модельного биообъекта на примере «Метода Васильевой». | 3 часа |
| 2 | Овладение техникой и методиками обнаружения веществ кислого, нейтрального, слабоосновного и основного характера. | 3 часа |
| 3 | Овладение техникой и методиками количественного определения «лекарственных ядов». | 3 часа |
| 4 | Решение практической задачи по проведению ненаправленного химическо-токсикологического анализа на лекарственные вещества. Написание экспертного заключения (заключение химическо-токсикологическог исследования). | 3 часа |
|  | **Всего часов:** | **12 часов** |
|  | **Кредит 3** |  |
| 1 | Аналитическая диагностика острых отравлений. Особенности анализа   и интерпретации результатов исследования при проведении аналитической диагностики острых отравлений. Возможности клинической диагностики. | 3 часа |
| 2-3 | Решение многоуровневой ситуационной задачи:  - выполнение предварительных испытаний анализируемой пробы;  - пробоподготовка;  - проведение химико-токсикологического исследования. | 6 часов |
| 4 | Завершение решения многоуровневой ситуационной задачи. Написание заключения аналитической диагностики. | 3 часа |
|  | **Всего часов** | **12 часов** |
| **Кредит 4** | | |
| 1 | Аналитическая диагностика наркоманий и токсикоманий. Опиаты. Каннабиноиды. Фенилалкиламины. ЛСД. Физико-химические свойства. Фармакокинетика и метаболизм. Доказательство наличия наркотиков в различных биообъектах. | 3 часа |
| 2 | Решение ситуационной задачи:  - подготовка проб к анализу;  - идентификация опиатов в различных биообъектах;  - написание заключения аналитической диагностики. | 3 часа |
| 3 | Решение ситуационной задачи:  - подготовка проб к анализу;  - идентификация каннабиноидов в различных биообъектах;  - написание заключения аналитической диагностики. | 3 часа |
| 4 | Решение ситуационной задачи:  - подготовка проб к анализу;  - идентификация фенилалкиламинов, ЛСД в различных биообъектах;  - написание заключения аналитической диагностики. |  |
|  | **Всего часов** | **12 часов** |
|  | **Кредит 5** |  |
| 1 | Контроль исходных знаний по теме (тестирование, устный опрос и др.): Пестициды. Методы ХТА пестицидов.  Практическая часть: Овладение техникой изолирования и обнаружения ядохимикатов из группы фосфорорганические соединения (ФОС): хлорофос, дихлофос, карбофос, метафос. | 3 часа |
| 2 | Контроль исходных знаний по теме (тестирование, устный опрос и др.): Группа веществ, изолируемых экстракцией водой. Методы ХТА минеральных кислот, едких щелочей и их солей.  Практическая часть: Овладение техникой изолирования и обнаружения нитритов и нитратов в растительных объектах. | 3 часа |
| 3 | Решение экспертной задачи по проведению ненаправленного химическо-токсикологического анализа на вещества, изолируемые экстракцией водой:  - выполнение предварительных испытаний анализируемой пробы;  - проведение химико-токсикологического исследования;  - написание экспертного заключения (заключение химическо-токсикологического исследования). | 3 часа |
|  | **Всего часов** | **9 часов** |
|  | **Кредит 6** |  |
| 1 | Контроль исходных знаний по теме (тестирование, устный опрос и др.): «Общие и частные методы изолирования «металлических ядов» из объектов биологического происхождения».  Практическая часть: Овладение техникой изолирования неизвестных соединений тяжелых металлов и мышьяка из биообъектов методами «мокрой минерализации». | 3 часа |
| 2 | Овладение техникой и методиками обнаружения соединений бария, свинца, висмута, марганца, меди, серебра, сурьмы, таллия, хрома, цинка, мышьяка. Дробный метод обнаружения и определения ртути. | 3 часа |
| 3 | Овладение техникой и методиками количественного определения «металлических ядов». | 3 часа |
| 4 | Решение практической задачи по проведению ненаправленного судебно-химического анализа на «металлические яды». Написание экспертного заключения (заключение химическо-токсикологического исследования). | 3 часа |
|  | **Всего часов** | **12 часов** |
|  | **Кредит 7** |  |
| 1 | Контроль исходных знаний по теме (тестирование, устный опрос и др.): «Методы изолирования «летучих ядов» из объектов биологического происхождения».  Практическая часть: Использование химического метода анализа для обнаружения в дистиллятах «летучих ядов». Овладение техникой, методиками изолирования и обнаружения в дистилляте цианидов, галогенопроизводных алифатического ряда: хлороформ, хлоралгидрат, четыреххлористый углерод, дихлорэтан; альдегидов и кетонов: формальдегид, ацетон. | 3 часа |
| 2 | Использование химического метода анализа для обнаружения в дистиллятах «летучих ядов». Овладение техникой, методиками изолирования и обнаружения в дистилляте спиртов: метиловый, этиловый, изоамиловый, этиленгликоль; фенола, уксусной кислоты. | 3 часа |
| 3 | Использование газохроматографического метода анализа для разделения, идентификации и количественного определения «летучих ядов». Овладение техникой, методиками количественного анализа методом внутренней нормализации. Экспертиза алкогольного опьянения с применением современных физико-химических методов анализа. Написание заключения (заключение химическо-токсикологического исследования). | 3 часа |
| 4 | Решение практической задачи по проведению ненаправленного судебно-химического анализа на «летучие яды». Написание экспертного заключения (заключение химическо-токсикологического исследования). | 3 часа |
|  | **Всего часов** | **12 часов** |
|  | **Кредит 8** |  |
| 1 | Овладение техникой, методиками химического анализа карбоксигемоглобина в крови. | 3 часа |
| 2 | Решение ситуационной задачи:  - подготовка проб к анализу;  - идентификация в крови карбоксигемоглобина с использованием химических экспресс-методов;  - написание заключения аналитической диагностики. | 3 часа |
| 3 | Решение экспертной задачи по проведению направленного судебно-химического анализа на карбоксигемоглобин:  - подготовка проб к анализу;  - обнаружения в трупной крови карбоксигемоглобина с использованием химических и физико-химических методов анализа | 3 часа |
| 4 | Завершение решения экспертной задачи:  - определение в трупной крови концентрации карбоксигемоглобина методом спектрофотометрии;  - написание экспертного заключения (заключение химическо-токсикологического исследования). |  |
|  | **Всего часов** | **12 часов** |
|  | **ИТОГО: 90 часов** |  |

**Тематический план самостоятельной работы студентов**

**под руководством преподавателя (СРСП)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **№ п/п** | **Тема** | **Продолжительность занятий** |
|  | **Кредит 1** |  |
| 1 | Понятие о ядах и отравлениях.     Классификация токсических агентов. Токсичность. Рецепторы токсичности.     Взаимодействие химических веществ с рецепторами токсичности. | 3 часа |
| 2 | Физико-химические характеристики токсиканта и биологической среды, влияющие на механизмы токсичности | 3 часа |
| 3 | Молекулярные аспекты токсикологии: от генома к метаболому. Токсикогенетика. Нарушение регуляции экспрессии генов. Генный полиморфизм и проблемы токсикологии: побочные эффекты лекарственных препаратов. Технология микрочипов. | 3 часа |
| 4 | Объекты исследования (вещественные доказательства) - внутренние органы трупов людей и животных, пищевые продукты, выделения людей, одежда, вода, воздух и другие объекты внешней среды. Правила изъятия, направления и приема вещественных доказательств на химическо-токсикологическое исследование. | 3 часа |
| 5 | **Рубежный контроль: коллоквиум** | 3 часа |
|  | **Всего часов:** | **15 часов** |
|  | **Кредит 2** |  |
| 1 | Аналитическая токсикология: способы пробоподготовки биообъктов, предварительные испытания анализируемой пробы и методы изолирования токсикантов из биологического материала. | 3 часа |
| 2 | Методы разделения, обнаружения, идентификации токсикантов (на примере лекарственных и наркотических веществ). Понятие «скрининга» при исследовании на неизвестный яд. | 3 часа |
| 3 | Методы количественного определения токсикантов (на примере лекарственных и наркотических веществ). Основы метрологии. | 3 часа |
| 4 | Методы оценки лекарственной патологии. | 3 часа |
| 5 | **Рубежный контроль: коллоквиум** | 3 часа |
|  | **Всего часов:** | **15 часов** |
|  | **Кредит 3** |  |
| 1 | Острые отравления - актуальная проблема современной медицины. Распространенность. Характер и причины отравлений. Особенности отравлений в детском и подростковом возрасте. Основные и дополнительные факторы, определяющие развитие отравлений. Методы детоксикации. | 3 часа |
| 2 | Теоретические основы пробоподгoтовки при исследовании биожидкостей. Жидкость - жидкостная экстракция. Твёр­до-жидкостная экстракция (сорбция) на модифицированных полимерах. Способы и методы очистки. | 3 часа |
| 3 | Современные методы анализа, применяемые в аналитической диагностике острых отравлений. Хроматографические методы определения токсичных веществ. | 3 часа |
| 4 | Атомно-абсорбционная спектрометрия, атомно-эмиссионная спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой в химико-токсикологическом анализе. | 3 часа |
| 5 | **Рубежный контроль: коллоквиум** | 3 часа |
|  | **Всего часов** | **15 часов** |
|  | **Кредит 4** |  |
| 1 | **Девиантность общества и девиантное поведение.** | 3 часа |
| 2 | **Определение и хранение веществ и субстанций, находящихся на особом контроле.** | 3 часа |
| 3 | Выбор биообъектов. Способы выделения и пробоподготовки образцов. | 3 часа |
| 4 | Аналитические методы установления факта потребления наркоти­ческих средств или токсических веществ. Особенности интерпретации результатов количественного определения наркотиков. | 3 часа |
| 5 | **Рубежный контроль: коллоквиум** | 3 часа |
|  | **Всего часов** | **15 часов** |
|  | **Кредит 5** |  |
| 1 | Биологическая опасность: экопатогены, опасные биологические агенты,  биорегуляторы. Природные токсины. Пестициды. Классификация пестицидов. Метаболизм и токсикокинетика. | 3 часа |
| 2 | Методы анализа пестицидов: энзиматический, химический, хроматографический». | 3 часа |
| 3 | Особенности ХТА ядохимикатов из группы хлорорганические соединения, фенолов, карбаминовой кислоты. | 3 часа |
| 4 | Химико-токсикологическая характеристика кислот, щелочей солей щелочных металлов. Применение диализа и перспективы использования мембранной фильтрации для изолирования (выделения) веществ данной группы. | 3 часа |
| 5 | **Рубежный контроль: коллоквиум** | 3 часа |
|  | **Всего часов** | **15 часов** |
|  | **Кредит 6** |  |
| 1 | Группа веществ, изолируемых из биологических объектов минера­лизацией. Экология окружающей среды и распространенность отравлений соединениями тяжелых металлов и мышьяка. Общая характеристика группы. Физико-химические свойства и механизмы токсичности. Вопросы токсикокинетики (всасывание, распределение, выведение). | 3 часа |
| 2 | Основные сведения о микроэлементах. Важнейшие эссенциальные и условно-эссенциальные микроэлементы. Токсичные микроэлементы. Содержание микроэлементов в организме человека в норме в различные периоды жизни. | 3 часа |
| 3 | Вопросы аналитической диагностики острых и хронических металлотоксикозов в медицинской, судебно-медицинской и фармацевтической деятельности. | 3 часа |
| 4 | Атомно-абсорбционная и атомно-эмиссионная спектроскопии в химико-токсикологическом анализе «металлических ядов» в минерализатах органов и биожидкостей. | 3 часа |
| 5 | **Рубежный контроль: коллоквиум** | 3 часа |
|  | **Всего часов** | **15 часов** |
|  | **Кредит 7** |  |
| 1 | Общая характеристика группы веществ, изолируемых дистилляцией. Токсичность, распространенность отравлений. Теоретическое обоснование изолирования «летучих ядов». Сравнительная оценка современных методов изолирования (дистилляция с водяным паром, простая и азеотропная перегонка, другие виды дистилляции). | 3 часа |
| 2 | Химический метод исследования дистиллятов. Общая схема анализа. Типы используемых реакций, их чувствительность и специфичность. Достоинства и недостатки химического метода. | 3 часа |
| 3 | Газохроматографический метод исследования как современный высокоэффективный метод разделения, идентификации и количественного определения «летучих ядов». Перспективы использования газовой хроматографии в «скрининг» - анализе «летучих ядов». | 3 часа |
| 4 | Экспертиза алкогольного опьянения с применением современных физико-химических методов анализа. Влияние продуктов метаболизма алкоголя и эндогенных соединений на результаты анализа. Документация анализа. | 3 часа |
| 5 | **Рубежный контроль: коллоквиум** | 3 часа |
|  | **Всего часов** | **15 часов** |
|  | **Кредит 8** |  |
| 1 | ХТА группы веществ, не требующих специальных методов изолирования. Оксид углерода. Свойства, причины, распространенность отравлений, механизм токсического действия. Дифференциальная диагностика и общие принципы дезинтоксикационной терапии. Токсикокинетика. | 3 часа |
| 2 | Принцип химического метода анализа карбоксигемоглобина. | 3 часа |
| 3 | Спектроскопический и спектрофотометрический методы анализа карбоксигемоглобина в крови. Принцип метода. | 3 часа |
| 4 | Метод газожидкостной хроматографии в анализе оксида углерода. Оценка результатов количественного определения ХТА. Документация анализа. | 3 часа |
| 5 | **Рубежный контроль: коллоквиум** | 3 часа |
|  | **Всего часов** | **15 часов** |
|  | **ИТОГО: 120 часов** |  |

**2.8 Задания для самостоятельной работы студентов (СРС)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **№ п/п** | **Тема** | **Продолжи-тельность занятий** |
|  | **Кредит №1** |  |
| 1 | Роль отечественных ученых в создании теории и методов анализа ядовитых и сильнодействующих веществ органической и неорганической природы в объектах биологического происхождения. | 5 часов |
| 2 | Физико-химические характеристики токсических веществ. При­менение при изучении вопросов биохимической и аналитической токсикологии. | 5 часов |
| 3 | Методы изолирования лекарственных и наркотических веществ из биологических жидкостей при проведении ХТА с диагностической целью. | 5 часов |
|  | **Кредит №2** |  |
| 4 | Основы проведения направленного и общего (ненаправленного) анализа. Использование скрининговых методов при исследовании на неизвестное лекарственное вещество (ТСХ-скрининг). | 5 часов |
| 5 | Иммунные методы при проведении проведения химико-токсикологической экспертизы и аналитической диагностики острых отравлений и наркоманий. | 5 часов |
| 6 | Методы абсорбционной спектроскопии. Анализ «лекарственных ядов» по электронным спектрам поглощения и его значимость в схеме исследования. | 5 часов |
|  | **Кредит №3** |  |
| 7 | Масс-спектрометрия элементного анализа. Применение в ХТА токсичных веществ. | 5 часов |
| 8 | Спектрофотометрия (прямая, дифференциальная). Применение в ХТА токсичных веществ. | 5 часов |
| 9 | Аналитическая диагностика наркоманий и токсикоманий. Введе­ние в проблему. | 5 часов |
|  | **Кредит №4** |  |
| 10 | Ранняя история использования опиатов. | 5 часов |
| 11 | Химико-токсикологическое исследование кокаина. | 5 часов |
| 12 | Методы изолирования пестицидов из объектов биоло­гической природы и прочих объектов исследования. Клиника отравлений. Клиническая диагностика. Методы детоксикации организма. Аналитическая диагностика. | 5 часов |
|  | **Кредит №5** |  |
| 13 | Использование газо-жидкостной хроматографии с селективными детекторами для определения ФОС при проведения химико-токсикологической экспертизы трупного материала. | 5 часов |
| 14 | Металло-лигандный гомеостаз: рекомбинационный принцип и принцип антагонистической регуляции в механизмах действия микроэлементов. | 5 часов |
| 15 | Клинико - токсикологические и химико-токсикологические проблемы, обусловленные дефицитом, избытком и дисбалансом МЭ. | 5 часов |
|  | **Кредит №6** |  |
| 16 | Идентификация  личности  по оценке элементного  статуса (криминалистические исследования). | 5 часов |
| 17 | Перспективы использования атомно-абсорбционной спектроскопии при определении металлических ядов в минерализатах и в биологических жидкостях. | 5 часов |
| 18 | Рентгено-флуоресцентный анализ. Применение в анализе микроэлементов. | 5 часов |
|  | **Кредит №7** |  |
| 19 | Методология общего ненаправленного анализа дистиллятов на «летучие яды» (аналитический скрининг). | 5 часов |
| 20 | Фотометрический метод определения цианидов. | 5 часов |
| 21 | Количественный анализ летучих ядов. | 5 часов |
|  | **Кредит №8** |  |
| 22 | Яды животного и растительного происхождения. Механизмы действия зоотоксинов. Химико-токсикологический анализ. | 5 часов |
| 23 | Токсическое действие радиации. | 5 часов |
| 24 | Особенности химико-токсикологического анализа соединений фтора. | 5 часов |
|  | **Всего часов** | **120 часов** |
|  | **ИТОГО: 120 часов** |  |

**2.9 Литература:**

**основная:**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Токсикологическая химия. Ситуационные задачи и упражнения: учебное пособие / под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2007. – 352 с. Переплет.
4. Токсикологическая химия. Вергейчик Т.Х. – М.: МЕДпресс-информ, 2009
5. Байзолданов Т.Б. Токсикологическая химия ядовитых веществ изолируемых методами экстракции. Алматы, 2002.

**дополнительная:**

1. Плетеневой Т.В. Токсикологическая химия/ Т.В. Плетеневой. - ГЭОТАР-Медиа, 2005.- 512 с.
2. Лужников Е.А. Клиническая токсикология /Е.А. Лужников.-М.,"Медицина", 1994. – 189 с.
3. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272 с.
4. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия/ М.Д. Швайкова. - М., «Медицина», 1975.-376 с.
5. Бабаян Э.А. Наркология/ Э.А. Бабаян, М.Х Гонопольский. М.,"Медицина", 1987.-112с.
6. Белова А.В. Руководство к практическим занятиям по токсикологической химии/ А.В. Белова.- М., "Медицина", 1976.-231с.
7. Крамаренко В.Ф. Анализ ядохимикатов /В.Ф. Крамаренко.- М.,"Химия", 1975.- 301с.
8. Лукнер М. Вторичный метаболизм у микроорганизмов, растений и жи-вотных / М. Лукнер.- Пер. с англ. М., "Мир", 1979.-347с.
9. Симонов Е.А., Изотов Б.Н., Фесенко А.В. Наркотики. Методы анализа на коже в ее придатках и выделениях. М.: «Анахарсис», 2000.

**На казахском языке**

1. Арыстанова Т.А., Шүкірбекова А.Б. Биологиялық материалдан экстракция әдісі арқылы оқшауланатын улы және күшті әсерлі заттар тобы. Оқу құралы – Шымкент, 2005.- 186 б.
2. Арыстанова Т.А., Шүкірбекова А.Б. Биологиялық материалдан минералдау әдісімен оқшауланатын улы және күшті әсерлі заттар тобы. Оқу құралы – Шымкент, 2005.- 100 б.

**2.10 Методы обучения и преподавания:**

* **Лекции:** обзорные, тематические и проблемные.
* **Практические занятия:** работа с информационным материалом, устный опрос, письменный опрос, выполнение лабораторных работ, решение ситуационных задач, работа в малых группах.
* **Самостоятельная работа студента под руководством преподавателя (СРСП):** самостоятельное изучение студентами тем дисциплины при активной консультации преподавателя.
* **Самостоятельная работа студента (СРС):** выполнение индивидуальных заданий, реферирование рекомендованной литературы, решение ситуационных задач, работа с раздаточным материалом, учебно-исследовательская работа студентов, составление глоссариев, подготовка тестов, придумывание кроссвордов.

**2.11 Критерии и правила оценки знаний:** шкала и критерии оценки знаний на каждом уровне (текущий, рубежный, итоговый контроль), правила оценки всех видов занятий (аудиторные, СРС, СРСП).

***Технология проведения контроля знаний студентов***

**I = R х 0,6 + E х 0,4**, где

**I** – итоговая оценка

**R**– оценка рейтинга допуска

**E** – оценка итогового контроля (экзамен по дисциплине)

Рейтинг составляет 60% от **I**,

экзамен -40% от **I**

**Оценка рейтинга обучающихся складывается из оценок текущего и рубежного контроля.**

**Первый рейтинг высчитывается по формуле:**



**t** – текущий контроль= средняя оценка за практические занятия (лабораторные, семинар) + средняя оценка за СРСП + средняя оценка за СРС

**r** - рубежный контроль

**Каждое практическое занятие, СРСП, СРС, рубежный контроль высчитываются из 100 баллов, что соответствует 100 процентам**

**Второй рейтинг высчитывается по формуле:**



**t** – текущий контроль= средняя оценка за практические занятия (лабораторные, семинар) + средняя оценка за СРСП + средняя оценка за СРС

**r** - рубежный контроль

**Рейтинг допуска** в итоговой оценке студента составляет не менее 60 %, поэтому семестровая оценка по дисциплине обучающихся определяется по формуле

Обучающийся считается допущенным к экзамену, если его семестровая оценка больше или равна 30%

В случае отсутствия рубежных контролей рейтинг допуска высчитывается только по текущим оценкам.

В случае большего количества рубежных контролей, высчитывается соответствующее количество рейтингов, в конце семестра высчитывается усредненный рейтинг

**Технология проведения и оценка экзамена.**

Максимальное процентное содержание итогового контроля соответствует 100 %. Экзаменатор выставляет оценки итогового контроля (Э) в экзаменационную ведомость, используя инструменты измерения знаний обучающихся итогового контроля.

Инструмент измерения итогового контроля при устном опросе (экзамен по билетам, в билете 3 вопроса)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| № | Качество выполнения работ | Диапазон оценки |
| 1 | Не выполнено  Отсутствие на экзамене без уважительных причин | 0% |
| 2 | Оценка знаний по каждому вопросу | 0-30% |
| 3 | Оценка дополнительных вопросов | 0-10% |
|  | Итого: | 0-100% |

Инструмент измерения итогового контроля в виде тестирования

На экзамене студенту предоставляется 50 тестовых заданий, т.е. каждое задание соответствует 2 баллам или процентам.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| № | Качество выполнения работ | Диапазон оценки |
| 1 | Не выполнено  Отсутствие на экзамене без уважительных причин | 0% |
| 2 | Оценка за каждый правильный ответ | 2% |
|  | Итого: | 0-100% |

Доля оценки итогового контроля составляет не более 40 % итоговой оценки знаний по дисциплине, поэтому экзаменационная оценка (Э) по дисциплине умножается на коэффициент 0,4

**Эх0,4**

**Далее высчитывается итоговая оценка**

**I = R х 0,6 + E х 0,4**

* *Текущий контроль*: лабораторные занятия и СРСП оцениваются посредством устного опроса, проверки оформления результатов занятий и т.д. СРС оценивается посредством защиты рефератов, докладов.
* *Рубежный контроль*: коллоквиум в форме письменного опроса по билетам или тестам.
* *Итоговый контроль*: тестовый экзамен в ЦТ с учетом результатов текущего контроля.

\*Примечание:

**Максимальный балл (на один семестр) за**

- лекции = 6,0 балла (1 лекция = 0,4 балла, всего 15 лекций, итого 0,4 × 15 = 6,0 балла);

- практические занятия = 15,0 баллов (1 практическое занятие = 1,0 балла, всего 15 занятий, итого 1,0 × 15 = 15,0 баллов);

- СРСП = 16,0 баллов (1 СРСП = 1,0 балла, всего 16 СРСП, итого 1,0 × 16 = 16,0 баллов);

- СРС = 15,0 баллов (1 СРС = 2,5 балла, всего 6 СРС, итого 2,5 × 6,0 = 15,0 баллов);

- Рубежный контроль = 8,0 баллов (1 рубежный контроль = 2,0 баллов, всего 4 рубежных контроля, итого 2,0 × 4 = 8,0).

Итого текущий + рубежный контроль: 60 баллов.

**Критерии оценки:**

**РД (рейтинг допуска) =** ср.балл текущего контроля (лекции + пр.занятия) + ср.балл СРС ср.балл СРСП + ср.балл рубежного контроля

**Текущий контроль:**

1. Лекции - максимально 6,0 баллов

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Критерий | Балл  за  1 лекцию | Балл  за семестр  (15 лекций) |
| Присутствие и полный ответ на контрольные вопросы | 0,3-0,4 | 4,5-6,0 |
| Присутствие и неполный ответ на контрольные вопросы | 0,1-0,25 | 1,5-3,75 |
| Присутствие, отсутствие ответа на контрольные вопросы | 0,05 | 0,75 |
| Отсутствие на лекции | 0 | 0 |
| Опоздание | минус 0,1 | минус 1,5 |

2. Практические занятия – максимально 15,0 баллов

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Традиционная  оценка | Критерий | Балл  за  1 занятие | Балл  за семестр  (15 занятий) |
| «5» | Присутствие, полный ответ при устном опросе, тестирование «86-100%», выполнение всех заданий | 0,86-1,0 | 12,9-15,0 |
| «4» | Присутствие, при опросе допущены незначительные ошибки, тестирование «75-85%», неточное выполнение заданий | 0,75-0,85 | 11,25-12,75 |
| «3» | Присутствие, при опросе допущены принципиальные ошибки, тестирование «60-74%», неполное выполнение заданий | 0,6-0,74 | 9,0-11,1 |
| «2» | Присутствие, незнание материала, тестирование (менее 60%), невыполнение заданий | 0,1-0,59 | 1,5-8,85 |
|  | Отсутствие на занятии | 0 | 0 |
|  | Опоздание | минус 0,2 | минус 3,0 |

3. СРСП – максимально 16,0 баллов

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Традиционная  оценка | Критерий | Балл  за  1 СРСП | Балл  за семестр  (16 СРСП) |
| «5» | Присутствие, полный ответ при устном опросе, тестирование «86-100%», выполнение всех заданий | 0,86-1,0 | 13,76-16,0 |
| «4» | Присутствие, при опросе допущены незначительные ошибки, тестирование «75-85%», неточное выполнение заданий | 0,75-0,85 | 12,0-13,6 |
| «3» | Присутствие, при опросе допущены принципиальные ошибки, тестирование «60-74%», неполное выполнение заданий | 0,6-0,74 | 9,6-11,84 |
| «2» | Присутствие, незнание материала, тестирование (менее 60%), невыполнение заданий | 0,1-0,59 | 1,0-9,44 |
|  | Отсутствие на занятии | 0 | 0 |
|  | Опоздание | минус 0,2 | минус 3,2 |

**4. СРС - максимально 15,0 баллов**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Традиционная  оценка | Критерий | Балл  за  1 СРС | Балл  за семестр  (6 СРС) |
| «5» | Полное выполнение всех требований соответствующей формы СРС | 2,0-2,5 | 13,76-15,0 |
| «4» | Допущены незначительные ошибки, неточное выполнение задания | 1,5-1,9 | 12,0-13,6 |
| «3» | Допущены значительные ошибки, неполное выполнение заданий | 1,1-1,4 | 9,6-11,84 |
| «2» | Допущены принципиальные ошибки, невыполнение заданий, несоответствие критериям СРС | 0,5-1,0 | 1,0-9,44 |
|  | Отсутствие СРС | 0 | 0 |

**Рубежный контроль:**

За 1 РК **-** максимально 2 балла

Балл по рубежному контролю определяется по формуле:

- 86-100 % - 1,72 – 2,0 балла

- 75-85% - 1,5 – 1,7 балла

- 50-74% - 1,0 – 1,48 балла

- меньше 50 % - 0,98 балла и менее

**РИК (рейтинг итогового контроля) - макс. 40 б.**

= баллы за тестирование или баллы за устный экзамен

**ИР (итоговый рейтинг) = РД (рейтинг допуска) + РИК (рейтинг итогового контроля)**

Макс.- 100 баллов

ИР = процентному содержанию оценки.

**В экзаменационную ведомость выставляется итоговая оценка по дисциплине в цифровом и буквенном эквиваленте баллов согласно приведенной ниже таблице.**

Буквенно-балльно-рейтинговая оценка по дисциплине

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Оценка по буквенной системе | Цифровой эквивалент баллов | Процентное содержание % | Оценка по традиционной системе |
| А | 4,0 | 95-100 | ОТЛИЧНО |
| А- | 3,67 | 90-94 |
| В+ | 3,33 | 85-89 | ХОРОШО |
| В | 3,0 | 80-84 |
| В- | 2,67 | 75-79 |
| С+ | 2,33 | 70-74 | УДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНО |
| С | 2,0 | 65-69 |
| С- | 1,67 | 60-64 |
| D+ | 1,33 | 55-59 |
| D | 1,0 | 50-54 |
| F | 0 | 0-49 | НЕУДОВЛЕТВОРИТЕЛЬНО |

**Лекционный комплекс**

**Кредит № 1**

**1. Тема 1-2** – **Введение в токсикологическую химию. Основные разделы ток­сикологической химии. Основные направления химико-токсикологи­ческого анализа (ХТА). Организация проведения**  **химико-токсикологической экспертизы в РК.**

**2. Цель:** Ознакомить студентов с предметом токсикологическая химия и химико-токсикологическим анализом; с проблемами ХТА на современном этапе; задачами проведения химико-токсикологической экспертизы отравлений; основными документами, регламентирующими производство химическо-токсикологической экспертизы, чтобы студент знал и мог руководствоваться ими в своей практической деятельности.

**3. Тезисы лекции**

Токсикологическая химия – наука непосредственно связанная с токсикологией и химией.

***Токсикология*** – наука медицинская. Токсикология (от греч. **toxicon -** яд, **logos –** учение) – наука, изучающая свойства ядов и физических факторов, механизмы их действия на организм человека и разрабатывающая методы диагностики, лечения и профилактики отравления.

***Токсикологическая химия*** изучает и объясняет теоретические основы методов выделения, обнаружения и количественного определения токсичных веществ не только из объектов биологического происхождения, но и из других объектов исследования.

Основные задачи, стоящие перед токсикологической химией, это разработка новых и совершенствование известных методов выделения, обнаружения и количественного определения как самих токсикологически важных веществ, так и продуктов их метаболизма. А также внедрение этих методов в практику ХТА.

Возникла токсикологическая химия из потребностей судебно-медицинской токсикологии, изучающей умышленные, случайные и другие отравления.

В прошлом, до 1965 г, токсикологическая химия называлась – судебная химия, т.к. все исследования проводились в основном по заданию судебных органов. Заключения играли большую роль в вынесении приговора.

Программой фармацевтического образования предусмотрено изучение только этих 3-х разделов:

1. раздел – ХТА токсикологически важных веществ,

2. раздел – экспресс-анализ острых отравлений живых лиц,

3. раздел – ХТА объектов исследования на наличие наркотических и других одурманивающих веществ.

Токсикологическая химия является одной из специальных фармацевтических дисциплин завершающих химическую подготовку фармацевта.

Токсикологическая химия занимает пограничную область между медицинскими, биологическими и химическими дисциплинами, изучаемыми на фармацевтическом факультете.

На занятиях по токсикологической химии вы будете осваивать методы ХТА.

ХТА – это совокупность научно обоснованных методов, применяемых на практике для выделения, обнаружения и количественного определения токсикологически важных веществ.

Химико-токсикологическое анализ должен осуществляться в предельно сжатые сроки, поскольку *отравление как заболевание химиче­ской этиологии* требует неотложной терапии. *Ненаправленный анализ,* т.е. поиск неизвестного яда, требует значительно большего времени, чем *направленный анализ,* базирующийся на определении природы токси­канта на начальном этапе химико-токсикологического исследования.

Методы ХТА подразделяются на 2 группы:

1.методы выделения т.в. из соответствующих объектов;

2.методы обнаружения и количественного определения выделенных веществ.

Объекты исследования или «вещественные доказательства». Объекты ХТА довольно разнообразны. Их можно подразделить на следующие группы:

*1 гр.* Объекты, изъятые из трупов лиц, умерших в результате отравлений ядовитыми веществами, к ним относятся: ткани и органы трупов, биологические жидкости -кровь и моча, рвотные массы и др. – это так называемый биоматериал.

*2 гр.* Объекты, которые могли быть причиной отравлений, т.е. остатки пищи, пищевые продукты, вода, напитки, части растений, лекарственные препараты, различные химические вещества и др.

*3 гр.* Части одежды, пятна на одежде, флаконы из под лекарств, посуда, из которой были приняты ядовитые вещества, и другие объекты, а также предметы, которые сохранили на себе следы преступлений.

*4 гр.* Объекты внешней среды – воздух, вода, почва.

Большинство токсических веществ в биоматериале находится в связанном виде с белковыми и другими веществами, причем в очень малых количествах. А биоматериал в свою очередь мешает обнаружению ядовитых веществ даже с помощью самых чувствительных реакций. Поэтому в ХТА вначале выделяют токсичные вещества из объектов исследования, а затем производят обнаружение и количественное определение их.

Для обнаружения и количественного определения токсичных веществ в ХТА используется ряд реакций и методов применяемых в аналитической и фармацевтической химии. Однако многие эти реакции и методы, ввиду малой чувствительности и не специфичности, непригодны для целей ХТА.

Для обнаружения веществ вызвавших отравление необходимо применять чувствительные реакции. Однако при использовании высокочувствительных реакций в вытяжках из биоматериала можно обнаружить вещества не являющиеся причиной отравления, а являющиеся нормальной составной частью тканей организма (например, металлы) или терапевтической дозой принятой перед смертью с лечебной целью. Поэтому необходимо уметь правильно оценить результаты анализа.

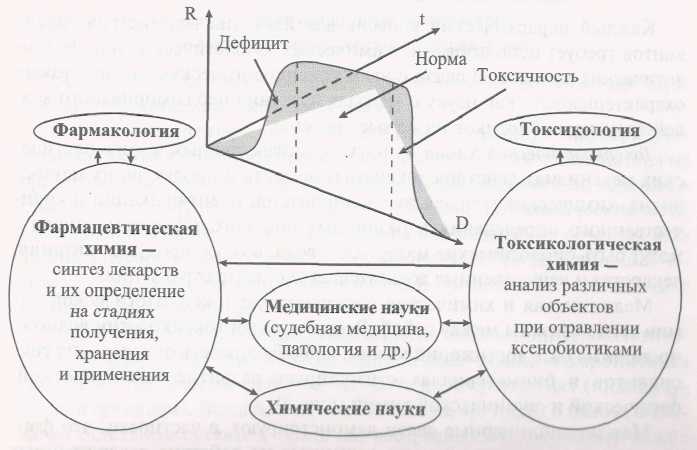
В биологическом материале под влиянием ферментных систем и других факторов большинство токсичных веществ подвергается метаболизму. Поэтому для того, чтобы установить какое вещество послужило причиной отравления необходимо выделять из биоматериала и определять их метаболиты.

Знание теории токсикологической химии необходимо фармацевту (провизору) для выполнения обязанностей:

* судебно-медицинского эксперта-химика;
* судебного токсиколога;
* химика-токсиколога,

которые предусмотрены УПК, а также приказами и постановлениями МЗ РК.

**4. Иллюстративный материал**



**Рис.** Кривая доза-ответ-время (D-R-t), демонстрирующая

взаимосвязь токсикологической химии с дисциплинами

медико-биологического и химического профиля

**5. Литература**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия. – М.: Медицина,1975.

4. Бережной Р.В. Руководство по судебно-медицинской экспертизе отравлений. – М.:

Медицина,1999.

5.Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. – Киев: Высшая школа, 1989.

6.Вергейчик Т.Х. Токсикологическая химия. – М.:МЕДпресс, 2009.

**6. Контрольные вопросы** (обратная связь)

1.Предмет и задачи токсикологической химии.

2.Основные разделы токсикологической химии:

* судебная химия – самый крупный и лучше всего разработанный раздел;
* ХТА объектов исследования на наличие наркотических и других одурманивающих средств;
* экспресс-анализ острых отравлений.

3.Связь токсикологической химии с другими дисциплинами преподаваемыми на фармацевтическом факультете.

4. Основные направления токсикологической химии.

5. Объекты исследования.

6. Особенности ХТА.

**1. Тема 3-4** – **Биохимическая токсикология. Токсикокинетика чужеродных соединений. Общие закономерности распределения веществ в организме. Факторы, влияющие на распределение. Основные токсикокинетические параметры распределения. Общая характеристика токсического действия.**

**2. Цель:** Ознакомить студентов с вопросами, изучаемыми биохимической токсикологией; с подходами в классической и физиологической токсикокинетике к рассмотрению вопроса о поведении токсичных веществ в организме, чтобы студент знал и мог применить их в своей практической деятельности.

**3. Тезисы лекции**

В настоящее время токсикологическая химия как учебная дисцип­лина включает два основных раздела: биохимический и аналитический.

*Биохимическая токсикология* изучает токсикодинамику и токсикокинетику ксенобиотиков и их метаболитов: механизмы формирова­ния токсического эффекта в системе токсикант-рецептор, скорости и механизмы поступления, распределения, биотрансформации, элими­нации и экскреции токсикантов и их метаболитов. *Токсикодинамика* изучает механизмы формирования токсического эффекта на различных уровнях организации биосистемы - от молекулярного до организма в целом на этапах поступления, распределения, метабо­лизма (биотрансформации) и выведения токсичных веществ из орга­низма. *Токсикокинетика* изучает кинетические закономерности этих процессов.

*Аналитическая токсикология* разрабатывает методы анализа для оп­ределения токсикантов в разнообразных объектах.

В *классической токсикокинетике* поведение токсичных веществ в ор­ганизме рассматривается как движение между камерами, которые могут не иметь физиологических или анатомических аналогов. *Камера* пред­ставляет собой ограниченный в пространстве объем жидкости или тка­ни с одинаковой концентрацией токсиканта во всех точках ее простран­ства (рис. 1).

В *физиологической токсикокинетике* организм рассматривается как набор уравнений массопереноса между отдельными органами и тканя­ми. Между классическими и физиологическими моделями нет проти­воречий; напротив, они дополняют друг друга.

Практическая цель токсикокинетики определяется в первую очередь количественной оценкой концентрации ксенобиотика в разных средах организма во времени. Эти данные необходимы при диагностике и ле­чении отравлений, а также при химико-токсикологических исследова­ниях и судебно-химическом анализе.

*Токсикокинетические характеристики* *ксенобиотика зависят от многих факторов*: физических и химических свойств вещества, объема органов и тканей, скорости кровотока, проницаемо­сти капилляров и клеточных мембран, рН биосред и характеристик рас­пределения между кровью и тканями. Формализовать влияние этих фа­кторов удается, используя математический аппарат, описывающий токсикокинетические закономерности.

В основе изучения токсикокинетических параметров ксенобиотика лежит*закон действующих масс для скорости.*

Простейшая токсикокинетическая модель ксенобиотика — это од­нокамерная (одночастевая) модель без всасывания. Такая модель соот­ветствует, например, внутривенному введению токсиканта в кровь. Роль камеры, или части, в этой модели играет кровь (рис. 3).

При проведении токсикокинетического исследования после внут­ривенной инъекции через определенные промежутки времени отбира­ют пробы и измеряют концентрацию ксенобиотика в плазме. Если при этом в полулогарифмических координатах lgC - t получается прямая линия, то кинетика ксенобиотика может быть описана однокамерной моделью и соответствует первому порядку (см. рис. 1).

Двухкамерная (двухчастевая) модель демонстрирует распределение вещества между центральной и периферической камера­ми (рис. 4).

При значительном увеличении дозы ксенобиотика скорость его рас­пределения или элиминации может изменяться в соответствии с кине­тикой насыщения. В этих случаях в токсикокинетических моделях на­сыщения используется уравнение Михаэлиса - Ментен, включающее два параметра (vmax и КМ):

v = (vmax · Ссвоб) / (КМ + Ссвоб),

где vmax — максимальная скорость распределения или элиминации; КМ — постоянная Михаэлиса, или концентрация ксенобиотика при скорости процесса, равной половине максимальной l/2vmax; Ссвоб — концентрация свободного (не связанного с белками или другими ре­цепторами) ксенобиотика.

В *физиологических токсикокинетических моделях* констан­ты скорости отражают реальные или гипотетические биологические процессы. Физиологические модели имеют ряд преимуществ: они могут описывать распределение ксенобиотиков к любому реальному органу и ткани во времени; позволяют установить влияние физиологических па­раметров на содержание ксенобиотика в тканях; доступно описывают сложные режимы дозирования и процессы насыщения при метаболизме и комплексообразовании.

Структурная основа физиологической модели — это камера, которая является областью организма с одинаковой концентрацией ксенобио­тика. Камера может быть специфической функциональной или анато­мической частью органа, включающей отдельный кровеносный сосуд с окружающей его тканью. Камеры состоят из 3 тесно связанных подкамер: сосудистого пространства, которое снабжает камеру кровью; внут­ритканевого (интерстициального) пространства, где формируется клет­ка; внутриклеточного пространства (рис. 5).

В качестве реальной физиологической модели может быть рассмот­рена модель из 4 подкамер, являющихся жидкостными камерами орга­низма (рис. 6). Поступив из капилляров в интерстиций, ксенобиотик перемещается по трем направлениям: к клетке, обратно в кровеносный капилляр и в лимфатическую систему.

Получаемые из такой модели данные о скорости распределения ксе­нобиотика между жидкостными камерами организма могут быть ис­пользованы, например, при лечении гиперэлементозов и других заболеваний химической этиологии.

**4. Иллюстративный материал**

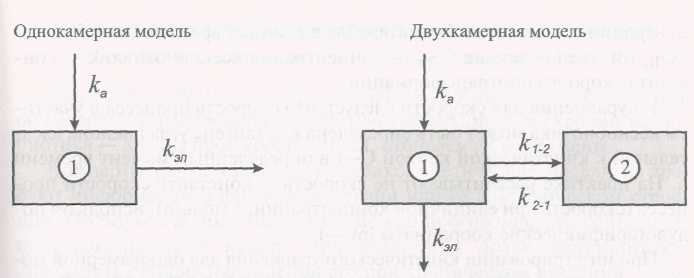


Рис. 1. Частевые (камерные) токсикокинетические модели.

kа — константа скорости первого порядка для процесса абсорбции ксенобиотика

из внесосудистого пространства в центральную камеру (1); *kэл* — константа скорости

первого порядка для процесса элиминации из центральной камеры; k1-2, k2-1 —

константы скорости первого порядка для распределения ксенобиотика в периферическую

камеру (2) и из нее для двухкамерной модели.

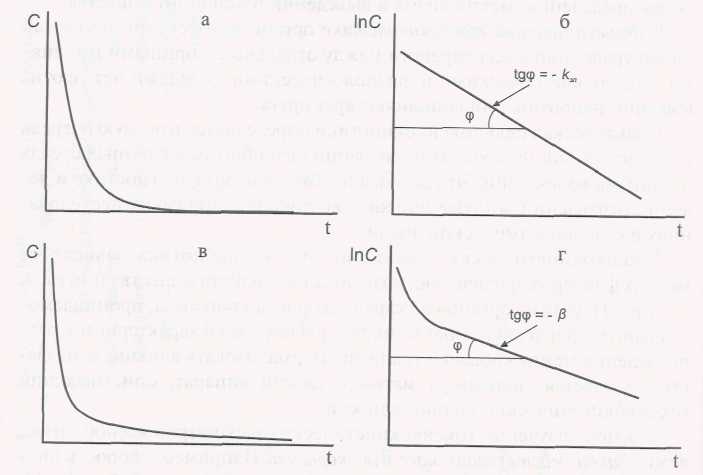


Рис. 2. Кривые концентрация—время для ксенобиотиков

в однокамерной (а, б) и двухкамерной (в, г) токсикокинетической модели

в прямых (а, в) и полулогарифмических (б, г) координатах.

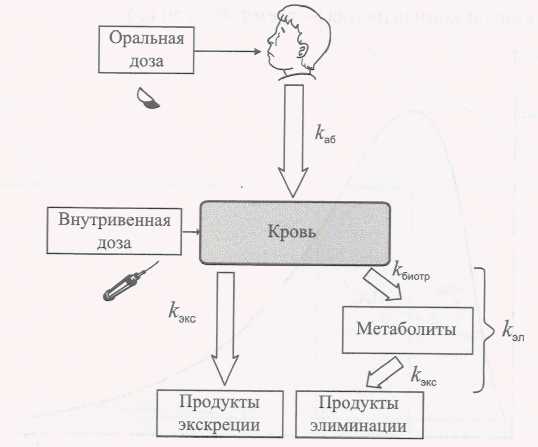


Рис.3. Однокамерная токсикокинетическая модель.

kаб, kбиотр, kэкс, kэл — константы скорости абсорбции,

биотрансформации, экскреции и элиминации.

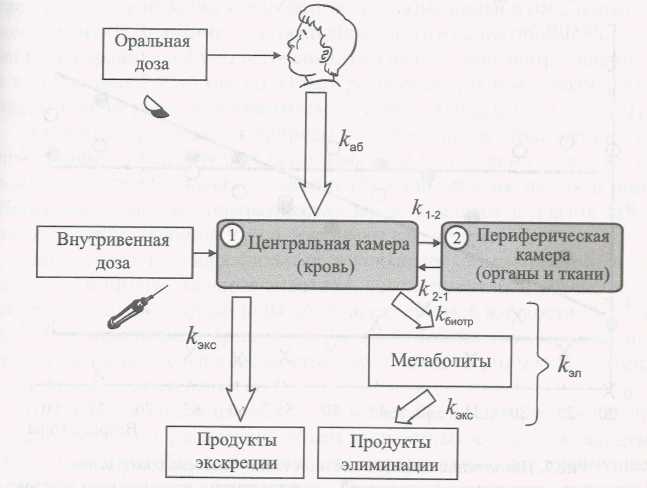


Рис. 4. Двухкамерная кинетическая модель.

kаб, kбиотр, kэкс, kэл, k1-2, k2-1 — константы скорости абсорбции, биотрансформации, экскреции, элиминации, перехода из центральной камеры в периферическую и обратно.



Рис. 5. Камера в физиологической

токсикокинетической модели (общая схема).

QK — кровоток; Свход — концентрация ксенобиотика на входе в камеру;

Свыход — концентрация ксенобиотика на выходе из камеры.

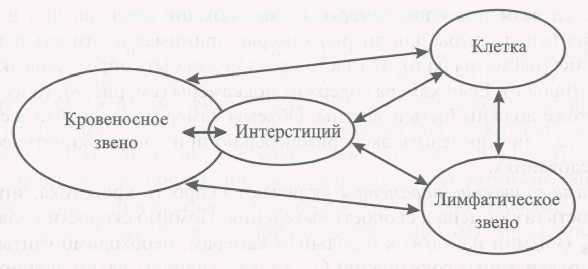


Рис. 9. Модель распределения ксенобиотика

между жидкостными камерами организма.

**5. Литература**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

**6. Контрольные вопросы** (обратная связь)

1. Что изучает токсикокинетика?

2. Объясните поведение токсичных веществ в организме с точки зрения классической токсикокинетики.

3. Чем определяется практическая цель токсикокинетики?

4. От каких факторов зависят токсикокинетические характеристики ксенобиотика?

5. В каких случаях кинетика ксенобиотика может быть описана однокамерной моделью?

6. В каких случаях кинетика ксенобиотика может быть описана многокамерной моделью?

7. Что собой представляет структурная основа физиологической токсикокинетической модели?

**1. Тема 5-6** – **Биотрансформация чужеродных соединений в организме. Этапы и основные пути биотрансформации. Факторы, влияющие на метаболизм чужеродных соединений. Метаболиты и токсичность.**

**2. Цель:** Ознакомить студентов с основами биотрансформации чужеродных соединений в организме; с факторами влияющими на биотрансформацию чужеродных веществ в организме, чтобы студент знал и мог применить их в своей практической деятельности.

**3. Тезисы лекции**

Вещества, поступившие в организм с пищей, а также лекарственные и другие соединения под влиянием ферментов подвергаются различным превращениям. Процесс превращения поступивших в организм веществ называется **метаболизмом,** или **биотрансформацней,** а вещества, образующиеся при этих превращениях, называются **метаболитами.**

Белки, жиры, углеводы, гормоны, витамины и некоторые другие вещества, поступившие в организм, являются **свойственными** организму. Они служат источником энергии или являются структурными элементами для создания клеток, тканей и т. д. Эти вещества подвергаются метаболизму с помощью специфических ферментных систем, обеспечивающих жизнь тканей и деятельность организма.

Также в организм могут поступать лекарственные препараты, пищевые добавки, химические средства защиты растений, предметы бытовой химии и многие другие вещества, которые **не свойственны** организму. Они не обеспечивают энергией все нуждающиеся в ней формы жизнедеятельности и не превращаются в компоненты клеток и тканей. В определенных условиях эти вещества могут нарушать нормальные процессы метаболизма белков, жиров и других свойственных организму соединений, вызывать отравления и даже смерть. Такие вещества называются **чужеродными** или **ксенобиотиками.**

Преобладающее число *метаболитов является менее токсичным, чем чужеродные вещества, из которых они образовались.* Хотя есть исключения, метиловый спирт менее токсичный, чем формальдегид, являющийся метаболитом спирта. При метаболизме кодеина может образовываться морфин, более токсичный, чем кодеин.

Метаболиты легко выводятся из организма. Поэтому метаболизм лекарственных веществ и особенно ядов является одним из путей **детоксикации** - процесса обезвреживания ядов и ускорения их выделения из организма. Изучение метаболизма представляет большой интерес для фармакологов, токсикологов, клиницистов.Физические и химические свойства большинства метаболитов отличаются от свойств чужеродных соединений, из которых они образовались. Поэтому методы выделения чужеродных соединений из биологического материала, применяемые в химико-токсикологическом анализе, во многих случаях непригодны для выделения метаболитов, что может привести к их частичной или полной потере.

Метаболизм чужеродных соединений (лекарственных препаратов, ядов и др.) в организме людей и животных происходит под влиянием ферментных систем. Большинство из ядов метаболизируются в печени, в которой продуцируется значительное число ферментов.

Многие ферменты, под влиянием которых происходит метаболизм чужеродных соединений, присущи организму. Они катализируют превращение близких по химической природе веществ. Некоторые же ферменты в организме отсутствуют, но они образуются в процессе метаболизма. В этих случаях чужеродные соединения индуцируют образование ферментов, которые катализируют их метаболизм. Такие ферменты называются **индуцированными.**

Можно отметить, что метаболиты являются более полярными, чем чужеродные вещества, из которых они образовались. С увеличением полярности метаболитов возрастает их растворимость в воде. Это обстоятельство приводит к увеличению возможности выделения метаболитов из организма через почки с мочой.

Изменения **метаболизма чужеродных веществ могут зависеть** от возраста, пола, питания, различных заболеваний, стрессовых состояний, наличия других чужеродных соединений в организме и других факторов.

Метаболизм ряда чужеродных соединений происходит в две фазы:

**1)** **В первой фазе** под влиянием ферментных систем чужеродные соединения превращаются в их **метаболиты.**

**2)** **Во второй фазе** метаболиты и некоторые чужеродные соединения с определенными веществами, находящимися в организме, образуют **конъюгаты.**

В первой фазе метаболизма под влиянием ферментных систем чужеродные соединения могут подвергаться окислению, восстановлению, гидролизу, дезаминированию, дезалкилированию, десульфированию и другим превращениям.

При окислении под влиянием ферментов происходит превращение многих чужеродных соединений в их метаболиты, содержащие гидроксильные (спиртовые, фенольные) группы. Поэтому такие реакции окисления называются **реакциями гидроксилирования.** При окислении некоторых чужеродных соединений, содержащих азот и серу, образуются оксиды и другие соединения.

Первичные спирты (этиловый, бутиловый, бензиловый и др.) с помощью фермента алкогольдегидрогеназы, которая локализуется в печени, почках и легких, окисляются в соответствующие альдегиды.

Вторичные спирты в организме окисляются до кетонов. Однако скорость окисления этих спиртов в организме значительно меньше, чем скорость окисления первичных спиртов. Высшие вторичные и третичные спирты в организме окисляются медленно.

Альдегиды алифатического и ароматического ряда под влиянием ферментов окисляются в соответствующие карбоновые кислоты. Бензальдегид под влиянием альдегидоксидазы превращается в бензойную кислоту:

Кроме окислительных ферментных систем в печени, почках, крови содержатся ферментные системы, способствующие восстановлению чужеродных соединений в организме. Эти ферментные системы катализируют восстановление ароматических нитросоединений в амины.

С помощью ферментов (редуктаз) происходит восстановление нитробензола в анилин, п-нитрозобензойной кислоты в п-аминобензойную кислоту и т д. Восстановление нитросоединений в амины происходит через образование ряда промежуточных продуктов.

Под влиянием соответствующих ферментов в организме происходит восстановление дисульфидов, сульфоксидов, N-оксидов, гидроксамовых кислот и ряда других чужеродных соединений.

В организме ряд чужеродных соединений, к числу которых относятся сложные эфиры, амиды, гидроксамовые кислоты, карбаматы, нитрилы и другие вещества, под влиянием ферментных систем подвергается гидролизу. С помощью ряда гидролитических ферментов, находящихся в печени и плазме крови, гидролизуются сложные эфиры и амиды. Однако гидролитическое расщепление амидов происходит медленнее, чем расщепление эфиров с помощью эстераз.

Наиболее часто процессу дезалкирования подвергаются соединения, содержащие алкильные группы при атомах кислорода, азота и серы. В зависимости от этого процессы отщепления алкильных групп подразделяются на О-, N- и S-дезалкилирование. При дезалкилировании указанных соединений образуются соответствующие фенолы, амины и тиолы (тиофенолы, тиоспирты).

Чужеродные соединения, являющиеся вторичными и третичными аминами, в организме подвергаются N-дезалкилированию. В результате этого образуются соответствующие амины и альдегиды. Так, диметиланилинметаболизируется с образованием метиланилина, превращающегося в анилин и формальдегид.

**Во второй фазе** метаболизма происходит **конъюгация** метаболитов с некоторыми веществами, находящимися в организме. Реакции конъюгации являются реакциями биосинтеза. Известны чужеродные соединения, которые, минуя первую стадию биотрансформации (не превращаясь в метаболиты), вступают в реакции конъюгации. Способность чужеродных соединений и метаболитов вступать в реакции конъюгации зависит от наличия в их молекулах определенных функциональных групп.

В результате реакций конъюгации в организме образуются **конъюгаты,** которые являются более полярными, лучше растворимыми в воде и менее токсичными, чем чужеродные соединения. Поэтому в результате процессов конъюгации происходит понижение токсичности чужеродных соединений (лекарственных препаратов и ядов) и увеличение скорости выделения их из организма. Таким образом, реакции конъюгации являются реакциями **детоксикации.**

В организме метаболиты и некоторые чужеродные соединения под влиянием соответствующих ферментов могут образовывать конъюгаты с глюкуроновой кислотой, аминокислотами (глицином, цистеином и др.), ацетатами, сульфатами и рядом других веществ.

Имеется ряд ферментов, активность которых зависит от наличия определенных групп (или молекул) небелковой природы, которые называются **кофакторами.** В роли кофакторов могут выступать сложные органические вещества, которые называются **коферментами** или **ионы металлов.**

При конъюгации с глюкуроновой кислотой образуются **уроновые кислоты** (глюкуроновая, маннуроновая, галактуроновая) являются компонентами многих полисахаридов, олигосахаридов и др. В организме свободная глюкуроновая кислота образуется при ферментативном гидролизе УДФ-глюкуроновой кислоты, некоторых глюкопротеидов и других веществ.

Продукты взаимодействия глюкуроновой кислоты с со спиртами, фенолами, карбоновыми кислотами, тиолами, аминами и некоторыми другими веществами называются **глюкуронидами.**

В организме **метилированию** могут подвергаться амины, фенолы и тиолы. В результате метилирования образуются соответствующие N-, О- и S-метильные конъюгаты. При метилировании чужеродных соединении и некоторых метаболитов переносчиком метальных групп является кофермент S-аденозилметионин. С участием метальных групп этого кофермента происходит метилирование перечисленных выше соединений. Реакции метилирования происходят под влиянием ферментных систем (метилтрансфераз).

Процесс **ацетилирования** является основным путем метаболизма ароматических аминов, сульфаниламидов и некоторых чужеродных аминокислот. При ацетилировании происходит присоединение ацетильной группы к молекулам чужеродных соединений или метаболитов. Источником ацетильных групп, реагирующих с чужеродными соединениями или метаболитами, является кофермент ацетил-КоА (КоА - пантетеинароновая кислота). Под влиянием фермента ацетилтрансферазы происходит перенос ацетильной группы от ацетил-КоА к соответствующим аминам, сульфамидам и аминокислотам, подвергающимся конъюгации, и освобождается КоА.

Ароматические карбоновые кислоты, замещенные бензойной кислоты и гетероциклические карбоновые кислоты **с глицином (гликоколем) H2N-СН2СООН и другими α-аминокислотами,** образуют конъюгаты. Глициновые конъюгаты бензойной, салициловой, никотиновой и других кислот встречаются под название **гипуровые кислоты.** Алифатические карбоновые кислоты с глицином не образуют конъюгатов. В качестве конъюгирующего агента иногда является цистеин, представляющий собой α -аминокислоту.

**Глютатион** - сложный природный трипептид (глютаминал-цистеинил-глицин), с бензолом, нафталином и антраценом образует конъюгаты (меркаптуровые кислоты). Образование конъюгатов с глютатионом катализирует фермент глютатион- S-арилтрансфераза.

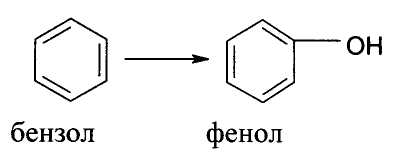
Фенолы и спирты в организме конъюгируются с **сульфатами**. При этом образуются конъюгаты, представляющие собой эфиры этих веществ. В организме источником сульфатов, вступающих в реакции конъюгации, является З-фосфоаденозин-5-фосфосульфат. Реакция образования конъюгатов спиртов и фенолов катализируется ферментом сульфотрансферазой.

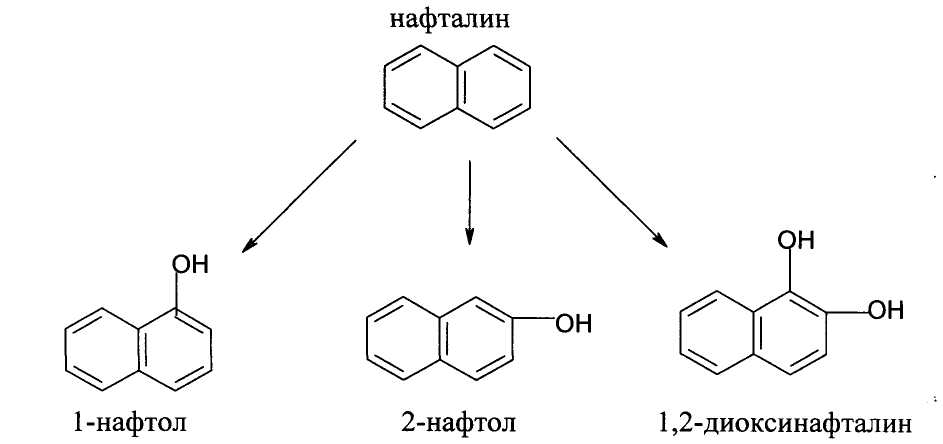
В ряде случаев чужеродные вещества метаболизируются несколькими путями. Сложные эфиры гидролизуются с образованием кислот и спиртов. Спирты, в свою очередь, могут окисляться до кислот, которые вступают в реакции конъюгации с глицином. Сульфаниламиды могут метаболизироваться путем окисления их и путем конъюгации с ацетатами. Нитросоединения восстанавливаются до аминов, которые затем ацетилируются.

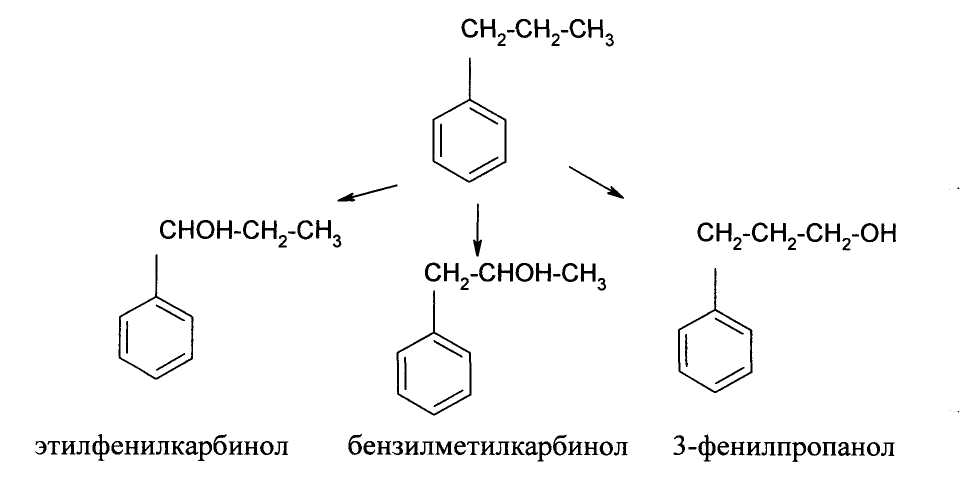
Скорость процессов метаболизма различных чужеродных соединений неодинакова. Процесс метаболизма некоторых чужеродных соединений не доходит до конца. Поэтому одни чужеродные соединения частично выделяются из организма в неизмененном виде, а другие - в виде смеси, состоящей из чужеродных соединений, метаболитов и конъюгатов.

**4. Иллюстративный материал**

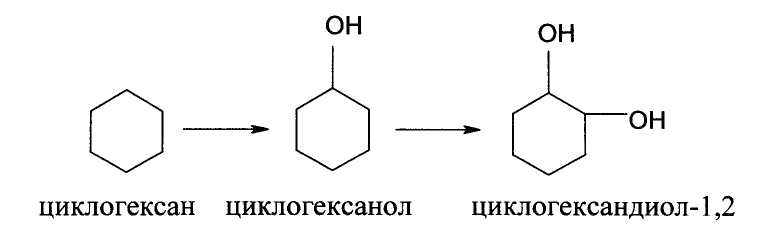
**Гидроксилирование ароматических соединений.**



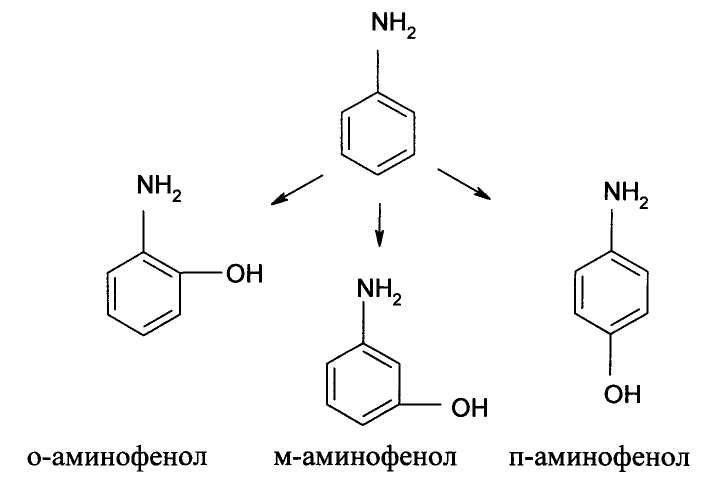




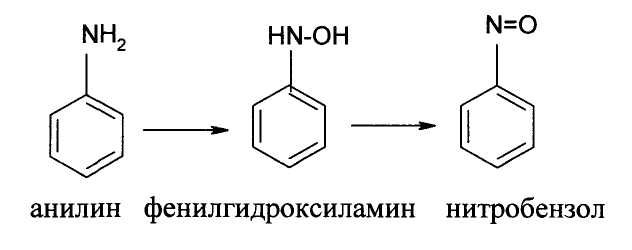
**Гидроксилирование алициклических соединений.**



**Гидроксилирование ароматических аминов и их производных**



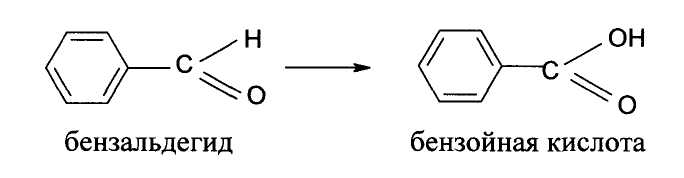
***N-гидроксилирование*:**



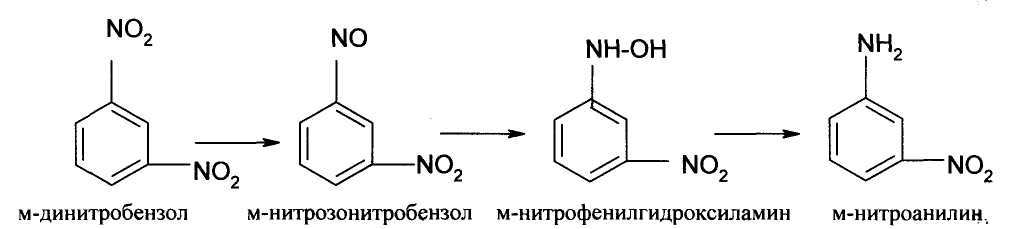
***Окисление спиртов*:**



***Окисление альдегидов*:**



**Восстановление чужеродных соединений**

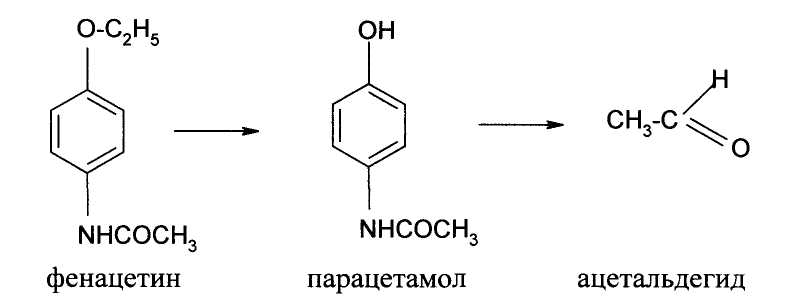


**Гидролиз чужеродных соединений**

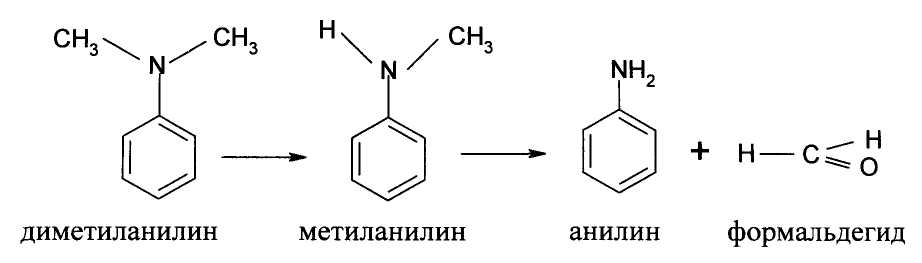


**Дезалкирование (деалкилирование**

***О-Дезалкилирование*:**



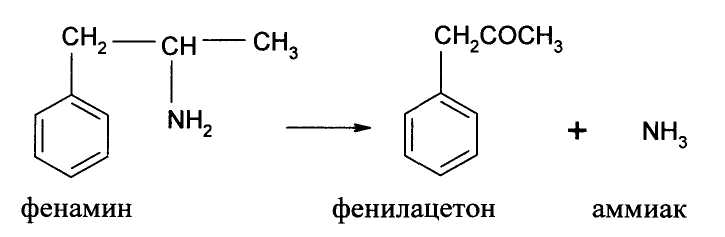
***N-дезалкирование*:**



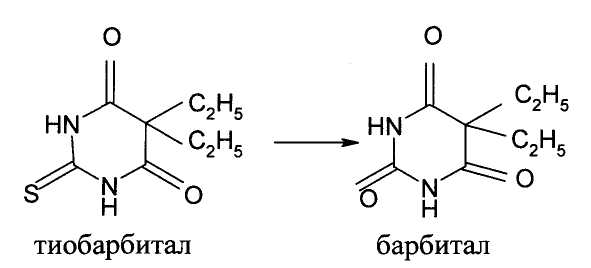
***S-дезалкилирование*:**



***Дезаминирование*:**

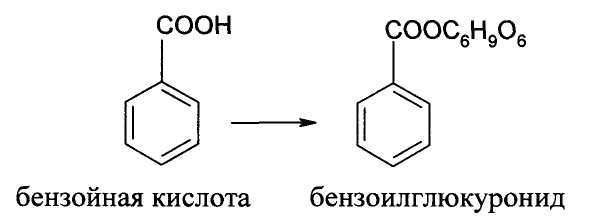


***Десульфирование*:**



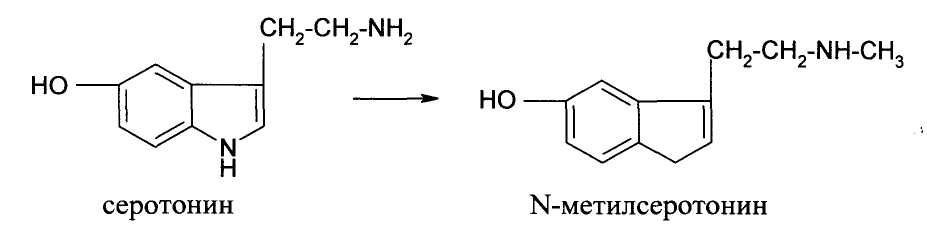
**РЕАКЦИИ КОНЪЮГАЦИИ**

**1) Конъюгация с глюкуроновой кислотой.**

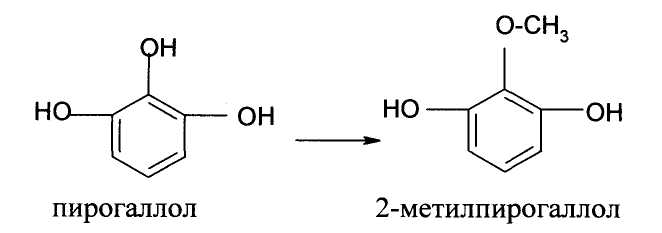


**2) Метилирование**

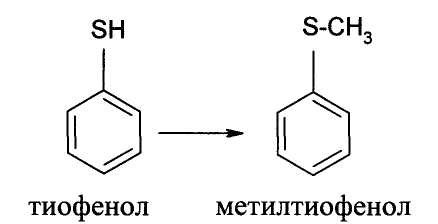
***N-метилирование*:**



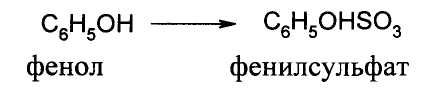
***О-метилирование*:**

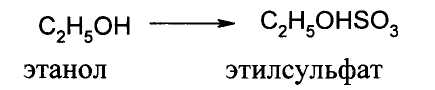


***S-метилирование*:**



**3) *Конъюгация с сульфатами*:**





**5. Литература**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. – Киев: Высшая школа, 1989.

**6. Контрольные вопросы** (обратная связь)

1. Дайте определение метаболизму или биотрансформации.

2. Что такое детоксикация?

3. Фазы метаболизма их особенности?

4. Приведите пример реакции гидроксилирования.

5. Назовите пути метаболизма бензола.

6. Как происходит гидроксилирование пропилбензола?

7. Какие продукты образуются в результате гидроксилирования анилина?

8. N-гидроксилирование. Какое вещество подвергается ему?

9. Какие продукты образуются при окислении спиртов и альдегидов?

10. Какие продукты образуются в результате гидролиза сложных эфиров и амидов?

11. Дезалкилирование. Какие бывают виды дезалкилирования?

12. Приведите пример реакции десульфирования.

13. Как называются конъюгаты с глюкуроновой кислотой?

14. Что такое гипуровые кислоты?

**Кредит № 2**

**1. Тема 1** – **Груп­па веществ, изолируемых экстракцией и сорбцией. Лекарственные вещест­ва. Методы изолирования (выделения) лекарственных веществ из биолог­ических объектов при проведении судебно-химического анализа. Сравни­тельная характеристика общих и частных методов. Теоретические основы. Способы и методы очистки.**

**2. Цель:** Ознакомить студентов с современными общими и частными методами изолирования лекарственных ядов из биологических объектов, с факторами, влияющими на эффективность изолирования и способами очистки вытяжек от примесей, чтобы студент знал и мог применить их в своей практической деятельности.

**3. Тезисы лекции**

К ядовитым и сильнодействующим веществам, изолируемым из биологических объектов подкисленным спиртом или подкисленной водой, относятся в основном лекарственных препараты. Это в большинстве случаев кристаллические вещества хорошо растворимые в подкисленном спирте и подкисленной воде. Т.к. препараты данной группы могут иметь нейтральный, кислый или основной характер, поэтому для выделения их из кислых водных или спиртовых извлечений путем экстракции органическими растворителями необходимо создавать определенные значения рН среды.

При производстве полного ХТА вещественных доказательств анализ должен производиться обязательно на 28 веществ, данной группы.

В практике химико-токсикологического анализа для разделения и очистки веществ данной группы наибольшее применение нашел метод **жидкость-жидкостной экстракции.**

**Экстракция** - процесс извлечения растворителями соответствующих веществ из различных объектов, которые могут быть твердыми веществами или жидкостями. Поэтому процессы извлечения подразделяют на экстракцию в системе **твердое тело — жидкость** и на экстракцию в системе **жидкость - жидкость.**

Для экстракции веществ в системе *твердое тело — жидкость* в качестве экстрагентов применяют органические растворители. Извлечение соответствующих веществ из твердых объектов водой называется **выщелачиванием.**

В ХТА метод экстракции в системе *твердое тело - жидкость* и метод выщелачивания применяются для извлечения исследуемых веществ из вытяжек органов трупов, растений, почвы и других объектов.

**Степень извлечения** растворителями исследуемых веществ из биологического материала зависит от многих факторов, основными из которых являются следующие: 1) растворимость извлекаемых веществ в экстрагенте; 2) структура (пористостость) биологического материала; 3) проникающая способность экстрагентов в клетки и ткани биологичес­кого материала; 4) степень его измельчения; 5) интенсивность перемешивания смеси измельченного биологического материала и экстрагента; 6) кратность настаивания биологического материала с экстрагентом; 7) температура; 8) рН среды и другие факторы.

Современные **общие методы** изолирования лекарственных соединений из биологического материала: 1) Изолирование лекарственных веществ из биологического материала подкисленным спиртом.Метод Стаса-Отто. 2) Изолирование лекарственных веществ из биологического материала подкисленной водой (метод А.А.Васильевой).

Экстрагирование хлороформом сначала из **кислого,** а затем из **щелочного** раствора производится **для разделения веществ,** изолируемых подкисленным спиртом, на две большие подгруппы: 1) вещества, экстрагируемые хлороформом из кислой среды (*вещества, обладающие кислотными, нейтральными и слабоосновными свойствами*, т.е. кислоты и их производные, многоатомные фенолы, полинитросоединения, производные анилина и пара-аминофенола, слабые основания); 2) вещества, экстрагируемые хлороформом из щелочной среды (*вещества, обладающие выраженными основными свойствами*, т.е. алкалоиды с выраженными свойствами и их синтетические аналоги).

Экстрагирование хлороформом из кислой среды, кроме того, ставит своей задачей очистку жидкости от жира, красящих, дубильных и других веществ, мешающих дальнейшему качественному обнаружению алкалоидов и других токсикологически важных веществ основного характера.

Современные **частные методы** изолирования лекарственных соединений из биологического материала: 1) Изолирование барбитуратов из биологического материала подщелоченной водой (метод П.Валова) и подкисленной водой (метод В.И.Поповой). 2) Изолирование алкалоидов водой, подкисленной серной кислотой. Крамаренко В.Ф.

Способы концентрирования и очистки вытяжек:

1) Фильтрование и центрифугирование.

2) Осаждение примесей.

3) Экстракционные методы.

4) Хроматографические методы.

Методы хроматографии широко используются для разделения смеси веществ, очистки, идентификации и количественного определения различных химических соединений. Хроматография - это совокупность методов разделения между двумя фазами, из которых одна фаза является подвижной, а другая - неподвижной.

В химико-токсикологическом анализе наиболее часто применяется метод **хроматографии в тонком слое сорбента,** предложенный учеными Н. А. Измайловым и М. С. Шрайбер, которые разделили с его помощью ряд физиологически активных соединений, содержащихся в настойках из лекарственных растений.

**4. Иллюстративный материал**

### 

### Полный ХТА (28 лекарственных ядов)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 7 | барбитуратов | барбамил, барбитал, фенобарбитал, этаминал, циклобарбитал, гексабарбитал, бензонал |
| 14 | алкалоидов | морфин, кадеин, дионин, героин, гидрокодон, папаверин, стрихнин, атронин, гиосциамин, скополамин, кокаин, пахикарпин, анабазин, никотин |
| 7 | синтетических  азотистых оснований | промедол, аминазин, дипразин, тизерции, мажептил, трифтазин, имизин и его аналоги |

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **№**  **п/п** | **Группа**  **изолируемых**  **веществ** | **Методы изолирования** | **Способы очистки от примесей, входящие в состав метода** |
| 1 | Лекарственные вещества | Водой, подкисленной щавелевой кислотой (метод А.А.Васильевой) | - процеживание  - центрифугирование |
| 2 | Лекарственные вещества | Спиртом, подкисленным щавелевой кислотой (метод Стаса-Отто) | - упаривание вытяжек до  густоты сиропа,  - осаждение белков спиртом,  - фильтрование. |
| 3 | Алкалоиды | Водой, подкисленной серной кислотой (метод В.Ф.Крамаренко) | - процеживание,  - центрифугирование,  - осаждение примесей  (NH4)2SO4,  - экстракция примесей эфи-  ром (рН 2-2,5). |
| 4 | Барбитураты | Водой, подщелоченной гидроксидом натрия (метод П.Валова) | - процеживание,  - центрифугирование,  - осаждение белков вольфра-  матом натрия,  - экстракция примесей эфи-  ром (рН 2). |
| Водой, подкисленной серной кислотой (метод В.И.Поповой) | - процеживание,  - центрифугирование,  - гель-хроматография. |
| 5 | Производные фенотиазина | Спиртом, подкисленным щавелевой кислотой (модификация метода Стаса-Отто по Е.М.Саломатину) | - упаривание вытяжек до  густоты сиропа,  - осаждение белков спиртом,  - фильтрование,  - экстракция примесей эфи-  ром (рН 2-3). |
| 6 | Производные 1,4-бенздиазепина | Изолирование метаболитов производ-ных 1,4-бенздиазепина (метод Б.И. Изотова) | - деструкция тканей органов  при проведении кислотного  гидролиза,  - центрифугирование,  - фильтрование. |

Результаты выделения барбитуратов из биологического

материала различными методами

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Барбитурат | Выделено барбитуратов (%) разными методами | | | | |
| Стаса-Отто | Васильевой | Крамаренко | Валова | Поповой |
| Барбамил | 45 | 19 | 7 | 35 | 43 |
| Барбитал | 23 | 14 | 29 | 26 | 28 |
| Гексенал | 16 | 31 | 5 | 32 | 43 |
| Гексабарбитал | 10 | 17 | 6 | 35 | 43 |
| Фенобарбитал | 48 | 29 | 7 | 36 | 38 |
| Этаминал | 41 | 18 | 4 | 27 | 43 |
| Тиобарбитал | 24 | 35 | - | 31 | 28 |

#### *Экстрагирование алкалоидов из водных*

*растворов органическими растворителями в зависимости*

*от рН и природы растворителя*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| Алкалоид | Растворитель | Оптимальные условия экстракции | |
|  |  | значение рН | извлечено алкалоида, % |
| Атропина сульфат | Дихлорэтан  Хлороформ  Бензол  Эфир | 9,5 – 11,5  9,0 – 11,5  10,5 – 12,0  9,5 – 12,0 | 90 – 93  82 – 85  72 – 75  72 – 75 |
| Кодеина фосфат | Хлороформ  Изоамиловый спирт  Бензол  Эфир | 8,0 – 8,5  8,0 – 8,5  8,0 – 8,5  8,0 – 8,5 | 86 – 88  83 – 85  77 – 80  25 – 29 |
| Морфина гидрохлорид | Хлороформ  Изоамиловый спирт  Бензол  Эфир | 8,6 – 10,2  8,5 – 9,5  8,5 – 9,5  8,0 – 9,0 | 28 – 30  73 – 75  4 – 5  8 – 9 |
| *Экстрагирование барбитуратов из водных* *растворов органическими растворителями в зависимости*  *от рН и природы растворителя* | | | |
| Барбамил | Эфир  Хлороформ  Дихлорэтан  Бензол | 1,0 – 3,0  1,0 – 3,0  1,0 – 5,0  1,0 – 4,0 | 93 – 97  88 – 93  92 – 94  71 – 74 |
| Фенобарбитал | Эфир  Хлороформ  Дихлорэтан  Бензол | 1,0 – 3,0  1,0 – 4,0  1,0 – 4,0  1,0 – 3,0 | 92 – 94  74 – 76  74 – 78  34 – 36 |
| Барбитал | Эфир  Хлороформ  Дихлорэтан  Бензол | 1,0 – 3,5  1,0 – 2,0  1,0 – 4,0  1,0 – 5,0 | 78 – 81  38 – 40  31 – 34  4 – 6 |

**5. Литература**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Байзолданов Т. Токсикологическая химия ядовитых веществ, изолиремых методом экстракции. – Алматы,2002.

4. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. – Киев: Высшая школа, 1989.

5. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия. – М.: Медицина,1975.

**6. Контрольные вопросы** (обратная связь)

1. Что такое экстракция? Перечислите основные стадии процесса экстракции из биологического материала.

2. Назовите общие методы изолирования лекарственных веществ из биологического объекта.

3. От чего зависит степень извлечения?

4. Назовите частные методы изолирования лекарственных веществ из биологического объекта.

5. В чем заключается сущность метода изолирования подкисленным спиртом (метод Стаса-Отто)?

6. Сущность метода изолирования подкисленной водой (метод А.А.Васильевой)?

7. Для чего получают кислое и щелочное хлороформное извлечение?

8. Перечислите способы очистки вытяжек из биологического материала.

**1. Тема 2** – **Методы о6наружения и определения лекарственных веществ при проведении судебно-химической экспертизы. Барбитураты в ХТА.**

**2. Цель:** Ознакомить студентов с методами обнаружения и количественного определения барбитуратов при проведении СХА,чтобы студент знал и мог применить их в своей практической деятельности.

**3. Тезисы лекции**

Направленный химико-токсикологический анализ

производных барбитуровой кислоты

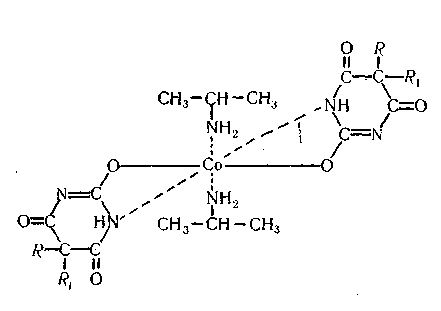
*Объекты исследования*: печень, почки, мозг, селезенка, содержимое желудка, кровь, моча.

*Изолирование.* При направленном исследовании на барбитураты используются частные методы изолирования – водой, подщелоченной гидроксидом натрия (метод П. Валова) и водой, подкисленной серной кислотой (метод В.И. Поповой).

*ТСХ скрининг*. При проведении анализа в общей системе растворителей ацетон-хлороформ (1:9) барбитураты находятся во второй зоне со значениями Rf  0,31-0,41. В качестве проявителя барбитуратов используют 5 % раствор сульфата ртути и 0,1 % раствор дифенилкарбазона в хлороформе. При наличии барбитуратов появляются пятна, окрашенные в сине-фиолетовый или красно-фиолетовый цвета. Затем барбитураты элюируют из слоя сорбента ацетоном и элюаты исследуют в частной системе хлороформ-н-бутанол-25% раствор аммиака (70:40:5), сорбент - силикагель КСК, забуференный 0,1 н. раствором борной кислоты. Идентификация индивидуальных барбитуратов проводится в присутствии «свидетелей».

*Обнаружение.* После очистки кислой хлороформной вытяжки экстракционным методом, возгонкой, хроматографическими методами проводят подтверждение наличия барбитуратов химическими и физико-химическими методами.

***Реакции окрашивания:*****а)** *с аммиачным раствором нитрата или ацетата кобальта*. Наблюдается фиолетовое окрашивание, обусловленное образованием внутрикомплексного соединения:



Реакция не специфична, т.к. её дают пурины, пиримидины, сульфаниламидные препараты. Выполнению этой реакции мешают вода, которая разлагает окрашенные соединения. Реакция является высокочувствительной и носит предварительный характер.

**б)** *мурексидная проба* – при наличии барбитуратов наблюдается розовое окрашивание. Реакция обладает низкой чувствительностью и неспецифична, т.к. её дают пурины, пиримидины.

***Микрокристаллоскопические реакции:* а)** *выделение кислотной формы барбитуратов* – для барбитала характерны бесцветные прозрачные прямоугольные призмы; для фенобарбитала – сфероиды; для барбамила – пластины или призмы, сгруппированные в виде сфероидов; для этамина натрия – призматические кристаллы. Реакции чувствительные и специфичные. Однако необходимо учитывать возможность появления полимофных модификаций, поэтому для подтверждения наличия индивидуальных барбитуратов проводятся **б)** *частные реакции с реактивами*:

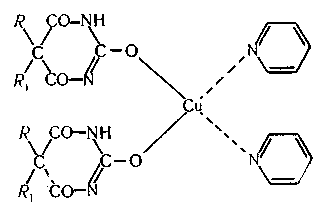
- *с хлорцинкйодом* (барбамил, барбитал, этаминал натрия образуют темно-красные прямоугольные пластинки);

- *с железйодидным комплексом* (барбамил, фенобарбитал, этаминал натрия – оранжево-коричневые или коричневые призмы и их сростки);

- *с меднойодидным комплексом* (барбами, этаминал натрия – призмы и их сростки);

- *со спиртовым раствором йодида калия* (барбитал, этаминал натрия – призмы и их сростки);

- *с меднопиридиновым реактивом* (барбитал – фиолетовые кристаллы в форме звездочек, друз и прямоугольников). Наличие осадка обусловлено образованием внутрикомплексного соединения:



***Физико-химические методы идентификации***: обнаружение по УФ- и ИК-спектрам; методы ТСХ, ГЖХ, ВЭЖХ.

***Количественное определение*** проводится:

- *спектральными* (УФ-спектрофотометрия, фотоколориметрия, дифференциальная спектрофотометрия, экстракционная фотометрия);

- *хроматографическими* (ТСХ, ГЖХ, ВЭЖХ).

Наиболее перспективным среди перечисленных является дифференциальная спектрофотометрия основанная на имино-имидольной таутомерии барбитуратов. После измерения оптической плотности при различных значениях рН возможно нивелировать влияние примесей на полученные результаты:

C = ∆D / E1%1cm · 1,

где: С – концентрация барбитурата в %,

∆D разность оптических плотностей, измеренных:

- при рН 2 (примеси) и рН 10 (барбитураты в имидольной форме и примеси);

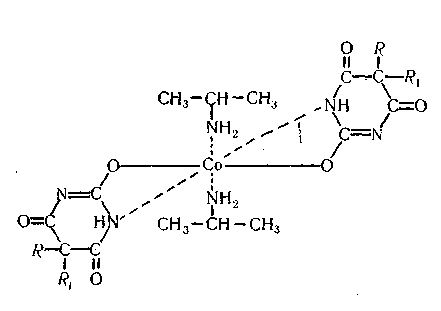
- при рН 10 и рН 13 (барбитураты в диимидольной форме),

E1%1cm - удельный показатель поглощения,

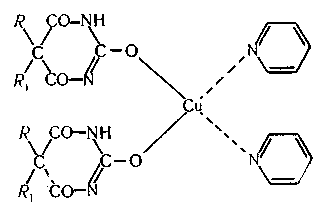
1 – толщина поглощающего слоя, в см.

В сочетании с предварительной хроматографической очисткой (методом ТСХ) дифференциальная спектрофотометрия обеспечивает надежные и воспроизводимые результаты количественного анализа барбитуратов.

**4. Иллюстративный материал**



Внутрикомплесное соединение с солью кобальта



Внутрикомплесное соединение с меднопиридиновымреактивом

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Кристаллы кислотной формы  барбитала | Кристаллы кислотной формы  барбамила | Кристаллы кислотной формы  фенобарбитала |
| Кристаллы кислотной формы  этаминала натрия | Кристаллы кислотной формы  бутобарбитала | Кристаллы кислотной формы  бензонала |
| Кристаллы продукта взаимодействия барбитала с раствором хлорцинкйода | Кристаллы продукта взаимодействия барбамила с раствором хлорцинкйода | Кристаллы продукта взаимодействия этаминала натрия с раствором хлорцинкйода |
| Кристаллы продукта взаимодействия фенобарбитала с железойодидным реактивом | Кристаллы продукта взаимодействия этаминала натрия с железойодидным реактивом | Кристаллы продукта взаимодействия барбамила с железойодидным реактивом |
| Кристаллы продукта взаимодействия бутобарбитала с железойодидным реактивом | Кристаллы продукта взаимодействия бутобарбитала со спиртовым раствором йодида калия | Кристаллы продукта взаимодействия барбитала с меднопиридиновым реактивом |
| УФ-спектры поглощения барбитуратов в зависимости от рН раствора | | |

**5. Литература**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Байзолданов Т. Токсикологическая химия ядовитых веществ, изолиремых методом экстракции. – Алматы,2002.

4. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. – Киев: Высшая школа, 1989.

5. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия. – М.: Медицина,1975.

6. Белова А.В. Руководство к практическим занятиям по токсикологической химии.- М.:

Медицина, 1976.

**6. Контрольные вопросы** (обратная связь)

1. Что означает направленный анализ на барбитураты?

2. Какими методами проводят изолирование барбитуратов из биологического материала при

направленном ХТА?

3. Как проводится ТСХ скрининг на барбитураты?

4. Перечислите общие реакции на барбитураты.

5. Объясните, почему на барбитураты после проведения общих реакций, проводятся обязательно частные реакции?

6. Перечислите частные реакции на барбитураты.

7. На чем основан принцип спектрофотометрического определения барбитуратов в ХТА?

**1.Тема 3** – **Методы о6наружения и определения лекарственных веществ при проведении химическо-токсикологической экспертизы. Алкалоиды в ХТА.**

**2. Цель:** Ознакомить студентов с методами обнаружения и количественного определения алкалоидов при проведении СХА, чтобы студент знал и мог применить их в своей практической деятельности.

**3. Тезисы лекции**

Направленный химико-токсикологический анализ алкалоидов

*Объекты исследования*: мозг, печень, почки, желудок и кишечник с содержимым, промывные воды, легкие, моча.

*Изолирование.* При направленном исследовании на алкалоиды используется частный метод изолирования – водой, подкисленной серной кислотой (метод В.Ф. Крамаренко) с учетом физико-химических свойств алкалоидов.

При направленном анализе алкалоиды – сильные основания и алкалоиды средней основности попадают в щелочное хлороформное извлечение, а алкалоиды слабые основания (производные пурина и индола) – могут попадать и в кислое извлечение, т.к. они образуют с щавелевой кислотой легко гидролизующиеся в кислой среде соли.

*ТСХ скрининг* алкалоидов проводится в общей системе растворителей хлороформ-диоксан-ацетон-25% раствор аммиака (45 : 47,5 : 5 : 2,5); сорбент – силикагель КСК; проявитель – реактив Драгендорфа модифицированного по Мунье. Алкалоиды обнаруживаются по наличию пятен оранжевого и оранжево-коричневого цвета в 1-4 зонах. Алкалоид из силикагеля элюируют смесью метанол-диэтиламин (9 : 1) с последующим проведением подтверждающего хроматографирования в частных системах растворителей хлоформ-этанол (20 : 1); циклогексан-ацетон (5 : 1); хлороформ-диэтиламин (9 : 1); хлороформ-ацетон (5 : 1).

В качестве «свидетелей» используются хлороформные растворы алкалоидов данной группы. Для проведения следующего этапа анализа алкалоиды элюируют смесью растворителей метанол-диэтиламин (9 : 1).

*Очистка*. Этап скрининга методом ТСХ позволяет параллельно проводить качественную очистку от биогенных примесей, которые локализуются на хроматографических пластинках в областях Rf < 0,2 и Rf > 0,8.

Однако, в элюате возможно присутствие остатков примесей, которые удаляются с использованием методов: экстракции, гель-хроматографии, электрофореза, сочетания экстракции и ТСХ.

Подтверждающие исследования элюата включают наиболее чувствительные химические и физико-химические методы анализа алкалоидов.

**Идентификация *химическим методом*.** *Реакции осаждения*с общеалкалоидными осадительными реактивами (пикриновая кислота, соль Рейнеке, реактивы: Драгендорфа, марме, Майера, Зонненшейна и др.).

Аморфные или кристаллические осадки с нехарактерной формой частиц указывают на наличие гетероциклического атома азота в алкалоидах. Реакции высокочувствительны, не специфичны.

*Микрокристаллоскопические реакции*. Очищенное хлороформное извлечение выпаривают досуха, остаток растворяют в 0,1 М растворе соляной кислоты. По капле раствора наносят на предметные стекла с углублениями, куда добавляют различные реактивы, результат наблюдают под микроскопом.

Реакции высокочувствительны и специфичны при определенных условиях (дополнительная очистка, температура, влажность и давление в лаборатории).

*Реакции окрашивания на алкалоиды*. Для проведения этих реакций на алкалоиды хлороформное извлечение или элюат вносят в несколько фарфоровых чашек или тиглей, получают сухие остатки, к которым добавляют по капле различных реактивов и наблюдают окраски.

Можно провести цветные реакции на хроматографических пластинках. Для этого несколько капель извлечения наносят на одну точку пластины с помощью капилляра и после высыхания пятна на него наносят различные реагенты.

Реакции чувствительны, неспецифичны.

**Идентификация *физико-химическими методами*:** по УФ- и ИК-спектрам, методами ТСХ, ГЖХ, ВЭЖХ.

Идентификация по УФ-спектрам возможна только после тщательной очистки экстракцией и ТСХ-методом, или при их сочетании.

**Количественное определение** проводится ***спектральными*** (УФ-спектрофотометрия, фотоэлектроколориметрия, экстракционная фотометрия) и ***хроматографическими методами*** (ТСХ – планиметрический и денситометрический методы, ГЖХ и ВЭЖХ).

**4. Иллюстративный материал**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Название вещества | Реактив | Форма кристаллов |
| ***Производные пиридина и пиперидина*** | | |
| Никотин | Драгендорфа | В виде летящих птиц, буквы **К** и **Х** |
| Соль Рейнеке | Сростки призматических кристаллов |
| Р-р йода в эфире | Игольчатые рубиновые кристаллы |
| Анабазин | Драгендорфа | Сростки из игольчатых кристаллов в виде пик |
| Соль Рейнеке | Игольчатые кристаллы |
| Пахикарпин | Бушарда | Золотисто-желтые или золотисто-зеленые в форме дубовых листьев |
| Роданидный комплекс кобальта | Сростки голубых призматических кристаллов, при стоянии ветвистые дендриты |
| Пикриновая кислота | Сростки из желто-зеленых призматических кристаллов |
| ***Производные тропана*** | | |
| Атропин | Пикриновая кислота | Светло-желтые кристаллы в виде пластинок или сростков из них |
| Атропин, скополамин | Соль Рейнеке | Сростки кристаллов с ромбовидными концами |
| Атропин | Бромная вода | Желтые и красно-бурые кристаллы рисообразной формы |
| Скополамин | Золотобромистоводородная кислота | Светло-коричневые, желтые зубчатые дендриты |
| Кокаин | Перманганат калия | Красно-фиолетовые прямоугольники и сростки из них |
| ***Производные изохинолина*** | | |
| Морфин | Йодид кадмия | Бесцветные иглы, собранные в пучки |
| Хлорид ртути (II) | Сростки из игольчатых кристаллов в виде пучков |
| Кодеин | Йодид кадмия | Призматические одиночные и собранные в пучки |
| ***Производные изохинолина*** | | |
| Хинин | Роданид кобальта | Игольчатые, собранные в сростки в виде пучков |
| ***Производные идола*** | | |
| Стрихнин | Пикриновая кислота | Мелкие игольчатые кристаллы в виде пластинок или сростков из них |
| ***Ациклические алкалоиды*** | | |
| Эфедрин | Соль Рейнеке | Тонкие пластины прямоугольной формы |
| ***Производные пиримидина*** | | |
| Кофеин, теобромин, теофилин | Реактив Несслера | Красно-бурый осадок |

**Результаты реакций окрашивания на алкалоиды**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Название вещества | Реакции или реактив | Характер окраски |
| ***Производные пиридина и пиперидина*** | | |
| Никотин | Формальдегид, HNO3 конц. | Розовое |
| п-диметиламинобензальдегид, HCl конц. | Розовое переходящее в фиолетовое |
| Анабазин | Пергидроль, H2SO4 конц. | Коричневое |
| Ванилин, HCl конц. | Вишнево-красное |
| ***Производные изохинолина*** | | |
| Морфин | Марки, Фреде, Манделина | Фиолетовое |
| Хлорид железа (III) | Фиолетовое |
| Реакция Пеллагри | Зеленое |
| Гексацианоферрат (III) калия и хлорид железа (III) | Синее |
| Кодеин | Марки, Фреде, Манделина | Зеленое, переходящее в синефиолетовое |
| ***Ациклические алкалоиды*** | | |
| Эфедрин | Реакция с солями меди и сероуглеродом | Желтое или коричневое (бензольный слой) |
| Раствор нингидрина | Розово-фиолетовое |
| Реакция с 2,4-динитрохлорбензолом | Желтое (хлороформный слой) |
| ***Производные индола*** | | |
| Стрихнин | H2SO4 конц., кристаллик бихромата калия | Фиолетовые струйки |
| Манделина | Сине-фиолетовое, переходящее в красное |
| Витали-Морена | Красно-фиолетовое |
| ***Производные тропана*** | | |
| Атропин, скополамин | Витали-Морена | Фиолетовое, быстро исчезающее |
| п-диметиламинобензальдегид, H2SO4 конц. | Вишнево-красное, переходящее в фиолетовое |
| ***Производные хинолина*** | | |
| Хинин | Флуоресценции | Голубое |
| Таллейохина | Зеленое |
| Эритрохинная реакция | Розовое (хлороформный слой) |
| ***Производные пиримидина*** | | |
| Кофеин, теобромин, теофилин | Мурексидная проба | Пурпурное или фиолетовое |

**Максимумы поглощения алкалоидов**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Название вещества | Растворитель | **λ** |
| Хинин | 0,05 М серная кислота | 250, 316, 346 |
| Морфин | Этанол | 287 |
| 0,1 М гидроксид натрия | 250 и 296 |
| 0,05 М серная кислота | 284 |
| Кодеин | Этанол | 286 |
| Никотин | Этанол | 260 |
| Атропин | 0,05 М серная кислота | 252, 258, 264 |
| Кокаин | Этанол | 230, 274, 281 |
| 0,05 М серная кислота | 233, 275, (281 изгиб) |
| Стрихнин | Этанол | 255 |
| 0,05 М серная кислота | 255 |
| Эфедрин | 0,05 М серная кислота | 251, 256, 262 |
| Хинин | Этанол | 236, 278, 332 |
| 0,05 М серная кислота | 250, 316, 346 |

**5. Литература**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Байзолданов Т. Токсикологическая химия ядовитых веществ, изолиремых методом экстракции. – Алматы,2002.

4. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. – Киев: Высшая школа, 1989.

5. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия. – М.: Медицина,1975.

6. Белова А.В. Руководство к практическим занятиям по токсикологической химии.- М.:

Медицина, 1976.

**6. Контрольные вопросы** (обратная связь)

1. Что означает направленный анализ на алкалоиды?

2. Каким методом проводят изолирование алкалоидов из биологического материала при

направленном ХТА?

3. Как проводится ТСХ скрининг на алкалоиды?

4. На чем основан принцип действия общеалкалоидных осадительных реактивов? Их

Чувствительность и специфичность.

5. Микрокристаллоскопические реакции на алкалоиды. Техника их исполнения, чувствительность и специфичность.

6. Реакции окрашивания на алкалоиды. Техника их исполнения, чувствительность и специфичность.

7. Методы количественного определения алкалоидов в ХТА?

**Кредит № 3**

**Тема 1 -** Введение в клиническую токсикологию. Предмет, задачи и основные разделы. Организационно-правовые вопросы аналитической диагностики острых отравлений. Документация химико-токсикологической лаборатории.

**Цель:** Ознакомить студентов с клинической токсикологией ее задачами, характером острых отравлений, их причинами и организацией оказания специализированной помощи при острых отравлениях.

**Тезисы лекции**

Токсикология (от греч. toxicon — яд и logos — учение) — область медицины, изучающая законы взаимодействия жи­вого организма и яда. В роли яда может оказаться практически любое химическое соединение, попавшее в организм в количестве, способном вызвать нарушения жиз­ненно важных функций и создать опасность для жизни. Токсичность вещества тем больше, чем меньшее его коли­чество (доза) вызывает расстройства жизнедеятельности орга­низма. Вещество, вызывающее отравление или смерть при попадании в организм в малом количестве, называется ядом.

На современном этапе развития науки и техники неизбежно использование, как на производстве, так и в быту, широкого круга опасных для человека и окружающей среды химикатов. В настоящее время около 500 различных токсичных веществ вызывают наибольшее число острых отравлений.

В нашей стране, как и в большинстве стран мира, острые отравления часто встречаются в клинической практике. В последние годы отмечается дальнейший рост числа смер­тельных отравлений алкоголем и наркотиками, а также лекар­ственными средствами психотропного действия при относитель­ном снижении числа отравлений фосфорорганическими инсек­тицидами и уксусной эссенцией.

Патологическое состояние, развивающееся вследствие вза­имодействия яда с организмом, называется интоксика­цией, или отравлением. В соответствии с принятой терминологией отравлением обычно называют только те ин­токсикации, которые вызваны «экзогенными» ядами, посту­пившими в организм извне.

В основе общей токсикологии лежит учение о движении токсичных веществ в организме: пути их поступления, распре­деления, метаболического превращения (биотрансформация) и выведения. Поэтому *первой задачей* токсикологии являются обнаружение и характеристика токсических свойств химических веществ. Взаимодействие яда с организмом изучается в двух аспек­тах: как влияет вещество на организм (токсикодинамика) и что происходит с веществом в организме (токсикокинетика). *Второй задачей* токсикологии является определение зоны токсического действия изучаемого химического вещества (ток­сикометрия).

Лабораторная токсикологическая диагностика отравлений имеет три основных направления:

1. специфические токси­кологические исследования (качественные и количествен­ные) для экстренного обнаружения токсичных веществ в биологических средах организма;
2. специфические биохи­мические исследования с целью определения характерных для данной патологии изменений биохимического состава кро­ви;
3. неспецифические биохимические исследования для диагностики степени тяжести токсического поражения функ­ции печени, почек и других органов и систем.

Характерной чертой химико-токсикологического анализа яв­ляется необходимость использования инструментальных эксп­ресс-методов определения токсичных веществ в биологических средах организма (кровь, моча, цереброспинальная жидкость, диализирующие растворы и т.д.) в максимально короткие сро­ки (1—2 ч), обладающих достаточной точностью и специфич­ностью. Этим требованиям отвечают физико-химические мето­ды инструментального экспресс-анализа: тонкослойная хрома­тография (ТСХ), газожидкостная хроматография (ГЖХ), спектрофотометрия (СФМ) и др. Окончательный диагноз отравления ставит врач-токсиколог на основании результатов химико-токсико­логического анализа в комплексе с данными клинического обследования больных. В этот комплекс обязательно входят еще два направления лабораторной диагностики — специфические и неспецифичес­кие биохимические исследования.

Химический фактор является одним из основных при оценке риска причине­ния вреда жизни или здоровью граждан. Регламентируемая законодательными актами и четко организованная работа аналитической службы, осуществляющей химико-токсикологический анализ, позволяет контролировать уголовно наказуемые действия и способствовать оказанию медицинской помощи при острых отравлениях, а также эффективной диагностике и лечению больных наркоманией. Конечный результат работы химико-токсикологических лабораторий преобразуется в юридический ответ. На территории РК в соответствии с действующим зако­нодательством и ее международными обязательствами контролируется оборот около 300 инди­видуальных химических соединений. В список входят также их соли, простые и сложные эфиры, природные и искусственные смеси, содержащие эти вещества, в том числе их лекарственные препараты, а также более 10 видов высших растений, грибов, насекомых и пресмыкающихся, а также продукты их кустарной или промышленной переработки, инертный газ неон, различные реактивы и прекурсоры наркотиков.

Все действия, связанные с законным и незаконным оборотом наркотиков, регламентируются рядом законодательных документов, к числу которых относятся Уголовный и Уголовно-процессуальный кодексы РК, Постановления Правительства РК, приказы и письма МЗ РК а также ряд нормативных документов соответствующих ведомств (МВД, КНБ и др.).

В химико-токсикологических подразделениях органа судебной экспертизы в соответствии с «Правила организации и производства судебно-медицинской экспертизы», которые утверждены приказом МЗ РК от 20.12.2004 года № 875/1 документация состоит из нескольких журналов. Это журнал регистрации экспертиз и исследований, рабочие журналы судебно-медицинских экспертов-химиков с кратким описанием проведенных исследований, работы приборов, расчетами, результа­тами, журналы учета и расхода этилового спирта, материальных ценностей, подлежащих количественному учету.

**Иллюстративный материал**

1. Схема 1**.** *Разделы токсикологии*

В настоящее время в токсикологии определяются следующие направления: теоретическое (экспериментальное), профилакти­ческое (гигиеническое) и клиническое.

*Основные направления и разделы токсикологии*

І. Теоретическая токсикология (экспериментальное моделирование)

Токсикокинетика

Токсикодинамика

І І. Профилактическая (гигиеническая) токсикология

Коммунальная

Промышленная

Сельскохозяйственная

Пищевая

Бытовая и др.

І І І. Клиническая токсикология

Химические болезни:

-острые

-хронические

Лекарственные болезни:

-острые

-хронические

Токсикомания (клиническая наркология)

ІV. Специальные виды токсикологии

Военная

Авиационная

Космическая

Подводная

Судебная и др.

2. *Основными параметрами токсикометрии являются следующие:*

Lim ас — порог однократного (острого) действия токсическо­го вещества — минимальная пороговая доза, вызывающая из­менения показателей жизнедеятельности организма, выходящие за пределы приспособительных физиологических реакций;

DL50(DL100) — среднесмертельная (смертельная) доза, вызы­вающая гибель 50 % (100 %) подопытных животных при опреде­ленном способе введения (внутрь, на кожу и т.д., кроме инга­ляции) в течение 2 нед последующего наблюдения. Выражается в миллиграммах вещества на 1 кг массы тела животного (мг/кг);

CL (CL|00) — концентрация (доза), вызывающая гибель 50 % (100 %) подопытных животных при ингаляционном воздей­ствии, выражается в миллиграммах на 1 м3 воздуха (мг/м3);

ПДК — предельно допустимая концентрация вещества в воз­духе, выражается в миллиграммах на 1 м3 воздуха (мг/м3);

ОБУВ — ориентировочный безопасный уровень воздействия ве­щества, выражается также в миллиграммах на 1 м3 воздуха (мг/м3).

Токсическая опасность химического вещества характеризует­ся величиной зоны острого токсического действия:

DL50

Lim ас

Чем больше эта величина, тем безопаснее данное вещество.

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. 4 Лужников Е.А. Клиническая токсикология Е.А. Лужников.-М.,"Медицина", 1994. –189 с.
4. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272 с.

**Контрольные вопросы (обратная связь)**

1. Клиническая токсикология, задачи и основные разделы.
2. Распространенность острых отравлений, характер, причины.
3. Организация оказания специализированной помощи при острых отравлениях.
4. Методы дезинтоксикационной терапии.
5. Какими документами регламентируется аналитическая диагностика острых отравлений?

**Тема 2 -** Организация оказания специализированной помощи при острых отравлениях химической этиологии. Клиника отравлений. Клиническая диагностика. Методы дезинтоксикационной терапии.

**Цель:** Ознакомить студентов с организацией оказания специализированной помощи при острых отравлениях и методами дезинтоксикационной терапии.

**Тезисы лекции**

В настоящее время вместо разработан комплексный метод эфферентной терапии и стимуляции естест­венной детоксикапии организма. В РФ под руководством акад. РАМН Е.А. Лужникова сформи­рован алгоритм комплексной детоксикации с использованием физико-химической гемотерапии как наиболее мощного способа стимуляции естественной детоксикаиии организма.

Это позво­лило, используя выявленные ранее физиологические механизмы детоксикапии. обеспечить ее управляемость и безопасность. Первичную информацию о причине, вызвавшей интоксикацию, получают из клинического описания синдрома отравления.

Московский центр острых отравлений НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского за­нимает в СНГ лидирующее положение в развитии клинической токсикологии. В центре исполь­зуют методы искусственной детоксикации (МИД) и гемодиализ при отравлениях водораство­римыми токсикантами, выведение широкого спектра токсичных веществ путем проведения процедуры замещения крови, перитонеального диализа, широко применяют метод гемосорбции как новое направление в лечении острых отравлений, значительно упрощающий и ускоря­ющий очищение крови от ядов. Освоено сочетанное применение сорбционно-диализных МИД и кишечного лаважа, способствующих значительному сокращению токсикогенной стадии тя­желых отравлении. В связи с внедрением в практику комплексного метода детоксикационной терапии летальность на госпитальном этапе значительно снизилается.

Для ускорения выведения поступившего в организм токси­канта используется специфическая (антидотная) терапия острых отравлений, которая является традиционным мето­дом, применяемым на догоспитальном и госпитальном этапах. Антидотная терапия бывает эф­фективной только в комплексе с другими методами лечения. На догоспитальном этапе могут возникнуть затруднения при диагностике отравлений, спе­цифические признаки которых сразу не проявляются, а для подтверждения некоторых призна­ков интоксикации требуются дополнительные методы исследования. Антидотная терапия предусматривает использование ан­тагонистов, которые конкурируют с токсичным веществом за место их действия и/или транс­формируют токсичные вещества в менее опасные и/или быстро выводимые. Антидотная терапия предусматривает использование ан­тагонистов, которые конкурируют с токсичным веществом за место их действия и/или транс­формируют токсичные вещества в менее опасные и/или быстро выводимые.

Особенность неотложной помощи при ост­рых отравлениях заключается в сочетанном и одновременном проведении следующих лечебных мероприятий: ускоренного выведения токсичных веществ и применения специфической (антидотной) фармакотерапии (методы активной детоксикации), а также симптоматической терапии, направленной на защиту тех систем организма, которые преимущественно поражаются данным токсичным веществом в связи с его «избирательной токсичностью». Наибольший успех достигается тогда, когда методы актив­ной детоксикации применяются до полного распределения яда в организме в стадии резорбции при наивысшей его кон­центрации в крови.

**Иллюстративный материал**

*1. Основные методы детоксикации организма*

I. Методы усиления естественной детоксикации организма*;*

— промывание желудка

— очищение кишечника

— форсированный Диурез

— лечебная гипервентиляция

II. Методы искусственной детоксикации организма

Интракорпоральные: Экстракорпоральные:

— перитонеальный диализ — гемодиализ

— кишечный диализ — гемосорбция

— гастроинтестинальная

сорбция — плазмосорбция

— лимфорея и лимфосорбция

— замещение крови

— плазмаферез

III. Методы антидотной детоксикации:

— химические противоядия:

а) контактного действия

б) парентерального действия биохимические

— фармакологические антагонисты

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. 4 Лужников Е.А. Клиническая токсикология Е.А. Лужников.-М.,"Медицина", 1994. –189 с.
4. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272 с.

**Контрольные вопросы (обратная связь)**

1. Организацией оказания специализированной помощи при острых отравлениях
2. Значение антидотной терапии острых отравлений
3. Клиническая картина отравлений
4. Основные методы детоксикации организма.

**Тема 3 -** Роль ХТА в диагностике острых отравлений. Требования к ХТА. Принцип рационального сочетания методов. Скрининг-анализ. Количественный анализ. Требования к составлению заключения.

**Цель:** Ознакомить студентовс методами химико-токсикологического анализа острых отравлений.

**Тезисы лекции**

Острые отравления развиваются в результате однократного, реже повторного воздействия токсичного вещества и характеризуются быстрым проявлением клинической картины. Сим­птомы отравления и тяжесть течения заболевания зависят от вида, дозы токсиканта и других причин. При острых отравлениях необходимо немедленно оказать медицинскую помощь пострадавшему, начиная с догоспитального этапа и продолжая в стационаре токсико­логического или реанимационного профиля.

В тех случаях, когда клинические проявления на ранних стадиях развития интоксикации не позволяют установить причину отравления, проводят качественные и количественные иссле­дования в возможно короткие сроки (максимум в течение 1—2 ч после поступления больного в стационар). Успех проведения ХТА при диагностике острых отравлений и, в конечном счете, успех лечения в значительной степени зависят от качества и скорости обмена информацией между клиницистом и химиком. Объем и глубина проведения ХТА в большинстве случаев определяется потребностями клиницистов. Подробное изучение клинической картины отрав­ления, характерных симптомов отравления отдельными ядами является одним из основных условий адекватного выбора методов ХТА. Поэтому химик-токсиколог должен знать главные симптомы острых отравлений различными токсикантами.

Для исследования биологических жидкостей, поступивших в химико-токсикологические или судебно-химические лаборатории, на каждое вещество потребовалось бы много времени и очень большое количество анализируемых объектов. Чтобы, во-первых, рационально расходовать биологические жидкости, присланные на исследование, во-вторых, сохранить время анализа химик-токсиколог должен составить хорошо продуманный план исследования и исключить многие вещества из этого плана.

Для составления плана ХТА большое значение имеют результаты предварительных проб, так называемые методы аналитического "скрининга" на наличие токсических веществ в исследуемых объектах. На основании результатов предварительных проб можно исключить ряд веществ из плана ХТА и предположить, какие вещества могут быть в биологическом материале.

На основании только предварительных проб нельзя сделать окончательный вывод о наличии предполагаемого вещества в исследуемом объекте. Для этой цели в ходе ХТА необходимо провести дополнительные исследования на это вещество с помощью соответствующих реакций и методов.

Поэтому при положительных результатах предварительных проб на определенные вещества исследование этих веществ, включается в план ХТА.

При отрицательном результате предварительных проб на соответствующие вещества дальнейшее исследование их не проводят и не включают в план ХТА.

Для обнаружения токсичных веществ в объектах, взятых у живых лиц, требуются быстровыполнимые методы анализа, т.к. результаты этих анализов необходимы не только судебным химикам, но и лечащим врачам для решения вопроса об оказании срочной медицинской помощи пострадавшим.

За последние годы разработан ряд реакций и методов, позволяющих быстро определять некоторые лекарственные вещества непосредственно в биологических жидкостях – эти реакции и методы встречаются под названием "предварительные пробы" или "скрининг тесты".

Предварительные пробы на наличие токсических веществ в моче и крови являются чувствительными, но не специфическими. Ввиду высокой чувствительности проб в биологических жидкостях можно обнаружить не только токсические, но и терапевтические дозы принятых веществ.

Проведение предварительного отбора или "скрининга" исследуемых веществ на основе хроматографических методов (ГЖХ И ХТСС) позволяет за минимальное время выявить из большого круга лекарственных соединений, подлежащих ХТИ, одно или несколько веществ и в дальнейшем более целенаправленно подойти к выбору схемы ХТИ.

При экспресс-диагностике острых отравлений применяют различные методы.

• Иммунохроматографические и иммуноферментные.

• Ферментативные:

— определение активности алкогольдегидрогеназы по скорости окисления

этанола до ацет­альдегида;

— определение активности ацетилхолинэстеразы и др.

• Спектофотометрическое определение общей концентрации пептонов, низкомолекулярных белков.

• Цветные реакции непосредственно с биообъектами:

— определение фенотиазинов в моче по реакции с FPN-реактивом [хлорид

железа (III) в смеси перхлорной и азотистой кислотами];

— определение салицилатов, параквата, цианидов и других токсикантов в

моче;

— определение оксида углерода (II) в цельной крови.

• Биохимические:

— определение глюкозы в плазме крови;

— определение кетонов в моче.

**Иллюстративный материал**

1. *При острых отравлениях чаще всего проводят ХТА на следующие группы токсикантов или их отдельные представители.*

• Лекарственные препараты психотропного действия: барбитураты, бензодиазепины. Фенотиазины, лепонекс, противосудорожные и другие трициклические антидепрессанты, наркоти­ческие аналгетики (опиаты и опиоиды).

• Лекарственные препараты и другие вещества кардиотоксичного действия: адреноблокаторы. антагонисты кальциевых каналов, сердечные гликозиды. антиаритмические препараты, клофелин.

• Лекарственные препараты и другие вещества судорожного действия: тубазид. трицикличес­кие антидепрессанты.

• Лекарственные препараты и другие вещества антихолинергического (холинолитического) действия: антигистаминные. противопаркинсонические. алкалоиды белладонны.

• Алкоголь и суррогаты алкоголя, другие спирты: метиловый, этиленгликоль. изопропило-вый.

• Органические растворители: дихлорэтан, четыреххлористый углерод, трихлорэтилен. бензол.

• Прижигающие жидкости: кислоты, щелочи, окислители.

• Яды метгемоглобинобразуюшего действия: анилин, нитраты, нитриты.

• Соединения металлов (меди, ртути, железа, свинца и др.), мышьяка и селена.

• Ядовитые грибы.

• Оксид углерода (II). другие газы, включая токсичные дымы.

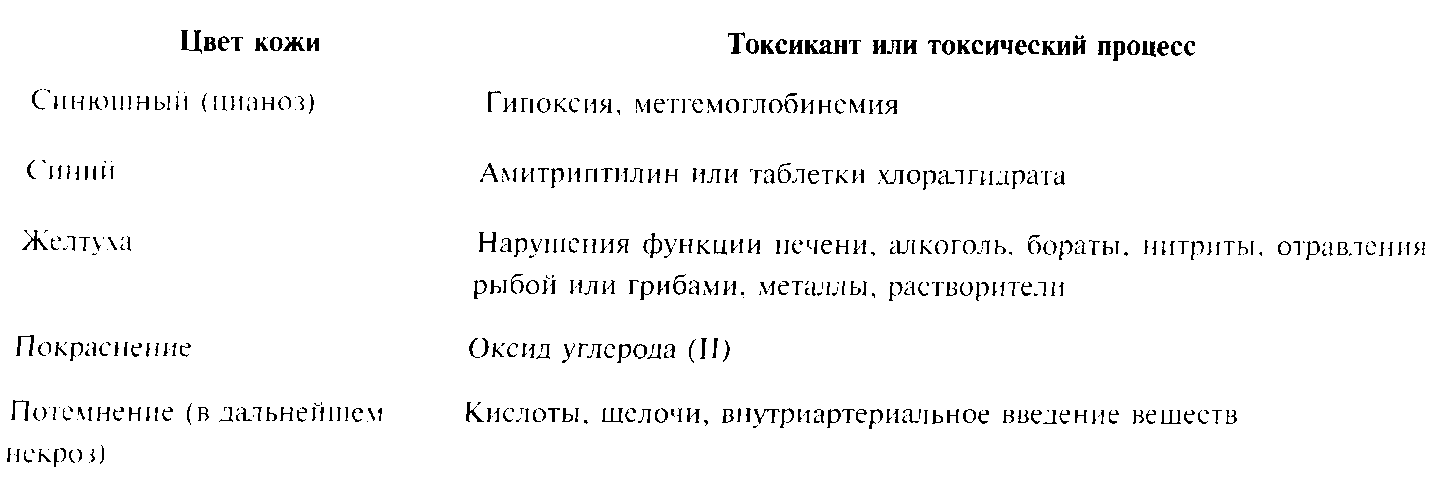
• Газы раздражающего, прижигающего, удушающего действия: хлор, аммиак, оксиды азота и серы, сероводород.

• Антихолинестеразные яды: фосфорорганические инсектициды, карбаматы. пиретроиды. физостигмин.

• Токсины (яды животного и растительного происхождения).

• Наркотики.

*2. Таблица 1. Изменения цвета кожи при острой интоксикации (примеры)*



**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. 4 Лужников Е.А. Клиническая токсикология Е.А. Лужников.-М.,"Медицина", 1994. –189 с.
4. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272 с.

**Контрольные вопросы (обратная связь)**

1. Требования к химико-токсикологическому анализу.
2. Выбор методов. Направленность анализа в зависимости от клинических данных.
3. Особенности проведения направленного анализа.
4. Перечислите группы токсикантов при острых отравлениях,на которые проводят ХТА.
5. Методы анализа при экспресс-диагностике острых отравлений.

**Кредит № 4**

**1. Тема 1** – **Введение в наркологию. Организация службы аналитической диагностики наркомании, токсикомании. Основные документы, регламентирующие деятельность химико-токсикологических лабораторий. Задачи химико-токсикологической службы при оказании наркологической помощи.**

**2. Цель:** Ознакомить студентов с организацией службы аналитической диагностики наркомании, основными документами, регламентирующими деятельность ХТЛ и задачами химико-токсикологической службы при оказании наркологической помощи, чтобы студент знал и мог руководствоваться ими в своей практической деятельности.

**3. Тезисы лекции**

**Терминология.** Термин **наркотическое средство** содержит в себе три критерия: медицинский, социальный, юридический. Они взаимно зависимы и в правовом аспекте обязывают признавать средство наркотическим только при единстве этих критериев:

- **медицинский** критерий - если соответствующее средство, вещество, лекарственный препарат оказывает такое специфическое действие на ЦНС (стимулирующее, седативное, галлюционогенное и т. д.), которое является причиной его немедицинского применения;

- **социальный** критерий - если это немедицинское применение принимает такие масштабы, что приобретает социальную значимость;

- **юридический** критерий - если, исходя из этих двух вышесказанных предпосылок, соответствующая на то уполномоченная инстанция (МЗ РК) это вещество признала наркотическим средством и включила в список наркотиков.

Отсутствие одного из этих критериев не дает основания признать лекарственный препарат или химическое вещество наркотиком, если даже это вещество или лекарственный препарат может явиться предметам злоупотребления и соответственно вызывать болезненное состояние.

Термин **наркомания** определяется не столько с клинических позиций, сколько с медико-юридических и социальных позиций, применим только в тех случаях злоупотребления соответствующими веществами или лекарственными средствами, **если они законом признаны наркоти­ческими.**

**Токсикомания** - термин для определения болезни (нозологической единицы), вызванной злоупотреблением веществом или лекарственным препаратом, не входящим в список наркотиков.

**Лекарственная зависимость** - зависимость организма от исполь­зуемого лекарственного препарата при его злоупотреблении. Различают психический и физический типы лекарственной зависимости. Под **психической зависимостью** понимают состояние, при котором лекарственное средство вызывает чувство удовлетворения и психического подъема и которое требует периодически возобновляемого или постоянного введения лекарственного средства для того, чтобы испытать удовольствие или избежать дискомфорта.

Под **физической зависимостью** понимают адаптивное состояние, которое проявляется интенсивными физическими расстройствами **(синдром абстиненции),** когда прекращается введение соответствующего лекарственного средства.

В тех случаях, когда больной, кроме наркотика, принимает другое лекарственное средство или вещество, не отнесенное к наркотическим, речь идет об **осложненной наркомании.** Например, случай сочетания приема наркотика и спиртных напитков.

При осложненных алкоголизме и наркомании акцент делается на той форме болезни, которая с позиций социально-правовых имеет большее значение и, по отношению к которой существуют более строгие меры.

**Психотропные вещества** - вещества, которые вызывают патологическое привыкание, оказывают стимулирующее или угнетающее воздействие на ЦНС, обусловливающее галлюцинации или нарушение моторной функции, или мышления, или поведения, и если такое воздействие может представить собой угрозу для здоровья населения, т. е. социальную проблему.

**Наркологическая служба** - сеть специализированных учреждений, оказывающих лечебно-профилактическую, медико-социальную и медико-юридическую помощь больным алкоголизмом, наркоманией и токсикоманией.

Наркологическая служба в системе здравоохранения включает в себя наркологические учреждения и наркологические отделения психиатрических и общесоматических лечебно-профилактических учреждений. Основным наркологическим учреждением является диспансер, который оказывает организационно-методическую и лечебно-профилактическую помощь больным наркоманией, токсикоманией, алкоголизмом.

В состав наркологического диспансера входят: приемное отделение с регистратурой и кабинетом первичного отбора; отделение внебольничной помощи с кабинетами участковых психиатров-наркологов, в том числе подростковых, анонимного лечения, терапевта, психолога, других специалистов и кабинетами экспертизы алкогольного опьянения; стационарное отделение; диагностическое отделение с лабораториями; процедурным кабинетом и кабинетом физиотерапевтического лечения.

При первичном обращениибольного на основании документа, удостоверяющего личность, заполняется индивидуальная карта амбулаторного больного (учетная форма № 25). Одновременно заполняется контрольная карта диспансерного наблюдения за психически (наркологически) больным (учетная форма № 030-1/У). Карта состоит из двух частей: основная остается в учреждении, заполнявшим ее, отрывной талон направляют в статистический центр по психиатрии по территориальной принадлежности.

Участковый психиатр-наркологвозглавляет бригаду, в состав которой входят фельдшера-наркологи и активисты наркологических постов. Он проводит лечебные, профилактические и социальные мероприятия, поддерживает связь с учреждениями и организациями, расположенными на его участке, принимает меры к выявлению больных, страдающих пьянствам, наркоманией и токсикоманией. При этом он должен иметь постоянную связь с участковыми терапевтами, врачами медицинских вытрезвителей и других профессий (фтизиатрами, дерматовенерологами, акушеро-гинекологами и др.).

На лиц, страдающих наркоманией и выявленных впервые, заполняется **учетная форма 281-Н** «Извещение о больном с впервые в жизни установленным диагнозом наркомании». Это извещение передается в территориальное наркологическое учреждение, которое для дальнейшего учета высылает его в Постоянный комитет по контролю наркотиков при МЗ РК.

**Документальное оформление химико-токсикологических исследований**

В качестве основных документов при осуществлении химико-токсикологического анализа необходимо иметь 1) рабочий журнал анализа химика-токсиколога, 2) хроматограммы, 3) спектрограммы, 4) таблицы или табулограммы ЭВМ, 5) журнал регистрации химико-токсикологических исследований (приложение №1), 6) направление на химико-токсикологическое исследование (приложение № 2).

Рабочий журнал химика-токсиколога ведется по произвольной форме каждым химиком-токсикологом. Однако в журнале обязательно должны быть указаны: 1) фамилия, имя, отчество больного; 2) номер медицинской карты стационарного или амбулаторного больного или номер акта медицинского освидетельствования; 3) дата и время исследования (начало и окончание исследования); 4) все операции, проведенные с исследуемой пробой, на основании которых дается заключение о нахождении или отсутствии токсичного вещества в исследуемой пробе. При количественном исследовании в журнале записывают показания приборов и объема исследуемых объектов.

На всех хроматограммах, спектрограммах и других документах должны быть проставлены 1)фамилия, имя, отчество больного, 2) номер медицинской карты стационарного или амбулаторного больного, иди номер акта медицинского освидетельствования, 3) дата и время исследования. Первичный документ без указанных атрибутов не может служить основанием для заключения о химико-токсикологическом исследовании.

В журнале регистрации химико-токсикологических исследований записывают результаты анализа на основании записей в рабочем журнале.

При заполнении журнала регистрации химико-токсикологических исследований следует соблюдать общие правила ведения документации такого рода: записи производятся шариковой или перьевой ручкой (*запрещаются записи карандашом*), а также ручками с зелеными или красными чернилами; все графы заполняется текстами; использовать прочерки или кавычки в графах «Дата», «Время», «ФИО» и «Результат» недопустимо; исключение составляет графа «Время» при исследовании одной и той же пробы (извлечения) на несколько групп веществ; в графе «Объект исследования» указывают количество взятого на исследование объекта и обязательно делают пометку, в случаях нарушения правил отбора биологических проб; в графе «Метод и найденные величины» после указания метода записывают значения физико-химических параметров, а также цветные окрашивания с соответствующими реактивами (*FNP*, Марки и т.п.); в графе «Результат» записывают название обнаруженного (или не обнаруженного) вещества или группы веществ (в соответствии с принятой номенклатурой), а также концентрация найденных веществ в единицах измерения «СИ», т.е. %, мг/мл, мкг/мл. Использование иных выражений концентрации в практике химико-токсикологического исследования недопустимо; нумерация анализов сквозная независимо от числа журналов и начинается в 0 ч 00 мин 1 января и заканчивается в 24 ч 31 декабря каждого года. За один номер (единицу исследования) принимают исследование на вещество или группу веществ, которые идентифицируются одним реактивом, прибором или методом. Результат исследования на алкоголь записывается отдельным номером независимо от выявления в пробе других растворителей. Исправления в графах «Время», «ФИО» и «Результат» недопустимы. В случаях ошибочной запаси, текст аккуратно зачеркивается, скрепляется подписью исследовавшего и рядом вносятся новая запись. Все страницы должны быть пронумерованы и прошнурованы. В конце журнала делается соответствующая запись, которая скрепляется подписью руководителя учреждения и печатью. Результаты, полученные на хроматографических пластинках, переносятся на кальку, и калька подклеивается в журнал.

Результаты химико-токсикологического исследования оформляются актом, который выдается на руки или высылается почтой по запросу направившего учреждения, о чем делается соответствующая запись в журнале регистрации химико-токсикологических исследований. Заполненный акт подписывается лицами, проводившими исследование, и заверяется главным врачом. Копия акта хранится и лаборатории.

**4. Иллюстративный материал**

Приложение 1

**ЖУРНАЛ РЕГИСТРАЦИИ**

**результатов химико-токсикологических анализов**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| №№  пп | дата | время | | | шифр пробы | наименов. ЛПУ, отд. | Ф.И.О. | мед. карта | объект ис-след. | найден. вели-чины | результат | под-пись |
| взятия | доставки | вып. иссл. |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |

Приложение 2

|  |  |
| --- | --- |
| Направление  л  и  н  и  я  о  т  р  ы  в  а  « » \_\_\_\_\_\_\_\_ 19 \_\_\_ г.  \_\_\_\_\_\_ час \_\_\_\_ мин.  Гр. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  объекты исслед. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  отобраны в соответствии с Правилами.  Врач \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Мед. сестра \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Опер. уполн. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Пробы доставлены в \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  « » \_\_\_\_\_\_\_\_\_ 19 \_\_ г. \_\_\_ час \_\_\_ мин  Химик-токсик. \_\_\_\_\_\_\_\_  (Остается в ЛПУ) | Направление  на химико-токсикологическое исследование  « » \_\_\_\_\_\_\_\_19 \_\_\_ г. \_\_\_\_ час. \_\_\_\_\_ мин  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ направляет на  химико-токсикологическое исследование \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  (объекты исследования)  Гр. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ № мед. карты \_\_\_\_\_\_\_\_  на наличие \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Клинический диагноз: \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Кожа в месте взятия крови обработана \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Врач \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Мед. сестра \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_  Опер. уполн. \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_    (Остается в лаборатории) |

**5. Литература**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Байзолданов Т. Токсикологическая химия ядовитых веществ, изолиремых методом экстракции. – Алматы,2002.

4. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. – Киев: Высшая школа, 1989.

5. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия. – М.: Медицина,1975.

6. Белова А.В. Руководство к практическим занятиям по токсикологической химии.- М.:

Медицина, 1976.

7. Еремин С.К., Изотов Б.Н., Веселовская Н.В. Анализ наркотических средств, - М.: Мысль,

1993.

**6. Контрольные вопросы** (обратная связь)

1. Какие три критерия содержит термин «наркотическое средство» и почему?

2. Что означают термины «наркомания» и «токсикомания»?

3. Какие существуют типы лекарственной зависимости и что они означают?

4. Организация наркологической службы. Наркологический диспансер, его структура и задачи.

5. Документация, заполняемая на амбулаторного больного при первичном обращении.

6. Какие основные документы необходимо иметь при осуществлении химико-токсикологического анализа?

7. Какие данные должны быть указаны в рабочем журнале химика-токсиколога?

8. Правила заполнения журнала регистрации химико-токсикологических исследований.

9. Правила выдачи и подписи «Акта» ХТИ?

**1. Тема 2** – **Объекты исследования на наркотические вещества. Подготовка проб. Особенности ХТА средств, вызывающих одурманивание. Выбор методов анализа. Комплексный подход при выборе методов.**

**2. Цель:** Ознакомить студентов с правилами отбора, транспортировки, подготовки и анализа биологических проб для исследования на наркотические вещества, а также комплексным подходом при выборе методов анализа, чтобы студент знал и мог применить их в своей практической деятельности.

**3. Тезисы лекции**

В химико-токсикологическом анализе наркотических и токсикологических веществ вызывающих токсикоманию основными биологическими объектами являются биожидкости: моча, кровь, (плазма, сыворотка), слюна, а также смывы. В крови определяют алкоголь, барбитураты, производные 1,4 – бензодиазепина, метаквалон, мепробамат, а в моче - фенотвазин, трициклические антидепрессанты, алкалоиды опия, амфетамины и другие соединения, в смывы – компоненты гашиша.

В любом виде анализа возможными источниками ошибок являются:

1) пробоотбор; 2) методы хранения; 3) приготовление образца; 4) техника эксперимента; 5) предубеждения химика токсиколога.

**Правила и меры предосторожности пробоотбора.** Результаты анализа зависят от многих факторов, в том числе, правильного отбора, пробы. Для каждого обследуемого необходимо указывать: возраст, пол, использование каких-либо лекарств, алкоголя, кофе, чая, курения. Эти факторы могут влиять не только на характер фоновых соединений, но и на скорость метаболизма анализируемых веществ, и в конечном счете и на концентрацию в биологических жидкостях организма.

**Моча** отбирается в чистый сухой флакон в количестве не менее 200 мл. Только при исследовании на наличие алкоголя достаточно 8-10 мл мочи. Флакон тотчас закрывают пробкой, которую фиксируют лейкопластырем или алюминиевым колпачком.

Важным фактором мочи, как объекта анализа является величина рН. При величинах рН ниже 6-7, с мочой более эффективно выводятся вещества основного характера, а при рН выше данного предела - вещества кислотного характера. Во время хранения рН мочи увеличивается из-за действия бактериальной флоры, выделяющей аммиак, что является нежелательным.

Рекомендуется хранить образцы мочи при пониженных температурах (при анализе очень быстро разлагающихся веществ - в замороженном виде) с добавлением антисептиков, таких как борная кислота, растворы фторида натрия и др. Однако, при этом следует учитывать их вклад в образующийся аналитический фон.

Из потенциальных эндогенных соединений необходимо учитывать присутствие низкомолекулярных продуктов метаболизма белков, аминокислот и сахаров (амина, мочевина, соли карбоновой кислоты и др.), небольших количеств пептидов и сахаров, стероидов, пигмента уробилина и др.

**Кровь (плазма, сыворотка).** У вновь поступивших больных кровь в случае необходимости отбирается на химико-токсикологическое исследование одновременно с мочой. Общепринятым является отбор 15-20 мл крови.

Кровь отбирается *из поверхностной вены* *через иглу* самотеком в сухой пенициллиновый флакон, содержащий гепарин (3-5 капель на каждые 10 мл крови). Флакон закрывается стандартной резиновой пробкой, которую фиксируют лейкопластырей или алюминиевым колпачком. Содержимое флакона тотчас перемешивают. На флаконы наклеивают этикетки с указанием фамилии, имени, отчества больного, даты, времени, способа и места отбора крови.

Категорически запрещается использовать другие консерванты и стабилизаторы крови, также производить отбор крови шприцем.

Категорически запрещается обрабатывать кожные покровы в местах укола эфиром, спиртом или спиртовыми растворами. Место укола следует обрабатывать водными растворами этакридина (риванола) или фурацилина.

Если для предотвращения свертывания крови используются антикоагулянты, необходимо иметь в виду, что гепарин вытесняет мирные кислоты из мест связывания с альбумином, а ЭДТА и *NaF* вызывают осмотическую дегидратацию эритроцитов и разбавляют плазму, что в конечном счете будет влиять на количественное определение.

Для замедления энзиматической активности, кровь рекомендуется хранить в холодильнике в замороженной виде.

Эндогенные соединения крови: жирные кислоты, стероидные гормоны, холестерин и др.

На флакон с отобранной пробой должна быть наклеена этикетка с указанием фамилия, имени, отчества пациента, даты и времени отбора пробы.

**Примечание.** Только для диагностики алкогольного опьянения, возможно, отбирать I мл крови их мякоти пальца в стерильную пипетку, предварительно промытую раствором гепарина в разведении 1:10. Однако, при этом надо помнить, что в этом случае проба не является однородной, так как получается смесь венозной, артериальной а лимфатической крови. Химик-токсиколог должен помнить, что содержание токсического вещества в артериальной или венозной крови может быть различным. На наркотические вещества предпочтительнее анализировать венозную кровь.

При анализе на алкоголь, 1 мл крови, отобранной из пальца, переносят по 0,5 мл во флаконы, содержащие по 0,5 мл раствора 50% трихлоруксусной кислоты. В этих случаях исследование должно проводиться не позднее 1 часа от момента отбора пробы. В других случаях пробы должны быть заморожены.

**Слюна.** Отобранную пробу слюны центрифугируют и замораживают для замедления ферментативной активности.

Поскольку наркотическое вещество, находящееся в водном растворе плазмы пассивно диффунцируют в слюну, существует определенная корреляция между концентрациями наркотиков в слюне и плазме. В слюне содержатся белковые соединения (альбумины, липопротеиды и др.), которые могут принимать участие в связывании наркотических средств.

**Общие правила, меры предосторожности хранения и транспортировки биологических проб.** Как указывалось выше, все биологические образцы для замедления энзиматической активности необходимо хранить в холодильнике, а кровь и слюну в морозильной камере.

Чтобы уменьшить поглощение анализируемого вещества стенками стеклянной посуды, отбор и хранение проб лучше всего осуществлять. в полиэтиленовых, полипропиленовых или тефлоновых флаконах с завинчивающимися пробками из этого же полимера. В случае отсутствия таковых, хранить пробы можно в пенициллиновых склянках с резиновыми пробками, обжатыми алюминиевыми колпачками. При этом надо иметь в виду возможную потерю веществ за счет поглощения стенками стеклянной посуды и загрязнение пробы от резиновых пробок.

На всех отобранных пробах указываются фамилия, имя, отчество и возраст обследуемого, время отбора пробы, предварительный диагноз, способ отбора и номер пробы, наименование вещества, на которое необходимо произвести исследование.

*Особенности анализа биообъектов на наличие наркотиков у живых лиц.* Определение наркотических, психотропных и сильнодействующих веществ в биологических пробах проводят с целью установления факта их употребления. Быстро меняющаяся ситуация в области нелегального оборота наркотиков привела к резкому увеличению числа исследований наркотических и одурманивающих веществ, выполняемых в последние годы химико-токсикологическими лабораториями.

Для определения наркотических и психотропных веществ чаще всего используется **моча,** как наиболее информативный биообъект исследования. Образец мочи обычно может быть по­лучен в достаточном количестве, а концентрация психоактивных веществ или их метаболитов в нем, как правило, относительно высокая. К недостаткам этого биообъекта следует отнести возможность фальсификации образца. Наиболее типичные способы фальсификации: разбавление, подмена или загрязнение образца. Для установления факта употребления наркотика, спустя недели или месяцы, следует провести исследование *волос* и *ногтей*. В табл. 1 приведены данные литературы о времени возможного выявления часто используемых наркотических и психотропных веществ и некоторых их метаболитов в моче.

В соответствии с требованиями надежности, достоверности и доказательности результатов анализов, а также рекомендациями ВОЗ и об­щепринятыми мировыми стандартами, лабораторное исследование на наличие наркотических веществ должно состоять из двух этапов: предварительного (скринингового) и подтверждаю­щего.

Согласно международным правилам методы опре­деления наркотиков разделяют на 3 категории (табл. 2).

Предлагаются следующие варианты их использования:

* А + (А или В, или С);
* В + В + (В или С).

Комбинированные методы (ГХ-МС) рассматриваются как два раздельных метода.

В настоящее время наибольшее распространение в ХТА наркотических и психотропных ве­ществ при скрининговых исследованиях получили иммунохроматографический анализ (ИХА) на тест-полосках, ПФИА и ИФА. Современные ИХМ отличаются высокой чувствительностью, простотой и экспрессностыо исполнения, одновременно позволяют анализировать большое число проб, не требуя дополнительной или специальной их очистки или концентрирования и поэтому удобны для скрининг-диагностики. При получении положительно­го результата, т.е. когда концентрация вещества превышает пороговую, необходимо провести дальнейшее исследование образца мочи подтверждающими альтернативными методами. При отрицательном результате проведения дальнейшего исследования не требуется.

Ограничения на применение мочи и крови в качестве объектов исследования на присутс­твие физиологически активных веществ в организме человека:

* *быстрое разложение,* как самих образцов, так и исследуемых веществ, что обусловливает  
  необходимость проведения исследований в возможно короткие сроки после их отбора;
* *сложности в интерпретации результатов* при обнаружении веществ в количествах, близких  
  к пределу их обнаружения;
* *узкий временной интервал,* в течение которого возможно обнаружение вещества;

• *высокая вероятность ложпоположительного результата* в случае случайного или предумыш­ленного загрязнения образца.

Альтернативными объектами для определения наркотиков являются волосы, ногти и пото-жировые выделении кожи.

Необходимо проводить раздельное определение веществ, адсорбированных поверхностью этих объектов, и веществ, находящихся in vivo. В случае обнаружения наркогиков на поверхности ис­следуемых объектов следует провести процедуру отмывкис обязательным контролем чистоты. Например, после употребления наркотиков их концентрация на поверхности кожи, волос и ногтей обычно составляет10-6 *—* 10-7 г, а после отмывки поверхностных загрязнений 10-8 *—* 10-11 г.

Предложены (Симонов Е.А. и др., 2000) следующая схема пробоподготовки образцов кожи, волос и ногтей и методы определения в них наркотиков (рис. 1).

*Особенности анализа объектов небиологического происхождения на наличие наркотиков.* Разнообразие видов и форм контролируемых веществ, а также действия их производителей (противозаконного рода деятельность), направленные на маски­ровку и сокрытие своей продукции, обусловливают специфические аспекты криминалистичес­кого анализа.

Для отнесения того или иного объекта к какому-либо виду наркотиков с целью установле­ния мер контроля над его оборотом требуется проведение исследований этого объекта несколь­кими независимыми методами. По сложившейся международной и отечественной практике во многих случаях достаточно 2—3 методов. Иногда при анализе сложных смесей число методов значительно увеличивается.

Перед экспертом после отнесения им того или иного образца вещества, изъятого из неза­конного оборота, к наркотическим средствам или психотропным веществам, обычно встают следующие вопросы: составлял ли ранее этот образец единую массу с другими образцами, изъятыми у данного субъекта? существует ли связь между этими образцами и каким-либо ус­тановленным дилером? если такая связь существует, то какую полезную информацию можно получить о цепи распространения наркотика на местном, региональном или международном уровне? кустарного или заводского производства данные образцы? возможно ли установить источник, в том числе регион, производства наркотика? какие методы применялись для его производства? какие реактивы и прекурсоры при этом использовались?

Для решения этих вопросов эксперт на основе исследования предоставленных образцов наркотика должен:

- установить специфические связи между образцами наркотика и сравнить их с результатами исследований поступавших ранее образцов;

- классифицировать результаты на связанные между собой группы, принимая во внимание всю совокупность образцов, имеющихся в его распоряжении.

Классификация аналитических методовбазируется на принципах обязательного получения полной информации о структуре анализируемого вещества с помощью комплекса методов и рекомендована ведущими экспертными подразделения США, Великобритании, Японии, Гер­мании и ряда других стран, а также группой экспертов ООН.

**4. Иллюстративный материал**

Таблица 1.

Время возможного выявлениячасто используемых наркотических

и психотропных веществ и некоторых их метаболитов в моче

Таблица 2.

Международная классификация методов определения наркотиков

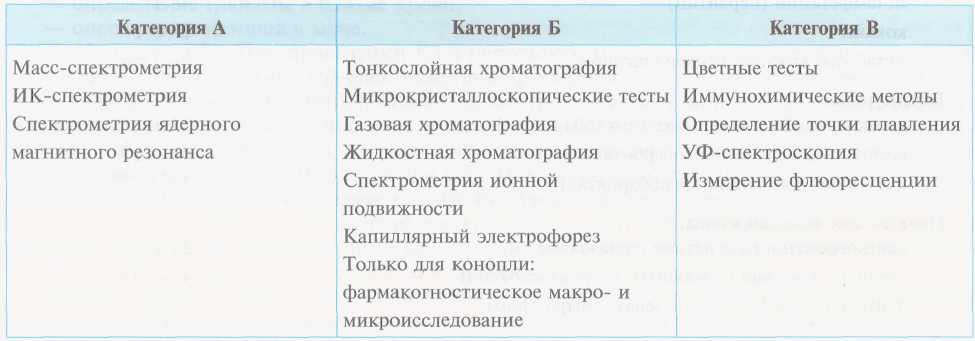




Рис. 1. Схема определения наркотиков в образцах кожи, волос и попей.

**5. Литература**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Байзолданов Т. Токсикологическая химия ядовитых веществ, изолиремых методом экстракции. – Алматы,2002.

4. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. – Киев: Высшая школа, 1989.

5. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия. – М.: Медицина,1975.

6. Белова А.В. Руководство к практическим занятиям по токсикологической химии.- М.:

Медицина, 1976.

7. Еремин С.К., Изотов Б.Н., Веселовская Н.В. Анализ наркотических средств, - М.: Мысль,

1993.

**6. Контрольные вопросы** (обратная связь)

1. Назовите основные биологические объекты исследования на наличие наркотических веществ.

2. Перечислите возможные источники ошибок при проведении ХТА.

3. Для чего необходимо соблюдать правили и меры предосторожности отбора проб для ХТИ?

4. Каковы правила отбора мочи, крови, слюны?

5. Преимущества исследования волос и ногтей на предмет употребления наркотических веществ.

6. Какова международная классификация методов определения наркотиков?

7. На какие группы наркотиков и с помощью, каких методов проводится обязательное исследование всех проб поступающих в лабораторию?

8. Недостатки мочи и крови, как объектов исследования на наличие наркотиков.

9. Каковы особенности анализа объектов небиологического происхождения на наличие наркотиков?

**1. Тема 3** – **Направленный анализ отдельных групп наркотических веществ (опиаты, каннабиноиды, фенилалкиламины, ЛСД). Фармакокинетика, метаболизм. Доказательство в различных объектах исследования.**

**2. Цель:** Ознакомить студента с направленным анализом опиатов, каннабиноидов, фенилалкиламинов, ЛСД, чтобы студент знал и мог применить его в своей практической деятельности.

**3. Тезисы лекции**

*Опий* — натуральный продукт, получающийся при надрезании голо­вок мака. Млечный сок, вытекающий из надрезов, собирают и высуши­вают. При этом образуется *опийная смола,* или *опий-сырец.* Трава мака также используется для получения концентрированного экстракта и ал­калоидов.

*Опиаты —* это вещества, близкие по химической структуре к морфи­ну. *Опиоиды* — это вещества, оказывающие морфиноподобное действие на человека (действуют на те же рецепторы), но обладающие иной хи­мической структурой.

В соответствии с данной классификацией к опиатам относят наибо­лее распространенные в незаконном обороте наркотические средства *морфин, кодеин,* а также их полусинтетические аналоги — *героин (диацетилморфин — ДАМ)* и его основной метаболит *6-моноацетилморфин (6-МАМ).*

При внутривенном введении морфина максимальный фармакологи­ческий эффект развивается через несколько минут, при подкожном и внутримышечном введении — через 15 мин. В дальнейшем содержание морфина в крови резко падает. Около 80% введенной дозы выделяется с мочой в течение 8 ч. Однако следы морфина можно обнаружить в моче спустя 72—100 ч. Время полувыведения морфина 2—3 ч.

При приеме внутрь за 24 ч с мочой выводится 64—90% препарата, но только менее 3% в неизмененном виде. Морфин образуется в ощутимых количествах при метаболизме опи­атов: кодеина, героина и др.

Героин подвергается быстрой биотрансформации в организме. Время обнаружения героина в крови живых лиц не превышает 3—7 мин после введения. При деацетилировании происходит образование 6-моноаце-тилморфина, морфина и его коньюгированных форм — морфин-6-глю-куронида (М-6-Г) и морфин-3-глюкуронида (М-З-Г).

*Марихуана —* высушенная и измельченная верхняя часть растения с листьями и цветками, где содержание активных веществ наиболее вы­соко (13-15%).

*Гашиш —* смола, выделяемая каннабисом в определенный период ве­гетации, зеленого, темно-коричневого или черного цвета. Содержание основного психоактивного вещества — тетрагидроканнабиола — около 2%, но может достигать 9—10%.

*Гашишное масло —* концентрированный темный жидкий и вязкий экстракт растительного материала или смолы каннабиса с содержанием психоактивных веществ от 10 до 60%.

Биологическая активность этих средств длительно сохраняется в этаноле или в кунжутном масле, но при хранении на свету или при до­ступе кислорода со временем уменьшается из-за деградации основного активного компонента.

При курении каннабиноиды всасываются в течение нескольких ми­нут. Содержание КБ и Д9-ТГК в крови становится максимальным через 5—30 мин. Их концентрация в крови быстро снижается вследствие ак­тивного метаболизма и распределения по тканям (депонирование в пе­чени и других тканях).

При приеме внутрь всасывание каннабиноидов замедлено: содержа­ние в крови достигает максимальных значений через 1,5—3 ч. Это свя­зано с попаданием вещества в систему воротной вены, в печень, а затем уже в мозг.

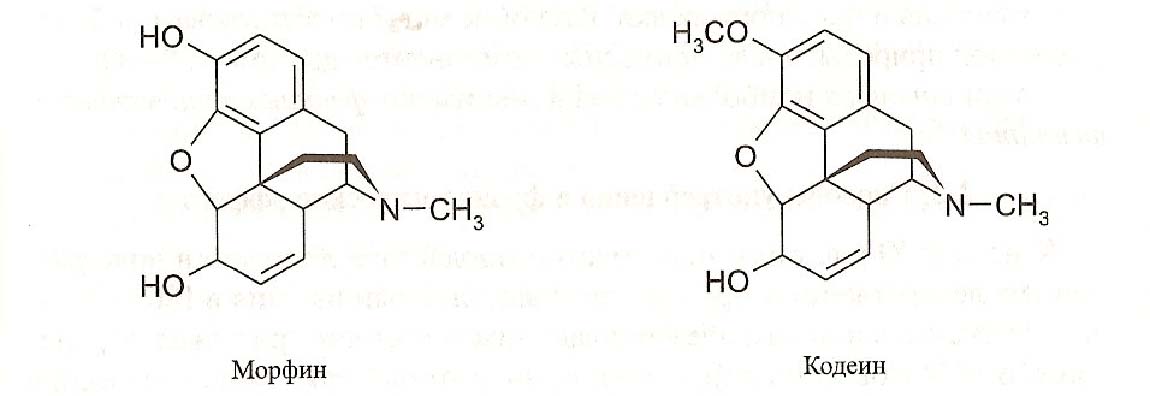
Абсорбция Д9-ТГК при курении и приеме внутрь индивидуальна и составляет соответственно 2—50 и 5—20%. Каннабиноиды метаболизируются в основном в печени.

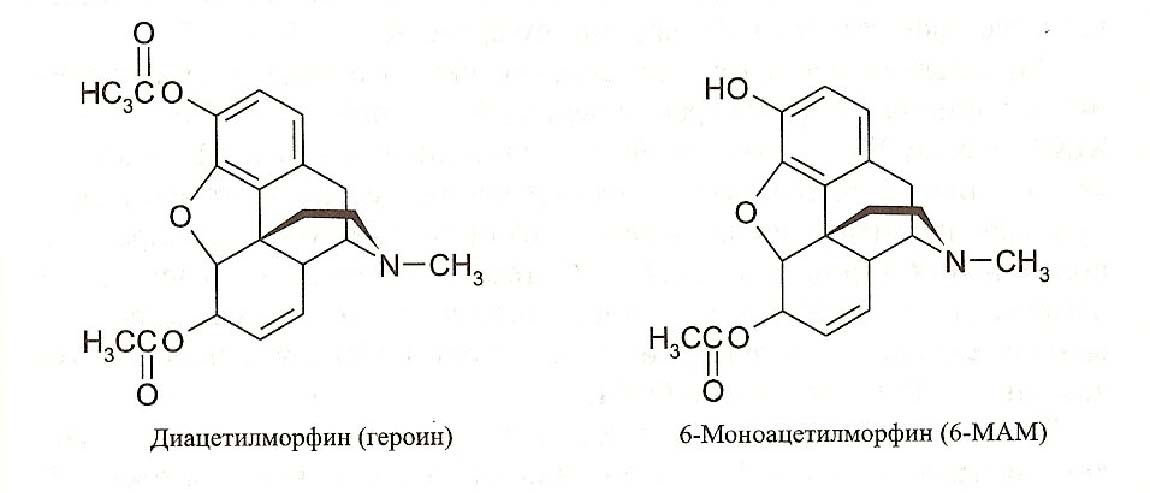
За 5 дней выводится 80—90% принятой дозы Д9-ТПС. Около 20% вы­деляется с мочой, а 80% — с калом в виде метаболитов, связанных с глюкуроновой или серной кислотой.

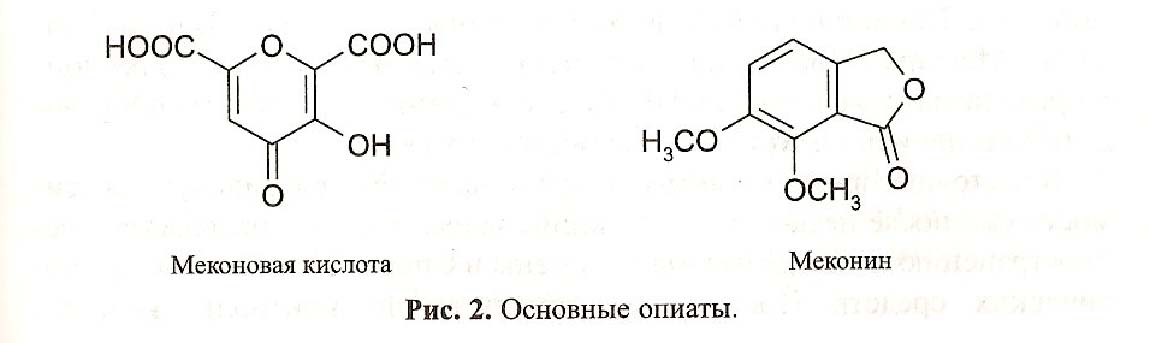
**Амфетамин** (фенил-изопропиламин) является химическим родо­начальником нового класса наркотических веществ, образующихся при введении циклического

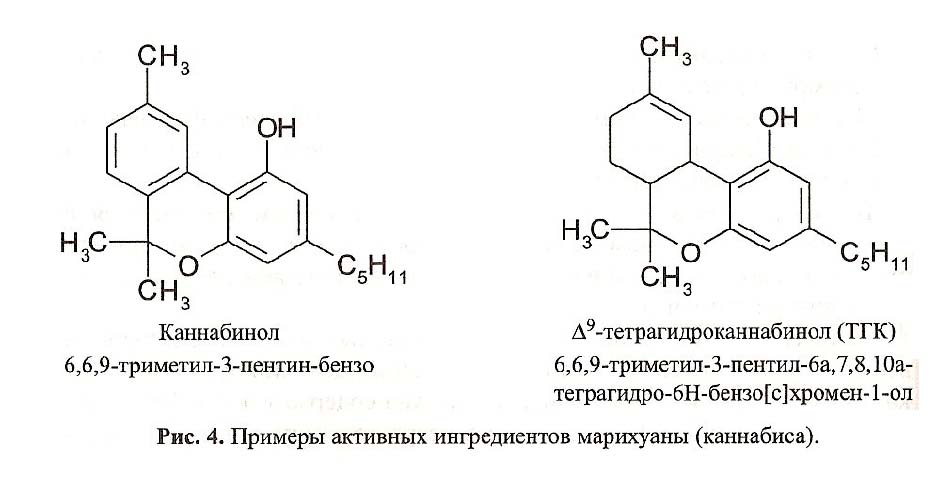
3,4-метилендиоксизаместителя (группа «экстази»).

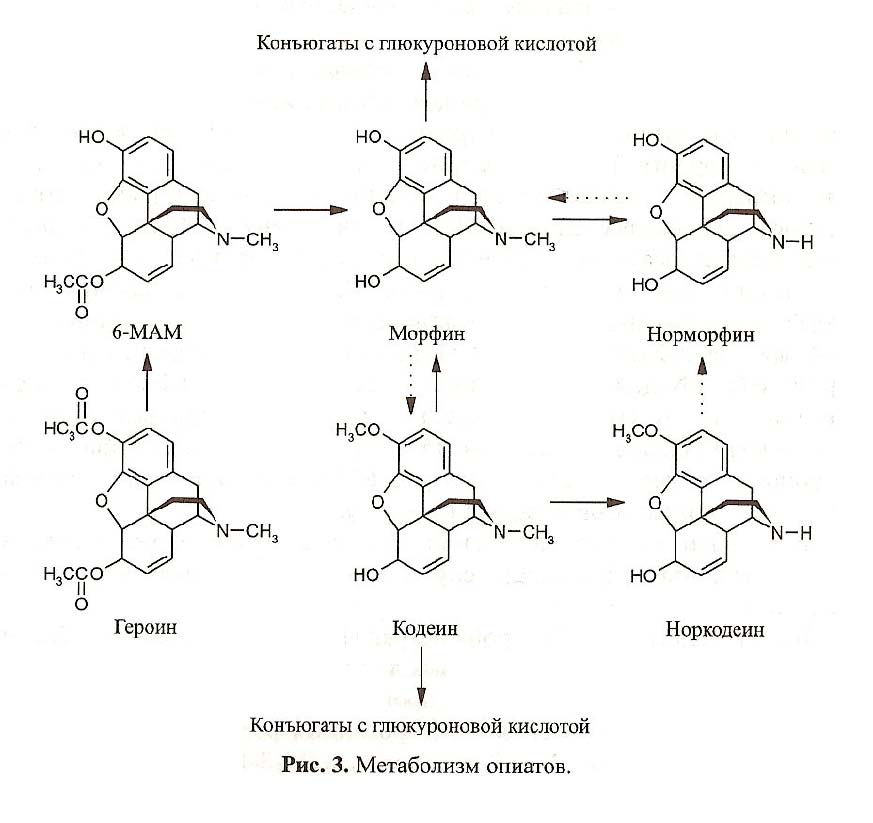
**4. Иллюстративный материал**

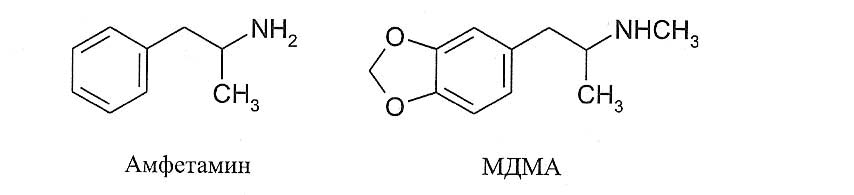












**5. Литература**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Байзолданов Т. Токсикологическая химия ядовитых веществ, изолиремых методом экстракции. – Алматы,2002.

4. Еремин С.К., Изотов Б.Н., Веселовская Н.В. Анализ наркотических средств, - М.: Мысль,

1993.

**6. Контрольные вопросы** (обратная связь)

1. Опий, его химический состав.

2. Токсикокинетика и биотрансформация морфина, героина.

3. Направленный анализ на опиаты.

4. Марихуана, гашиш, гашишное масло.

5. Токсикокинетика и биотрансформация каннабиноидов.

6. Направленный анализ на каннабиноиды.

7. Фармакология и токсикология амфетаминов.

8. Токсикокинетика и биотрансформация фенилалкиламинов.

9. Направленный анализ на фенилалкиламины.

**Кредит № 5**

**Тема 1-2:** Группа веществ, изолируемых экстракцией органическими растворителями. Пестициды. Общая характеристика группы. Классификация. Токсичность. Поведение в организме. Методы ХТА. Клиника отравлений. Клиническая диагностика. Методы детоксикации организма.

**Цель**: Ознакомить студентов с группой веществ, выделяемых из биологического материала экстракцией органическими растворителями, методами их химико-токсикологического анализа и детоксикации организма.

**Тезисы лекции:**

Пестициды — химические средства, применяемые в сельском хозяйстве для зашиты расте­ний от различных видов вредных организмов и сорняков, а также в гигиене людей и животных. Термин «пестицид» охватывает широкое разнообразие веществ, имеющих свойство уничтожать нежелательные формы жизни. При проведении экспертиз - 3% от общей доли приходится на пестициды. Пестициды клас­сифицируют по назначению, способности проникать в организм вредителя, характеру и меха­низму действия, токсичности и другим признакам. Обладая выраженной биологической активностью, пестициды могут оказывать токсическое действие на организм животных и человека, что приводит к нарушению работоспособности человека, заболеванию и даже к смерти. Степень токсичности пестицидов зависит от пути их поступления в организм (ингаляци­онный, пероральный, трансдермальный и др.), от индивидуальных особенностей организма (возраст, пол, наследственность, заболевания и т.д.) и ряда других факторов. Опасность отравления пестицидами зависит от природы соединения, его агрегатного со­стояния (жидкая форма пестицида более опасна, чем твердая), продолжительности контакта, степени летучести токсиканта, его устойчивости в окружающей среде (персистентность), спо­собности к кумуляции (накопление в организме).

Для выбора методов определения пестицидов важно знать их свойства. В этом случае более удобна классификация по химическому строению. В зависимости от химического строения пестициды подразделяются на две группы: неорганической природы (соединения мышьяка, таллия, меди, серы и др.) и органической природы синтетического или биологического проис­хождения. Отдельно можно выделить металлоорганические соединения, например аткилртутные фунгициды. Большинство пестицидов — это органические соединения, которые подраз­деляются на классы и подклассы (хлорорганические соединения — ХОС, фосфорорганические соединения — ФОС. синтетические пиретроиды — СП, карбаматы и т.д.).

Методы анализа:

Аналитические методы - от простых предварительных цветовых тестов и ТСХ до сложных инструментальных методов.

Предварительные скрининговые испытания - для отдельных методов предлагаются предварительные рекомендации.

Общие скрининговые методы - включают два типа начальных скрининговых исследований: с использованием ТСХ или ГХ.

Идентификация пестицидов - газовая хроматография с масс-селективным детектором, высокоэффективная жидкостная хроматография

Количественное определение пестицидов.

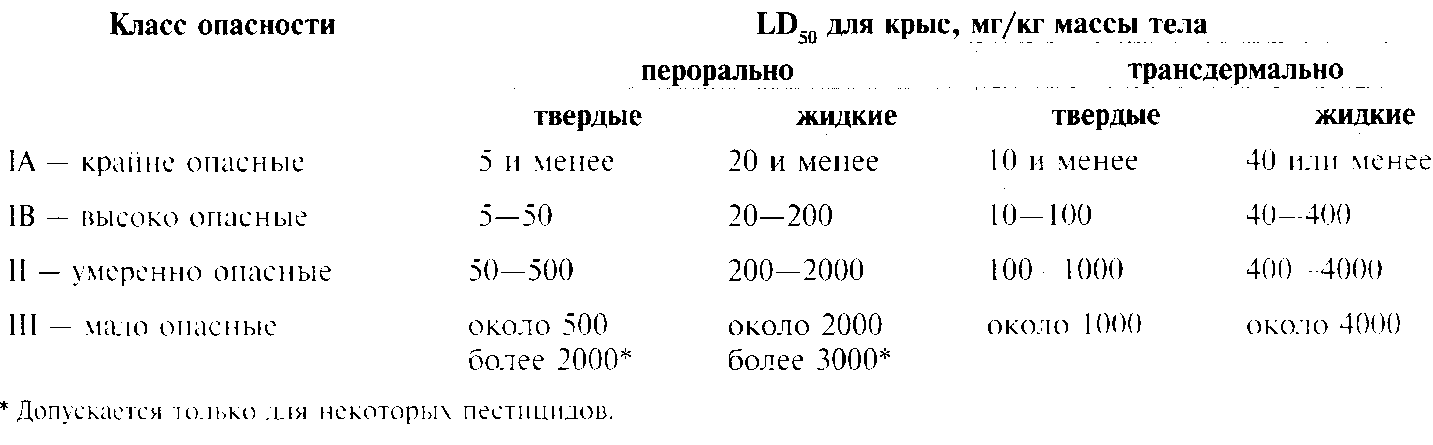
Доступны и широко используются тысячи пестицидов. Большие запасы устаревших пести­цидов, которые перестали выпускаться в промышленном масштабе, хранятся на складах и их продолжают применять. Для окружающей среды, человека и животных пестициды, несомненно, представляют опасность. При остром отравлении в первую очередь проявляются специфические симптомы отрав­ления, зависящие от вида и функциональной роли определенных рецепторов токсичности, с которыми взаимодействует пестицид или его метаболит. При хронической интоксикации, проявлению специфических симпто­мов токсического поражения предшествует длительный период общесоматических расстройств (головная боль, головокружение, ломота в суставах, тошнота, рвота).

**Иллюстративный материал:**

№ 1 Классификация пестицидов по назначению, способу проникновения и

характеру дейс­твия

№ 2 Классификация по степени опасности отравления

****

**Литература:**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272 с.
4. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия/ М.Д. Швайкова. - М., «Медицина», 1975.-376 с.

**Контрольные вопросы (обратная связь)**

1. Пестициды. Общая характеристика группы.
2. Классификация. Токсичность.
3. Методы химико-токсикологического анализа пестицидов.
4. Клиника отравлений. Клиническая диагностика.
5. Методы детоксикации организма.

**Тема 3-4 -** Методы определения в биологических объектах пестицидов, представляющих наибольший интерес в химико-токсикологическом отношении.

**Цель:** Ознакомить студентов сразличными методамианализа пестицидов в биологических объектах, представляющих наибольший интерес в химико-токсикологическом отношении.

**Тезисы лекции**

Широкий ассортимент пестицидов, различающихся по своим свойствам, делает задачу их оп­ределения чрезвычайно сложной. С этой целью применяют иммунохимические и хроматографические методы. Объектами исследования являются различные коммерческие препараты, продукты домашнего приготовления, косметика, вода, напитки, пища, объекты окружающей среды, образцы биологических жидкостей и тканей.

*Пробоподготовка.*Разнообразие химических классов пестицидов и их свойств, характера объектов исследо­вания (почва, вода, воздух, пищевые продукты, биологические образцы и т.д.), особенности методов определения влияют на выбор способа пробоподготовки.

Предварительное исследование пестицидов проводят хроматографическими методами (ТСХ и ГХ) или ИХМ. ТСХ применяют для скрининга и идентификации пестицидов в коммерчес­ких препаратах, добавленных к напиткам или пищевым продуктам, биологических жидкостях (содержимое желудка, моча) и тканях.

Исследования образцов крови, объектов окружающей среды на наличие остаточных коли­честв пестицидов требуют применения более чувствительной техники ГХ. Наличие в молекулах пестицидов атомов фосфора, галогенов, сурьмы или мышьяка позволяет использовать возмож­ности селективных газохроматографических детекторов (АФД, ЭЗД, пламенно-фотометричес­кий — ПФД), а также газохроматографических систем, способных одновременно получать сигналы от нескольких из указанных детекторов или оборудованных современными устройс­твами для переключения потоков между хроматографическими колонками разной полярности (многомерная хроматография).

Арбитражным методом при определении пестицидов считают ГХ-МС.

Однако с развитием аналитической техники все большее значение приобретает ВЭЖХ с масс-селективным детектированием (ВЭЖХ-МС), особенно при определении термолабильных водорастворимых вешеств. В последние годы разрабатывается скрининговый анализ пестицидов с использованием ИХМ. Лидирующее положение среди ИХМ определения пестицидов занимает гетерогенный твердофазный иммуноферментный анализ (ИФА), технология ЕП5А. Метод поляризацион­ного флюоресцентного иммуноанализа **(**ПФИА**)** также успешно применяется для определения пестицидов.

**Иллюстративный материал**

Таблица 1Условия хроматографирования (стандартные методики США и стран Евросоюза)

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **п/ц** | **Подвижная система для пластин с силикагелем** | **Проявляющие реактивы** |
| 1 | Хлороформ — ацетон (9:1) | Аg. RHB**,** DBQ и Pd |
| 2 | Хлороформ | Последовательная обработка реактивом Драгендорфа. раство­ром хлорида железа (III**)** и раствором йода в йодиде калия |
| 3 | Гексан — ацетон (4:1) | БРА, ИВР и ЭВО |
| 4 | Толуол — ацетон (95:5) | Аg и Рb |
| 5 | Дихлорметан | DPA |
| 6 | Этилацетат — изооктан (15:85) |  |

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272 с.
4. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия/ М.Д. Швайкова. - М., «Медицина», 1975.-376 с.

**Контрольные вопросы (обратная связь)**

1. Особенности изолирования и очистки отдельных групп пестицидов (ФОС, хлорорганические производные, производные карбаминовой кислоты и др.).
2. Методы обнаружения и количественного определения отдельных групп пестицидов (ФОС, хлорорганические производные, производные карбаминовой кислоты и др.).
3. Предварительные методы. Энзим этический метод, его значение.
4. Реакции окрашивания и их сочетание с тонкослойной хроматографией.
5. Перспективы использования газожидкостной хроматографии с селективными детекторами для определения пестицидов в биологических объектах.

**Тема 5-6 -** Группа веществ, изолируемых экстракцией водой в сочетании с диализом. Общая характеристика группы. Токсичность. Обоснование выбора объекта исследования. Способы определения рН среды объекта исследования. Мембранная фильтрация и диализ. Методы химико-токсикологического анализа.

**Цель -** Ознакомить студентов с группой веществ, изолируемых экстракцией водой в сочетании с диализом, особенностями их изолирования, анализа и токсикологического значения отдельных веществ.

**Тезисы лекции**

К группе веществ, изолируемых экстракцией водой в сочетании с диализом, относятся ми­неральные кислоты — серная, соляная, азотная, щелочи, водный раствор аммиака и ряд солей, из которых токсикологическое значение имеют главным образом нитрит натрия (реже нитрит калия), нитраты натрия и аммония (реже нитрат калия), хлорат калия.

Исследование биологических материалов на наличие этих веществ проводится тогда, ког­да предварительные испытания дают для этого основания или материалы дела указывают на возможность отравления указанными веществами.

Анионы неорганических и некоторых карбоновых кислот в биологических жидкостях и тканях в настоящее время определяют методами ГХ-ЭЗД, ГХ-ПИД, ГХ-ТИД, ВЭЖХ, ион­ной хроматографии, КЭ, ИСП-МС, флюорометрии, электрохимическими, биохимическими и другими методами. Наиболее распространенным способом анализа смеси анионов, включающей бромид-, йодид-, цианид-, роданид-, нитрит- и сульфид-ионы, в биологических жидкостях является перевод их в летучие пентафторбензильные производные, которые можно детектировать с помощью ГХ- ПИД и ГХ-ЭЗД.

Химические и биохимические методы также применимы в ряде случаев.

Объектами исследования на наличие этой группы веществ являются содержимое желудка, рвотные массы, остатки пищи, части одежды и др. При исследовании на соли к перечислен­ным объектам следует отнести также печень.

**Иллюстративный материал**

1. При наличии свободной серной кислоты при простой перегонке вследствие постоянного присутствия хлоридов из объекта исследования перегоняется и хлористый водород:

**NaCl + H2SO4→НС1 + NaHSO4.**

Поэтому исследование на наличие кислот необходимо начинать с серной кислоты.

2. *Основания -* щелочи - NaOH, КОН и Са(ОН)2; слабое основание -NH4OH.

3. Для экспрессного определения в моче нитритов их превращают в нитромезитилен, который определяют на капиллярной колонке (15 мх0,55 мм) при 100—125 °С с использованием термоинного детектора (ТИД).

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272 с.
4. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия/ М.Д. Швайкова. - М., «Медицина», 1975.-376 с.

**Контрольные вопросы (обратная связь)**

1. Общая характеристика веществ, изолируемых экстракцией водой в сочетании с диализом. Токсичность.
2. Обоснование выбора объекта исследования. Способы определения рН среды объекта исследования. Мембранная фильтрация и диализ.
3. Особенности изолирования, анализа и токсикологическое значение отдельных веществ, входящих в данную группу.
4. Химико-токсикологический анализ на группу
5. Документация анализа. Составление заключения.

**Кредит №6**

**Тема 1 -** Группа веществ, изолируемых из биологических объектов минера­лизацией. Экология окружающей среды и распространенность отравлений соединениями тяжелых металлов и мышьяка. Общая характеристика группы. Физико-химические свойства и механизмы токсичности. Вопросы токсикокинетики (всасывание, распределение, выведение).

**Цель:** Ознакомить студентов с группой веществ, изолируемых из биологических объектов минера­лизацией их общей характеристикой, физико-химическими свойствами и вопросами токсикокинетики.

**Тезисы лекции**

«Металлические яды» в виде солей, оксидов и других соединений в большин­стве случаев поступают в организм через пищевой канал, в со­ответствующих отделах которого они всасываются в кровь и вы­зывают отравления.

Железо и цинк, молибден и ванадий, медь и кобальт, а также десятки других химических элементов присутствуют в организме человека в очень малых количествах - 10-3 – 10-10 %. Однако их избыток или недостаток в организме приводит к патологии. Металлы – элементы земной коры, т.е. их воздействие из естественных источников неизбежно. Стабильный уровень внутриклеточных металлов является важнейшим фактором клеточного гомеостаза.

Почему один и тот же элемент, но в разных формах может играть как созидательную, так и разрушительную роль? Еще в начале XX века проф. Московского университета В.И. Вер­надский на съезде русских врачей и естествоиспытателей сделал основополагающий доклад о связи химического строения земной коры, свойств рассеянных элементов (микроэлементов) и состояния здоровья человека. В настоящее время доказана роль макро- и микроэлементов в процессах роста, дифференцировки, репарации и регенерации, апоптоза. некроза, выживае­мости клеток, а также патогенезе хронических воспалительных, дегенеративных и ряда других заболеваний.

По словам известного патолога и физиолога акад. А.П. Авцына. микроэлементы — «скорее всего не случайные ингредиенты тканей и жидкостей организмов, а компоненты закономерно существующей очень древней и сложной физиологической системы, участвующей в регулиро­вании жизненных функций на всех стадиях развития».

Организм — динамическая полилигандная и полиметаллическая система, для функциони­рования которой необходимо поддержание металлолигандного гомеостаза (МЛГ). Несмотря на зависимость от различных факторов и опосредованный характер большинства протекающих в организме при участии металлов биопроцессов, они подчиняются глобальному закону химии — закону действующих масс и описываются константами комплексообразования и нестойкости. Обмен, циркуляция, депонирование ионов металлов во многом объясняются их участием в процессах комплексообразования с природными эндогенными лигандами (нуклеиновые кис­лоты, углеводы, аминокислотами, пептиды, белки, витамины, гормоны) и экзогенными лиган­дами (лекарственные препараты, пищевые продукты и др.).

Бывают обстоятельства, при которых частота, интенсивность или продолжительность воз­действия соединений металлов превосходят емкость адаптационных механизмов. Тогда встает вопрос об экспертной оценке степени токсичности металлов. Каждый элемент имеет диапазон безопасной экспозиции (рис. 1).

В регулировании жизненных функций организма, следует говорить как о металлах, так и неметаллах. При определении токсичности металлов и других элементов нужно учитывать уникальные и разнообразные физические и химические свойства этой группы токсикантов. Способность соединений металлов к ионизации в растворах влияет на абсорб­цию, распределение и выведение токсикантов. Существование элементов в окружающей среде, растительных и животных организмах в различных химических формах (элементная, ионная, ковалентная в частности координационная) влияет на их химические и токсические свойства.

В природе распространены координированные влияния элементов. Существуют пары и триады элементов, которые оказывают синергическое или антагонистическое влияние на раз­личные биохимические процессы и физиологические показатели.

Сочетанное действие элементов может быть опосредовано через процессы фосфорилирования в стенке кишечника или влияние на активность пищеварительных ферментов. Возможно также и непрямое взаимодействие, например, путем стимуляции размножения и активности микрофлоры в желудке и кишечнике.

Синергические механизмы функционируют на уровне тканевого и клеточного метаболизма.

В качестве шкалы содержания элементов (металлов и неметаллов) в организме принято придерживаться следующих дефиниций:

• макроэлементы: H.O.C.N.P.S. Cl. Ca. K. Na. Mg. Fe;

• микроэлементы: Zn, F, Sr, Mo, Cu, Br, Si, Cs, I, Mn, Al, Pb, Cd, B, Pb, Se, Hg, V, As, Li,

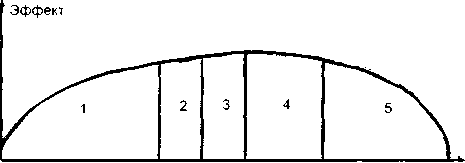
• ультрамикроэлементы: Co, Cr, Ni, Ag, Be, Ga, Ge, Sc, Zr, Bi, Sb, U, Th, Rh.

При определении токсичности металлов и других элементов (например, селена, мышьяка) нужно учитывать уникальные и разнообразные физические и химические свойства этой группы токсикантов. Металлы не подвержены деградации естественным путем, что приводит к более выраженному их воздействию, чем у других, менее устойчивых токсичных веществ органичес­кой природы. Способность соединений металлов к ионизации в растворах влияет на абсорб­цию, распределение и выведение токсикантов. Существование элементов в окружающей среде, растительных и животных организмах в различных химических формах (элементная, ионная, ковалентная, в частности координационная) влияет на их химические и токсические свойства.

Химическое состояние и степень окисления металла в соединениях значительно влияют на их токсичность. Химическое состояние и степень окисления металла в соединениях значительно влияют на их токсичность. Соли металлов (ион­ная форма металлов) имеют токсические свойства, которые отличаются от таковых у металла, связанного в комплекс. Комплексы металлов в зависимости от геометрии молекул, природы лигандов, устойчивости и других факторов могут вести себя по-разному, что влияет на их аб­сорбцию и распределение в организме. Переход металла из одной формы в другую в условиях окружающей среды обусловлен био­геохимическими циклами.

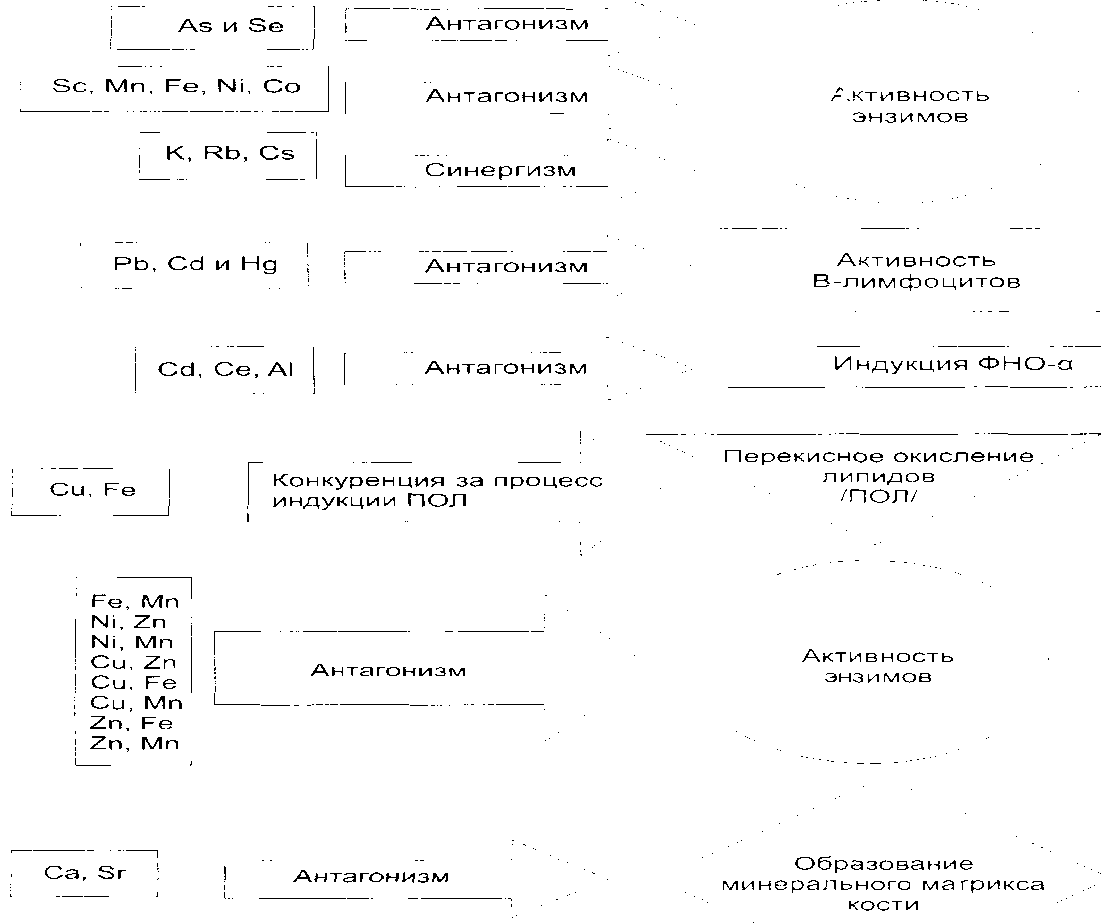
**Иллюстративный материал**

1. Рис. 1. Зависимость доза—эффект: каждый эс­сенциальный элемент имеет диапазон оптималь­ных концентраций, обеспечивающий нормальную жизнедеятельность организма (3 — область МЛ Г).

 Доза

1 — Недостаточность МЭ 2, 4 — Пограничные зоны 3 — Оптитмальный эффект 5 — Токсическое действие

1. Рис. 2. Синергическое и анта­гонистическое влияние элемен­тов на различные биохимические процессы и физиологические по­казатели.



**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272 с.
4. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия/ М.Д. Швайкова. - М., «Медицина», 1975.-376 с.

**Контрольные вопросы (обратная связь)**

1. Общая характеристика группы веществ, изолируемых из биологических объектов минера­лизацией.
2. Роль и значение макро- и мик­роэлементов в регулировании жизненных функций организма.
3. Физико-химические свойства и механизмы токсичности.
4. Вопросы токсикокинетики: всасывание, распределение, выведение

**Тема 2 -** Методы изолирования соединений тяжелых металлов и мышьяка из биологических объектов.

**Цель:** Ознакомить студентов с методами выделения из биологического материала соединений тяжелых металлов.

**Тезисы лекции**

В химико-токсикологическом анализе метод минерализации применяется при исследовании биологического материала (орга­нов трупов, биологических жидкостей, растений, пищевых про­дуктов и др.) на наличие так называемых «металлических ядов».

Оценка элементного статуса человека важна для определения влияния на здоровье человека дефицита, избытка или нарушения тканевого перераспределения макро- и микроэлементов.

Чтобы получить адекватные результаты анализа и избежать артефактов, необходимо выбрать наиболее подходящие для цели исследования биообъекты. Часто для определения элементов используют кровь, мочу, волосы, ткани органов, например костную. Концентрации элементов в моче и крови указывают на недавнее прямое или косвенное воздействие токсиканта, либо нарушение металолигандного гомеостаза вследствие других причин. Для выявле­ния состояния обмена элементов в организме и/или хронического токсичного воздействия отдельных металлов широко применяют исследование волос, содержание макро- и микро­элементов в которых отражается элементный статус организма в целом. Диагностическим тестом может служить содержание металла в конкретной форме. Изменение содержания элементов, кратковременное по экспози­ции и значительное по степени отклонения элементного статуса, отражается на концентрации элементов в жидких средах организма, которые являются информативными биосредами для целей как клинико-токсикологического, так и судебно-химического анализа. Сложность определения микроэлементов в биосистемах связана с чрезвычайно низкими концентрациями элементов в тканях и биожидкостях при условии их постоянного присутствия в организме, необходимого для обеспечения жизнедеятельности. Определение собственно хи­мических элементов брутто проводят после полной деструкции органической матрицы. Для исследования биологического материала на наличие «ме­таллических ядов» необходимо разрушить органические веще­ства, с которыми связаны металлы, и перевести их в ионное со­стояние. Методы, применяемые для этой цели, можно подразде­лить на две группы: методы *сухого озоления* и методы *мокрого озоления,* или *мокрой минерализации.* Выбор метода минерализации органических веществ зависит от свойств исследуемых элементов, количества пробы биологиче­ского материала, поступившего на анализ, и т. д.

Пробоподготовка к определению элементов в биообъекте состоит из 2 этапов: извлечения элементов из биологических проб путем деструкции биомолекул и перевода их в форму, удоб­ную для выполнения определения, обычно в раствор. Биосубстраты человека, используемые для элементного анализа, и способы пробоподготовки образцов приведены в табл. 1. Стадия пробоподготовки, которая называется минерализацией, одна из самых ответственных. Цель минерализации — ликвидировать органическую матрицу, не потеряв при этом опре­деляемые элементы. Традиционный (сухой) способ минерализации — прокаливание в муфель­ных печах (нагревание возможно до температуры 1150 СС). *Мокрое озоление.* наиболее распространенный способ минерализации, это обработка образца концен­трированными кислотами-окислителями, например азотной, серной, иногда хлорной. При определении макроэлементов используют классические методы в современном автома­тизированном варианте с помощью устройств, оснащенных микропроцессорами. В биомеди­цинских исследованиях, как правило, определяют общее количество элемента, содержащееся в различных биологических объектах. В зависимости от выбора метода измерения аналитического сигнала эффективной может быть пробоподготовка не только с полной, но и с частичной деструкцией матрицы.

С позиций ХТА общие подходы к преданалитической пробоподготовке определяются:

• типом анализа (направленный или ненаправленный. КТА или допинг-контроль и т.д.):

• типом биологической матрицы образца (биологические жидкости, ткани органов и др.);

• физико-химическими свойствами анализируемых веществ для выбора способа их изолиро­вания (экстракция, сорбция, перегонка с водяным паром, дистилляция, возгонка и др.):

• частными задачами ХТА (изолирование летучих и металлических ядов, пестицидов и др.):

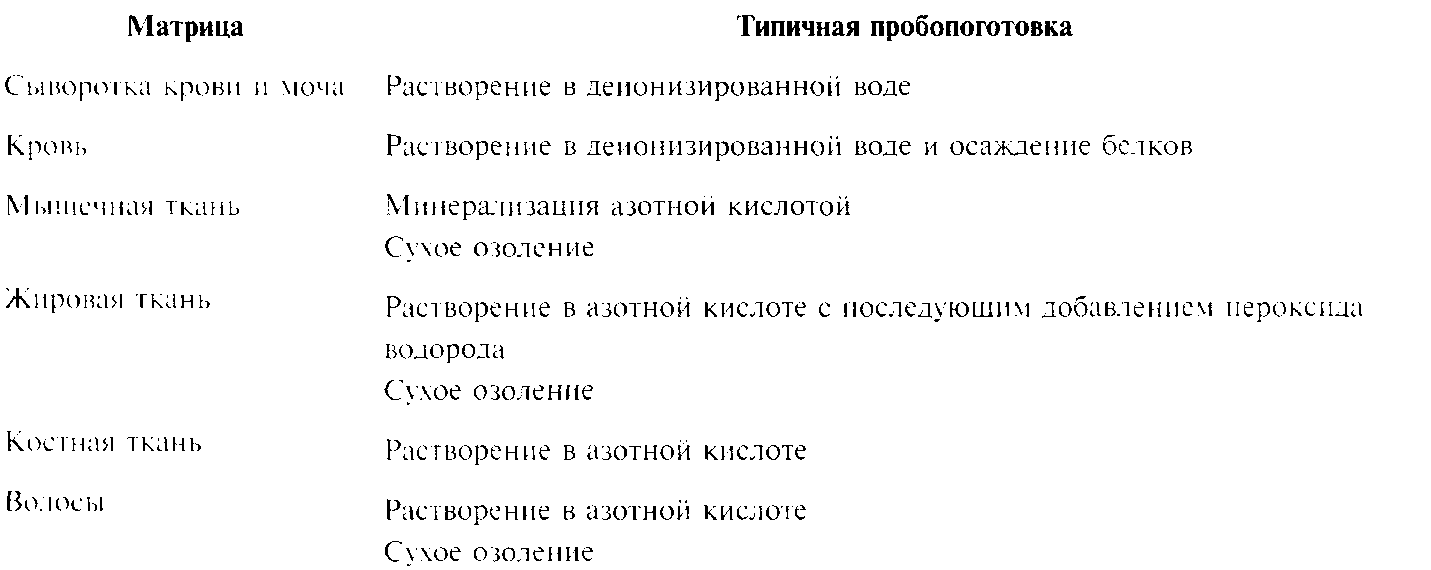
• техникой проведения процедуры (лиофилизация, диализ и др.).

В практической деятельности химик-токсиколог при выборе наиболее рациональной техни­ки изолирования (схемы изолирования), как правило, должен учитывать все 5 позиций.

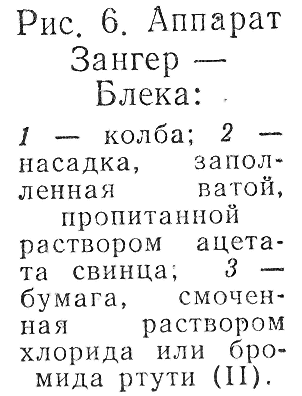
Соединения мышьяка относятся к числу веществ, проявляющих сильное ток­сическое действие на организм людей и животных. Отмечены случаи отравлений ангидридом мышьяковистой кислоты, арсенитами, арсенатами, хлоридом мышьяка (III), мышьяковистым водородом, органическими препаратами мышьяка и другими. В настоящее время неорганические соединения мышьяка в незначи­тельных количествах входят в состав общеукрепляющих и тонизирующих средств, содержатся в лечебных минеральных водах и грязях, а органические соединения мышьяка используются как противомикробные и противопротозойные препараты. Мышьяк, поступающий с пищей, легко всасывается в кровь и быстро выводится в равных количествах с мочой и калом. Мышьяк накапливается в печени, почках, селезенке, легких, стенке пищеварительного тракта. Основное депо мышьяка — эритроциты и селезенка. Мышь­як долго сохраняется в костях и волосах. При отравлении определяется содержание мышьяка в моче, волосах, ногтях. Применяемые в химико-токсикологическом анализе методы обнаружения мышьяка основаны на переведении его в мышьяко­вистый водород и на последующем определении мышьяковистого водорода при помощи реакции Зангер — Блека, реакции с раст­вором диэтилдитиокарбамата серебра в пиридине и реакции Марша. При всех этих реакциях из соединений мышьяка выде­ляется *летучий и очень ядовитый мышьяковистый водород.* Две первые реакции являются предварительными. При их отрицательном результате дальнейшее исследование минерализата на наличие мышьяка не производится. При положительном результате указанных реакций на мышьяк дополнительно выпол­няют реакцию Марша.

**4. Иллюстративный материал**

1. Таблица 1**.** Биосубстраты человека, используемые для элементного анализа, и способы пробоподготов­ки образцов



2. Русунок 1.

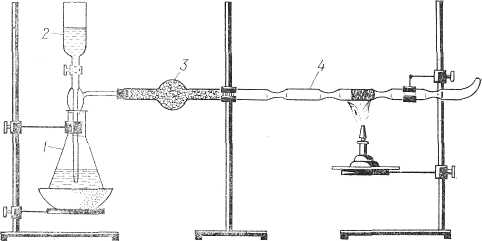
 

1. *Реакция Марша*основана на восстановлении соединений мышьяка водородом в момент его выделения и на последующем термическом разложении образовавшегося при этом мышьякови­стого водорода:

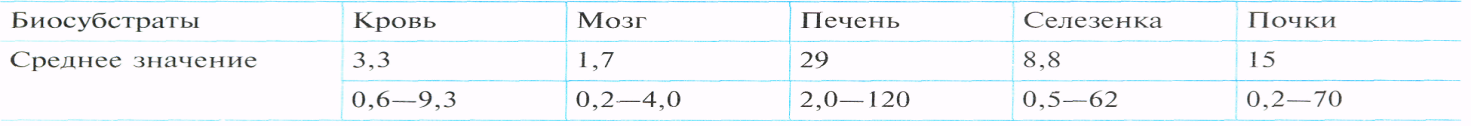
AsOa + 7Н → AsH8 + 2Н2О;

2AsH3→ 2As + 3H2.

Рисунок 2. Реакцию Марша выполняют в специальном аппарате, который состоит из колбы *1*, капельной воронки *2,* хлоркальциевой трубки *3* и восстановительной трубки *4.*



**Таблица 3.** Содержание мышьяка в биожидкостях и тканях организма человека при летальном исходе

****

При интоксикации концентрация мышьяка в цельной крови составляет 0,1 — 1,6 мг/л, в плазме — более 0,1 мг/л, в моче — более 0,1 мг/л, в волосах — 1—47 мг/кг. Токсическая доза мышьяка для человека 5—50 мг, летальная доза As2O, — 50—340 мг.

**5. Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272 с.
4. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия/ М.Д. Швайкова. - М., «Медицина», 1975.-376 с.

**6. Контрольные вопросы (обратная связь)**

1. Элементный статуса человека - содержание макро- и микро­элементов, его значение
2. Общие методы изолирования соединений тяжелых металлов из биологических объектов - традиционный
3. «Мокрый» метод минерализации.
4. Методы изолирования мышьяка из биологических объектов.

**Тема 3 -** Дробный метод анализа «металлов». Особенности. Принципы и способы разделения ионов металлов. Органические реагенты в дробном методе анализа. Дробный анализ на отдельные ионы. Методы количественного определения «металлических» ядов.

**Цель:** Ознакомить студентов с дробным методом анализа металлических ядов.

**Тезисы лекции**

Для обнаружения и количественного определения «металли­ческих ядов» используются минерализаты, полученные после раз­рушения биологического материала, содержащего эти яды. Обна­ружению ионов исследуемых металлов могут мешать ионы дру­гих элементов, в том числе и элементов, содержащихся в биоло­гическом материале как естественная составная часть тканей и жидкостей организма. В химико-токсикологическом анализе для обнаружения ионов металлов в минерализатах применяется систематический ход анализа и дробный метод.

*Систематический ход анализа*основан на последовательном выделении из растворов отдельных групп ионов, на подразделе­нии этих групп на подгруппы и на выделении отдельных ионов из подгрупп. Выделенные из растворов ионы определяют при помощи соответствующих реакций.

*Дробный метод анализа.*Основоположником дробного метода анализа, применяемого в современной аналитической химии, является советский учёный Н. А. Тананаев. Большая заслуга в разработке методик дробного анализа «металлических ядов» и внедрении этих методик в практику химико-токсикологического анализа принадлежит А. Н. Крыловой и сотр.

Дробный метод основан на применении реакций, с помощью которых в любой последовательности можно обнаружить иско­мые ионы в отдельных небольших порциях исследуемого рас­твора. Пользуясь дробным методом, отпадает необходимость вы­деления исследуемых ионов из растворов.

Для обнаружения соответствующих ионов дробным методом необходимо применять специфические реактивы, позволяющие обнаружить искомый ион в присутствии посторонних ионов. Однако не всегда можно подобрать специфические реакции для обнаружения искомых ионов. В этих случаях в дробном анализе пользуются специальным приемом (маскировкой), с помощью которого устраняется влияние мешающих ионов.

Обнаружение искомых ионов дробным методом производится в два этапа. Вначале устраняют влияние мешающих ионов с по­мощью соответствующих реактивов или их смесей, а затем при­бавляют реактив, дающий окраску или осадок с искомым ионом.

*Маскировка ионов* является одной из важнейших операций в дробном анализе. *Маскировкой* называется процесс устранения влияния мешающих ионов, находящихся в сложной смеси, на обнаружение искомых ионов. Основным способом маскировки мешающих ионов, который применяется в аналитической химии и в химико-токсикологиче­ском анализе, является *комплексообразование.* В дробном анализе «металлических ядов» для маскировки мешающих ионов применяются цианиды, фториды, фосфаты, тиосульфаты, тиомочевина и другие вещества.

*Демаскировкой* называют процесс осво­бождения ранее замаскированных ионов от маскирующих реак­тивов. В результате демаскировки ранее замаскированные ионы восстанавливают способность вступать в реакции с соответствую­щими реактивами. Демаскировка в основном осуществляется раз­ложением комплексных ионов, которые ранее образовались в процессе маскировки.

Для обнаружения ионов металлов, содержащихся в минерализатах, применяют реакции образования осадков, микрокристаллоскопические и цветные реакции. В ряде случаев для этой цели применяются физико-химические методы.

Для количественного определения «металлических ядов» в химико-токсикологическом анализе применяются гравиметри­ческие, титриметрические и фотоколориметрические методы. Большинство ионов металлов, находящихся в минерализате (или в деструктате), определяют фотоколориметрическим мето­дом.

**4. Иллюстративный материал**

**Реактивы, применяемые в дробном анализе «металлических ядов» для маскировки ионов**

В дробном анализе «металлических ядов» для маскировки мешающих ионов применяются цианиды, фториды, фосфаты, тиосульфаты, тиомочевина и другие вещества.

**1. Цианиды.** Применение цианидов для маскировки ионов основано на том, что с их помощью мешающие ионы можно пере­вести в комплексы:

[Со(СN)6]4-, [Fe(CN) ]4-, [Fe(CN)6]3-, [Ni(CN)6]4-, [Zn(CN)4]2-, [Cd(CN)4]2-, [Hg(CN)4]2-, [Ag(CN)2]-.

Образование цианидных комплексов меди происходит в 2 эта­па. Вначале восстанавливаются ионы меди (II), а затем обра­зуется комплексный ион:

CuS04 + 2KCN → Си (CN)2 + K2SO4;

2Си (СN)2 → 2CuCN *+* (CN)2;

CuCN + 3KCN → K3 [Си (CN)4].

**2. Фториды.** Фториды часто используются для маскировки ионов железа (III), с которыми они образуют бесцветные устойчивые ком­плексные ионы [FeF6]3-.

**3. Фосфаты.** В дробном анализе фосфаты также применяются для маскировки ионов железа (III). В кислой среде фосфаты и фосфорная кислота с ионами железа образуют бесцветные комплексы [Ре(Р04)2]3-.

**4. Тиосульфаты.** Тиосульфаты применяются для маскировки ионов серебра, свинца, железа (III), меди и других катионов. При взаимодействии тиосульфатов с перечисленными ионами образуются комп­лексы: [Ag2(S203)3]4-, [Pb(S2O3)3]-4, [Fe(S2O3)2]-.

Реакция ионов меди с тиосульфатом происходит в 2 этапа. В начале тиосульфаты восстанавливают ионы меди (II), а затем образуются комплексы:

CuSO4 + NaaS2O3 → CuS2O3 + Na2SO4;

4CuS2O3 → 2Cu2S2Oa + S4O62-;

Cu2S203 + Na2S203 → Na2 [Cu2 (SaO3)2].

**5. Гидроксиламин.** Маскирующее действие гидроксиламина основано на том, что с одними ионами он образует комплексы, а с другими—вступает в реакции окисления-восстановления.

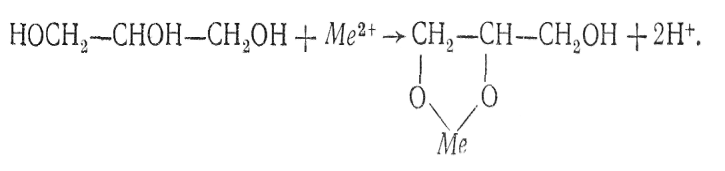
С ионами кобальта гидроксиламин образует комплекс [Co(NH2ОН)6]2+. В зависимости от природы ионов, с которыми реагирует гидроксиламин, он может быть окислителем и восстановителем. Гидроксиламин восстанавливает ионы железа (III) и окисляет ионы AsO2- и SbO2-:



Для связывания избытка гидроксиламина применяют фор­мальдегид, с которым он образует формальдоксим:

NH2OH + НСНО → CH2=N— ОН + Н2О.

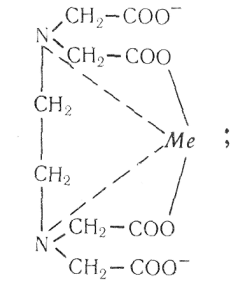
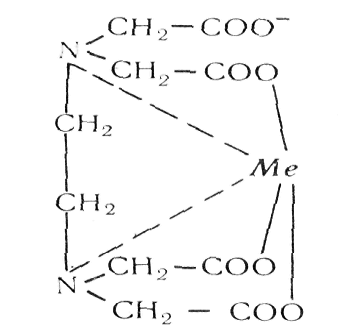
1. **Тиомочевина.** В дробном анализе тиомочевина использует­ся для маскировки ионов висмута, железа (III), сурьмы (III), кадмия, ртути, серебра и других катионов. С указанными ионами тиомочевина образует прочные внутрикомплексные соединения.
2. **Глицерин.** С катионами висмута, свинца, кадмия и другими глицерин образует глицераты:

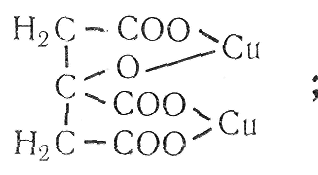
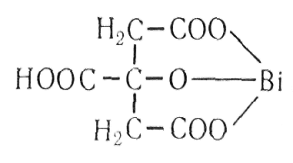


С некоторыми ионами глицерин дает окрашенные соедине­ния. Образование этих соединений используется в анализе для идентификации ионов.

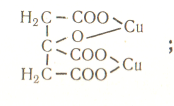
**8. Комплексов III** (трилон Б) широко применяется в количественном анализе. Однако этот реактив довольно часто используется и для маскировки ионов кадмия, кобальта, меди, железа, марганца, свинца, цинка, магния и др. При взаимодействии комплексона III с указанными ионами образуются прочные внутрикомплексные соединения.

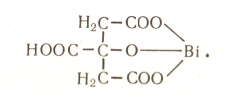
Комплексен III с ионами металлов независимо от их валент­ности реагирует в соотношении 1 : 1. При взаимодействии комплексона III с ионами металлов образуются внутрикомплексные соединения за счет замещения атомов водорода в карбоксильных группах комплексона и за счет образования координационных связей между ионами металлов и атомами азота аминогрупп. Строение внутрикомплексных соединений двух- и трехвалентных металлов с комплексоном III можно представить следующими формулами:

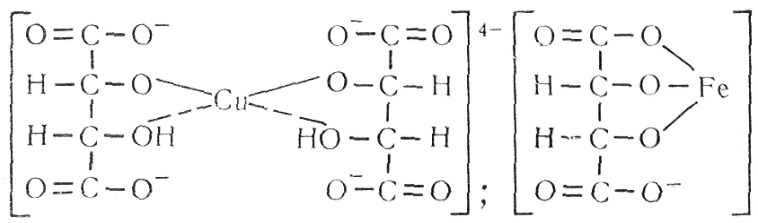
1. **Лимонная кислота** и ее соли (цитраты) с катионами ряда металлов дают прочные соединения, строение которых можно выразить следующими формулами:





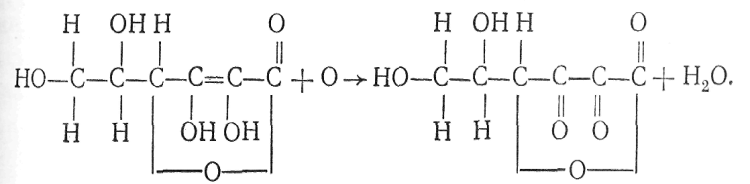
В дробном анализе лимонная кислота используется для маски­ровки ионов висмута, меди, железа (III), сурьмы (III), кадмия, ртути, серебра и некоторых других.

**10. Винная кислота** и ее соли (тартраты) с многими металла­ми образуют прочные растворимые в воде комплексы:

****

Способность винной кислоты образовывать прочные комплекс­ные соединения с металлами используется для маскировки ионов меди, железа (III), алюминия, висмута, кадмия, ртути, свинца, цинка и др.

**11. Аскорбиновая кислота.** Применение аскорбиновой кислоты как маскирующего средства в основном базируется на восста­новительных свойствах этой кислоты. При взаимодействии лскорбиновой кислоты с сильными окислителями она переходит и щавелевую или треоновую кислоту, а при взаимодействии *с* окислителями средней силы аскорбиновая кислота превращает­ся в дегидроаскорбиновую кислоту:



Восстанавливающие свойства аскорбиновой кислоты исполь­зуются в анализе для маскировки ионов железа (III), олова (IV) и др.

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272 с.
4. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия/ М.Д. Швайкова. - М., «Медицина», 1975.-376 с.

**6. Контрольные вопросы (обратная связь)**

1. Дробный метод анализа «металлических ядов», его сущность.
2. Методология проведения дробного метода анализа
3. Какие органические реагенты используются в дробном анализе «металлических ядов».
4. Методы количественного определения «металлических» ядов.

**Кредит №7**

**1. Тема 1** – **Группа веществ, изолируемых дистилляцией. Общая характеристи­ка группы. Методы изолирования. Методология общего ненаправленного анализа дистиллятов на «летучие яды» (аналитический скрининг)**.

**2. Цель:** Ознакомить студентов с методами изолирования и направленным ХТА «летучих ядов», чтобы студенты знали и могли применить их в своей практической деятельности.

**3. Тезисы лекции**

К группе веществ, изолируемых из биологического материала путем перегонки с водяным паром, относятся отдельные: спирты алифатического ряда, альдегиды, кетоны, органические кислоты, сложные эфиры алифатического ряда, галогенопроизводные углеводородов, фенолы, синильная кислота, белый фосфор, фосфин и др.

Методом перегонки с водяным паром изолируют вещества:

* труднорастворимые или практически нерастворимые в воде,
* а также вещества, имеющие высокие температуры кипения
* или разлагающиеся при собственной температуре кипения.

Смесь начинает кипеть тогда, когда при данной температуре сумма давлений насыщенных паров ее компонентов станет немного больше внешнего (атмосферного) давления. Как вы знаете, при нагревании смеси, состоящей из взаимнонерастворимых веществ, каждый компонент смеси увеличивает упругость своих паров независимо от другого. Поэтому точка кипения смеси не смешивающихся друг с другом жидкостей всегда будет ниже точек кипения обоих ее компонентов, т.к. общее давление паров смеси всегда большее, чем парциальное давление каждой отдельно взятой жидкости.

Различают следующие виды перегонки с водяным паром:

1. простая или дифференциальная перегонка – это такой вид перегонки, когда образовавшийся пар отводится в холодильник и конденсируется. В равновесии с жидкой фазой в перегонном аппарате находится только часть образовавшегося пара.
2. фракционная или дробная перегонка веществ, содержащихся в дистиллятах.

Иногда дистилляты подвергают фракционной перегонке, т.к.

* после простой перегонки с водяным паром концентрация ядовитых веществ в дистиллятах может быть незначительной, находящейся за пределами их обнаружения;
* а также потому, что с водяным паром могут перегоняться летучие примеси, являющиеся продуктами гнилостного разложения биоматериала, которые могут давать некоторые реакции, применяемые для обнаружения «летучих» ядов.

Для фракционной перегонки отбирают и повторно перегоняют отдельные фракции дистиллята и оставшуюся неперегнанную жидкость. С помощью фракционной перегонки можно разделить смеси веществ на отдельные компоненты или на небольшие группы компонентов, имеющие близкие температуры кипения. После фракционной перегонки получают более кон-центрированные растворы соответствующих веществ, чем в дистилляте, подвергающемся этой перегонке. Объединение последовательных испарений и конденсаций в непрерывный процесс называется ректификацией. Проводится она в ректификационной колонке.

В ХТ и судебно-химическом анализах метод фракционной перегонки применяется для:

* выделения из смесей некоторых веществ,
* а так же для очистки
* и концентрирования этих веществ.

1. перегонка в равновесии или азеотропная – когда процесс перегонки проводится без отвода пара при постоянном составе системы.

Состав азеотропной смеси раствора совпадает с составом пара, находящегося с ней в равновесии. Поэтому азеотропные смеси перегоняются при постоянной температуре, а следовательно, они не могут быть разделены на компоненты обычной или фракционной перегонкой.

Разделение азеотропных смесей можно улучшить путем перегонки при пониженном или повышенном давлении.

Например, в случае перегонки этилового спирта с водяным паром. При перегонке этилового спирта при атмосферном давлении образуется азеотропная смесь, кипящая при 78,17 °С, в которой содержится 96% этанола. Если понизить давление до 100 мм, то содержание этанола в азеотропной смеси увеличится до 99,66%, а температура кипения понизится до 34,2 °С.

Азеотропные смеси можно разделить и химическими методами. Например, если к 96% этанолу прибавить металлический натрий, который взаимодействует с водой, содержащейся в указанном этиловом спирте. После перегонки полученной жидкости отгоняется абсолютный этиловый спирт.

При добавлении бензола к азеотропной смеси спирта и воды образуется двухслойная смесь, кипящая при 64,9 °С и атмосферном давлении. При этом отгоняется бензол и вода, а в остатке получается абсолютный этиловый спирт.

Объектами ХТА на наличие «летучих» ядов могут быть:

* органы трупов – желудок с содержимым, кишечник с содержимым и др.
* различные жидкости и эмульсии.

Значительное количество летучих токсикантов легко перегоняются с водяным паром, за  
исключением веществ, имеющих высокую температуру кипения и не образующих с водой  
азеотропных смесей: этиленгликоль - Ткип 197,4 °С; уксусная кислота - Ткип 118,5 °С, тетра-

этилсвинец — Ткип 195 °С и другие. Для изолирования летучих токсичных веществ традиционно применяют различные типы дистилляции (перегонки).

* Метод перегонки с водяным паром.
* Микроотгонка — еще один способ подготовки пробы для проведении газохроматографического определения. Количество объекта 5 г. Собирается 2 мл дистиллята.
* Перегонка с водяным паром с одновременной продувкой азотом — частный метод, который  
  используется для изолирования из биообразцов синильной кислоты и ее солей,  
  которые согласно принятой в токсикологической химии классификации относят к группе летучих ядов. Проводится в приборе для перегонки с водяным паром. В пробке, которая закрывает перегонную колбу, делают дополнительное отверстие для подачи тока азота. Дистиллят собирают в приемник, содержащий 5 мл 0,1 н. гидроксида натрия. Указанным способом изо­лируются до 62,90—88,05% синильной кислоты при содержании 50—1000 мкг в 100 г органа. Изолирование можно проводить как из свежего, так и из загнившего трупного материала.
* Дистилляция (простая перегонка) используется для веществ с низкой температурой кипения: ацетона, этанола, метанола и др. Недостатком метода является неполная отгонка анализируемых веществ.
* Азеотропная перегонка. При азеотропной перегонке температура кипения азеотропной смеси ниже, чем температура кипения самого низкокипящего компонента.
* Экстракционный метод применяется при изолировании некоторых высококипящих летучих ядов. Так, при исследовании свежего трупного материала используется экстракция этиленгликоля бензолом из печени и желудка с содержимым.
* Метод микродиффузии. Модифицированные камеры Конвея используют для изолирования  
  синильной кислоты. Дистиллят собирают в 2 мл 0,1 н. гидроксида натрия, который  
  помещают в центральное углубление модифицированной камеры Конвея (внутренняя камера). Диаметр внутренней камеры 3 см, диаметр внешней камеры 6 см. Во внешнюю  
  камеру добавляют 4 мл крови или мочи, 2 мл 10% раствора серной или винной кислоты и  
  тщательно перемешивают. Камеру закрывают завинчивающейся крышкой, помещают на  
  1 ч в термостат (50 °С). После охлаждения из центрального углубления камеры отбирают  
  1 мл жидкости для количественного определения синильной кислоты. Оставшуюся жид­  
  кость исследуют химическим методом. При содержании 50—1000 мкг синильной кислоты в  
  100 мл крови определяется 86,00—98,10%, в моче - 92,80—99,10%.

*Схема скрининга на летучие токсичные вещества,* подлежащие судебно-химическому иссле­дованию в лабораториях ЦСМ регламентируется Перечнем (см. выше). При проведении ХТА используют и газохроматографический и химический методы, однако последний малоспеци­фичен и в настоящее время применяется редко.

Скрининг методом газо-жидкостной хроматографии (ГЖХ) проводится на двух колонках с неподвижными жидкими фазами различной полярности по относительному времени удержи­вания или индексам удерживания Ковача. Подтверждающие исследования проводят методом ГХ-МС или используют качественные химические реакции, иногда - дополнительные 1- 2 хроматографические колонки.

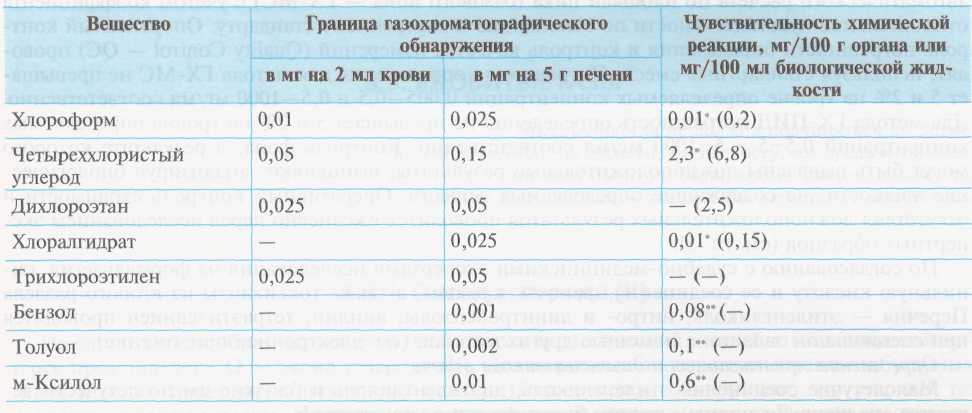
Один из первых примеров применения в ХТА газовой хроматографии в России — иденти­фикация и количественное определение спиртов С1—С5 (после дериватизации в алкилнитри-ты), дихлороэтана и ацетона на отечественных газовых хроматографах (ХЛ, ЛХМ) с детектором по теплопроводности.

Скрининг летучих токсикантов проводят газохроматографическим методом по унифици­рованной методике, которая основана на применении фазовых равновесий летучих веществ вне хроматографической колонки — анализа равновесной паровой фазы. При исследовании биообразца на содержание многокомпонентных смесей органических растворителей, бензин, керосин проводят идентификацию по их основным компонентам путем наложения (сравне­ния) хроматограмм исследуемых объектов и стандартов.

**4. Иллюстративный материал**

Таблица 1.

Границы обнаружения хлорорганических и ароматических углеводородов в биоматериале



\* Чувствительность реакции образования изонитрила (в скобках - чувствительность реакции замещения хлорида).

\*\* Чувствительность реакции нитрования ароматических соединений (определена при экспериментальном исследо­вании).

**5. Литература**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. – Киев: Высшая школа, 1989.

**6. Контрольные вопросы** (обратная связь)

1. Какими свойствами обладают вещества, изолируемые из биологического материала методом перегонки с водяным паром?

2. Объясните, когда закипает жидкость?

3. Перечислите виды перегонки с водяным паром и охарактеризуйте их.

4. Приведите примеры способов разделения азеотропных смесей.

5. Какие методы используют при проведении ХТА скрининга?

6. Как проводится скрининг методом ГЖХ?

**1. Тема 2** – **Химический метод анализа «летучих ядов».**

**2. Цель:** Ознакомить студентов с схемой исследования «летучих ядов» химическим методом, чтобы студенты знали и могли применить его в своей практической деятельности.

**3. Тезисы лекции**

# *Схема исследования дистиллятов химическим методом*

**1 – ый дистиллят:** весь объем (3мл.) исследуют на HCN и цианиды. Реакция является доказательной на наличие синильной кислоты.

**2 – ой дистиллят:**

**А)** часть дистиллята исследуют на галогенопроизводные углеводородов:

1) реакция отщепления органически связанного хлора со спиртовым раствором NaOH (все дают эту реакцию);

2) реакция образования изонитрола при положительном результате, далее проводят исследование на СНС13  и CС13CH (OH)2;

3) реакция с резорцином в щелочной среде;

4) реакция с реактивом Фелинга;

5) при положительных результатах предыдущих реакции проводят реакцию отличия СНС13 и СС13СН(ОН)2 с раствором Несслера.

**Б)** часть 2-го дистиллята исследуют на формальдегид:

1) с фунсинсернистой кислотой (при рН 0,7 – специфичнв на формальдегид),

2) с хромотроновой кислотой,

3) с резорцином в щелочной среде,

4) с кодеином и концентрированной серной кислотой.

**В)** если в дистилляте обнаружен СН2О, то только после его отгонки проводят исследование на

СН3ОН – т.к. обнаружение метанола проводят в основном по продукту его окисления, т.е. по СН2О:

1) реакция образования метилсалицилата не специфична т.к. ее дают

и С2Н5ОН сходный по запаху;

2) после окисления до СН2О раствором KМnO4 в присутствии H2SO4 (избыток окислителя удаляется + Na2SO3 , NaHSO3 , H2C2O4 и другими):

а) с хромотроповой кислотой (из всех специфичная эта реакция на СН3ОН) реакция,

б) с фуксинсернистой кислотой ее не дают: С2Н5ОН, С3Н7ОН, С4Н9ОН, С5Н11ОН и изоамиловые спирты;

в) с резорцином в щелочной среде.

**Г)** Далее проводят исследование на С2Н5ОН:

1) реакция образования йодоформа,

2) реакция образования этилацетата,

3) реакция образования этил бензоата (с бензоилхлоридом),

4) реакция образования ацетальдегида,

5) окисление С2Н5ОН и обнаружение его по ацетальдегиду:

а) по реакции с нитропруссидом Na и морфолином для отличия СН3ОН от С2Н5ОН.

**3 – ий дистиллят + остаток 2-го дистиллята:**

а). исследуют на фенол: *Учитывая плохую растворимость фенола в воде, его экстрагируют из дистиллята эфиром после подщелачивания гидрокарбонатом натрия до рН 8-9 (уксусная, салициловая, молочная кислоты образуют соли и не экстрагируются эфиром). Эфирные извлечения упаривают и реакции проводят с сухим остатком.*

1) реакция с бромной водой (имеет отрицательное судебно-химическое значение). При положительном результате реакции с бромной водой проводят другие реакции,

2) индофеноловая реакция,

3) реакция с FeCI3.

б). на изоамиловый спирт: *Учитывая плохую растворимость изоамилового спирта в воде, его экстрагируют из дистиллята эфиром (избыток воды, спирта, минеральной кислоты мешеает проведению реакции).*

1) реакция с салициловым альдегидом,

2) реакция с п – диметиламинобензальдегидом,

3) реакция образования изоамилацетата (грушевая эссенция),

4) реакция окисления изоамилового спирта до изовалерианового альдегида и до изовалериановой кислоты (по запаху).

**4. Иллюстративный материал -** по ходу чтения лекции схема исследования рисуется на доске или на прозрачной пленке и проецируется на экран.

**5. Литература**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. – Киев: Высшая школа, 1989.

4. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия. – М.: Медицина,1975.

5. Белова А.В. Руководство к практическим занятиям по токсикологической химии.- М.:

Медицина, 1976.

**6. Контрольные вопросы** (обратная связь)

1. На наличие, какого «летучего яда» проводится исследование 1-го дистиллята?

2. Почему для доказательства синильной кислоты в дистилляте, полученном из биологического

материала, проводится только одна реакция образования берлинской лазури?

3. Какие реакции проводятся для доказательства наличия галогенопроизводных углеводородов?

4. Какие галогенопроизводные углеводородов не дают реакцию образования изонитрила?

5. С чем проводится отличительная реакция хлороформа от хлоралгидрата и какой аналитический сигнал свидетельствует о положительном результате реакции?

6. Почему исследование на наличие метилового спирта проводят после исследования на

формальдегид?

7. Перечислите реакции, проводимые на этиловый спирт.

8. Для чего дистиллят подщелачивают и проводят экстрагирование эфиром перед проведением

исследования на фенол?

9. Для чего изоамиловый спирт экстрагируют эфиром из дистиллята перед проведением

исследования на него?

**1. Тема 3** – **Проблема экспертизы алкогольного опьянения. Токсикокинетика этилового спирта. Количественная диагностика опьянения. Методы анали­за, применяемые в наркологии и судебно-химической экспертизе. Газохроматографический метод исследования этилового спирта.**

**2. Цель:** Ознакомить студентов с токсикокинетикой и методами анализа этилового спирта, применяемыми в наркологии и СХЭ, чтобы студенты знали и могли применить их в своей практической деятельности.

**3. Тезисы лекции**

Для медицинского применения по решению Фармакологического комитета РК разре­шены спирты, получаемые только из пищевого сырья. Синтетический этиловый спирт внесен в Список ядовитых веществ Постоянного комитета по контролю наркотиков (ПККН). В на­шей стране синтетический спирт запрещен и для наружного применения у людей.

На основе происхождения сырья этиловые спирты делят на синтетические, полученные прямой гидратацией этилена или его гидратацией с применением серной кислоты, и фер­ментативные, полученные путем сбраживания растительного сырья (пищевого и непищевого) ферментами дрожжевых грибов рода *Sacharomyceties.* В табл. 1 приведены марки и номера технической документации этиловых спиртов, производимых в РК.

Полученные тем или иным способом спирты, как правило, содержат характерные примеси (рис. 1).

Схема экспертного исследования спиртов с целью определения вида используемого при их изготовлении сырья состоит из нескольких этапов:

* изучение внешних признаков представленных на исследование объектов (прозрачность жидкости, цвет, запах, наличие посторонних примесей, особенность укупорки и др.);
* проведение газохроматографического исследования жидкости;
* проведение изотопного анализа жидкости.

Газохроматографическое исследование спиртов проводят в настоящее время на капилляр­ной колонке длиной 50 м и более, на внутреннюю поверхность которой нанесена полярная не­подвижная фаза, например модифицированный полиэтиленгликоль (FFAP или HP-Innowax).

В качестве детектора применяют пламенно-ионизационный (ПИД) или масс-селективный (МС) детекторы. Дифференцировка этилового спирта по исходному сырью, использованному для его изготовления, методом изотопного анализа основана на определении удельной активности 14С\* и 3Н в исследуемых объектах.

**Особенности фармакокинетики** этанола необходимо знать, для того чтобы правильно оце­нивать соотношения между принятой дозой спиртных напитков, концентрацией этилового алкоголя в плазме крови и возникающими при этом клиническими признаками отравления, а также прогнозировать возможные осложнения и провести своевременное и адекватное ле­чение.

Принятые внутрь спиртные напитки всасываются преимущественно в тонкой кишке, лишь 20% дозы всасывается в желудке. На полноту абсорбции этанола и его концентрацию в плазме крови оказывают влияние принятые ранее или совместно с алкоголем другие биоактивные вещества или лекарственные препараты (табл. 2).

У здоровых людей на «голодный желудок» абсорбция этилового спирта завершается в те­чение 1 ч после однократного приема спиртных налитков. Пища существенно задерживает их абсорбцию. 20% растворы этанола всасываются быстрее, особенно в сочетании с гидрокарбо­натными водами, концентрированные растворы (водки «Сибирская», «Смирнофф», разведен­ный или «чистый» спирт) всасываются медленнее за счет вызываемого ими пилороспазма и задержке выпитого в желудке. Назначение активированного угля не влияет на скорость абсорб­ции водки или спирта, однако уголь адсорбирует другие вещества, находящиеся в алкогольном напитке (ацетальдегид, этилацетат, сивушные масла, фурфурол и др.).

Биотрансформация этанола представляет собой типичную реакцию токсификации, при которой образуются более токсичные по сравнению с исходным продуктом метаболиты. 10% принятого внутрь спирта выводится почками и легкими в неизмененном виде, остальное количество окисляется в печени. Биохимические процессы, которые происходят в ней при биодеградации этилового алкоголя, очень важны для понимания природы осложнений, возни­кающих при интоксикации им.

*Основной путь* биотрансформации этилового спирта — его окисление цитозольной алко-гольдегидрогеназой до ацетальдегида, который далее окисляется в митохондриях гепатоциов альдегиддегидрогеназой до уксусной кислоты. Последняя утилизируется в цикле Кребса. Обе дегидрогеназы расщепляют этанол с постоянной скоростью, которая составляет 7—10 г этанола в 1 ч, потребляют НАД+, который восстанавливается до НАДН. Чем больше этанола принято человеком, тем меньшими становятся запасы НАД+ в клетках.

*Вторым* по значимости *путем* биотрансформации этанола является его окисление в эндо-плазматическом ретикулуме микросом (микросомальная этанолокисляющая система — МЭОС) с участием цитохрома Р450 (тип CYP2D6 — дебризохингидроксилаза). Этот путь биотрансфор­мации включается при уровне этанола в плазме крови в среднем 1 г/л. При сформированной зависимости от этанола система МЭОС работает наравне с биотрансформацией дегидрогеназами, что при сохраненной функции печени проявляется повышенной толерантностью пациента к действию спиртного (выражение: «пьет, как лошадь»). Окисление алкоголя в системе МЭОС также приводит к образованию ацетальдегида, а в результате реакции блокируется окислитель­ное фосфорилирование.

Окисление в пероксидкаталазной системе микросом клеток печени является *третьим путем* био­трансформации этанола, в результате которого образуется, помимо ацетальдегида, эндопероксида и НАДФН. Это приводит к дефициту НАДФ+ и торможению окислительного фосфорилирования. Последствия перечисленных реакций ферментативного катализа этанола представлены в табл. 8-6.

Средняя скорость метаболической элиминации у взрослого человека составляет 7—10 г этанола в 1 ч, что сопровождается снижением его концентрации в плазме крови на 0,15—0,20 г/л в 1 ч. У алкоголиков в силу сочетанной работы двух метаболических систем расщепление этанола происходит с большей скоростью, которая достигает 0,30 — 0,40 г/л в 1 ч. У детей она составляет 0,28 г/л в 1 ч.

Основным критерием, отражающим степень клинических расстройств при острой интоксика­ции этанолом, является его концентрация в плазме крови (табл. 3).

Легочный путь экскреции этанола незначителен и составляет 0,05% его уровня в плазме крови. Однако он имеет значение с точки зрения диагностики алкогольного опьянения. Считается, что порог ощущения запаха алкоголя в выдыхаемом воздухе определяется при содержании этанола в крови не ниже 0,3 г/л, при увеличении этой концентрации до 1,2 г/л запах ощущается у всех людей. При высокой температуре окружающей среды обонятельный порог понижается, а при низкой - повышается. Сохранение запаха зависит от количества выпитого и может косвенно указывать на давность приема спиртного. В табл. 4 приведены данные сохранения запаха спиртного в выдыхае­мом воздухе в зависимости от количества выпитого.

Медицинское освидетельствование на состояние опьянения лица, которое управляет транс­портным средством, проводится в организациях здравоохранения, имеющих лицензию на осу­ществление медицинской деятельности с указанием соответствующих работ и услуг. Освидетельствова­ние проводится на основании протокола о направлении на освидетельствование, подписании должностным лицом, которому предоставлено право государственного надзора и контроля за безопасностью движения и эксплуатации транспортного средства.

Основой заключения о состоянии освидетельствуемого служат данные комплексного меди­цинского освидетельствования с учетом результатов лабораторных исследований.

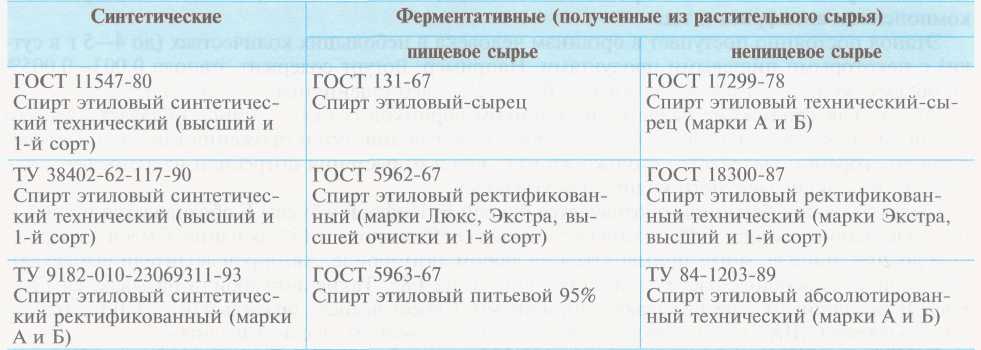
Заключение о состоянии опьянения в результате употребления алкоголя выносится при наличии клинических признаков опьянения и положительных результатах определения алкоголя в  
выдыхаемом воздухе при помощи одного из технических средств измерения, проведенного с интервалом 20 мин, или при применении не менее двух разных технических средств индикации на  
наличие алкоголя в выдыхаемом воздухе с использованием их обоих при каждом исследовании,  
проведенном с интервалом 20 мин.

В настоящее время для определения этанола используются методы, основанные на раз­личных физико-химических принципах (табл. 7), обеспечивающие его надежную иденти­фикацию и количественную или полуколичественную оценку. Оборудование, используемое при определении этанола, должно быть включено в Перечень разрешенных к применению медицинских изделий (изделия медицинского назначения и медицинской техники) для скрининговых исследований наличия алкоголя в организме человека или в Перечень приборов, разрешенных к применению в медицинской практике.

1. **Иллюстративный материал**

Таблица 1.

Марки и номера технической документации этиловых спиртов, производимых в РК



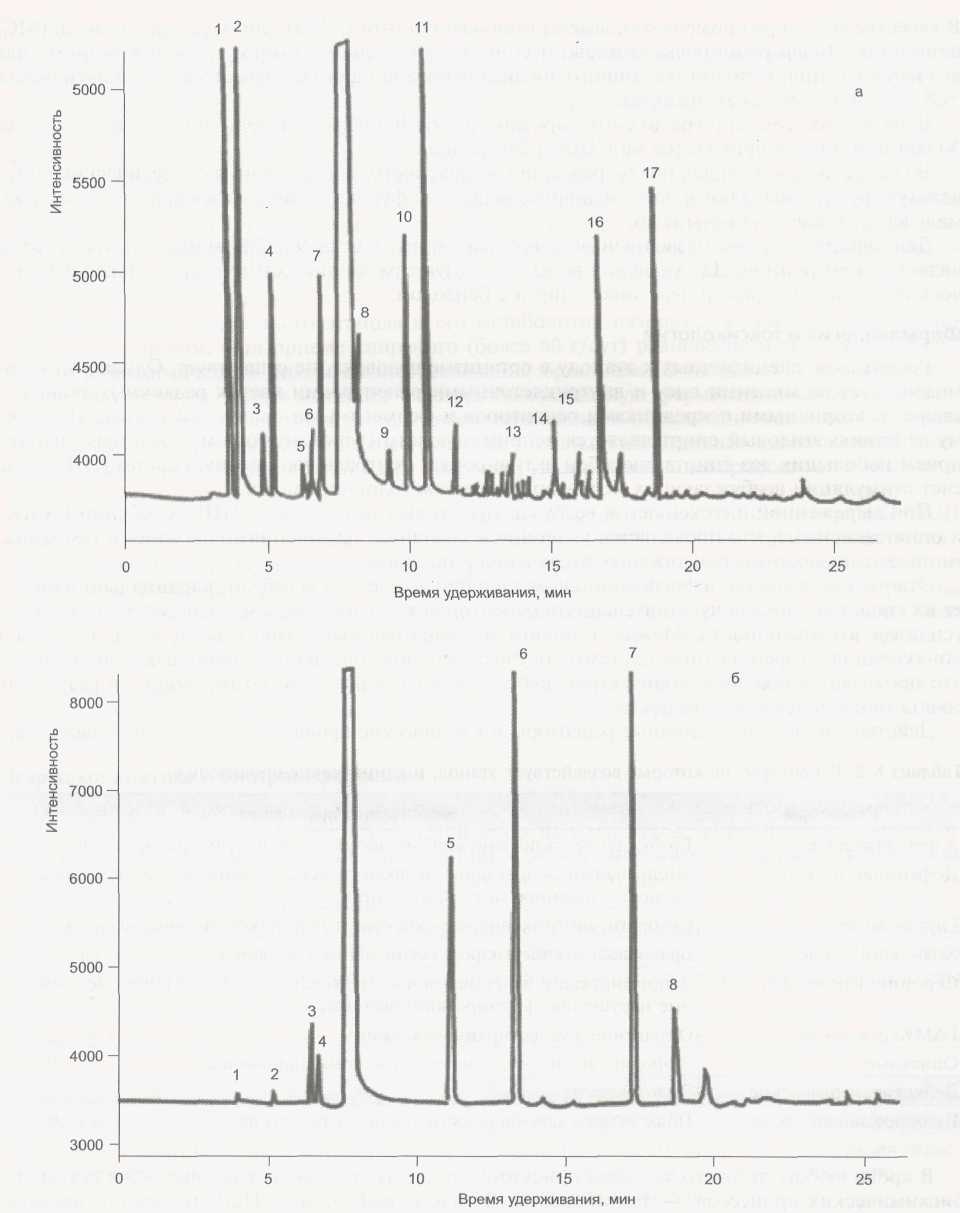


Рис. 1. Хроматограммы синтетического спирта-сырца (а) и пищевого ферментативного спирта-сырца (б).

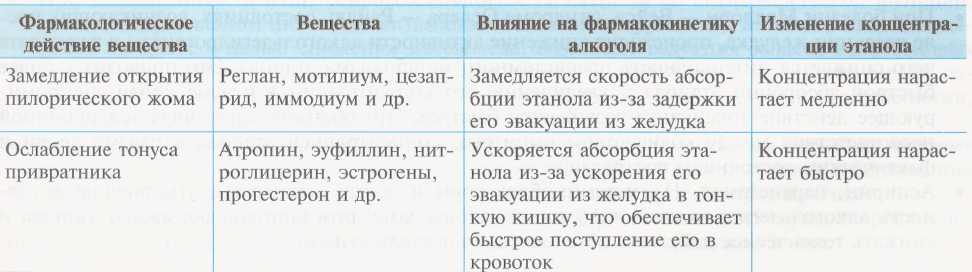
а. 1 — диэтиловый эфир, 2 — ацетальдегид, 4 — оксид этилена, 8 — третичный бутанол, 9 — метилэтилке-  
тон, 10 — диметоксиметан, 11 — вторичный бутанол, 12 — кротоновый альдегид, 14 — бензол, 15 — изо-  
гексанол, 16 — метилизобутилкетон, 17 — н-пентанол (стандарт), 3, 5—7, 13 — не идентифицированы.

б. 1 — ацетальдегид, 2 — метилацетат, 3 — этилацетат, 4 — метанол, 5 — н. пропанол, 6 — изобутанол,

7 — изоамиловые спирты, 8 — н. пентанол (стандарт).

Таблица 2.

Влияние различных веществ на полноту абсорбции этанола и его концентрацию в плазме крови



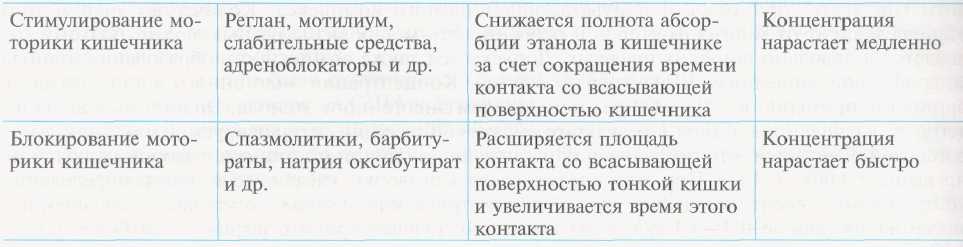


Таблица 3.

Концентрация этанола в плазме крови и соответствующие ей клинические проявления

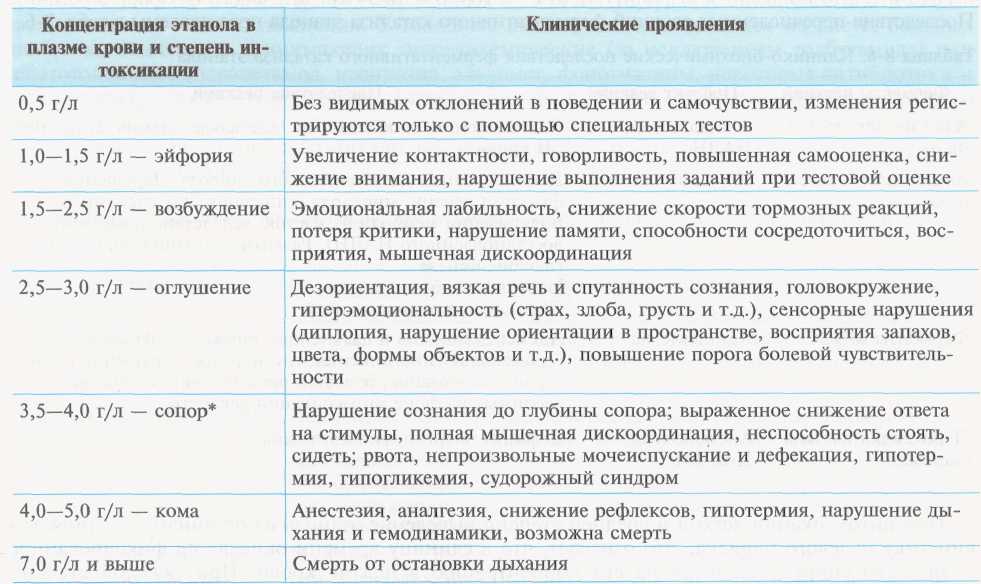


Таблица 4.

Сохранение запаха алкоголя в выдыхаемом воздухе

в зависимости от количества и состава спиртного

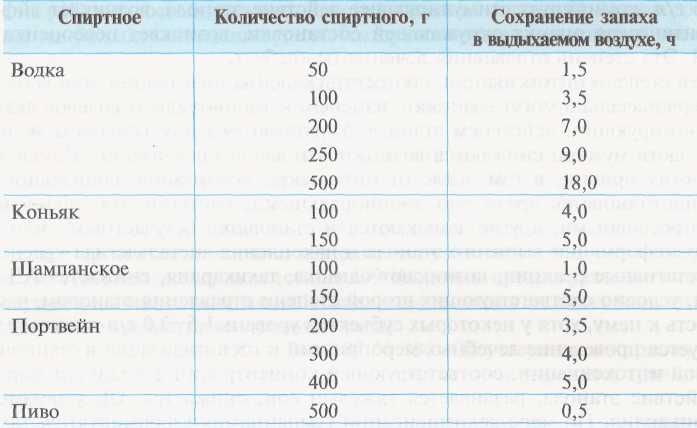


Таблица 5.

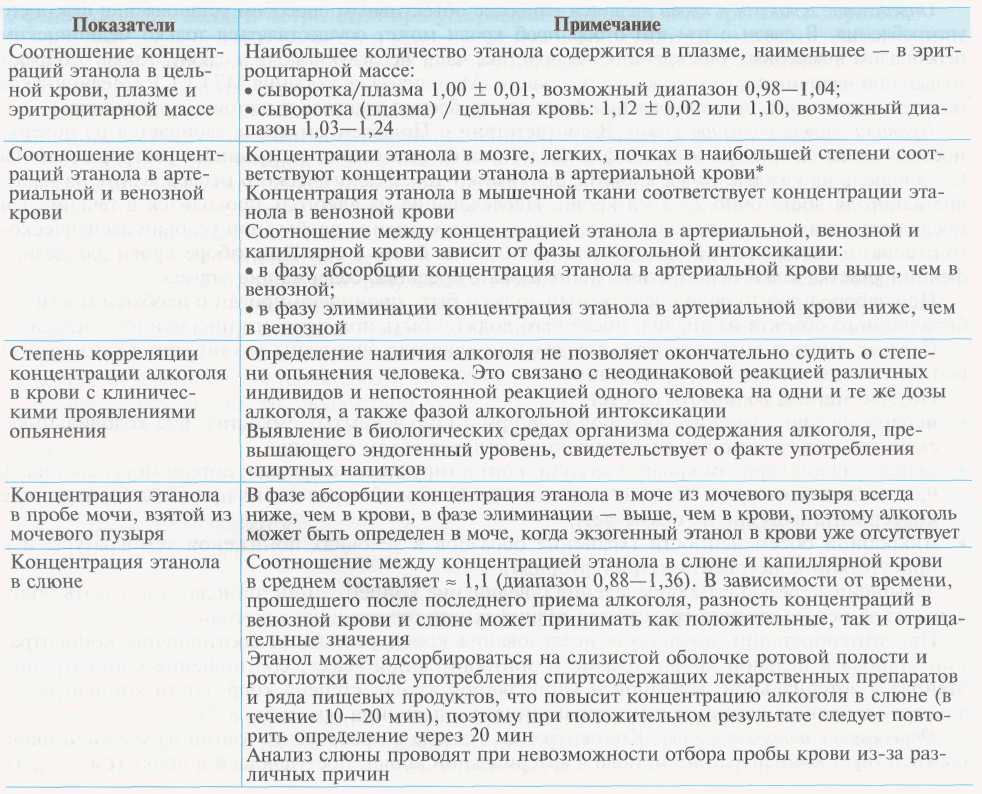
Отношение распределения этанола в тканях, органах

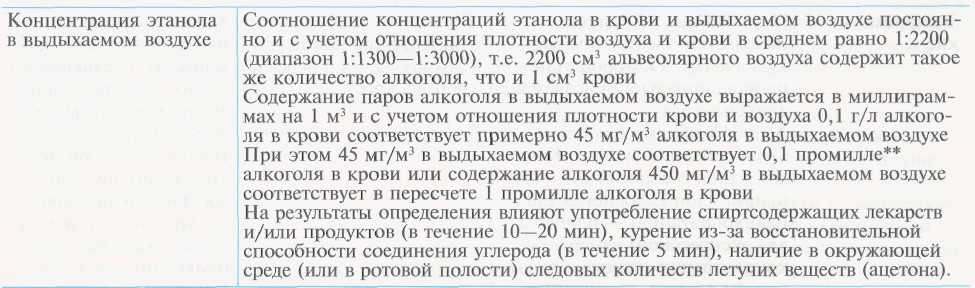
и биологических жидкостях к распре­делению в крови



Таблица 6.

Результаты экспертизы, требующие интерпретации



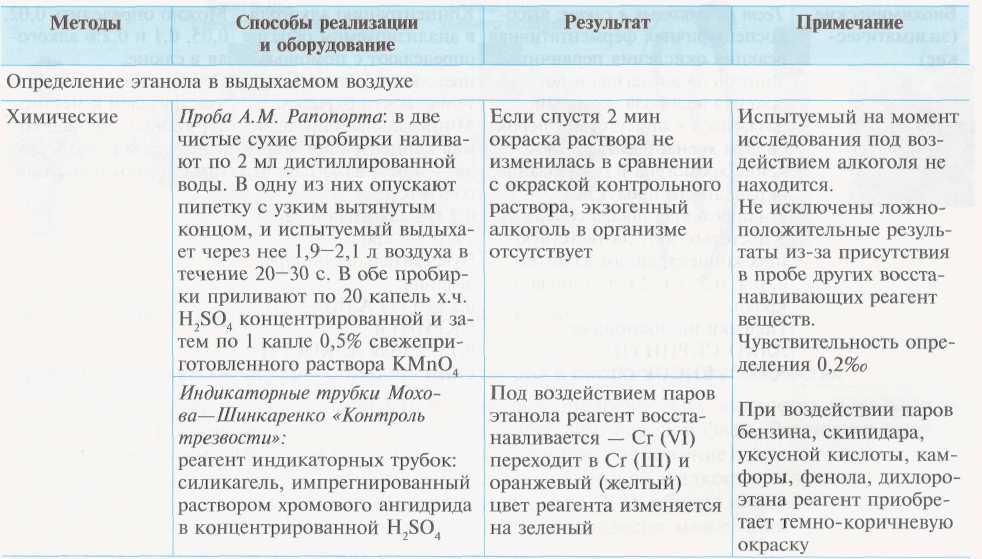


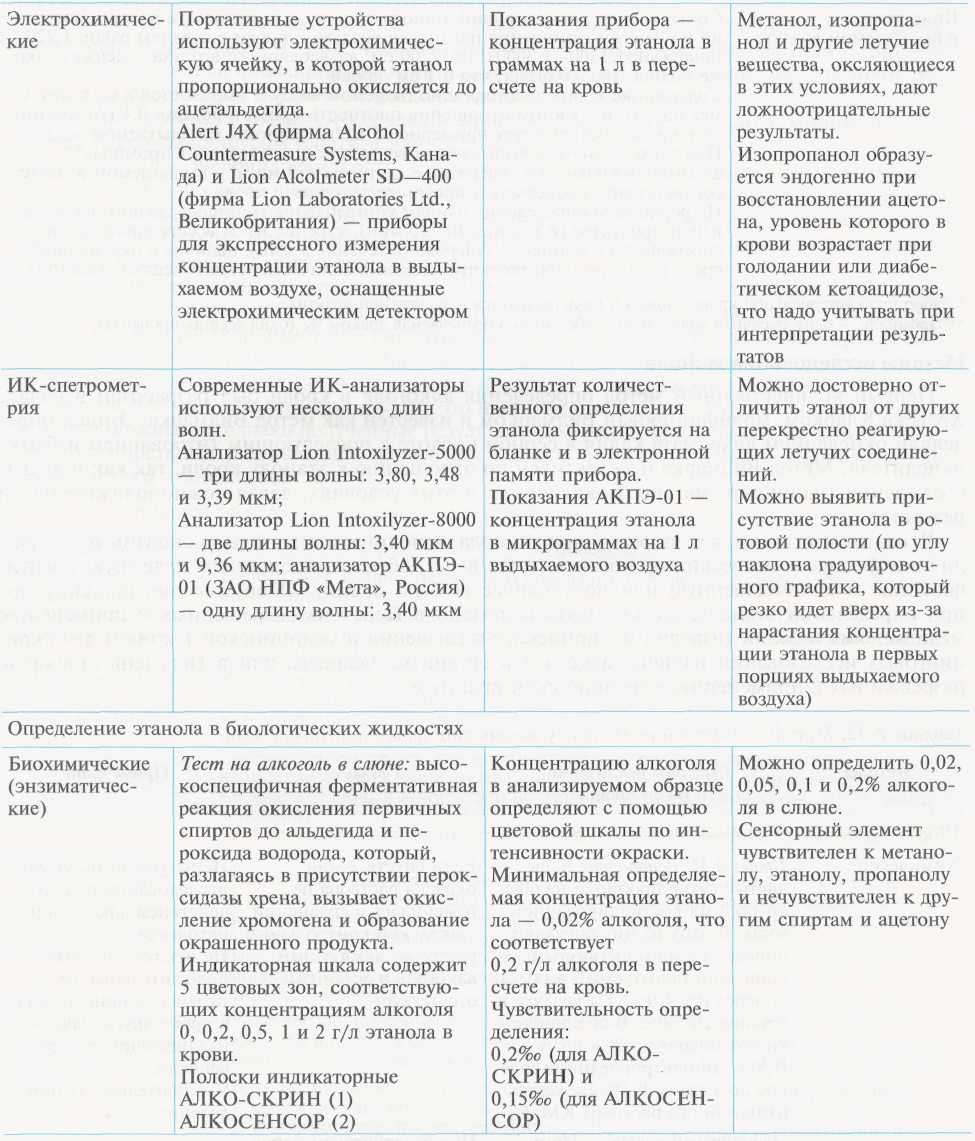
\* Забор проб артериальной крови сложен и не используется в экспертной практике.

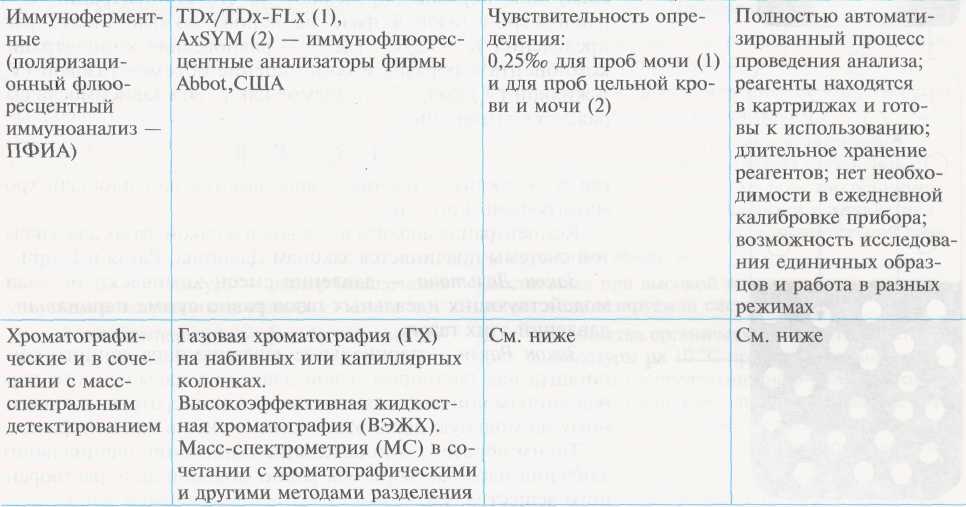
*'\** Промилле — одна тысячная доля какого-либо числа, обозначаемая знаком *%с* (одна десятая процента).

Таблица 7.

Методы определения этанола у живых лиц\*







**5. Литература**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Белова А.В. Руководство к практическим занятиям по токсикологической химии.- М.:

Медицина, 1976.

**6. Контрольные вопросы** (обратная связь)

1. Перечислите этапы схема экспертного исследования спиртов с целью определения вида

используемого при их изготовлении сырья?

2. Для чего необходимо знать особенности фармакокинетики этанола?

3. Перечислите основные пути биотрансформации этилового спирта в организме.

4. Что является основным критерием, отражающим степень клинических расстройств при острой интоксика­ции этанолом?

5.Где и на основании чего проводится медицинское освидетельствование на состояние опьянения лица, которое управляет транс­портным средством?

**Кредит № 8**

**Тема 1 -** Вредные пары и газы. Оксид углерода. Токсичность. Токсикокинетика. Клиническая диагностика. Метод гипербарической оксигенации в комплексе методов дезинтоксикационной терапии.

**Цель:** ознакомить студентов с оксидом углерода, его токсичностью и методом дезинтоксикационной терапии.

**Тезисы лекции**

Оксид углерода (II) и некото­рые другие вещества можно обнаружить и определить количественно непосредственно в биологическом материале. Из ядовитых газообразных веществ особый токсикологический и судебно-медицинский ин­терес представляет СО — оксид углерода (II).

Монооксид углерода (угарный газ) встречается везде, где существуют условия для неполного сгорания веществ, содер­жащих углерод. Он входит в состав многих промышленных га­зов (доменный, генераторный, коксовый); содержание моно­оксида углерода в выхлопных газах двигателей внутреннего сгорания колеблется в пределах от 1 до 13 %. Долгосрочные последствия отравления угарным газом нередко приводят к летальному исходу. Исследователи обнаружили, что угарный газ повреждает белок миелин, входящий в состав оболочки нервных клеток. В ответ на отравле­ние СО в организме начинается синтез специализированных лимфоцитов, которые выводят поврежденный белок из организма. Проблема заключается в том, что с удалением измененных молекул миелина одновременно повреждаются и нормальные молекулы, тем самым запускает­ся своего рода цепная аутоиммунная реакция.

Оксид углерода (II) — бесцветный газ без запаха и вкуса. В воде почти не растворяется, го­рит синеватым пламенем до образования оксида углерода (IV) с выделением тепла. Острые отравления окисью углерода занимают ведущее место среди ингаляционных отрав­лений, летальные исходы составляют 12,5% общего количества всех смертельных отравлений.

Единственным путем поступления в организм СО являются дыхательные пути. Токсичес­кий эффект для человека наблюдается при вдыхании воздуха с концентрацией СО 3∙10-3 г/л в течение 1 ч. Механизм токсического действия СО обусловлен образованием карбоксигемоглобина — НЬСО. При острых отравлениях СО связывается преимущественно железом гемоглобина эритроцитов. При повторных или хронических отравлениях в плазме крови уве­личивается количество негемоглобинового железа за счет выхода его из тканей.

При отравлениях СО нарушается углеводный обмен. Установлена зависимость между тяжестью интоксикации угарным газом и содержанием глюкозы в мозге.

Оксид углерода выводится из организма в основном через дыхательные пути в течение не­скольких часов. После прекращения вдыхания СО 60—70% яда выделяется у человека в тече­ние 1-го часа; за 4 ч выделение составит 96% абсорбированной организмом дозы. В ничтожном количестве оксид углерода выделяется через кожу — около 0.007 мл/ч. несколько больше — через ЖКТ и почки. СО с мочой выводится в виде комплексного соединения с железом.

Лабораторная диагностика отравлений оксидом углерода заключается в определении НЬСО в крови. В то же время содержание НЬСО в крови, которое определяется при поступлении больного в стационар, не может служить надежным критерием установления тяжести состояния больных.

Лечебные мероприятия начинают с удаления пострадавшего из зоны с повышенной концентрацией монооксида углерода. В дальнейшем проводится специфическая и симптоматическая терапия. Гипербарическая оксигенация является спе­цифической антидотной терапией при данной пато­логии, поскольку она позволяет значительно ускорить (в 10—15 раз) диссоциацию карбоксигемоглобина и увеличить количество кислорода, свободно раство­ренного в плазме.

Как правило, после сеанса состояние больных улучшается, они приходят в сознание, снижается артериальное давление, стабилизируются пульс и частота дыхания.

Метод *гипербарической оксигенации (ГБО)* нашел широкое применение для лечения острых экзогенных отравлений, по­скольку при этой патологии встречаются все основные типы и формы гипоксии. При определении показаний к проведению ГБО первосте­пенное значение имеет стадия отравления. В токсикогенной стадии, когда токсичное вещество циркулирует в кро­ви, ГБО может служить методом усиления естественных процессов детоксикации, но только в тех случаях, когда биотрансформация ядов происходит по типу окисления при непосредственном участии кислорода без образования более токсичных метаболитов (монооксид углерода, метгемоглоби-нобразующие вещества). Напротив, ГБО противопоказана в токсикогенной стадии отравлений ядами, биотрансформа­ция которых протекает по типу окисления с летальным син­тезом, что приводит к образованию более токсичных мета­болитов (карбофос, этиленгликоль и т.д.).

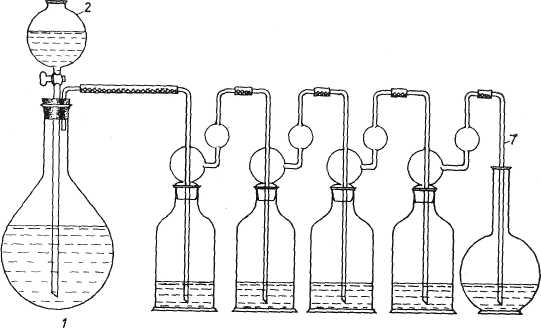
**Иллюстративный материал**

Содержание оксида углерода (II) в крови определяют по количеству карбоксигемоглобина.

Поступивший в организм оксид углерода (II) связывается с дезокси- и оксигемоглобином, вследствие чего образуется кар­боксигемоглобин (СОНЬ). Метгемоглобин не связывается с окси­дом углерода (II) в крови. Однако в лабораторных условиях при помощи дитионита натрия (Na2S2O4-2H2O) или других восста­новителей метгемоглобин можно перевести в дезоксигемоглобин.

В ряде источников литературы дитионит натрия встречается под названием «гидросульфит натрия».

Все перечисленные выше соединения гемоглобина (дезокси­гемоглобин, оксигемоглобин и карбоксигемоглобин) можно обна­ружить по их спектрам поглощения в видимой области в пределах длин волн от 450 до 620 нм. Спектры поглощения оксигемоглобина и карбоксигемоглобина незначительно отличаются друг от друга. В связи с этим спектральные характеристики указанных соединений трудно использовать для их количественного опреде­ления. Значительно отличаются друг от друга спектры поглоще­ния дезоксигемоглобина и карбоксигемоглобина. Поэтому раз­личие этих спектров используется для количественного определе­ния карбоксигемоглобина в крови.



**Рис. 1.** Аппарат для насыщения крови оксидом углерода (II).

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология /Е.А. Лужников.-М.,"Медицина", 1994. – 189 с.
4. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272 с.

**Контрольные вопросы (обратная связь)**

1. Какие пути проникновения оксида углерода (II) в организм при отравле­ниях?
2. Что образуется при взаимодействии оксида углерода (Л) с гемоглобином.'
3. Что такое дезоксигемоглобин, оксигемоглобин и метгемоглобин и как они взаимодействуют с оксидом углерода **(**II)?
4. Какие основные симптомы отравления оксидом углерода (II)?
5. При каком содержании карбоксигемоглобина в крови человека может на­ступить смерть?

**Тема 2-3 -** Методы обнаружения и количественного определения в крови карбоксигемоглобина.

**Цель:** Ознакомить студентов с методами обнаружения и количественного определения в крови карбоксигемоглобина.

**Тезисы лекции**

Для определения СО в крови можно использовать различные методы, включая предвари­тельные пробы, спектрофотометрию, газовую хроматографию и специальные методы. Опреде­ление СО в крови проводят либо по СО, либо выделяют из пробы крови газобразную смесь СО, СО,. О,, N.. измеряют количество газа и тем или иным способом устанавливают содержа­ние в нем оксида углерода (II).

*Предварительные методы исследования (химические).* При выполнении нижеуказанных реак­ций параллельно исследуют два образца — кровь, не содержащую НЬСО и кровь пострадавшего при отравлении. В образцы добавляют одинаковые объемы реактивов и наблюдают за измене­нием окраски. Изменение окраски происходит только в образцах с нормальной кровью. Окраска образцов крови пострадавшего при отравлении не изменяется или изменяется незначительно.

*Экспресс-тесты,* или пробы, проводят непосредственно на месте происшествия или сразу после поступления пострадавшего в клинику. Цель — быстро установить наличие НЬСО.

*Спектроскопический метод.* В основу спектроскопического (микроспектрального) анализа положено свойство гемоглобина и его производных поглощать свет определенной длины вол­ны, поэтому при прохождении луча света через растворы, содержащие гемоглобин пли его про­изводные, в спектре появляются темные полосы поглощения, расположенные в определенной части спектра для каждого производного гемоглобина. Спектральный метод оправдывает себя при исследовании крови, содержащей 10—30 % карбоксигемоглобина. В судебно-медицинской практике для этого пользуются микроспектроскопами — прибора­ми, представляющими собой спектроскоп, соединенный с окуляром. Оксигемоглобин (НЬО) имеет в видимой части спектра две полосы поглощения при λ 589— 577 и λ556—536 нм, восстановленный гемоглобин (НЬ) имеет одну полосу поглощения при λ 596—543 нм, НЬСО — 2 полосы при λ579—564 и λ 536—523 нм.

*Газохромотографический метод*

Газовая хроматография является достаточно простым и прямым методом определения об­щего количества СО в крови. Высвобождение СО из НЬСО крови достигается обычно добав­лением растворов натрия карбоната или некоторых других веществ. Газовая фаза вводится в хроматограф, снабженный детектором по теплопроводности. Концентрация СО определяется по калибровочному графику после расчета площади пика. Результаты метода достоверны при концентрации НЬСО 30—100%. Ошибка при использовании метода составляет 10%.

Смертельная концентрация НЬСО в крови составляет в среднем около 60%, но может коле­баться от 40 до 80% и более, что обусловлено влиянием внешних условий и особенностями организма. При освидетельствовании лиц, перенесших отравление СО, нужно иметь в виду, что при интоксикации средней степени в течение первого часа выделяется около половины посту­пившего в организм СО. Полное освобождение организма от СО наступает спустя 10—12 ч, но может затягиваться и до 24 ч. При обнаружении в крови трупа менее 60% НЬСО необходимо проанализировать патологоанагомические данные и обстоятельства отравления, чтобы обосновать заключение о причине смерти.

**Иллюстративный материал**

1. Таблица 1 Зависимость симптомов отравления от количества карбоксигемоглобина в крови

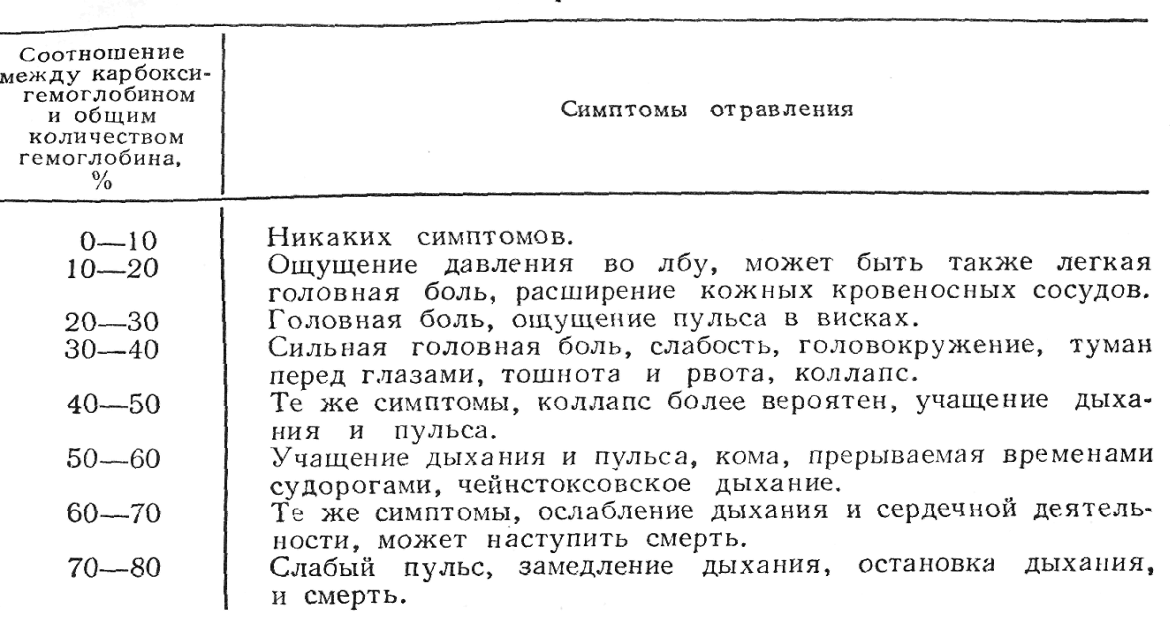


Рисунок 1.

Для количественного спектрофотометрического определения оксида углерода (II) по карбоксигемоглобину приготовляют ряд растворов.

Аппарат для насыщения крови оксидом углерода (II).

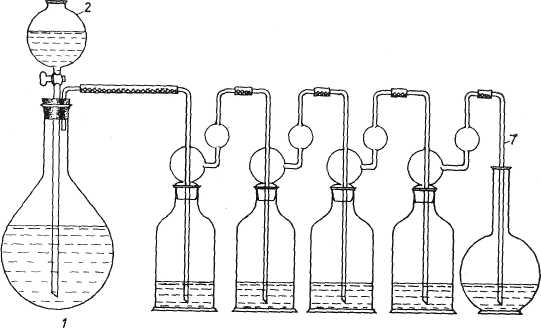
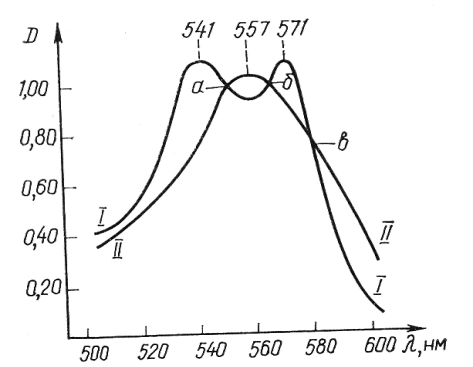


Рисунок 2. Спектр поглощения карбоксигемоглобина (I) и дезоксигемоглобина (II).



**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология /Е.А. Лужников.-М.,"Медицина", 1994. – 189 с.
4. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272 с.

**Контрольные вопросы (обратная связь)**

1. Классификация методов обнаружения и количественного определения в крови карбоксигемоглобина.
2. Качественный анализ. Предварительные методы исследования (химические).
3. Химические экспресс-методы обнаружения в крови карбоксигемоглобина.
4. Физико-химические методы исследования карбоксигемоглобина в крови.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКИХ ЗАНЯТИЙ**

**(практические, семинарские, лабораторные)**

**Кредит № 1**

**1. Тема 1** – Инструктаж по ТБ в химико-токсикологической лаборатории. Основные правила химико-токсикологических экспертиз. Документы, регламентирующие работу в области химико-токсикологической экспертизы.

**Овладение:** умением ведения рабочего журнала химика-эксперта; умением правильно писать акт химико-токсикологического исследования.

**2. Цель:** знать и соблюдать ТБ в химико-токсикологической лаборатории; знать и уметь применять на практике правила проведения ХТЭ, ведения записей в рабочем журнале судебно-медицинского эксперта-химика и составления акта ХТЭ.

**3. Задачи обучения:** Ознакомить студентов с техникой безопасности химико-токсикологической лаборатории; правилами проведения ХТЭ, ведения записей в рабочем журнале судебно-медицинского эксперта-химика и составления акта ХТЭ.

**4. Основные вопросы темы:**

1. На основании чего проводится ХТЭ вещественных доказательств?

2. Что должно быть указано в постановлении о назначении ХТЭ?

3. Каким путем вещественные доказательства и сопроводительные документы поступают в

химико-токсикологическое отделение?

4. Правила приема вещественных доказательств из канцелярии в химико-токсикологическое

отделение?

5. Из каких разделов состоит «Заключение экспертизы»?

6. Что указывается во вводной части «Заключения»?

7. На основании чего оформляется раздел «Химическое исследование» и что нельзя писать в этом разделе?

8. В скольких экземплярах составляется «Заключение экспертизы» и почему?

9. Можно ли учиться на химико-токсикологических исследованиях и почему?

10. Документация химико-токсикологического отделения?

**5. Методы обучения и преподавания** (*малые группы, дискуссия, ситуационные задачи, работа в парах, презентации, кейс-стади и т.д.*)

- групповое обсуждение теоретического материала,

- работа в малых группах,

- письменный опрос.

**6. Литература**

1. Байзолданов Т. Токсикологическая химия ядовитых веществ, изолируемых методом

экстракции. – Алматы, 2002.

2. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. – Киев: Высшая школа, 1989.

3. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия. – М.: Медицина,1975.

4. Белова А.В. Руководство к практическим занятиям по токсикологической химии. - М.:

Медицина,1976.

5.Вергейчик Т.Х. Токсикологическая химия. –М.:МЕДпресс-информ, 2009.

**7. Контроль** (*вопросы, тесты, задачи и пр.*) письменный опрос по следующим вопросам:

1. На основании чего проводится ХТЭ вещественных доказательств?

2. Что должно быть указано в постановлении о назначении ХТЭ?

3. Каким путем вещественные доказательства и сопроводительные документы поступают в

химико-токсикологическое отделение?

4. Правила приема вещественных доказательств из канцелярии в химико-токсикологическое

отделение?

5. Из каких разделов состоит «Заключение экспертизы»?

6. Что указывается во вводной части «Заключения»?

7. На основании чего оформляется раздел «Химическое исследование» и что нельзя писать в этом разделе?

8. В скольких экземплярах составляется «Заключение экспертизы» и почему?

9. Можно ли учиться на химико-токсикологических исследованиях и почему?

10. Документация химико-токсикологического отделения?

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ЗАНЯТИЙ**

**(практические, семинарские, лабораторные)**

**1. Тема 2 –** Методология системного химико-токсикологического анализа (СХТА). Принципы GLP. Правовое регулирование химико-токсикологической экспертизы в РК.

**2. Цель:** знать и уметь использовать в практической деятельности методологию систематического ХТА, принципы GLP иправового регулирования химико-токсикологической экспертизы в РК.

**3. Задачи обучения:** ознакомить студентов сметодологией систематического ХТА, принципами GLP иправового регулирования химико-токсикологической экспертизы в РК.

**4. Основные вопросы темы:**

1. Стратегия систематического ХТА. Этапы ее осуществления.

2. Для чего необходимы стандартные вещества сравнения и его эталонные растворы? Дайте им

определения.

3. Алгоритм проведения количественного определения токсиканта.

4. Каковы обязательные условия получения надежных результатов измерения?

5. Что такое контроль качества?

6. Руководство по качеству и его назначение.

7. Порядок работы с изъятыми материалами.

8. Отбор проб и образцов их задача.

9. Оборудование, как ключевой фактор качества проведения исследования.

10. Оснащение лаборатории, условия работы и техника безопасности.

11. Основные составляющие системы GLP, согласно международным правилам.

12. Этапы работы химико-токсикологической лаборатории и требования к методам анализа.

**5. Методы обучения и преподавания** (малые группы, дискуссия, ситуационные задачи, работа в парах, презентации, кейс-стади и т.д.)

- групповое обсуждение теоретического материала,

- работа в малых группах,

- письменный опрос.

**6. Литература**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Байзолданов Т. Токсикологическая химия ядовитых веществ, изолируемых методом

экстракции. – Алматы, 2002.

4.Вергейчик Т.Х. Токсикологическая химия. –М.:МЕДпресс-информ, 2009.

**7. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.)письменный опрос по следующим вопросам:

1. Стратегия систематического ХТА. Этапы ее осуществления.

2. Для чего необходимы стандартные вещества сравнения и его эталонные растворы? Дайте им

определения.

3. Алгоритм проведения количественного определения токсиканта.

4. Каковы обязательные условия получения надежных результатов измерения?

5. Что такое контроль качества?

6. Руководство по качеству и его назначение.

7. Порядок работы с изъятыми материалами.

8. Отбор проб и образцов их задача.

9. Оборудование, как ключевой фактор качества проведения исследования.

10. Оснащение лаборатории, условия работы и техника безопасности.

11. Основные составляющие системы GLP, согласно международным правилам.

12. Этапы работы химико-токсикологической лаборатории и требования к методам анализа.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ЗАНЯТИЙ**

**(практические, семинарские, лабораторные)**

**1. Тема 3 – Токсикокинетика и биотрансформация чужеродных соединений в организме. Общие закономерности распределения веществ в организме. Факторы, влияющие на метаболизм чужеродных соединений.**

**2. Цель:** студент должен знать токсикокинетику и биотрансформацию чужеродных соединений в организме, закономерности распределения веществ в организме и факторы влияющие на метаболизм чужеродных соединений.

**3. Задачи обучения:** ознакомиться с токсикокинетикой и биотрансформацией чужеродных соединений в организме, закономерностями распределения веществ в организме и факторами влияющие на метаболизм чужеродных соединений.

**4. Основные вопросы темы:**

1. Пассивный транспорт токсичных веществ через клеточные мембраны.

2. Специальный транспорт токсичных веществ через клеточные мембраны.

3. Абсорбция токсичных веществ через желудочно-кишечный тракт.

4. Пресистемная элиминация.

5. Ингаляционное поступление токсикантов.

6. Абсорбция ксенобиотиков череж кожу.

7. Абсорбция ксенобиотиков при специальных способах поступления.

8. Почечная экскреция (выведение) ксенобиотиков из организма.

9. Кишечная экскреция (выведение) ксенобиотиков из организма.

10. Легочная и другие способы экскреции (выведения) ксенобиотиков из организма.

**5. Методы обучения и преподавания** (малые группы, дискуссия, ситуационные задачи, работа в парах, презентации, кейс-стади и т.д.) групповое обсуждение теоретического материала.

**6. Литература**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. (разделы 4.1-4.5)

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. (часть 2, глава 2)

3. Байзолданов Т. Токсикологическая химия ядовитых веществ, изолируемых методом

экстракции. – Алматы, 2002.

4. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. – Киев: Высшая школа, 1989.

**7. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.)письменный опрос по следующим вопросам:

1. Пассивный транспорт токсичных веществ через клеточные мембраны.

2. Специальный транспорт токсичных веществ через клеточные мембраны.

3. Абсорбция токсичных веществ через желудочно-кишечный тракт.

4. Пресистемная элиминация.

5. Ингаляционное поступление токсикантов.

6. Абсорбция ксенобиотиков через кожу.

7. Абсорбция ксенобиотиков при специальных способах поступления.

8. Почечная экскреция (выведение) ксенобиотиков из организма.

9. Кишечная экскреция (выведение) ксенобиотиков из организма.

10. Легочная и другие способы экскреции (выведения) ксенобиотиков из организма.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ЗАНЯТИЙ**

**(практические, семинарские, лабораторные)**

**Кредит № 2**

**1. Тема 1. Классификация ядовитых веществ. Природные и синтетические яды. Газообразные и жидкие ядовитые вещества.**

**2. Цель:** Формировать знания по основам классификации ядовитых веществ. Развивать коммуникативные навыки путем работы в группах и парах и нахождения общих решений при изучении ситуационных задач. Формирование правовой компетенции – по отдельным вопросам хранения и отпуска ядовитых соединений из аптечных организации.

**3. Задачи обучения:** Закрепить знания и практические умения применять в практической деятельности химика-токсиколога основы классификации ядовитых веществ.

**4. Основные вопросы темы:**

1. Классификация ядовитых соединений:

1. По природе;
2. По строению;
3. По назначению:
4. По происхождению.
5. По агрегатному состоянию др.
6. Отличие ядовитых лекарственных веществ от сильнодействующих?
7. Токсические показатели промышленных токсикантов?
8. Синтетические ядовитые соединения?

2. Токсикологическая классификация растений.

3. Ядовитые растения.

4. Особенности действия растительного яда.

5. Основные токсичные вещества растений.

6. Ядовитые животные, насекомые и рептилий

**5. Методы обучения и преподавания** - групповое обсуждение теоретического материала,

- письменный опрос.

**6. Литература**

1. Плетенева Т. В. Токсикологическая химия/ ГЭОТАР-Медиа, 2005. – с. 11-50, 441-450.

2. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / Киев, «Высшая школа», 1989.- с. 6-33.

3. Швайкова М. Д. Токсикологическая химия/ М., «Медицина», 1975.-376 с.

4. Калетина Н. И. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие для вузов, СD/ М., 2008. – 1016 с.

**7. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.)письменный опрос по следующим вопросам:

1. Классификация ядовитых соединений:

1. По природе;
2. По строению;
3. По назначению:
4. По происхождению и др.
5. Отличие ядовитых лекарственных веществ от сильнодействующих?
6. Токсические показатели промышленных токсикантов?
7. Синтетические ядовитые соединения?

2. Токсикологическая классификация растений.

3. Ядовитые растения.

4. Особенности действия растительного яда.

5. Основные токсичные вещества растений.

6. Ядовитые животные, насекомые и рептилий

7. Токсичность ксенобиотиков от путей поступления в организм и от других факторов?

**ПРИЛОЖЕНИЕ:**

Токсикологическая химия изучает и объясняет теоретические основы методов выделения, обнаружения и количественного определения ядовитых лекарственных веществ не только из объектов биологического происхождения, но и из других объектов исследования.

Программой фармацевтического образования предусмотрено изучение только этих 3-х разделов:

1. раздел – ХТА токсикологически важных веществ,

2. раздел – экспресс-анализ острых отравлений живых лиц,

3. раздел – ХТА объектов исследования на наличие наркотических и других одурманивающих веществ.

ХТА – это совокупность научно обоснованных методов, применяемых на практике для выделения, обнаружения и количественного определения токсикологически важных веществ.

Методы ХТА подразделяются на 2 группы:

1. методы выделения т.в.в. из соответствующих объектов;

2. методы обнаружения и количественного определения выделенных веществ.

Объекты исследования или «вещественные доказательства». Объекты ХТА довольно разнообразны. Их можно подразделить на четыре группы.

Большинство токсических веществ в биоматериале находится в связанном виде с белковыми и другими веществами, причем в очень малых количествах, а биоматериал в свою очередь мешает обнаружению ядовитых веществ даже с помощью самых чувствительных реакций. Поэтому в ХТА в начале выделяют токсичные вещества из объектов исследования, а затем производят обнаружение и количественное определение их.

Для обнаружения и количественного определения токсичных веществ в ХТА используется ряд реакций и методов, применяемых в аналитической и фармацевтической химии. Однако многие эти реакции и методы, ввиду малой чувствительности и не специфичности, непригодны для целей ХТА.

Знание теории токсикологической химии необходимо фармацевту для выполнения обязанностей:

* судебно-медицинского эксперта-химика;
* судебного токсиколога;
* химика-токсиколога центров о лечению острых отравлений и наркологических центров.

которые предусмотрены УПК, а также приказами и постановлениями МЗ РК.

Существуют различные классификации ядовитых растений, основанные главным образом на составе или токсическом действии биологически активных веществ. Выделяют безусловно ядовитые лекарственные растения (с подгруппой особо ядовитых) и условно ядовитые (токсичны лишь в определенных местообитаниях или при неправильном хранении сырья, ферментативном воздействии микроорганизмов).

**Ядовитыми** называются растения, способные вырабатывать и накапливать ядовитые вещества, вызывающие отравления человека и животных.

Разные виды ядовитых растений могут вырабатывать одно или несколько ядовитых соединений: алкалоиды, глюкозиды, сапонины и другие. При этом ядовитые вещества содержатся во всем растении целиком или только в отдельных его частях. Например, хинин содержится в коре **хинного дерева**, но отсутствует в листьях, у **мака** ядовиты листья, стебли, семенные коробочки, но не ядовиты семена. Тяжёлые отравления вызывают ягоды **белладонны**, похожие на вишню, и **семена белены**, сходные с маком. Симптомы отравления ягодами белладонны и семенами белены сходны. Появляется сухость во рту, ощущение жажды, зрачки сильно расширяются, краснеет кожа лица. Пострадавший приходит в сильное возбуждение с галлюцинациями и бредом. Возможен смертельный исход от удушья вследствие паралича дыхательного центра и сосудистой недостаточности. Аналогичные явления наблюдаются при отравлении **дурманом обыкновенным**.

* **Рицин** — белковый токсин растительного происхождения, смертельная доза — 0,3 мг/кг перорально для человека).
* Получают из касторовых бобов *Ricinus communis* (другое название клещевина) путем обработки жмыха, остающегося после получения касторового масла (содержится 0,5 - 1,5 % рицина).
* Рицин представляет собой белый порошок без запаха, хорошо растворимый в воде.
* Рицин не проникает через кожу. Пути отравления — обычно введение в кровь, чуть хуже проникновение через легкие (этот метод для рицина не всегда эффективен). Основной путь отравления — с пищей.



Рис.1. Рицин.

Рис. 2. Чилибуха

**1. Тема 2 -** Распределения и связывание ядов в организме.

**2.Цель:** Формировать знания по механизму распределения и связывания ядов в организме

**3**.**Задачи обучения:** Освоение студентамизнаний по источникамвыбросов экотоксикантов

**4. Основные вопросы темы:**

1. Транспорт ядов, в зависимости от пути поступления?

2. Транспорт отдельных ядов в органы мишени?

3. Влияние физико-химических свойств токсикантов на распределение ядов в организме.

4.Опыты на лабораторных животных с целью изучения распределения ядов в организме?

5. Способности отдельных ядовитых соединений к локализации в отдельных органах?

**5. Методы обучения и преподавания** (малые группы, дискуссия, ситуационные задачи, работа в парах, презентации, кейс-стадий и т.д.)

- работа в малых группах,

- групповое обсуждение теоретического материала,

- письменный опрос

**6. Литература**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. (разделы 4.1-4.5)

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. (часть 2, глава 2)

3. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. – Киев: Высшая школа, 1989.

4. Байзолданов Т., Байзолданова Ш.Т. Руководство по токсикологической химии ядовитых веществ, изолируемых методами экстракции. Алматы 2004. 412 с.

Дополнительная:

1. Лужников Е.А. Клиническая токсикология / М.,"Медицина", 1994. – 189 с.

**7. Контрольные вопросы:**

1. Транспорт ядов, в зависимости от пути поступления?

2. Транспорт отдельных ядов в органы мишени?

3. Влияние физико-химических свойств токсикантов на распределение ядов в организме.

4.Опыты на лабораторных животных с целью изучения распределения ядов в организме?

5. Способности отдельных ядовитых соединений к локализации в отдельных органах?

**1. Тема 3.** **Биохимическая токсикология. Токсикокинетика чужеродных соединений. Общие закономерности распределения веществ в организме. Факторы, влияющие на распределение. Основные токсикокинетические параметры распределения.**

**2. Цель:** Формировать знания по понятиям и положениям биохимической токсикологии. – токсикокинетики и токсикодинамики.

Развивать коммуникативные навыки путем работы в группах и парах и нахождения общих решений при изучении ситуационных задач.

**3. Задачи обучения:** ориентироваться в процессах биохимической токсикологии с целью обнаружения и определения токсических агентов и их метаболитов.

**4. Основные вопросы темы:**

1.Биотрансформация чужеродных соединении в организме человека?

2. Биотрансформация первого порядка?

3. Биотрансформация второго порядка?

4. Активные метаболиты и летальный синтез?

5. Пути поступления ядовитых соединений и зависимость токсичности ксенобиотика от путей поступления в организм человека?

6. Резорбция. Токсикогенная фаза и фаза элиминации.

7. Меры токсичности – LD50, LD 100 и др.

8. Токсикодинамика ядовитых соединений.

**5. Методы обучения и преподавания** - работа в малых группах,

- опрос по решенным ситуационным задачам.

**6. Литература**

1. Калетина Н. И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. (разделы 4.1-4.5)

2. Плетенева Т. В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. (часть 2, глава 2)

3. Байзолданов Т. Токсикологическая химия ядовитых веществ, изолируемых методом

экстракции. – Алматы, 2002.

4. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия. – Киев: Высшая школа, 1989.

**7. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.)

1.Биотрансформация чужеродных соединении в организме человека?

2. Биотрансформация первого порядка?

3. Биотрансформация второго порядка?

4. Активные метаболиты и летальный синтез?

5. Пути поступления ядовитых соединений и зависимость токсичности ксенобиотика от путей поступления в организм человека?

6. Резорбция. Токсикогенная фаза и фаза элиминации.

7. Меры токсичности – LD50, LD 100 и др.

8. Токсикодинамика ядовитых соединений.

**Тема 4** - Аналитическая диагностика острых отравлений. Особенности анализа   и интерпретации результатов исследования при проведении аналитической диагностики острых отравлений. Возможности клинической диагностики.

**Цель:** усвоение студентами методологии анализа диагностики острых отравлений.

**Задачи обучения:** научиться методаманалитической диагностики острых отравлений.

**Форма проведения:** семинар, работа в малых группах и выполнение заданий парами студентов.

**Задания по теме:**

Задание 1 (групповое обсуждение теоретических вопросов по теме занятия)

1. Требования к химико-токсикологическому анализу при диагностике острых отравлений лекарственными веществами.
2. Подготовка проб.
3. Выбор методов. Методология анализа. Направленность анализа в зависимости от клинических данных (клинико-токсикологический анализ).
4. Принцип рационального сочетания методов. Особенности проведения направленного анализа. Скрининг-анализ.
5. Воспроизводимость методов применительно к анализу биологических жидкостей.
6. Методы количественного анализа при диагностике острых отравлений лекарственными веществами.
7. Документация химико-токсикологического анализа. Составление заключения.

Задание 2 (для 2-х студентов). Используя главные симптомы острых отравлений составить схему анализа при проведении аналитической диагностики острых отравлений лекарственными средствами (смесь метамфетамин, эфедрин, кофеин и токсичные побочные продукты нелегального синтеза метамфетамина).

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. - М.,"Медицина", 1994. –189с.
4. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272с.

**Контрольные вопросы:**

1. Особенности анализа  при аналитической диагностике острых отравлений.
2. Требования к химико-токсикологическому анализу.
3. Подготовка проб. Выбор методов. Методология анализа.
4. Направленность анализа в зависимости от клинических данных. Принцип рационального сочетания методов.
5. Особенности проведения направленного анализа. Скрининг-анализ.
6. Воспроизводимость методов применительно к анализу биологических жидкостей. Количественный анализ.
7. Документация химико-токсикологического анализа. Составление заключения.

*ПРИЛОЖЕНИЕ*

1. *Особенности химико-токсикологического анализа при отравлениях.*

Главным требованием к ХТА является быстрое получение результа­тов. Объектами ХТА являются кровь, спинномозговая жидкость, моча, рвотные массы, промывные воды желудка, а также связанные с отрав­лением вещественные доказательства: лекарственные препараты, рас­тительные объекты (например, маковая соломка), органические рас­творители, средства бытовой химии, остатки пищи, неизвестные жидкости и др.

В некоторых перечисленных объектах возможно низкое содержание яда. Содержание некоторых сильнодействующих лекарственных средств в организме пострадавшего может быть ниже предела обнаружения. Для их опреде­ления требуются специальные методы выделения (изолирования) и вы­сокочувствительные физико-химические экспресс-методы анализа. Современные методы ХТА являются объективной основой правильного клинического диагноза, позволяют контролировать выведение токсич­ных веществ из организма в процессе детоксикации (мониторирование лечения).

Надежность получаемых результатов зависит от момента взятия био­пробы. Для токсикантов разной химической природы существует опре­деленный временной интервал между отравлением и отбором пробы, что связано с механизмами поступления, распределения, а также пери­одом полувыведения токсиканта.

Кроме того, при проведении ХТА следует принимать во внимание:

• характер отравления (острое или хроническое);

• количество принятого яда и массу тела (доза на единицу массы);

• биодоступность токсиканта и его связывание с белками;

• синергизм/антагонизм действия с другими химическими вещест­вами;

• пол пострадавшего;

• состояние здоровья (сопутствующие заболевания). Пренебрежение любым из перечисленных факторов может стать причиной ошибки анализа и привести к ложноотрицателыюму или ложноположительному результату.

2. *При острых отравлениях чаще всего проводят ХТА на следующие группы токсикантов или их отдельные представители.*

• Лекарственные препараты психотропного действия: барбитураты, бензодиазепины, феноти-аншы, лепонекс, противосудорожные и другие трициклические антидепрессанты, наркоти­ческие аналгетики (опиаты и опиоиды).

• Лекарственные препараты и другие вещества кардиотоксичного действия: адреноблокаторы. антагонисты кальциевых каналов, сердечные гликозиды. антиаритмические препараты, клофелин.

• Лекарственные препараты и другие вещества судорожного действия: тубазид, трицикличес­кие антидепрессанты.

• Лекарственные препараты и другие вещества антихолинергического (холинолитического) действия: антигистаминные. противопаркинсонические. алкалоиды белладонны.

• Алкоголь и суррогаты алкоголя, другие спирты: метиловый, этиленгликоль. изопропило-вый.

• Органические растворители: дихлорэтан, четыреххлористый углерод, трихлорэтилен. бензол.

• Прижигающие жидкости: кислоты, щелочи, окислители.

• Яды метгемоглобинобразуюшего действия: анилин, нитраты, нитриты.

• Соединения металлов (меди, ртути, железа, свинца и др.), мышьяка и селена.

• Ядовитые грибы.

• Оксид углерода (II). другие газы, включая токсичные дымы.

• Газы раздражающего, прижигающего, удушающего действия: хлор, аммиак, оксиды азота и серы, сероводород.

• Антихолинестеразные яды: фосфорорганические инсектициды, карбаматы. пиретроиды. физостигмин.

• Токсины (яды животного и растительного происхождения).

• Наркотики.

В тех случаях, когда клинические проявления на ранних стадиях развития интоксикации не позволяют установить причину отравления, проводят качественные и количественные иссле­дования в возможно короткие сроки (максимум в течение 1—2 ч после поступления больного в стационар). Успех проведения ХТА при диагностике острых отравлений и, в конечном счете, успех лечения в значительной степени зависят от качества и скорости обмена информацией между клиницистом и химиком. Объем и глубина проведения ХТА в большинстве случаев определяется потребностями клиницистов. Подробное изучение клинической картины отрав­ления, характерных симптомов отравления отдельными ядами является одним из основных условий адекватного выбора методов ХТА. Поэтому химик-токсиколог должен знать главные симптомы острых отравлений различными токсикантами.

**1. Тема 5 –** **Контроль исходных знаний по теме (тестирование, устный опрос и др.): «Общие и частные методы изолирования экстракцией полярными растворителями из объектов биологического происхождения.**

**Практическая часть:** Овладение техникой изолирования неизвестных веществ из модельного биообъекта на примере «Метода Васильевой».

**2. Цель:** Уметь проводить изолирование «лекарственных ядов» из объектов биологического происхождения» и использовать на практике.

**3. Задачи обучения:** Научиться проводить изолирование «лекарственных ядов» из объектов биологического происхождения».

**4. Основные вопросы темы:**

1. Для чего объект исследования измельчают?

2. Для чего объект исследования подкисляют?

3. Почему объект исследования подкисляют слабой органической кислотой, а не минеральной?

4. Что используют для подщелачивания кислой спиртовой или водной вытяжки и почему?

5. Для чего проводят экстрагирование «лекарственных ядов» из кислой и щелочной среды?

6. На наличие веществ, какого характера проводят исследование кислого хлороформного

извлечения и почему?

7. На наличие веществ, какого характера проводят исследование щелочного хлороформного

извлечения и почему?

8. Для чего кислые и щелочные хлороформные извлечения перед проведением исследования

упаривают до небольшого объема?

**5. Методы обучения и преподавания** (малые группы, дискуссия, ситуационные задачи, работа в парах, презентации, кейс-стади и т.д.)

- групповое обсуждение теоретического материала,

- работа в малых группах,

- письменный опрос.

**6. Литература**

1. Байзолданов Т. Токсикологическая химия ядовитых веществ, изолируемых методом

экстракции. – Алматы, 2002.

2. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. – Киев: Высшая школа, 1989.

3. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия. – М.: Медицина,1975.

4. Белова А.В. Руководство к практическим занятиям по токсикологической химии. - М.:

Медицина,1976.

5.Вергейчик Т.Х. Токсикологическая химия. –М.:МЕДпресс-информ, 2009.

**7. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.)письменный опрос по следующим вопросам:

1. Общая характеристика группы веществ, изолируемых из биологического материала

подкисленным спиртом или подкисленной водой.

2. Метод Стаса-Отто, его достоинства и недостатки.

3. Метод А.А.Васильевой, его достоинства и недостатки.

4. Метод В.Ф.Крамаренко, его достоинства и недостатки.

5. Метод В.И.Поповой, его достоинства и недостатки.

6. Метод П. Валова, его достоинства и недостатки.

7. Некоторые теоретические положения методов изолирования «лекарственных ядов»

подкисленным спиртом и подкисленной водой.

8. Способы очистки вытяжек из биологического материала в методах Стаса-Отто и

А.А.Васильевой.

9. Способы очистки вытяжек из биологического материала в методах В.Ф. Крамаренко,

В.И.Поповой и П. Валова.

**1. Тема 6** – Овладение техникой и методиками обнаружения веществ кислого, нейтрального, слабоосновного и основного характера.

**2. Цель:** Студенты должны овладеть техникой и методиками обнаружения веществ кислого, нейтрального, слабоосновного и основного характера методом ХТС, микрокристаллоскопических и цветных реакций, а также методологией комплексного подхода к идентификации лекарственных веществ в биологических объектах.

**3. Задачи обучения:** Научиться проводить обнаружение веществ кислого, нейтрального, слабоосновного и основного характера методом ХТС, микрокристаллоскопическими и цветными реакциями, а также методологии комплексного подхода к идентификации лекарственных веществ в биологических объектах.

**4. Основные вопросы темы:**

1. Какие лекарственные вещества кислотного характера име­ют наибольшее химико-токсиколо-

гическое значение?

1. Напишите формулу барбитала или других барбитура­тов, ноксирона, фенацетина.
2. Какие физико-химические свойства обуславливают реакции окрашивания группы веществ

нейтрального и слабоосновного характера? Назовите эти вещества.

1. Какие методы обнаружения этих веществ используются при исследовании биологического

материала?

1. Какое значение имеет метод ТСХ при исследовании биологи­ческого материала на наличие

«лекарственных ядов»?

1. Какие процессы лежат в основе микрокристаллоскопи­ческих реакций на барбитураты?

**5. Методы обучения и преподавания** (малые группы, дискуссия, ситуационные задачи, работа в парах, презентации, кейс-стади и т.д.)

- групповое обсуждение теоретического материала,

- работа в малых группах,

- письменный опрос.

**6. Литература**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. (разделы 4.1-4.5)

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. (часть 2, глава 2)

3. Байзолданов Т. Токсикологическая химия ядовитых веществ, изолируемых методом

экстракции. – Алматы, 2002.

4. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. – Киев: Высшая школа, 1989.

5. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия. – М.: Медицина,1975.

6. Белова А.В. Руководство к практическим занятиям по токсикологической химии. - М.:

Медицина,1976.

7.Вергейчик Т.Х. Токсикологическая химия. – М.:МЕДпресс, 2009.

**7. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.) письменный опрос по следующим вопросам:

1. Какие лекарственные вещества кислотного характера име­ют наибольшее химико-токсиколо-

гическое значение?

2. Напишите формулу барбитала или других барбитура­тов, ноксирона, фенацетина.

3. Какие физико-химические свойства обуславливают реакции окрашивания группы веществ

нейтрального и слабоосновного характера? Назовите эти вещества.

4. Какие методы обнаружения этих веществ используются при исследовании биологического

материала?

5. Какое значение имеет метод ТСХ при исследовании биологи­ческого материала на наличие

«лекарственных ядов»?

6. Какие реакции окрашивания дают барбитураты, ноксирон, фенацетин, кофеин, производные

пиразолона?

7. Какие процессы лежат в основе микрокристаллоскопи­ческих реакций на барбитураты?

8. Какие структурные особенности обуславливают пог­лощение веществ в УФ-области?

9. На какие группы можно разделить лекарственные сое­динения в зависимости от характера

поглощения в УФ-обла­сти?

10. Напишите формулу амидопирина и объясните характер его поглощения.

11. На основании чего можно сделать заключение о на­хождении в объекте лекарственного

соединения?

12. Какие вещества называются алкалоидами? Назовите основные физико-химические свойства

алка­лоидов.

13. Какие синтетические соединения основного характера имеют наибольшее токсиколо-

гическое значение?

14. На какие алкалоиды проводится, фармакологическое испытание? Каково значение этих

проб?

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ЗАНЯТИЙ**

**(практические, семинарские, лабораторные)**

**1. Тема 1 –** **Овладение техникой и методиками количественного определения «лекарственных ядов».**

**2. Цель:** На основе знаний физических и химических свойств исследуемых веществ студенты должны овладеть техникой и методиками количественного определения «лекарственных ядов» выделенных из биоматериала.

**3. Задачи обучения:** Научиться проводить количественное определение «лекарственных ядов».

**4. Основные вопросы темы:**

1. На чем основан метод фотоэлектроколориметрического определения «лекарственных ядов»?

2. Метод экстракционной фотометрии в ХТА.

3. Метод спектрофотометрии в УФ- и видимой областях спектра в ХТА «лекарственных ядов»?

4. Метод ГЖХ в ХТА «лекарственных ядов»?

**5. Методы обучения и преподавания** (малые группы, дискуссия, ситуационные задачи, работа в парах, презентации, кейс-стади и т.д.)

- групповое обсуждение теоретического материала,

- работа в малых группах,

- письменный опрос.

**6. Литература**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Белова А.В. Руководство к практическим занятиям по токсикологической химии. - М.:

Медицина,1976.

4.Вергейчик Т.Х. Токсикологическая химия. – М.:МЕДпресс, 2009.

**7. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.)

1. Методика количественного определения морфина ФЭК методом в ХТА.

2. Методика количественного определения стрихнина ФЭК методом в ХТА.

3. Методика спектрофотометрического определения барбитуратов.

4. Современное состояние и перспективы развития газовой хроматографии в ХТА.

5. Мицеллярная электрокинетическая хроматография (МЭКХ). Принцип методик определения

лекарственных средств в биологических жидкостях основанных на экстракции и без

экстракции.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ЗАНЯТИЙ**

**(практические, семинарские, лабораторные)**

**1. Тема 2 –** **Решение практической задачи по проведению ненаправленного судебно-химического анализа на лекарственные вещества. Написание экспертного заключения (акта химико-токсикологического исследования).**

2. Цель: Студент должен закрепить теоретические знания и практические навыки, необходимые дляля проведения химико-токсикологического анализа объектов исследования на наличие «лекарственных ядов» и составления экспертного заключения.

3. Задачи обучения: студент должен научиться:

- составить план химико-токсикологического исследования;

- сделать выбор объекта и метода исследования;

- провести изолирование ядов выбранным методом;

- провести экстрагирование хлороформом водной вытяжки из биообъекта в два этапа при двух значениях рН;

- провести анализ хлороформных извлечений химическими, физико-химическими и др. методами на присутствие в них лекарственных ядов;

- на основе анализа результатов выполненных экспериментов сделать правильное заключение;

- составить и защитить «Акт» химико-токсикологической экспертизы (заключение химико-токсикологического анализа).

**4. Основные вопросы темы:**

1. На основании чего составляется план ХТА?

2. От чего зависит выбор объекта исследования?

3. От чего зависит выбор метода изолирования?

4. Особенности интерпретации результатов ХТА.

5. На какие вопросы эксперт надеется получить ответы в итоге своей работы?

**5. Методы обучения и преподавания** (малые группы, дискуссия, ситуационные задачи, работа в парах, презентации, кейс-стади и т.д.)

- групповое обсуждение теоретического материала,

- работа в малых группах.

**6. Литература**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. (разделы 4.1-4.5)

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. (часть 2, глава 2)

3. Байзолданов Т. Токсикологическая химия ядовитых веществ, изолируемых методом

экстракции. – Алматы, 2002.

4. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. – Киев: Высшая школа, 1989.

5. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия. – М.: Медицина,1975.

6. Белова А.В. Руководство к практическим занятиям по токсикологической химии. - М.:

Медицина,1976.

**7. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.)

- защита «Акта» судебно-химической экспертизы.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ЗАНЯТИЙ**

**(практические, семинарские, лабораторные)**

**Кредит № 3**

**Тема 1** - Аналитическая диагностика острых отравлений. Особенности анализа   и интерпретации результатов исследования при проведении аналитической диагностики острых отравлений. Возможности клинической диагностики.

**Цель:** усвоение студентами методологии анализа диагностики острых отравлений.

**Задачи обучения:** научиться методаманалитической диагностики острых отравлений.

**Форма проведения:** семинар, работа в малых группах и выполнение заданий парами студентов.

**Задания по теме:**

Задание 1 (групповое обсуждение теоретических вопросов по теме занятия)

1. Требования к химико-токсикологическому анализу при диагностике острых отравлений лекарственными веществами.
2. Подготовка проб.
3. Выбор методов. Методология анализа. Направленность анализа в зависимости от клинических данных (клинико-токсикологический анализ).
4. Принцип рационального сочетания методов. Особенности проведения направленного анализа. Скрининг-анализ.
5. Воспроизводимость методов применительно к анализу биологических жидкостей.
6. Методы количественного анализа при диагностике острых отравлений лекарственными веществами.
7. Документация химико-токсикологического анализа. Составление заключения.

Задание 2 (для 2-х студентов). Используя главные симптомы острых отравлений составить схему анализа при проведении аналитической диагностики острых отравлений лекарственными средствами (смесь метамфетамин, эфедрин, кофеин и токсичные побочные продукты нелегального синтеза метамфетамина).

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. - М.,"Медицина", 1994. –189с.
4. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272с.

**Контрольные вопросы:**

1. Особенности анализа  при аналитической диагностике острых отравлений.
2. Требования к химико-токсикологическому анализу.
3. Подготовка проб. Выбор методов. Методология анализа.
4. Направленность анализа в зависимости от клинических данных. Принцип рационального сочетания методов.
5. Особенности проведения направленного анализа. Скрининг-анализ.
6. Воспроизводимость методов применительно к анализу биологических жидкостей. Количественный анализ.
7. Документация химико-токсикологического анализа. Составление заключения.

*ПРИЛОЖЕНИЕ*

1. *Особенности химико-токсикологического анализа при отравлениях.*

Главным требованием к ХТА является быстрое получение результа­тов. Объектами ХТА являются кровь, спинномозговая жидкость, моча, рвотные массы, промывные воды желудка, а также связанные с отрав­лением вещественные доказательства: лекарственные препараты, рас­тительные объекты (например, маковая соломка), органические рас­творители, средства бытовой химии, остатки пищи, неизвестные жидкости и др.

В некоторых перечисленных объектах возможно низкое содержание яда. Содержание некоторых сильнодействующих лекарственных средств в организме пострадавшего может быть ниже предела обнаружения. Для их опреде­ления требуются специальные методы выделения (изолирования) и вы­сокочувствительные физико-химические экспресс-методы анализа. Современные методы ХТА являются объективной основой правильного клинического диагноза, позволяют контролировать выведение токсич­ных веществ из организма в процессе детоксикации (мониторирование лечения).

Надежность получаемых результатов зависит от момента взятия био­пробы. Для токсикантов разной химической природы существует опре­деленный временной интервал между отравлением и отбором пробы, что связано с механизмами поступления, распределения, а также пери­одом полувыведения токсиканта.

Кроме того, при проведении ХТА следует принимать во внимание:

• характер отравления (острое или хроническое);

• количество принятого яда и массу тела (доза на единицу массы);

• биодоступность токсиканта и его связывание с белками;

• синергизм/антагонизм действия с другими химическими вещест­вами;

• пол пострадавшего;

• состояние здоровья (сопутствующие заболевания). Пренебрежение любым из перечисленных факторов может стать причиной ошибки анализа и привести к ложноотрицателыюму или ложноположительному результату.

2. *При острых отравлениях чаще всего проводят ХТА на следующие группы токсикантов или их отдельные представители.*

• Лекарственные препараты психотропного действия: барбитураты, бензодиазепины, феноти-аншы, лепонекс, противосудорожные и другие трициклические антидепрессанты, наркоти­ческие аналгетики (опиаты и опиоиды).

• Лекарственные препараты и другие вещества кардиотоксичного действия: адреноблокаторы. антагонисты кальциевых каналов, сердечные гликозиды. антиаритмические препараты, клофелин.

• Лекарственные препараты и другие вещества судорожного действия: тубазид, трицикличес­кие антидепрессанты.

• Лекарственные препараты и другие вещества антихолинергического (холинолитического) действия: антигистаминные. противопаркинсонические. алкалоиды белладонны.

• Алкоголь и суррогаты алкоголя, другие спирты: метиловый, этиленгликоль. изопропило-вый.

• Органические растворители: дихлорэтан, четыреххлористый углерод, трихлорэтилен. бензол.

• Прижигающие жидкости: кислоты, щелочи, окислители.

• Яды метгемоглобинобразуюшего действия: анилин, нитраты, нитриты.

• Соединения металлов (меди, ртути, железа, свинца и др.), мышьяка и селена.

• Ядовитые грибы.

• Оксид углерода (II). другие газы, включая токсичные дымы.

• Газы раздражающего, прижигающего, удушающего действия: хлор, аммиак, оксиды азота и серы, сероводород.

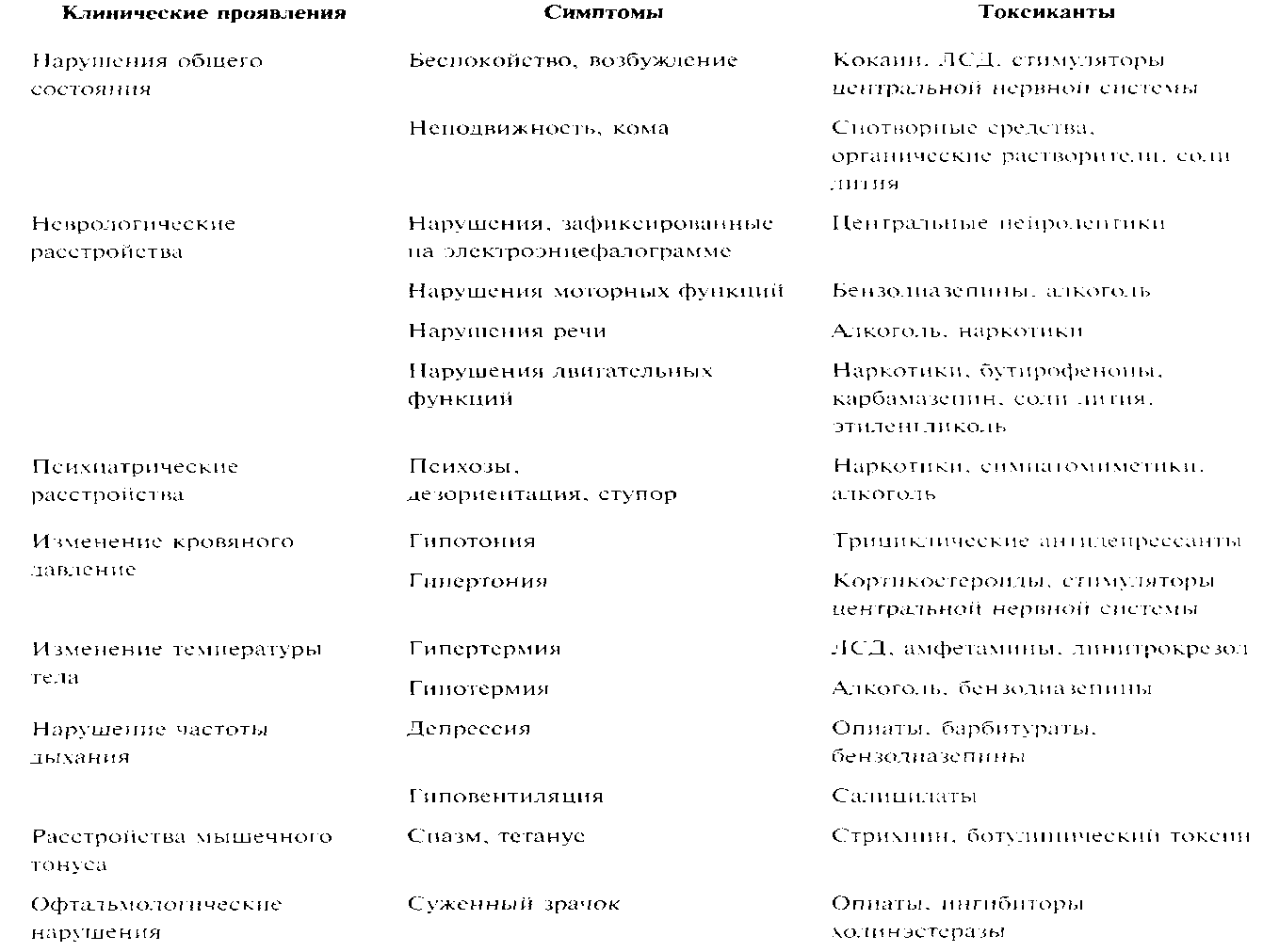
• Антихолинестеразные яды: фосфорорганические инсектициды, карбаматы. пиретроиды. физостигмин.

• Токсины (яды животного и растительного происхождения).

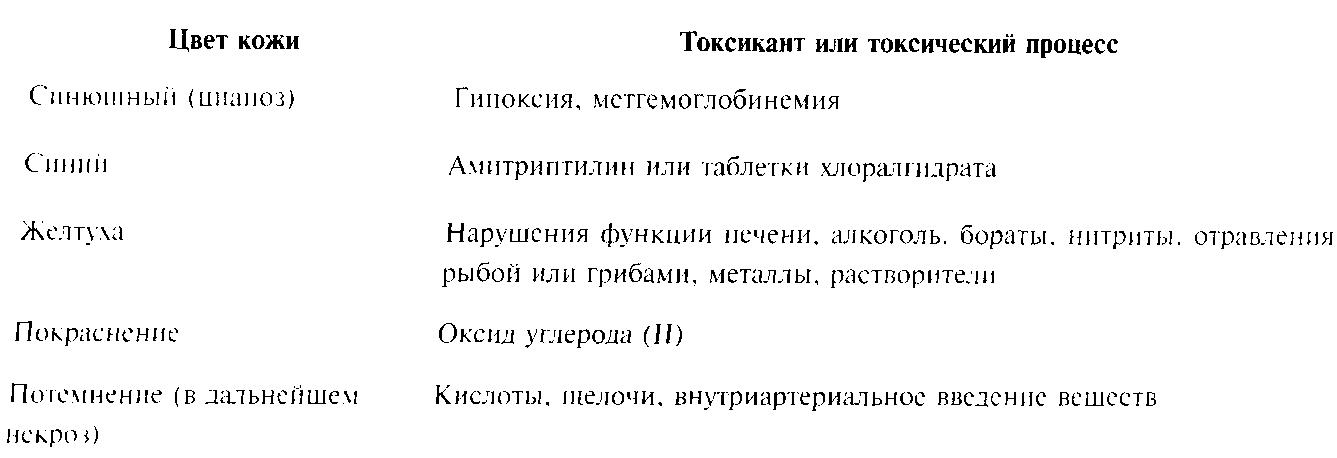
• Наркотики.

В тех случаях, когда клинические проявления на ранних стадиях развития интоксикации не позволяют установить причину отравления, проводят качественные и количественные иссле­дования в возможно короткие сроки (максимум в течение 1—2 ч после поступления больного в стационар). Успех проведения ХТА при диагностике острых отравлений и, в конечном счете, успех лечения в значительной степени зависят от качества и скорости обмена информацией между клиницистом и химиком. Объем и глубина проведения ХТА в большинстве случаев определяется потребностями клиницистов. Подробное изучение клинической картины отрав­ления, характерных симптомов отравления отдельными ядами является одним из основных условий адекватного выбора методов ХТА. Поэтому химик-токсиколог должен знать главные симптомы острых отравлений различными токсикантами.

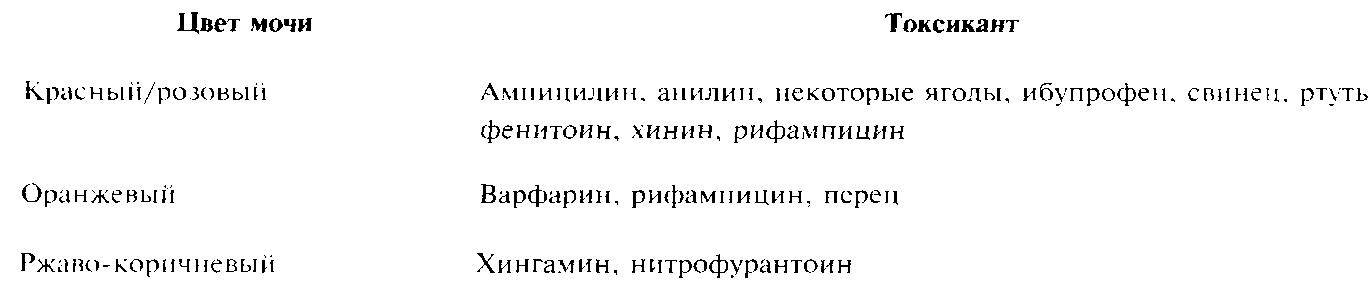
1. *Таблица**1 Симптомы острых отравлений (примеры)*



*Таблица 2. Изменения цвета кожи при острой интоксикации (примеры)*



*Таблица 3. Цвет мочи при острой интоксикации (примеры)*



**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ЗАНЯТИЙ**

**(практические, семинарские, лабораторные)**

**Тема 2-3** - Решение многоуровневой ситуационной задачи:

- выполнение предварительных испытаний анализируемой пробы;

- пробоподготовка;

- проведение химико-токсикологического исследования.

**Цель:** усвоение студентами схемы химико-токсикологического исследования при острых отравлениях.

**Задачи обучения:** научиться сбору информационного материала по ситуационной задаче и составлению схемы химико-токсикологической экспертизы.

**Форма проведения:** групповое обсуждение теоретического материала и выполнение заданий парами студентов.

**Задания по теме:**

Задание 1 (групповое обсуждение теоретических вопросов по теме занятия)

1. Клиническая диагностика. Особенности клинико-токсикологического анализа.
2. Требования к химико-токсикологическому анализу при острых отравлениях лекарственными веществами.
3. Подготовка проб.
4. Выбор методов. Методология анализа.
5. Направленность анализа в зависимости от клинических данных.
6. Принцип рационального сочетания методов. Особенности проведения направленного анализа.
7. Скрининг-анализ. Воспроизводимость методов применительно к анализу биологических жидкостей. Количественный анализ.
8. Документация химико-токсикологического анализа. Составление заключения.

Задание 2Решение многоуровневой ситуационной задачи:

1. выполнение предварительных испытаний анализируемой пробы (см. Приложение - алгоритм решения ситуационной задачи пп. № 1,2)
2. пробоподготовка (см. Приложение - алгоритм решения ситуационной задачи пп. № 3);

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. - М.,"Медицина", 1994. –189с.
4. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272с.

**Контрольные вопросы:**

1. Клиническая диагностика. Особенности клинико-токсикологического анализа.
2. Требования к химико-токсикологическому анализу при острых отравлениях лекарственными веществами.
3. Выбор методов. Методология анализа.
4. Принцип рационального сочетания методов.
5. Документация химико-токсикологического анализа.

*ПРИЛОЖЕНИЕ*

1. Для быстрого лабораторного определения природы токсиканта необ­ходим первичный

клинический диагноз отравления, на основании кото­рого можно провести *направленный анализ* биожидкости. *Ненаправленный* лабораторный поиск токсиканта с последовательным определением в биологическом материале веществ разных классов (например, барбитуратов, фенотиазинов, хлорированных углеводородов, опиатов и др.) занима­ет много времени, поэтому результат анализа может потерять свое клини­ческое значение. Чаще всего поступающие для исследования материалы не содержат указаний на направление поиска. В сопроводительных доку­ментах, как правило, пишут: «Отравление токсикантом неизвестной при­роды». В таком случае требуется проведение ненаправленного ХТА. *Схема ХТА* обычно следующая.

На *догоспитальном этапе* бригада скорой помощи проводит сбор вещественных доказательств отравления. Для транспортировки жидко­сти переливают в чистую емкость и тщательно закупоривают. Для проведения ХТА у живых лиц берут пробы мочи и промывных вод желудка при отравлении нераспознанным ядом (первая порция 200 мл). *При поступлении пострадавшего в стационар* до начала инфузионной терапии берут пробы крови и мочи. В стационаре врач-токсиколог на основании клинических симптомов и результатов предварительных ис­пытаний биожидкостей и вещественных доказательств определяет на­правление поиска токсиканта. При химико-токсикологическом исследовании сначала анализиру­ют пробы мочи, осуществляя некоторые частные капельные химиче­ские реакции, хроматографический скрининг щелочных, нейтральных и кислых извлечений (при определении лекарственных токсикантов), летучих веществ (при определении алкоголя и его суррогатов).

На начальном этапе ХТА изолируют токсичное вещество из биоло­гического материала. Это достигается экстракцией органическими рас­творителями при различных рН, реэкстракцией, дистилляцией, сорбцией или минерализацией органической матрицы (при определении металлических ядов). Далее проводится качественное определение токсиканта химиче­скими реакциями или инструментальными методами. Окончательный диагноз отравления ставит врач-токсиколог на основа­нии результатов ХТА в комплексе с данными клинического обследования.

1. АЛГОРИТМ РЕШЕНИЯ СИТУАЦИОННОЙ ЗАДАЧИ

В протоколе выполнения ситуационной задачи должны быть отражены следующие вопросы.

1. Правила направления и приема объектов исследования.

1.1 Взятие и направление объектов исследования.

1.2 Прием вещественных доказательств. Регистрация.

1.3 Документация, сопровождающая вещественные доказательства; документ, служащий основанием для проведения ХТА (в частнос­ти, судебно-химической экспертизы).

1.4 Наружный осмотр упаковки, объектов исследования.

1.5 Установление наличия консервирования объектов.

1.6 Документация при проведении ХТА.

1.7 Хранение вещественных доказательств, документации.

2. Физико-химические характеристики, токсикокинетика и метаболизм анализируемых вешеств-токсикантов.

2.1. Перечень веществ, подлежащих судебно-химическому исследо­ванию.

2.2. Природа и физико-химические характеристики токсиканта(ов)

2.3. Пути введения токсиканта(ов).

2.4. Механизмы токсичности. Уровни повреждений: молекулярный, биохимический, клеточный, тканевой, организменный.

2.5. Токсикокинетические параметры

2.6. Метаболизм.

2.7. Способы элиминирования.

НЕОХОДИМО принять решение о выборе методов анализа и спо­собах пробоподготовки, организовать работу лаборатории, основываясь на принципах GLP.

3. Стадии пробоподготовки и составление схемы изолирования.

3.1. Предварительная обработка.

3.2. Гидролиз конъюгированных метаболитов (при необходимости).

3.3. Экстракция.

3.4. Очистка.

3.5. Дериватизация (при необходимости).

4. Методы химико-токсикологического анализа.

Таблица предусматривает методы анализа для различных групп ток­сикантов. Однако при необходимости проводить исследование на элемент­ный сослав токсикантов, следует добавить в категорию «А» методы элемен­тного анализа: ИСП-МС, АЭС-ИСП, РФА, ААС, НАА.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Категория А** | **Категория В** | **Категория С** |
| Масс спектрометрия | Тонкослойная хроматография | Цветные тесты |
| ИК спектроскопия | Микрокристаллические тесты | Иммунные методы |
| Спектроскопия ядерного магнитного резонанса | Газовая хроматография | Точка плавления |
|  | Жидкостная хроматография | Уф спектроскопия |
|  | Спектрометрия ионной подвижности | Флуоресценция |
|  | Капиллярньй электрофорез |  |
|  | Только для конопли: ботаническое исследование (макро и микро) |  |

Варианты использования

* А + (А или В или С).
* В + В + (В или С).
* Комбинированные методы (ГМ-МС) рассматриваются как два раздельных метода

4.1. Мегод тонкослойной хроматографии. Исследование в общих и частных системах растворил елей (КАТЕГОРИЯ В).

4.1.1. Достоинства метода. Чувствительность. Предел обнаружении.

4.1.2. Условия хромагографирования, выбор сорбента, систем рас­твори гелей, стандарты «метчиков», длина пробега раствори­теля, время насыщения камеры парами растворителя.

4.1.3. Обнаружение веществ на хромалографической пластинке.

• Выбор детектирующих реагентов.

• Значения величин КГанализируемых веществ.

• Способы проведения ТСХ-анализа.

4.1.4. Интерпретация результатов.

4.2. Иммунохимичеекие методы анализа (КАТЕГОРИЯ С).

4.2.1. Выбор метода (например, гегерогенный иммунофермент-ный метод или гомогенный анализ и т.д.).

4.2.2. Принципы обнаружения веществ.

4.2.3. Ложноположителылые, ложноотринагельные результаты.

4.2.4. Отбор образцов и хранение.

4.2.5. Мелодика проведения анализа.

4.2.6. Интерпретация результатов. Достоинства, недостал ки мето­да (чувсл ви гельносл ь, специфичность и т. п.).

5. Спектрометрия в УФ и видимой областях спектра (КАТЕГОРИЯ С).

• Определить, к какой группе относится анализируемое ве­щество — имеет или не имеет специфическое поглощение, изменяющееся в зависимости от рН среды.

• Привести спектральные характеристики.

• Подготовка пробы к анализу.

• Интерпретация результатов. Достоинства, недостатки мето­да (чувствительность, специфичность и т. п.).

6. ВЭЖХ анализ, ГХ анализ и др. методы КАТЕГОРИИ «В».

• Выбор условий разделения и (или) определения веществ.

• Определение градуировочной характеристики хроматографа (или других приборов) и пределов обнаружения анализиру­емых веществ.

• Подголовка биологического объекта к анализу.

• Качественный анализ биопробы.

• Количественное определение (способы расчета количест­венного определения).

• Интерпретация результатов. Достоинства, недостатки мето­да (чувствительность, специфичность и г. п.).

7. ГХМС, ИКС, ЯМР (ПМР)и др. методы КАТЕГОРИИ «А».

• Подготовка биологического обьекта к анализу.

• Качественный анализ биопробы (например, библиотека масс-спектров, ПМР спектров и др.).

• Количественное определение (способы расчета количест­венного определения).

• Интерпретация результатов.

8. Микрокристаллоскоиические методы (КАТЕГОРИЯ В).

9. Химические методы анализа (КАТЕГОРИЯ С).

10. Морфологические методы (КАТЕГОРИЯ В).

11. Фармакологические методы (КАТЕГОРИЯ В).

НЕОБХОДИМО обобщить и сопоставить результаты анализа, ин­формацию о токсикокинетических и физико-химических параметрах ток­сиканта, клинических или патологоанагомических признаках отравления и приступить к интерпретации результатов ХТА.

12. Интерпретация результатов анализа.

13. Заключение об обнаружении и количественном содержании токси­кантов в биообъектах (и вещественных доказательствах).

Подпись, число.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ЗАНЯТИЙ**

**(практические, семинарские, лабораторные)**

**Тема 4** - Завершение решения многоуровневой ситуационной задачи. Написание заключения аналитической диагностики.

**Цель:** усвоение студентами схемы химико-токсикологического экспертизы при острых отравлениях и написание заключения аналитической диагностики.

**Задачи обучения:** научиться составлению схемы химико-токсикологической экспертизы и написанию заключения аналитической диагностики.

**Форма проведения:** групповое обсуждение теоретического материала и выполнение заданий парами студентов.

**Задания по теме:**

Задание 1 (групповое обсуждение теоретических вопросов по теме занятия)

1. Методология анализа. Направленность анализа в зависимости от клинических данных.
2. Принцип рационального сочетания методов.
3. Особенности проведения направленного анализа. Скрининг-анализ.
4. Воспроизводимость методов применительно к анализу биологических жидкостей.
5. Количественный анализ.
6. Документация химико-токсикологического анализа. Составление заключения.

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. - М.,"Медицина", 1994. –189с.
4. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272с.

**Контрольные вопросы:**

1. Особенности клинико-токсикологического анализа.
2. Требования к химико-токсикологическому анализу при острых отравлениях лекарственными веществами.
3. Методология анализа.
4. Принцип рационального сочетания методов.
5. Составление заключения химико-токсикологического анализа.

**Тема 5**

Семинар на тему: Состояние и перспективы развития химико-токсикологической экспертизы (исследования)

*ПРИЛОЖЕНИЕ*

1. Требования, предъявляемые к выполнению и оформлению ситуационных задач

В химико-токсикологической лаборатории ведется журнал регистра­ции анализов. Это юридический

документ. Журнал должен быть прош­нурован и содержать пронумерованные страницы. В журнал вносят:

• название отделения, дату, номер анализа, фамилию и инициалы пострадавшего, номер истории болезни, диагноз (предварительный и окончательный);

• объект исследования (кровь, моча, волосы);

• время отбора и доставки биологической пробы;

• выбранный метод исследования и результат проведенного анализа. Регистрацию завершает подпись специалиста клинической лабора­тории, выполнявшего анализ.

**Форма представления самостоятельной работы**

На титульном листе следует написать:

**ТОКСИКОЛОГИЯ**

ЦИКЛ №

Задача №

Выполнил студент (ка) \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

курса Фармацевтического факультета КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова, (Фамилия, Имя, Отчество)

Дата выполнения работы \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Опенка преподавателя \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

ФИО преподавателя\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Работа должна быть подписана студентом.

**Форма представления решения задачи**

I. Информационный блок

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Физико-химические характеристики,  фармакокинетические  и фармакодинамические параметры  токсикантов | ТОКСИКАНТЫ | |
|  | 1  Химическая формула | 2  Химическая формула |
| 1 | 2 | 3 |
| Растворимость в Н,0 |  |  |
| Коэф.распределения |  |  |
| рКа |  |  |
| Период полувыведения |  |  |
| Связывание с белками (%) |  |  |
| Клиренс |  |  |
| Vd |  |  |
| Поглощение в УФ области |  |  |
| Поглощение в ИК области |  |  |
| Основные и характеристические ионы в масс спектрах |  |  |
| Диапазон концентраций в крови:  терапевтическая;  токсическая;  летальная |  |  |
| Диапазон концентраций в моче;  терапевтическая;  токсическая;  летальная |  |  |
| Диапазон концентраций в печени и других органах (указать, каких):  терапевтическая;  токсическая;  летальная |  |  |
| Диапазон концентраций  в нетрадиционных объектах (указать, каких):  терапевтическая;  токсическая;  летальная |  |  |
| Токсикокинетические особенности пероральных, ингаляционных, инъекционных, транедермальных и других способов поступления токсикантов |  |  |

**Пояснительная записка к информационному блоку**

• Выделить фрагменты молекулы токсиканта, обеспечивающих высо­кую (низкую) растворимость в воде и органических растворителях.

• Указать механизмы токсичности. Уровни повреждений: молекуляр­ный, клеточный, биохимический, тканевой, организменный. Рецеп­торы токсичности. Молекулярные механизмы межклеточной комму­никации. Молекулярные мишени — рецепторные комплексы.

• Указать механизмы транспорта токсиканта через мембрану (пассивная диффузия, активный транспорт и т.д.).

• Определить характер токсикантов (кислотный, основной, нейтраль­ный); написать схемы ионизации данных соединений при рН = 1,0; 7,4; 10,0 и рассчитать степень ионизации *(а.%)* при данных значени­ях рН. Указать, на каком участке ЖКТ при пероралыюм употреблении будет наблюдаться наиболее значительное всасывание.

• Объяснить изменение (отсутствие изменений) в УФ-спектре при 3 зна­чениях рН (1,0; 7,4; 10,0).

• Написать формулы возможных метаболитов (фазы 1 и 11) для анали­зируемых соединений.

**II. Аналитический блок: этапы решения задачи**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Этапы проведения ХТА | ТОКСИКАНТЫ | |
|  | 1 Химическая формула | 2 Химическая формула |
| 1. Правовые основы проведения экспертизы |  |  |
| 2. Составление схемы проведения экспертизы\* |  |  |
| 3. Адекватный выбор биообъектов |  |  |
| 4. Адекватный выбор способа пробоподготовки |  |  |
| 5. Описание процедуры пробоподготовки |  |  |
| 6. Адекватный выбор предварительных методов анализа |  |  |
| 7. Краткая методика выполнения анализа |  |  |
| 8. Адекватный выбор подтверждающих методов анализа |  |  |
| 9. Адекватный выбор условий проведе­ния анализа указанными методами |  |  |
| 10. Адекватный выбор способа расчета количественного определения токси­кантов |  |  |
| 11. Интерпретация полученных результатов\* |  |  |
| 12. Заключение\*. Порядок выдачи заключения |  |  |
| 13. Представление заключения «учебной» экспертизы' |  |  |
| 14. Список используемой литературы по форме\* |  |  |

' Материалы указанных пунктов должны быть представлены в виде приложений к таблице.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ЗАНЯТИЙ**

**(практические, семинарские, лабораторные)**

**Кредит № 4**

**1. Тема 1 –** **Аналитическая диагностика наркоманий и токсикоманий. Опиаты. Каннабиноиды. Фенилалкиламины. ЛСД. Физико-химические свойства. Фармакокинетика и метаболизм. Доказательство наличия наркотиков в различных биообъектах.**

**2. Цель:** Студенты должны знать аналитическую диагностику наркоманий и токсикоманий и уметь проводить освидетельствование живых лиц на предмет потребления наркотических и одурманивающих веществ.

**3. Задачи обучения:** студенты должны научиться на основе знания физико-химических свойств и метаболизма опиатов, каннабиноидов, фенилалкиламинов, ЛСД проводить аналитическую диагностику наркоманий и токсикоманий.

**4. Основные вопросы темы:**

1. Способы употребления и физиологические эффекты опиатов и опиоидов.

2. Токсикокинетика и биотрансформация опиатов.

3. Методы определения опиатов.

4. Стадии изолирования опиатов из трупной крови.

**5. Методы обучения и преподавания** (малые группы, дискуссия, ситуационные задачи, работа в парах, презентации, кейс-стади и т.д.)

- групповое обсуждение теоретического материала,

- работа в малых группах,

- письменный опрос.

**6. Литература**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. (разделы 4.1-4.5)

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. (часть 2, глава 2)

3. Байзолданов Т. Токсикологическая химия ядовитых веществ, изолируемых методом

экстракции. – Алматы, 2002.

4. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. – Киев: Высшая школа, 1989.

5. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия. – М.: Медицина,1975.

6. Белова А.В. Руководство к практическим занятиям по токсикологической химии. - М.:

Медицина,1976.

**7. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.) ***письменный опрос***

1. Способы употребления и физиологические эффекты каннабиноидов, фенилалкиламинов, ЛСД.

2. Токсикокинетика и биотрансформация каннабиноидов, фенилалкиламинов, ЛСД.

3. Методы определения каннабиноидов, фенилалкиламинов, ЛСД.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ЗАНЯТИЙ**

**(практические, семинарские, лабораторные)**

**1. Тема 2 –** **Решение ситуационной задачи:**

**- подготовка проб к анализу;**

**- идентификация опиатов в различных биообъектах;**

**- написание заключения аналитической диагностики.**

**2. Цель:** Студенты должны уметь:

- представить алгоритмы проведения экспертиз на содержание токсикантов при использовании и комбинации различных аналитических методов (ИХМ, ТСХ, ГХ-МХ, ВЭЖХ-МС, КЭФ-МС, ИСП-МС и др.);

- представить алгоритмы проведения пробоподготовки традиционных (кровь, моча, секционный материал) и нетрадиционных (придатков кожи – волос, ногтей) биообразцов при экспертизе на содержание токсикантов;

- интерпретировать результаты ХТА по совокупности результатов химических, иммунохимических, хроматографических и спектральных методов исследования;

- документировать проведение экспертных и лабораторных исследований; составлять заключение ХТА.

**3. Задачи обучения:** Студенты должны научиться:

- представить алгоритмы проведения экспертиз на содержание токсикантов при использовании и комбинации различных аналитических методов (ИХМ, ТСХ, ГХ-МХ, ВЭЖХ-МС, КЭФ-МС, ИСП-МС и др.);

- представить алгоритмы проведения пробоподготовки традиционных (кровь, моча, секционный материал) и нетрадиционных (придатков кожи – волос, ногтей) биообразцов при экспертизе на содержание токсикантов;

- интерпретировать результаты ХТА по совокупности результатов химических, иммунохимических, хроматографических и спектральных методов исследования;

- документировать проведение экспертных и лабораторных исследований; составлять заключение ХТА.

**4. Основные вопросы темы:**

1. На основании чего проводится выбор биообъекта?

2. Способ пробоподготовки и изолирования (выделения) опиатов.

3. Выбор методов идентификации и количественного определения опиатов, учитывая их чувствительность и специфичность, преимущества и недостатки.

5. Интерпретация полученных результатов.

6. Заключение об обнаружении опиатов.

**5. Методы обучения и преподавания** (малые группы, дискуссия, ситуационные задачи, работа в парах, презентации, кейс-стади и т.д.)

- работа в малых группах,

- опрос по решенным ситуационным задачам.

**6. Литература**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. Ситуационные задачи и упражнения. – М.:

ГЭОТАР-Медиа, 2007.

**7. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.)

- опрос по решенным ситуационным задачам.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ЗАНЯТИЙ**

**(практические, семинарские, лабораторные)**

**1. Тема 3 –** **Решение ситуационной задачи:**

**- подготовка проб к анализу;**

**- идентификация каннабиноидов в различных биообъектах;**

**- написание заключения аналитической диагностики.**

**2. Цель:** Студенты должны уметь:

- представить алгоритмы проведения экспертиз на содержание токсикантов при использовании и комбинации различных аналитических методов (ИХМ, ТСХ, ГХ-МХ, ВЭЖХ-МС, КЭФ-МС, ИСП-МС и др.);

- представить алгоритмы проведения пробоподготовки традиционных (кровь, моча, секционный материал) и нетрадиционных (придатков кожи – волос, ногтей) биообразцов при экспертизе на содержание токсикантов;

- интерпретировать результаты ХТА по совокупности результатов химических, иммунохимических, хроматографических и спектральных методов исследования;

- документировать проведение экспертных и лабораторных исследований; составлять заключение ХТА.

**3. Задачи обучения:** Студенты должны научиться:

- представить алгоритмы проведения экспертиз на содержание токсикантов при использовании и комбинации различных аналитических методов (ИХМ, ТСХ, ГХ-МХ, ВЭЖХ-МС, КЭФ-МС, ИСП-МС и др.);

- представить алгоритмы проведения пробоподготовки традиционных (кровь, моча, секционный материал) и нетрадиционных (придатков кожи – волос, ногтей) биообразцов при экспертизе на содержание токсикантов;

- интерпретировать результаты ХТА по совокупности результатов химических, иммунохимических, хроматографических и спектральных методов исследования;

- документировать проведение экспертных и лабораторных исследований; составлять заключение ХТА.

**4. Основные вопросы темы:**

1. На основании чего проводится выбор биообъекта?

2. Способ пробоподготовки и изолирования (выделения) каннабиноидов.

3. Выбор методов идентификации и количественного определения каннабиноидов, учитывая их чувствительность и специфичность, преимущества и недостатки.

5. Интерпретация полученных результатов.

6. Заключение об обнаружении каннабиноидов.

**5. Методы обучения и преподавания** (малые группы, дискуссия, ситуационные задачи, работа в парах, презентации, кейс-стади и т.д.)

- работа в малых группах,

- опрос по решению ситуационной задачи.

**6. Литература**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. Ситуационные задачи и упражнения. – М.:

ГЭОТАР-Медиа, 2007.

**7. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.)

- опрос по решенным ситуационным задачам.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ЗАНЯТИЙ**

**(практические, семинарские, лабораторные)**

**1. Тема 4 –** **Решение ситуационной задачи:**

**- подготовка проб к анализу;**

**- идентификация фенилалкиламинов, ЛСД в различных биообъектах;**

**- написание заключения аналитической диагностики.**

**2. Цель:** Студенты должны уметь:

- представить алгоритмы проведения экспертиз на содержание токсикантов при использовании и комбинации различных аналитических методов (ИХМ, ТСХ, ГХ-МХ, ВЭЖХ-МС, КЭФ-МС, ИСП-МС и др.);

- представить алгоритмы проведения пробоподготовки традиционных (кровь, моча, секционный материал) и нетрадиционных (придатков кожи – волос, ногтей) биообразцов при экспертизе на содержание токсикантов;

- интерпретировать результаты ХТА по совокупности результатов химических, иммунохимических, хроматографических и спектральных методов исследования;

- документировать проведение экспертных и лабораторных исследований; составлять заключение ХТА.

**3. Задачи обучения:** Студенты должны научиться:

- представить алгоритмы проведения экспертиз на содержание токсикантов при использовании и комбинации различных аналитических методов (ИХМ, ТСХ, ГХ-МХ, ВЭЖХ-МС, КЭФ-МС, ИСП-МС и др.);

- представить алгоритмы проведения пробоподготовки традиционных (кровь, моча, секционный материал) и нетрадиционных (придатков кожи – волос, ногтей) биообразцов при экспертизе на содержание токсикантов;

- интерпретировать результаты ХТА по совокупности результатов химических, иммунохимических, хроматографических и спектральных методов исследования;

- документировать проведение экспертных и лабораторных исследований; составлять заключение ХТА.

**4. Основные вопросы темы:**

1. На основании чего проводится выбор биообъекта?

2. Способ пробоподготовки и изолирования (выделения) фенилалкиламинов, ЛСД.

3. Выбор методов идентификации и количественного определения фенилалкиламинов, ЛСД, учитывая их чувствительность и специфичность, преимущества и недостатки.

5. Интерпретация полученных результатов.

6. Заключение об обнаружении фенилалкиламинов, ЛСД.

**5. Методы обучения и преподавания** (малые группы, дискуссия, ситуационные задачи, работа в парах, презентации, кейс-стади и т.д.)

- работа в малых группах,

- опрос по решенным ситуационным задачам.

**6. Литература**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. Ситуационные задачи и упражнения. – М.:

ГЭОТАР-Медиа, 2007.

**7. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.)

- опрос по решенным ситуационным задачам.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ЗАНЯТИЙ**

**(практические, семинарские, лабораторные)**

**Кредит № 5**

**Тема 1.** Пестициды. Методы ХТА пестицидов.

Практическая часть: Овладение техникой изолирования и обнаружения ядохимикатов из группы фосфорорганические соединения (ФОС): хлорофос, дихлофос, карбофос, метафос.

**Цель:** Проверить исходный уровень знаний по теме и усвоение студентами техники изолирования и обнаружения ядохимикатов из группы фосфорорганические соединения (ФОС).

**Задачи обучения:** научиться методам изолирования и обнаружения ядохимикатов из группы фосфорорганические соединения.

**Форма проведения:** групповое обсуждение теоретического материала и выполнение заданий парами студентов.

**Задания по теме:**

Задание 1 (групповое обсуждение теоретических вопросов по теме занятия)

1. Пестициды. Общая характеристика группы, классификация, токсичность.
2. Клиника отравлений. Клиническая диагностика.
3. Методы детоксикации организма.
4. Объекты исследования.
5. Методы химико-токсикологического анализа пестицидов.
6. Пробоподготовка
7. Методы изолирования пестицидов из водной среды.
8. Способы очистки экстрактов, содержащих пестициды
9. Фосфорорганические соединения (ФОС): хлорофос, дихлофос, карбофос, метафос, характеристика.
10. Определение ФОП в моче.

Задание 2 (для 2 студентов). Составить схему и провести изолирование и обнаружение ядохимикатов из группы фосфорорганические соединения (ФОС): хлорофос, дихлофос, карбофос, метафос. При этом демонстрируя практические навыки производства ХТА.

**На химико-токсикологическое исследование доставлены:** внутренние органы трупа (желудок с содержи­мым, печень, почки, мозг, жировая ткань, легкое). Объекты не подвер­жены гнилостному разложению.

**Обстоятельства дела**

После обработки парковых насаждений от тли в подсобном помеще­нии остались 3 склянки с бесцветной жидкостью и характерным непри­ятным запахом. Двое рабочих самовольно взяли одну из них. Утром сле­дующего дня они были мертвы. На судебно-химическое исследование поступили внутренние органы трупов. При вскрытии патологоанатом от­метил участки спастически сокращённых кишок, повышенное содержа­ние слизи в дыхательных путях, дистрофические изменения внутренних органов. Биохимическое исследование крови выявило угнетение актив­ности холинэстеразы.

**Информация**

При исследовании остатков содержимого склянки, взятой рабочими, был обнаружен пестицид, хлороформнный раствор которого дает:

• в реакции диазотирования с сульфаниловой кислотой — вишневое окрашивание;

• с раствором CuS04 после щелочного гидролиза — комплекс лимонно-желтого цвета;

• с реактивом Марки — оранжевое окрашивание. Микрокристаллоскопические реакции:

• с раствором HgCl2 — звездочки;

• BiJ3 в КJ — игольчатые кристаллы темно-красного цвета;

• IC1 — игольчатые кристаллы бурого цвета.

В представленных биобъектах при ХТА был обнаружен данный пес­тицид.

**Цель исследования:** провести СХЭ на наличие пестицидов.

Приведите схему химико-токсикологического анализа представленных биообъектов, опираясь на компетеные знания методологию системного химико-токсикологи­ческого анализа (СХТА).

Лаборатория работает согласно принципам GLP и оснащена аналитичес­ким оборудованием в соответствии с современными рекомендациями TIAFT.

ПРИМЕЧАНИЕ

При решении задачи следует:

• **представить информацию о** выборе биообъекта, используя знание фи­зико-химических свойств токсикантов, их токсикокинетики и мета­болизма;

• **представить информацию о** способе пробоподготовки и изолирова­ния (выделения) токсикантов, используя знание физико-химических свойств токсикантов и учитывая Ваш выбор последующих методов анализа;

**• выбрать** методы идентификации и количественного определения ток­сикантов, учитывая их чувствительность и специфичность, преиму­щества и недостатки;

• **обосновать** выбор способа количественного определения, поэтапно изложить схему и процедуру его проведения, привести математичес­кие формулы; если необходимо, то произвести вычисления;

• **представить** интерпретацию полученных количественных результатов;

• **дать** заключение об обнаружении токсикантов.

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272с.
4. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия/ М.Д. Швайкова. - М., «Медицина», 1975.-376 с.
5. Байзолданов Т.

**Контрольные вопросы:**

1. Пестициды, общая характеристика, классификация, токсичность.
2. Клиника отравлений, клиническая диагностика.
3. Методы детоксикации организма.
4. Объекты исследования. Пробоподготовка
5. Методы изолирования пестицидов из водной среды.
6. Методы химико-токсикологического анализа пестицидов

*ПРИЛОЖЕНИЕ*

1. *Фосфорорганические пестициды*

Открытие биологических свойств сложных эфиров фосфорной кислоты произошло случай­но в 1932 г. после выявления сильных холинергических эффектов людей при вдыхании паров фторангидрида диэтилфосфата. В середине ХХ века были син­тезированы и апробированы в качестве инсектицидов более 10 000 веществ класса ФОС. По­тенциальное количество соединений, которые можно создать на основе структуры, предложенной Г. Шредером, оценивается в 250 000 наименований. ФОП представляют собой твердые кристалли­ческие вещества, бесцветные или желтовато-ко­ричневые, часто маслянистые жидкости. Многие из них имеют неприятный специфический запах, низкое давление пара, малорастворимы в воде, хорошо — в липидах. Большинство ФОП, за исключением дихлорфоса, имеет сравнительно низкую летучесть, в воде подвергается гидролизу, образуя неядовитые соединения, опасность отравления которыми значительно меньше по сравнению с хлорорганическими пестицидами, которые более продолжительно воздействуют на организм.

1. *Методы определения пестицидов*

Широкий ассортимент различающихся по своим свойствам веществ делает задачу их определения чрезвычайно сложной. С этой целью применяют иммунохимические (см. гл. 6.2) и хроматографические методы. Объектами исследования являются различные коммерческие препараты, продукты домашнего приготовления, косметика, вода, напитки, пища, объекты окружающей среды, образцы биологических жидкостей и тканей. Разнообразие химических классов пестицидов и их свойств, характера объектов исследо­вания, особенности методов определения влияют на выбор способа пробоподготовки. Гидролиз конъюгатов пестицидов и их метаболитов с глюкуроновой, серной или другими кислотами (иными субстратами) часто является одной из стадий пробоподготовки биообразцов. Экстракция из биологических жидкостей осложнена тем, что некоторые пестициды лег­ко разрушаются кислотами или щелочами. Продукты разложения ряда пестицидов. Пестициды изолируют из водной среды, применяя жидкость-жидкостную (ЖЖЭ) пли твердофазную (ТФЭ) экстракции. ЖЖЭ расценивается как более универсальный способ для скрининга, в то время как ТФЭ предпочтительна, при проведении количественного определения ряда пестицидов в образцах крови или при извлечении пести­цидов определенного химического класса, таких как кумариновые антикоагулянты или четвер­тичные аммониевые основания. Для очистки экстрактов, содержащих пестициды, от балластных веществ, применяют раз­личные способы. Одним из простых способов очистки экстрактов от липидов на первом этапе очистки является вымораживание. На последующих этапах применяют экстракционную очис­тку, хроматографические методы: препаративную тонкослойную хроматографию, колоночную хроматографию, гельпроникаюшую или флеш-хроматографию. Для выделения пестицидов и удаления мешающих примесей также применяют ультразвуковую, микроволновую, сверхкри­тическую жидкостную (СЖЭ), сверхкритическую флюидную экстракцию и др. Некоторые пестициды (например, ГХЦГ) из тканей органов можно изолировать перегонкой с водяным паром.

Предварительное исследование пестицидов проводят хроматографическими методами (ТСХ и ГХ) или ИХМ. ТСХ применяют для скрининга и идентификации пестицидов в коммерчес­ких препаратах, добавленных к напиткам или пищевым продуктам, биологических жидкостях (содержимое желудка, моча) и тканях. Исследования образцов крови, объектов окружающей среды на наличие остаточных коли­честв пестицидов требуют применения более чувствительной техники ГХ. Наличие в молекулах пестицидов атомов фосфора, галогенов, сурьмы или мышьяка позволяет использовать возмож­ности селективных газохроматографических детекторов (АФД, ЭЗД, пламенно-фотометричес­кий — ПФД), а также газохроматографических систем. Арбитражным методом при определении пестицидов считают ГХ-МС. Однако с развитием аналитической техники все большее значение приобретает ВЭЖХ с масс-селективным детектированием (ВЭЖХ-МС), особенно при определении термолабильных водорастворимых вешеств. В последние годы разрабатывается скрининговый анализ пестицидов с использованием ИХМ. Лидирующее положение среди ИХМ определения пестицидов занимает гетерогенный твердофазный иммуноферментный анализ (ИФА), технология ЕП5А. Метод поляризацион­ного флюоресцентного иммуноанализа **(**ПФИА**)** также успешно применяется для определения пестицидов.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ЗАНЯТИЙ**

**(практические, семинарские, лабораторные)**

**Тема 2.** - Группа веществ, изолируемых экстракцией водой. Методы ХТА минеральных кислот, едких щелочей и их солей.

**Практическая часть:** Овладение техникой изолирования и обнаружения нитритов и нитратов в растительных объектах.

**Цель:** Проверить исходный уровень знаний по теме и усвоение студентами техники изолирования и обнаружения минеральных кислот, едких щелочей и их солей.

**Задачи обучения:** научиться методам изолирования и обнаружения минеральных кислот, едких щелочей и их солей.

**Форма проведения:** групповое обсуждение теоретического материала и выполнение заданий парами студентов.

**Задания по теме:**

Задание 1 (групповое обсуждение теоретических вопросов по теме занятия)

1. Общая характеристика группы. Токсичность.
2. Обоснование выбора объекта исследования.
3. Способы определения рН среды объекта исследования. Мембранная фильтрация и диализ.
4. Особенности изолирования щелочей
5. Методы изолирование кислот.
6. Методы анализа отдельных веществ, входящих в данную группу.
7. Документация анализа. Составление заключения.

Задание 2 (для 2 студентов). Составить схему изолирования и обнаружения нитритов и нитратов в растительных объектах, демонстрировать практические навыки производства ХТА.

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989. – 272 с.
4. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия/ М.Д. Швайкова. - М., «Медицина», 1975. -376 с.

**Контрольные вопросы:**

1. Общая характеристика группы. Токсичность.
2. Обоснование выбора объекта исследования.
3. Особенности изолирования щелочей
4. Методы изолирование кислот.
5. Схема изолирования и обнаружения нитритов и нитратов в растительных объектах.
6. Методы анализа отдельных веществ, входящих в данную группу.
7. Документация анализа. Составление заключения.

*ПРИЛОЖЕНИЕ*

1. *Изолирование нитритов*

Для экспрессного определения в моче нитритов их превращают в нитромезитилен, который определяют на капиллярной колонке (15 мх0,55 мм) при 100—125 °С с использованием термоинного детектора (ТИД). Широко применяют методом ГХ-ЭЗД для определения нитритов и нитратов (после их превращения в нитробензол) в моче, крови, слюне и других биосредах.

*Качественное обнаружение*

1. Исследование водного извлечения:

а) Проводят реакцию диазотирования и получения азокрасителя. К части извлечения при­бавляют растворы сульфаниловой кислоты или п-нитроанилина, соляной кислоты и взбалты­вают. Спустя 10 мин жидкость подщелачивают и прибавляют свежеприготовленный щелочной раствор р-нафтола — появляется оранжево-красное окрашивание или осадок.

б) К части жидкости прибавляют реактив Грисса — появляется темно-красное, красное или розовое окрашивание с образованием осадка. Степень окраски позволяет приблизительно судить о количестве нитрита и в зависимости от этого подготовить к количественному опреде­лению стандартные растворы соответствующей концентрации.

2. Перегонка водного извлечения. В колбу, соединенную с нисходящим холодильником, ко­нец которого опущен в разбавленный раствор гидроксида натрия, помещают вытяжку, подкис­ляют разведенной уксусной кислотой и пропусканием из аппарата Киппа диоксида углерода собирают азотистую кислоту в виде натриевой соли. Дистиллят исследуют приведенными выше реакциями. Часть дистиллята подкисляют и прибавляют раствор йодида калия, подкисленного разведенной серной кислотой и смешанного с крахмальным клейстером, — при наличии азо­тистой кислоты тотчас наблюдается синее окрашивание.

Такой путь исследования является единственно возможным при анализе внутренних орга­нов трупа, так как более чувствительный способ привел бы к обнаружению следов нитритов, распространенных почти повсюду: в слюне, частях растений, земле, а следовательно, и в пыли. Следы азотистой кислоты (оксидов азота) всегда находятся и в воздухе лабораторий, поэтому необходимо соблюдать особую осторожность и наряду с основным исследованием ставить кон­трольный опыт.

*2. Исследование вещественных доказательств — солей азотистой кислоты:*

1. К соли прибавляют уксусную кислоту — выделяются оксиды азота в виде оранжевых паров, раздражающих слизистые оболочки.

2. Проводят реакции 1а или 16 (образование азокрасителя) и выделения йода.

3. Проводят реакции на ионы Na+ и К+ или определяют их физико-химическими методами.

*Количественное определение.* Небольшое количество азотистой кислоты удобно определять

колориметрическим методом. Для стандартных растворов используют нитрит серебра, приго­товленного специальным способом. Прибавляют определенное количество реактива Грисса. Окраску испытуемой жидкости сравнивают с окраской рабочих растворов.

*Токсичность.* Использование нитрита натрия для приготовления азокрасителей (диазотирование) делает его доступным. Такие отравления происходят при использовании в пище вместо хлорида натрия нитрита натрия. Поступление оксидов азота в воздух некоторых производственных помещений может вы­звать профессиональные отравления. При соприкосновении с водой (с влажными слизистыми оболочками) NO2  превращается в азотную и азотистую кислоты.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ЗАНЯТИЙ**

**(практические, семинарские, лабораторные)**

**Тема 3.** - Решение экспертной задачи по проведению ненаправленного, химико-токсикологического анализа на вещества, изолируемые экстракцией водой:

- выполнение предварительных испытаний анализируемой пробы;

- проведение химико-токсикологического исследования;

- написание экспертного заключения (заключение химико-токсикологической экспертизы).

**Цель:** освоение студентами ненаправленного лабораторного поиска токсиканта: изолирование и обнаружение минеральных кислот, едких щелочей и их солей.

**Задачи обучения:** научиться проводить методы изолирования и обнаружения минеральных кислот, едких щелочей и их солей.

**Форма проведения:** групповое обсуждение теоретического материала и выполнение заданий парами студентов.

**Задания по теме:**

Задание 1 (групповое обсуждение теоретических вопросов по теме занятия)

1. Характеристика группы веществ, изолируемых экстракцией водой в сочетании с диализом. Токсичность.
2. Обоснование выбора объекта исследования.
3. Какие предварительные испытания проводят на анализируемую пробу.
4. Особенности анализа и токсикологическое значение отдельных веществ, входящих в данную группу.
5. Написание экспертного заключения (акта химико-токсикологической экспертизы).

Задание 2 (для 2 студентов).

*Токсикологическая химия. Ситуационные задачи и упражнения. Под ред. Н.И. Калетиной. –М. -2007. -С. 312.*

*Ситуационная задача № 8.*

На ХТА доставлены: моча, кровь, рвотные массы пострадавшего; ос­татки жидкости во флаконе.

Обстоятельства дела.

Вбольницу г. Н. был доставлен пациент с явны­ми признаками ожога слизистой оболочки полости рта, пищевода и же­лудка. Пострадавшего нашли лежащим без сознания на улице. В кармане плаща обнаружили флакон с остатками бесцветной жидкости без запаха.

**Информация**

Со слов друга. Пострадавший последние 2 дня был в подавленном со­стоянии после ссоры с женой и утром не вышел на работу.

При анализе жидкости, содержащейся во флаконе, получены следую­щие результаты. Реакция с гексагидроксостибатом калия положительная: образуется белый микрокристаллический осадок. Реакция с цинкуранилацетатом положительная: образуются характерные желтые октаэдрические и тетраэдрические кристаллы.

При первичном исследовании содержимого желудка и рвотных масс было установлено,что:

• спиртовой раствор фенолфталеина дал малиновое окрашивание.

• лакмус посинел в парах исследуемых рвотных масс.

**Цель исследования:** провести ХТА представленных биообъектов.

Приведите схему химико-токсикологического анализа представленных биообъектов, опираясь на методологию системного химико-токсикологи­ческого анализа (СХТА).

Лаборатория работает согласно принципам GLP и оснащена аналити­ческим оборудованием в соответствии с современными рекомендациями TIAFT.

ПРИМЕЧАНИЕ

При решении задачи следует:

**• представить информацию о** выборе биообъекта, используя знание фи­зико-химических свойств токсикантов, их токсикокинетики и мета­болизма;

• **представить информацию о** способе пробоподготовки и изолирова­ния (выделения) токсикантов, используя знание физико-химических свойств токсикантов и учитывая Ваш выбор последующих методов анализа;

• **выбрать** методы идентификации и количественного определения ток­сикантов, учитывая их чувствительность и специфичность, преиму­щества и недостатки;

• **обосновать** выбор способа количественного определения, поэтапно изложить схему и процедуру его проведения, привести математичес­кие формулы; если необходимо, то произвести вычисления;

• **представить** интерпретацию полученных количественных резуль­татов;

• **дать** заключение об обнаружении токсикантов.

Задание 3 (для 2 студентов). Написание экспертного заключения по 2-му заданию (акта судебно-химического исследования).

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989. - 272с.
4. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия/ М.Д. Швайкова. - М., «Медицина», 1975. -376 с.

**Контрольные вопросы:**

1. Характеристика кислот, щелочей и солей щелочных металлов, изолируемых экстракцией водой в сочетании с диализом. Токсичность.
2. Какие предварительные испытания проводят на анализируемую пробу.
3. Особенности анализа и токсикологическое значение отдельных веществ, входящих в данную группу.
4. Написание экспертного заключения (акта судебно-химического исследования).

*ПРИЛОЖЕНИЕ*

1. *Ненаправленный лабораторный поиск токсиканта* с последовательным определением в биологическом материале веществ разных классов (например, барбитуратов, фенотиазинов, хлорированных углеводородов, опиатов и др.) занима­ет много времени. Чаще всего поступающие для исследования материалы не содержат указаний на направление поиска. В сопроводительных документах, как правило, пишут: «Отравление токсикантом неизвестной при­роды» - в таком случае требуется проведение не направленного ХТА.

2. *Изолирование кислот, щелочей, солей*  Исследуемый объект смешивают с небольшим количеством дистиллированной воды до об­разования густой кашицы, способной фильтроваться, и смесь через 1—2 ч фильтруют. Для отделения белковых веществ смесь (даже до фильтрования) или фильтрат подвергают диализу. Диализ проводят 2—3 раза по 4—6 ч. Слитые вместе диализаты выпаривают на водяной бане до объема 5—10 мл и исследуют на наличие кислот, щелочей и солей. Перспективен для этих целей электродиализ.

3. *Исследование веществ, изолируемых экстракцией водой в сочетании с диализом*, на наличие этих веществ в биоматериале проводится тогда, ког­да предварительные испытания дают для этого основания или материалы дела указывают на возможность отравления указанными веществами.

Анионы неорганических и некоторых карбоновых кислот в биологических жидкостях и тканях в настоящее время определяют методами газовой хроматографии, ВЭЖХ, ион­ной хроматографии, капиллярного электрофореза, масс-спетрометрии с индуктивно-связанной плазмой, флюорометрии, электрохимическими, биохимическими и другими методами. Наиболее распространенным способом анализа смеси анионов, включающей бромид-, йодид-, цианид-, роданид-, нитрит- и сульфид-ионы, в биологических жидкостях является перевод их в летучие пентафторбензильные производные. Химические и биохимические методы также применимы в ряде случаев. Объектами исследования на наличие этой группы веществ являются содержимое желудка, рвотные массы, остатки пищи, части одежды и др. При исследовании на соли к перечислен­ным объектам следует отнести также печень.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ЗАНЯТИЙ**

**(практические, семинарские, лабораторные)**

**Кредит № 6**

**Тема 1.** Контроль исходных знаний по теме (тестирование, устный опрос и др.): «Общие и частные методы изолирования «металлических ядов» из объектов биологического происхождения».

Практическая часть: Овладение техникой изолирования неизвестных соединений тяжелых металлов и мышьяка из биообъектов методами «мокрой минерализации».

**Цель:** усвоение студентами методов изолирования «металлических ядов» из объектов биологического происхождения».

**Задачи обучения:** научиться методам выделения из биологического материала «металлических ядов».

**Форма проведения:** групповое обсуждение теоретического материала и выполнение заданий парами студентов.

**Задания по теме:**

Задание 1 групповое обсуждение теоретических вопросов по теме занятия.

1. Группа веществ, изолируемых из биологических объектов минера­лизацией, общая характеристика «металлических ядов».
2. Роль и значение макро- и мик­роэлементов в регулировании жизненных функций организма.
3. Токсичность «металлических ядов».
4. Физико-химические свойства и механизмы токсичности.
5. Общие методы изолирования соединений тяжелых металлов из биологических объектов.
6. Методы изолирования соединений тяжелых металлов из биологических объектов - традиционный и «мокрый» метод минерализации.
7. Методы изолирования мышьяка из биологических объектов.

Задание 2. (для 2-х студентов). Составить схему изолирования и анализа неизвестных соединений тяжелых металлов и мышьяка из биообъектов методами «мокрой минерализации».

Отбор и подготовка проб биологического материала для минерализации: при исследовании биологического материала на наличие «ме­таллических ядов» анализу подвергают органы трупов (печень, почки, желудок с содержимым и др.), биологические жидкости (кровь, моча), пищевые продукты и другие объекты. Количество исследуемого материала, необходимое для каж­дого анализа, зависит от общей массы объекта, поступившего на исследование, и от обстоятельств дела. При отсут­ствии таких данных на исследование берут пробы по 100 г био­логического материала. Каждую пробу биологического материала минерализуют раз­дельно, не допуская смешивания этих проб. При любом спо­собе минерализации необходимо соблюдать меры предосторожности при минерализации (возможно выбрасывание горячих кислот из колб).

*Токсикологическая химия. Ситуационные задачи и упражнения. Под ред.Н.И. Калетиной.-М.-2007.-С.282. Ситуационная задача № 1.*

На ХТА доставлены: биопробы, взятые у пострадавших жителей поселка. Обстоятельства дела.

Жители небольшого промышленного поселка около 3 месяцев под­вергались хроническому воздействию токсикантами из-за неисправнос­ти очистных сооружений соседнего предприятия. В почву и воду попали соли кадмия, свинца, бария, таллия, марганца и органическое производ­ное ртути («метилртуть»). Клинические признаки отравления (от легкой до тяжелой степени) указанными выше токсикантами отмечены у 80% взрослых и детей.

**Информация**

Лаборатория (ХТЛ) располагает возможностями определения метал­лов методами фотоэлектроколориметрии, спектрофотометрии, атомно-абсорбционной спектроскопии, атомно-эмиссионной спектроскопии, атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой, атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой и масс-спектрометрическим детектированием.

В ХТЛ имеются все необходимые реактивы для проведения эксперти­зы химическими методами.

**Цель исследования**

Провести химико-токсикологическое исследование на наличие солей кадмия, свинца, бария, талия, марганца и «метилртути».

Приведите схему химико-токсикологического анализа представленных биообъектов, опираясь на методологию системного химико-токсикологи­ческого анализа (СХТА).

Лаборатория работает согласно принципам GLP и оснащена аналити­ческим оборудованием в соответствии с современными рекомендациями TIAFT.

ПРИМЕЧАНИЕ:

При решении задачи следует:

**• представить информацию о** выборе биообъекта, используя знание фи­зико-химических свойств токсикантов, их токсикокинетики и мета­болизма;

• **представить информацию о** способе пробоподготовки и изолирова­ния (выделения) токсикантов, используя знание физико-химических свойств токсикантов и учитывая Ваш выбор последующих методов анализа;

• **выбрать** методы идентификации и количественного определения ток­сикантов, учитывая их чувствительность и специфичность, преиму­щества и недостатки;

• **обосновать** выбор способа количественного определения, поэтапно изложить схему и процедуру его проведения, привести математичес­кие формулы; если необходимо, то произвести вычисления;

• **представить** интерпретацию полученных количественных результатов;

• **дать** заключение об обнаружении токсикантов.

**Литература:**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272с.
4. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия/ М.Д. Швайкова. - М., «Медицина», 1975.-376 с.

**Контрольные вопросы:**

1. Химико-токсикологическая характеристика группы веществ, изолируемых из биологических объектов минера­лизацией.
2. Роль и значение макро- и мик­роэлементов в регулировании жизненных функций организма.
3. Механизмы токсичности металлических ядов.
4. Общие методы изолирования соединений тяжелых металлов из биологических объектов.
5. Частные методы изолирования соединений тяжелых металлов из биологических объектов - традиционный и «мокрый» метод минерализации.
6. Методы изолирования мышьяка из биологических объектов.

*ПРИЛОЖЕНИЕ*

*Частные случаи изолирования (изолирование металлических ядов).*

Оценка элементного статуса человека важна для определения влияния на здоровье человека дефицита, избытка или нарушения тканевого перераспределения макро- и микроэлементов. Для выявле­ния состояния обмена элементов в организме и/или хронического токсичного воздействия отдельных металлов широко применяют исследование волос, содержание макро- и микро­элементов в которых отражается элементный статус организма в целом. Цель исследования будет опре­делять и выбор биообъекта. Изменение содержания элементов, кратковременное по экспози­ции и значительное по степени отклонения элементного статуса, отражается на концентрации элементов в жидких средах организма, которые являются информативными биосредами для целей как клинико-токсикологического, так и судебно-химического анализа. Определение собственно хи­мических элементов брутто проводят после полной деструкции органической матрицы. Пробоподготовка к определению элементов в биообъекте состоит из 2 этапов: извлечения элементов из биологических проб путем деструкции биомолекул и перевода их в форму, удоб­ную для выполнения определения, обычно в раствор. Стадия пробоподготовки. которая называется минерализацией, одна из самых ответственных.

В химико-токсикологическом анализе *метод минерализации* применяется при исследовании биологического материала (орга­нов трупов, биологических жидкостей, растений, пищевых про­дуктов и др.) на наличие так называемых «металлических ядов». Ворганизме ионы металлов связываются как с белковыми веществами, так и с аминокислотами, пептидами и рядом других жизненно важных веществ. Для исследования биологического материала на наличие «ме­таллических ядов» необходимо разрушить органические веще­ства, с которыми связаны металлы, и перевести их в ионное со­стояние. Методы, применяемые для этой цели, можно подразде­лить на две группы: методы *сухого озоления* и методы *мокрого озоления,* или *мокрой минерализации.* Выбор метода минерализации органических веществ зависит от свойств исследуемых элементов, количества пробы биологиче­ского материала, поступившего на анализ, и т. д. *Метод сухого озоления* основан на нагревании органических веществ до высокой температуры при доступе воздуха. Сухое озоление производят в фарфоровых, кварцевых или платиновых тиглях. При разрушении органических веществ с помощью этого метода на исследование берут относительно небольшие навески и нагревают их в тигле до 300—400 °C. Этот метод минерализации имеет ряд недостатков. Для минерализации органических веществ *методом мокрого озоления* применяют кислоты-окислители (азотную, серную и хлорную кислоты), хлорат калия и пергидроль. При помощи этих окислителей происходит разрушение биологического мате­риала с образованием более простых химических соединений. Применяемые окислители разрушают связи между металлами и белками, пептидами, аминокислотами и некоторыми другими соединениями. При минерализации биологического материала, содержащего металлы, связанные в организме с многими жизненно важными органическими соединениями, образуются соли этих металлов, которые можно обнаружить в минерализатах при помощи соответствующих реакций и методов.

*Соединения мышьяка* относятся к числу веществ, проявляющих сильное ток­сическое действие на организм людей и животных. *Исследование минерализатов на наличие соединений мышьяка.* Применяемые в химико-токсикологическом анализе методы обнаружения мышьяка основаны на переведении его в мышьяко­вистый водород и на последующем определении мышьяковистого водорода при помощи реакции Зангер — Блека, реакции с раст­вором диэтилдитиокарбамата серебра в пиридине и реакции Марша. При всех этих реакциях из соединений мышьяка выде­ляется *летучий и очень ядовитый мышьяковистый водород.* По­этому при выполнении всех перечисленных выше реакций на мышьяк требуется предосторожность. Две первые реакции являются предварительными. При их отрицательном результате дальнейшее исследование минерализата на наличие мышьяка не производится. При положительном результате указанных реакций на мышьяк дополнительно выпол­няют реакцию Марша.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ЗАНЯТИЙ**

**(практические, семинарские, лабораторные)**

**Тема 2.** Овладение техникой и методиками обнаружения соединений бария, свинца, висмута, марганца, меди, серебра, сурьмы, таллия, хрома, цинка, мышьяка. Дробный метод обнаружения и определения ртути.

**Цель:** усвоение студентами методик обнаружения соединений бария, свинца, висмута, марганца, меди, серебра, сурьмы, таллия, хрома, цинка, мышьяка.

**Задачи обучения:** научиться систематическому и дробному методам химико-токсикологического анализа ионов металлов в минерализатах.

**Форма проведения:** групповое обсуждение теоретического материала и выполнение заданий парами студентов.

**Задания по теме:**

Задание 1 групповое обсуждение теоретических вопросов по теме занятия.

1. Чем отличается дробный метод от систематического хода анализа «металли­ческих ядов»?
2. В чем заключается маскировка катионов металлов, мешающих обнаружению исследуемых ионов?
3. Какие основные реактивы применяются для маскировки отдельных катионов в химико-токсикологическом анализе?
4. Для каких целей применяются дитизон и диэтилдитиокарбаматы в хими­ко-токсикологическом анализе?
5. Дробный метод анализа, сущность метода, особенности.
6. Частный метод обнаружения и определения иона ртути.

Задание 2. Дробный метод обнаружения и определения ртути. Составить схему изолирования, обнаружения и определения иона ртути.

*Токсикологическая химия. Ситуационные задачи и упражнения. Под ред.Н.И. Калетиной.-М.-2007.-С.283. Задача № 1*

На ХТА доставлены: биопробы, взятые у пострадавших жителей поселка.

Обстоятельства дела.

Жители небольшого промышленного поселка около 3 месяцев под­вергались хроническому воздействию токсикантами из-за неисправнос­ти очистных сооружений соседнего предприятия. В почву и воду попали соли кадмия, свинца, бария, талия, марганца и органическое производ­ное ртути («метилртуть»). Клинические признаки отравления (от легкой до тяжелой степени) указанными выше токсикантами отмечены у 80% взрослых и детей.

**Информация**

Лаборатория (ХТЛ) располагает возможностями определения метал­лов методами фотоэлектроколориметрии, спектрофотометрии, атомно-абсорбционной спектроскопии, атомно-эмиссионной спектроскопии, атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой, атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой и масс-спектрометрическим детектированием.

В ХТЛ имеются все необходимые реактивы для проведения эксперти­зы химическими методами.

**Цель исследования**

Провести химико-токсикологическое исследование на наличие солей кадмия, свинца, бария, талия, марганца и «метилртути».

Приведите схему химико-токсикологического анализа представленных биообъектов, опираясь на методологию системного химико-токсикологи­ческого анализа (СХТА).

Лаборатория работает согласно принципам GLP и оснащена аналити­ческим оборудованием в соответствии с современными рекомендациями TIAFT.

ПРИМЕЧАНИЕ

При решении задачи следует:

**• представить информацию о** выборе биообъекта, используя знание фи­зико-химических свойств токсикантов, их токсикокинетики и мета­болизма;

• **представить информацию о** способе пробоподготовки и изолирова­ния (выделения) токсикантов, используя знание физико-химических свойств токсикантов и учитывая Ваш выбор последующих методов анализа;

• **выбрать** методы идентификации и количественного определения ток­сикантов, учитывая их чувствительность и специфичность, преиму­щества и недостатки;

• **обосновать** выбор способа количественного определения, поэтапно изложить схему и процедуру его проведения, привести математичес­кие формулы; если необходимо, то произвести вычисления;

• **представить** интерпретацию полученных количественных результатов;

• **дать** заключение об обнаружении токсикантов.

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272с.
4. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия/ М.Д. Швайкова. - М., «Медицина», 1975.-376 с.

**Контрольные вопросы:**

1. Химико-токсикологическая характеристика группы веществ, изолируемых из биологических объектов минера­лизацией.
2. Характеристика современных общих и частных методов минерализации.
3. Систематический ход анализа металлических ядов.
4. Дробный метод анализа, сущность метода, особенности.
5. Органические реагенты в дробном методе анализа. Дробный анализ на отдельные ионы.
6. Частный метод обнаружения и определения иона ртути.

*ПРИЛОЖЕНИЕ*

*Для обнаружения и количественного определения «металли­ческих ядов»* используются минерализаты, полученные после раз­рушения биологического материала, содержащего эти яды. Обна­ружению ионов исследуемых металлов могут мешать ионы дру­гих элементов, в том числе и элементов, содержащихся в биоло­гическом материале как естественная составная часть тканей и жидкостей организма. В химико-токсикологическом анализе для обнаружения ионов металлов в минерализатах применяется систематический ход анализа и дробный метод. *Систематический ход анализа*основан на последовательном выделении из растворов отдельных групп ионов, на подразделе­нии этих групп на подгруппы и на выделении отдельных ионов из подгрупп. Выделенные из растворов ионы определяют при помощи соответствующих реакций. Учитывая недостатки систематического хода анализа, для обнаружения ионов в смесях применяют дробный метод. *Дробный метод* основан на применении реакций, с помощью которых в любой последовательности можно обнаружить иско­мые ионы в отдельных небольших порциях исследуемого рас­твора. Пользуясь дробным методом, отпадает необходимость вы­деления исследуемых ионов из растворов. Для обнаружения соответствующих ионов дробным методом необходимо применять специфические реактивы, позволяющие обнаружить искомый ион в присутствии посторонних ионов. Однако не всегда можно подобрать специфические реакции для обнаружения искомых ионов. В этих случаях в дробном анализе пользуются специальным приемом (маскировкой), с помощью которого устраняется влияние мешающих ионов. Обнаружение искомых ионов дробным методом производится в два этапа. Вначале устраняют влияние мешающих ионов с по­мощью соответствующих реактивов или их смесей, а затем при­бавляют реактив, дающий окраску или осадок с искомым ионом.

*Соединения ртути.* Ртуть является высокотоксичным металлом. Ртуть используется в промышленном производстве хлора и NaOH, в электроаппаратуре, люминесцентных лампах, фунгицидах и т.д. В современной медицине используется противовоспалительное, антисептическое и дезинфи­цирующее действие ртути. Ртуть используют в термометрах, манометрах, ртутно-кварцевых лампах и других приборах медицинского назначения. Токсичность ртути зависит от химической формы, в которой она попадает в организм. Желтый оксид ртути (II) входит в состав глазной мази и мазей для лечения кожных заболеваний. Красный оксид ртути (II) применяется для получения красок. Хлорид ртути (I), который называется каломель, используется в пиротехнике, а также в качестве фунгицида. Токсическое дейст­вие каломели проявляется особенно тогда, когда после приема ее внутрь не наступает слабительное действие и организм долгое время не освобождается от этого препарата. Хлорид ртути (II), который называется сулема, является очень токсичным. В организме ртуть откладывается главным образом в печени и почках. Ртуть медленно выводится из организма. Раннее выявление признаков воздействия на организм человека связано с использованием валидных методов оценки уровня токсикантов в корректных диагностических биосубстратах, разработка критериев для диагностики связана с природой токсиканта и особенностями его токсического действия. Токсическая доза ртути для человека 0,4 мг, летальная доза 150—300 мг.

А. А. Василь­ева предложила метод деструкции биологического материала, содержащего ртуть. Этот метод усовершенствовала А. Н. Кры­лова. *Деструкция* — нарушение структуры биологического материа­ла под влиянием азотной, серной и других кислот, обладающих окислительными свойствами, без полного разрушения органиче­ских веществ, переходящих в деструктаты. При деструкции твер­дых частиц биологического материала он разлагается и перехо­дит в жидкую фазу (деструктат). При деструкции в качестве про­дуктов разложения твердых частиц биологического материала, переходящих в деструктат, являются молекулы белковых ве­ществ и продукты их частичного кислотного гидролиза (пеп­тиды и аминокислоты), липиды и некоторые другие вещества, входящие в состав тканей организма. Для обнаружения ртути в деструктате применяют реакции с взвесью иодида меди (I) и с дитизоном. Реакцию с дитизоном также применяют для фотоколориметрического определения рту­ти, а реакцию со взвесью иодида меди (I) используют и для визу­ального колориметрического определения ионов этого металла в деструктате.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ЗАНЯТИЙ**

**(практические, семинарские, лабораторные)**

**Тема 3.** Овладение техникой и методиками количественного определения «металлических ядов».

**Цель:** освоение студентами техникой и методиками количественного определения «металлических ядов».

**Задачи обучения:** научиться методам количественного определения «металлических ядов».

**Форма проведения:** групповое обсуждение теоретического материала и выполнение заданий парами студентов.

**Задания по теме:**

Задание 1 групповое обсуждение теоретических вопросов по теме занятия.

1. Современные методы разделения и определения ионов металлов.
2. Характеристика современных методов количественного определения «металлических ядов».
3. Определение ртути в деструктате.
4. Определение мышьяка в биоматериале.
5. Особенности экстракционно-фотоколориметрическое определения меди

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272с.
4. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия/ М.Д. Швайкова. - М., «Медицина», 1975.-376 с.

**Контрольные вопросы:**

1. Современные методы разделения и определения ионов металлов.
2. Определение ртути в деструктате.
3. Определение мышьяка в биоматериале.
4. Особенности экстракционно-фотоколориметрическое определения меди

*ПРИЛОЖЕНИЕ*

*Для количественного определения «металли­ческих ядов»* используются минерализаты. Для количественного определения «металлических ядов» в химико-токсикологическом анализе применяются гравиметри­ческие, титриметрические и фотоколориметрические методы. Для количественного определения некоторых «металлических ядов» разработано по несколько методик. Гравиметрический метод предложен для количественного определения бария (в виде осадка BaSO4). Титриметрические методы, предложенные для количественно­го определения «металлических ядов», отличаются друг от дру­га применяемыми для этой цели титрованными растворами. Для количественного определения соединений висмута, свинца, меди, бария, кадмия и цинка рекомендован комплексонометрический метод. Определение свинца производят с помощью иодометрического метода. Для количественного определения серебра предло­жен роданидометрический метод. Аргентометрический метод предложен для количественного определения мышьяка. Большинство ионов металлов, находящихся в минерализате (или в деструктате), определяют фотоколориметрическим мето­дом. С этой целью в качестве реактивов применяют дитизон (для определения ртути, свинца, серебра и таллия), малахитовый или бриллиантовый зеленый (для определения сурьмы и таллия), дифенилкарбазид (для определения хрома), диэтилдитиокарбаматы (для определения меди и мышьяка), тиомочевину (для определения висмута). Фотоколориметрический метод определе­ния ионов марганца основан на переведении этих ионов в перманганат. Визуальные колориметрические методы (методы стандартных серий) рекомендованы для количественного определения ртути и мышьяка. Ртуть определяют по интенсивности окраски суспен­зии Cu2[HgI4], а мышьяк — по окраске индикаторных бумажек, пропитанных бромидом или хлоридом ртути.

С позиций химико-токсикологического анализа общие подходы к преданалитической пробоподготовке определяются:

• типом анализа (направленный или ненаправленный). Клинико-токсикологический анализ (КТА) или допинг-контроль и т.д.):

• типом биологической матрицы образца (биологические жидкости, ткани органов и др.);

• физико-химическими свойствами анализируемых веществ для выбора способа их изолиро­вания (экстракция, сорбция, перегонка с водяным паром, дистилляция, возгонка и др.):

• частными задачами ХТА (изолирование летучих и металлических ядов, пестицидов и др.):

• техникой проведения процедуры (лиофилизация, диализ и др.).

В практической деятельности химик-токсиколог при выборе наиболее рациональной техни­ки изолирования (схемы изолирования), как правило, должен учитывать все 5 позиций. Основные методы определения элементов в биологических объектах:

Атомно-адсорбционная спектрофотометрия;

Атомно-адсорбционная спектрофотометрия с электротермической атомизацией;

Оптическая эмиссионная спектрометрия с индуктивно связанной плазмой;

Масс спектрометрия индуктивно связанной плазмой;

Пламенная фотометрия;

Рентгенофлюресцентная спектрометрия;

Нейроактивационный анализ;

Гамма-резонансная спектрометрия;

Спектрофотометрический метод;

Электрохимические методы (ионометрия, полярография и др.);

Хроматографические методы (ВЭЖХ, система ВЭЖХ-МС и др.)

Иммунохимические и другие методы.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ЗАНЯТИЙ**

**(практические, семинарские, лабораторные)**

**Тема 4.** Решение практической задачи по проведению ненаправленного химико-токсикологического анализа на «металлические яды». Написание экспертного заключения (заключение химико-токсикологической экспертизы)

**Цель:** освоение студентами методики ненаправленного химико-токсикологического анализа на «металлические яды».

**Задачи обучения:** научиться методу ненаправленного химико-токсикологического анализа на «металлические яды» и написанию экспертного заключения.

**Форма проведения:** групповое обсуждение теоретического материала и выполнение заданий парами студентов.

**Задания по теме:**

Задание 1 групповое обсуждение теоретических вопросов по теме занятия.

1. Основные направления химико-токсикологического анализа.
2. Стратегия проведения анализа в зависимости от особенностей направленно­го или ненаправленного исследования.
3. В чем заключается общий скрининговый подход к изолированию веществ органической природы?
4. Схема проведения ненаправленного химико-токсикологического анализа на «металлические яды».
5. Документация. Составление заключения.

Задание 2. Написание экспертного заключения (заключение химико-токсикологической экспертизы), при написании заключения использовать задачу темы № 2 (*Токсикологическая химия. Ситуационные задачи и упражнения. Под ред.Н.И. Калетиной.-М.-2007.-С.283. Задача № 1)*.

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272с.
4. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия/ М.Д. Швайкова. - М., «Медицина», 1975.-376 с.

**Контрольные вопросы:**

1. Основные направления химико-токсикологического анализа.
2. Стратегия проведения анализа в зависимости от особенностей направленно­го или ненаправленного исследования.
3. В чем заключается общий скрининговый подход к изолированию веществ органической природы?
4. Схема проведения ненаправленного химико-токсикологического анализа на «металлические яды».
5. Документация. Составление заключения.

*ПРИЛОЖЕНИЕ*

*ХТА имеет судебно-правовую направленность,* которая заключается в том, что юридические вопросы решаются биоаналитическими методами, а полученный результат на конечной стадии преобразуется в юридический ответ. Существуют три варианта проведения ХТА в зависимости от конкретных обстоятельств дела, клинических, криминалистических и других ситуаций.

1. Анализ объектов, содержащих известные токсичные вещества (в некоторых случаях даже известна доза попавшего в организм токсиканта), называют «направленным», например проведение ХТА в клинических лабораториях для контроля за выведением ксенобиотика, ходом лечения и т.д., т.е. случай, когда известны обстоятельства дела.

2. Наличие косвенных сведений, указывающих на возможную причину отравления, гипотезы о химической природе токсичного вещества, построенная на основе клинической карти­ны отравления пострадавшего и/или результатов патологоанатомического вскрытия трупа, обусловливают некоторые изменения в методических подходах, применяемых в «направлен­ном» ХТА.

3. Отсутствие каких-либо сведений о природе токсичного вещества требует принципиально другой стратегии проведения ХТА. В этом случае используемые аналитические приемы объ­единяют под названием «ненаправленный» ХТА. Это наиболее сложный случай исследова­ния, в котором всегда применяют группы методов анализа, а полученные результаты взаим­но дополняют и уточняют друг друга.

Общим скрининговым подходом к изолированию веществ органической природы в случае ненаправленного анализа является групповое выделение токсикантов, основанное на каких-либо общих свойствах. Ме­тодический прием, называемый скринингом, — это поэтапное обнаружение групповой прина­длежности токсиканта, а затем идентификация и количественное определение индивидуально­го токсичного вещества. В ХТА принято делить большинство изолируемых агентов на вещества кислого, нейтрального, слабоосновного и основного характера. Многоступенчатая схема изо­лирования требует большого (по массе) количества биообъекта, вспомогательных химических веществ (растворители, реагенты) и разнообразной техники.

*Для определения металлических элементов в биологических об­разцах* все большее распространение получают методы ИСП-АЭС и ИСП-МС, кото­рые позволяют одновременно определить в одной пробе 60 и более макро-, микро- и ультра­микроэлементов. Высокая стоимость приборов пока тормозит широкое внедрение ИСП-АЭС и ИСП-МС в практическую деятельность лабораторий в нашей стране. Однако во всем мире методы ИСП-АЭС и ИСП-МС используются для высокопроизводительного многоэлементного анализа различных образцов. Надежность современного оборудования, простота и точность ка­либровки по общедоступным стандартным образцам, относительная свобода от взаимных фи­зических и химических влияний при анализе — несомненные достоинства метода ИСП-МС. Для оценки элементного статуса человека используют определение элементного состава биосубстратов, а также активность ферментов или содержание метаболитов, косвенно отража­ющих уровень химических элементов в органах и тканях.

*Основные методы определения элементов в биологических объектах:*

Атомно-адсорбционная спектрофотометрия;

Атомно-адсорбционная спектрофотометрия с электротермической атомизацией;

Оптическая эмиссионная спектрометрия с индуктивно связанной плазмой;

Масс спектрометрия индуктивно связанной плазмой;

Пламенная фотометрия;

Рентгенофлюресцентная спектрометрия;

Нейроактивационный анализ;

Гамма-резонансная спектрометрия;

Спектрофотометрический метод;

Электрохимические методы (ионометрия, полярография и др.);

Хроматографические методы (ВЭЖХ, система ВЭЖХ-МС и др.)

Иммунохимические и другие методы.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ЗАНЯТИЙ**

**(практические, семинарские, лабораторные)**

**Кредит № 7**

**1. Тема 1.** Контроль исходных знаний по теме (тестирование, устный опрос и др.): «Методы изолирования «летучих ядов» из объектов биологического происхождения».

**Практическая часть:** Использование химического метода анализа для обнаружения в дистиллятах «летучих ядов». Овладение техникой, методиками изолирования и обнаружения в дистилляте цианидов, галогенопроизводных алифатического ряда: хлороформ, хлоралгидрат, четыреххлористый углерод, дихлорэтан; альдегидов и кетонов: формальдегид, ацетон.

**2. Цель:** Студент должен уметь проводить изолирование «летучих ядов» из объектов биологического происхождения и обнаружение в дистиллятах хлороформа, хлоралгидрата, четыреххлористого углерода, дихлорэтана, формальдегида и ацетона.

**3. Задачи обучения:** Студент должен научиться проводить изолирование «летучих ядов» из объектов биологического происхождения и обнаружение в дистиллятах хлороформа, хлоралгидрата, четыреххлористого углерода, дихлорэтана, формальдегида и ацетона.

**4. Основные вопросы темы:**

1. Основные моменты, на которые необходимо обратить внимание при проведении перегонки с

водяным паром.

2. Перечислите реакции, применяемые для обнаружения хлороформа, хлоралгидрата,

четыреххлористого углерода, дихлорэтана, формальдегида и ацетона.

3. Для чего проводят контрольный («слепой») опыт при проведении реакции отщепления

органически связанного хлора?

4. Почему при проведении реакций образования берлинской лазури и отщепления органически связанного хлора проводят подкисление реакционной среды?

**5. Методы обучения и преподавания** (малые группы, дискуссия, ситуационные задачи, работа в парах, презентации, кейс-стади и т.д.)

- групповое обсуждение теоретического материала,

- письменный опрос.

**6. Литература**

1. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. – Киев: Высшая школа, 1989.

2. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия. – М.: Медицина,1975.

3. Белова А.В. Руководство к практическим занятиям по токсикологической химии. - М.:

Медицина,1976.

**7. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.)письменный опрос по следующим вопросам:

1. Основные моменты, на которые необходимо обратить внимание при проведении перегонки с

водяным паром.

2. Написать химизм реакций применяемых для обнаружения:

- хлороформа,

- хлоралгидрата,

- четыреххлористого углерода,

- дихлорэтана,

- формальдегида,

- ацетона

с указанием условий протекания реакций и наблюдаемых эффектов.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ЗАНЯТИЙ**

**(практические, семинарские, лабораторные)**

**1. Тема 2 – Использование химического метода анализа для обнаружения в дистиллятах «летучих ядов». Овладение техникой, методиками изолирования и обнаружения в дистилляте спиртов: метиловый, этиловый, изоамиловый, этиленгликоль. фенола, уксусной кислоты.**

**2. Цель:** Студент должен уметь проводить изолирование «летучих ядов» из объектов биологического происхождения и обнаружение в дистиллятах метилового спирта, этилового спирта, изоамилового спирта, этиленгликоля, фенола и уксусной кислоты.

**3. Задачи обучения:** Студент должен научиться проводить изолирование «летучих ядов» из объектов биологического происхождения и обнаружение в дистиллятах метилового спирта, этилового спирта, изоамилового спирта, этиленгликоля, фенола и уксусной кислоты.

**4. Основные вопросы темы:**

1. Почему исследование дистиллята на наличие метилового спирта проводят после

исследования на формальдегид?

2. Какую реакцию используют для отличия этилового спирта от метилового спирта?

Наблюдаемый при этом аналитический сигнал.

3. Методика изолирования этиленгликоля из биологического материала.

4. Почему дистиллят, исследуемый на наличие уксусной кислоты, собирают в раствор щелочи?

5. Какими кислотами проводят изолирование уксусной кислоты из биологического материала и

почему?

**5. Методы обучения и преподавания** (малые группы, дискуссия, ситуационные задачи, работа в парах, презентации, кейс-стади и т.д.)

- групповое обсуждение теоретического материала,

- письменный опрос.

**6. Литература**

1. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. – Киев: Высшая школа, 1989.

2. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия. – М.: Медицина,1975.

3. Белова А.В. Руководство к практическим занятиям по токсикологической химии. - М.:

Медицина,1976.

**7. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.) письменный опрос по следующим вопросам:

1. Особенности изолирования этиленгликоля из биологического материала.

2. Написать химизм реакций применяемых для обнаружения:

- метилового спирта,

- этилового спирта,

- изоамилового спирта,

- этиленгликоля,

- фенола,

- уксусной кислоты

с указанием условий протекания реакций и наблюдаемых эффектов.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ЗАНЯТИЙ**

**(практические, семинарские, лабораторные)**

**1. Тема 3 –** **Использование газохроматографического метода анализа для разделения, идентификации и количественного определения «летучих ядов». Овладение техникой, методиками количественного анализа методом внутренней нормализации. Экспертиза алкогольного опьянения с применением современных физико-химических методов анализа. Составление заключения.**

**2. Цель:** Студент должен уметь проводить судебно-химическое исследование вещественных доказательств на группу «летучих ядов» газохроматографическим методом.

**3. Задачи обучения:** Студент должен научиться проводить обнаружение и количественное определение «летучих ядов» газохроматографическим методом.

**4. Основные вопросы темы:**

1. На чем основан метод газо-жидкостной хроматографии?

2. Чем отличаются между собой газо-абсорбционная и газо-жидкостная хроматографии?

3. Достоинства метода газо-жидкостной хроматографии.

4. Основные узлы хроматографа.

5. Требования к газу-носителю.

6. Хроматографические колонки. Их виды. Требования к ним.

7. Требования к сорбенту.

8. Детектор по теплопроводности и пламенно-ионизационный.

9. По каким параметрам проводят обнаружение веществ?

10. По каким параметрам проводят количественное определение веществ?

11. Критерии выбора параметра пика, на основании которого проводится количественное определение.

**5. Методы обучения и преподавания** (малые группы, дискуссия, ситуационные задачи, работа в парах, презентации, кейс-стади и т.д.)

- групповое обсуждение теоретического материала,

- работа в малых группах,

- письменный опрос.

**6. Литература**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

**7. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.) письменный опрос по следующим вопросам:

1. Основные узлы хроматографа.

2. Газ-носитель. Требования к нему.

3. Хроматографические колонки. Их виды. Требования к ним.

4. Требования к сорбенту.

5. Детекторы термоионный, пламенно-фотометрический, электронного захвата.

6. Идентификация веществ на основе данных газовой хроматографии.

7. Критерии выбора параметра пика, на основании которого проводится количественное определение.

8. Методы количественного определения: метод абсолютной калибровки, метод стандартной

добавки, метод внутреннего стандарта, метод нормировки.

9. Современное состояние и перспективы развития газовой хроматографии в ХТА.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ЗАНЯТИЙ**

**(практические, семинарские, лабораторные)**

**1. Тема 4 –** **Решение практической задачи по проведению ненаправленного судебно-химического анализа на «летучие яды». Написание экспертного заключения (заключение химико-токсикологической экспертизы).**

**2. Цель:** Студент должен закрепить теоретические знания и практические навыки, необходимые для проведения судебно-химического и химико-токсикологического анализа объектов исследования на наличие «летучих ядов» и составления экспертного заключения.

**3. Задачи обучения:**

студент должен научиться:

- проводить направленный анализ на группу «летучих ядов» газохроматографическим методом;

- на основе полученных результатов сделать правильное заключение;

- составить и защитить «Заключение» химико-токсикологической экспертизы (заключение химико-токсикологического анализа).

**4. Основные вопросы темы:**

1. Подготовка колонок для исследования: подготовка твердого носителя, нанесение неподвижной фазы, заполнение и кондиционирование колонок.

2. Приготовление стандартных растворов.

3. Условия хроматографического разделения «летучих ядов».

4. Обнаружение и количественное определение «летучих ядов».

**5. Методы обучения и преподавания** (малые группы, дискуссия, ситуационные задачи, работа в парах, презентации, кейс-стади и т.д.)

- групповое обсуждение теоретического материала,

- работа в малых группах.

**6. Литература**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

**7. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.)

**-** опрос по«Заключению» химико-токсикологической экспертизы (заключению химико-токсикологического анализа).

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ЗАНЯТИЙ**

**(практические, семинарские, лабораторные)**

**Кредит № 8**

**Тема 1** - Овладение техникой, методиками химического анализа карбоксигемоглобина в крови.

**Цель:** ознакомить студентов с химико-токсикологическим анализом карбоксигемоглобина в крови.

**Задачи обучения:** научить методам химического анализа карбоксигемоглобина в крови

**Форма проведения:** семинар, работа в малых группах и выполнение заданий парами студентов.

**Задания по теме:**

Задание 1 групповое обсуждение теоретических вопросов по теме занятия.

1. Оксид углерода. Распространенность отравлений, причины.
2. Токсичность. Токсикокинетика. Клиника отравлений и клиническая диагностика.
3. Метод гипербарической оксигенации в комплексе методов дезинтоксикационной терапии.
4. Качественный анализ. Химические методы обнаружения в крови карбоксигемоглобина.
5. Спектроскопический метод исследования карбоксигемоглобина в крови. Методика исследования.
6. Метод газожидкостной хроматографии в анализе оксида углерода.

Задание 2. (для 2-х студентов).

*Токсикологическая химия. Ситуационные задачи и упражнения. Под ред.Н.И. Калетиной.-М.-2007.-С.312. Задача № 7*.

На ХТА доставлены: кровь и моча ребенка.

Обстоятельства дела.

Семья с ребенком 8 лет участвовала в пикнике в горах. При возвра­щении домой люди попали в снежные заносы и вынуждены были нахо­диться в закрытом автомобиле с включенным мотором в течение 14 часов. После возвращения домой все чувствовали себя плохо. У взрослых кру­жилась голова, возникла рвота, мышечная слабость. У женщины на фо­не низкого давления появилась боль в сердце. Ребенок впал в кому и был доставлен в больницу.

**Информация.**

При осмотре в больнице у ребенка кожа лица была сине-багрового цвета, а видимые слизистые оболочки — малиново-красного оттенка. В пробах с танином и ферроцианидом калия кровь ребенка сохраняла ро­зовый цвет.

Цель исследования: провести ХТА представленных биообъектов.

Приведите схему химико-токсикологического анализа представленных биообъектов, опираясь на методологию системного химико-токсикологи­ческого анализа (СХТА).

Лаборатория работает согласно принципам GLP и оснащена аналити­ческим оборудованием в соответствии с современными рекомендациями TIAFT.

ПРИМЕЧАНИЕ

При решении задачи следует**:**

**• представить информацию о** выборе биообъекта, используя знания фи­зико-химических свойств токсикантов, их токсикокинетики и мета­болизма;

• **представить информацию о** способе пробоподготовки и изолирова­ния (выделения) токсикантов, используя знания физико-химических свойств токсикантов и учитывая Ваш выбор последующих методов анализа;

• **выбрать** методы идентификации и количественного определения ток­сикантов, учитывая их чувствительность и специфичность, преиму­щества и недостатки;

• **обосновать** выбор способа количественного определения, поэтапно изложить схему и процедуру его проведения, привести математичес­кие формулы; если необходимо, то произвести вычисления;

• **представить** интерпретацию полученных количественных результатов;

• **дать** заключение об обнаружении токсикантов.

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272с.
4. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия/ М.Д. Швайкова. - М., «Медицина», 1975.-376 с.

**Контрольные вопросы:**

1. Химико-токсикологический анализ на группу веществ, не требующих специальных методов изолирования.
2. Оксид углерода. Распространенность отравлений, причины.
3. Токсичность. Токсикокинетика.
4. Клиника отравлений и клиническая диагностика.
5. Качественный анализ. Химические методы обнаружения в крови карбоксигемоглобина.
6. Спектроскопический метод исследования карбоксигемоглобина в крови. Принцип метода.
7. Метод газожидкостной хроматографии в анализе оксида углерода.

*ПРИЛОЖЕНИЕ*

Из ядовитых газообразных веществ особый токсикологический и судебно-медицинский ин­терес представляет СО — оксид углерода (II). Долгосрочные последствия отравления угарным газом нередко приводят к летальному исходу. Исследователи обнаружили, что угарный газ повреждает белок миелин, входящий в состав оболочки нервных клеток. В ответ на отравле­ние СО в организме начинается синтез специализированных лимфоцитов, которые выводят поврежденный белок из организма. Проблема заключается в том. что с удалением измененных молекул миелина одновременно повреждаются и нормальные молекулы, тем самым запускает­ся своего рода цепная аутоиммунная реакция.

Оксид углерода (II) — бесцветный газ без запаха и вкуса. В воде почти не растворяется, го­рит синеватым пламенем до образования оксида углерода (IV) с выделением тепла.

Острые отравления окисью углерода занимают ведущее место среди ингаляционных отрав­лений, летальные исходы составляют 12,5% общего количества всех смертельных отравлений.

*Источники СО.* Оксид углерода встречается везде, где существуют условия для неполного сгорания веществ, содержащих углерод, входит в состав многих промышленных газов (домен­ный, генераторный, коксовый); широко применяется в современном органическом синтезе.

Важными источниками СО являются выхлопные газы автомобилей (содержание оксида уг­лерода 1 — 13%). дым от пожара и неверно эксплуатируемые нагревательные системы. Пары дихлорометана (детергентов и аэрозолей), в результате метаболизма которого неспецифическими оксидазами образуются угарный и углекислый газы, также могут приводить к отравлению СО

*Токсикокинетика и биотрансформация*

Единственным путем поступления в организм СО являются дыхательные пути. Токсичес­кий эффект для человека наблюдается при вдыхании воздуха с концентрацией СО 3 10' г/л в течение 1 ч.

Механизм токсического действия СО обусловлен образованием карбоксигемоглобина — НbСО (см. гл. 2.4). При острых отравлениях СО связывается преимущественно железом гемоглобина эритроцитов. При повторных или хронических отравлениях в плазме крови уве­личивается количество негемоглобинового железа за счет выхода его из тканей. Это железо также фиксирует поступающий СО. При действии даже весьма низких концентраций СО его присутствие обнаруживают в различных тканях организма, так как СО фиксируется имею­щимися в них железосодержащими ферментами, а в мышцах — еще и железом мпоглобина. Кроме того, присутствие СО в тканях связано с наличием в них крови, содержащей СО. По сравнению с гемоглобином сродство миоглобина к СО и О, приблизительно в 5 раз меньше. На распределение СО между кровью и мышцами влияют концентрация СО во вдыхаемом воздухе и продолжительность контакта. При смертельном отравлении у людей и содержании в крови 58—85% НbСО в скелетных мышцах было обнаружено 10—53%. в миокарде — 3—44% карбо-ксимиоглобина (МbСО). Концентрация МbСО в мышцах всегда значительно ниже концентра­ции НbСО в крови. Сопоставление концентраций НbСО и МbСО может помочь в установле­нии динамики отравления. Для установления коэффициента корреляции между количеством НЬСО и МbСО требуются дополнительные наблюдения и специальные исследования.

При отравлениях СО нарушается углеводный обмен. Увеличение уровня сахара в крови начинается с первых минут интоксикации и нарастает параллельно гипоксемии. Установлено, что эти изменения обусловлены нарушением центральной регуляции углеводного обмена под воздействием СО. что связано с усилением распада гликогена или нарушением утилизации глюкозы. Усиленный гликогенолиз приводит к развитию гипергликемии. Повышение содер­жания глюкозы отмечается не только в крови, но и в ткани мозга. Установлена зависимость между тяжестью интоксикации угарным газом и содержанием глюкозы в мозге.

Оксид углерода выводится из организма в основном через дыхательные пути в течение не­скольких часов. После прекращения вдыхания СО 60—70% яда выделяется у человека в тече­ние 1-го часа; за 4 ч выделение составит 96% абсорбированной организмом дозы. В ничтожном количестве оксид углерода выделяется через кожу — около 0.007 мл/ч. несколько больше — через ЖКТ и почки. СО с мочой выводится в виде комплексного соединения с железом.

Лабораторная диагностика отравлений оксидом углерода заключается в определении НbСО в крови. В то же время содержание НbСО в крови, которое определяется при поступлении больного в стационар, не может служить надежным критерием установления тяжести состояния больных. В большинстве случаев оно бывает очень низким, в то время как клиническая симп­томатика свидетельствует о тяжелой степени отравления. Подобное несоответствие можно объ­яснить тем, что со временем происходит диссоциация НbСО, поэтому большее диагностическое значение имеет его определение в крови, взятой непосредственно на месте происшествия.

*Методы определения оксида углерода (II) в биообъектах*

*Определение СО в крови*

Для определения СО в крови можно использовать различные методы, включая предвари­тельные пробы, спектрофотометрию, газовую хроматографию и специальные методы. Опреде­ление СО в крови проводят либо по СО, либо выделяют из пробы крови газобразную смесь СО, СО,. О,, N.. измеряют количество газа и тем или иным способом устанавливают содержа­ние в нем оксида углерода (II).

*Предварительные методы исследования (химические).* При выполнении нижеуказанных реак­ций параллельно исследуют два образца — кровь, не содержащую НbСО. и кровь пострадавшего при отравлении. В образцы добавляют одинаковые объемы реактивов и наблюдают за измене­нием окраски. Изменение окраски происходит только в образцах с нормальной кровью. Окраска образцов крови пострадавшего при отравлении не изменяется или изменяется незначительно.

*Экспресс-тесты,* или пробы, проводят непосредственно на месте происшествия или сразу после поступления пострадавшего в клинику. Цель — быстро установить наличие НbСО.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ЗАНЯТИЙ**

**(практические, семинарские, лабораторные)**

**Тема 2** - Решение ситуационной задачи:

- подготовка проб к анализу;

- идентификация в крови карбоксигемоглобина с использованием химических экспресс-методов;

- написание заключения аналитической диагностики.

**Цель:** ознакомить студентов с подготовкой проб к анализу и идентификацией в крови карбоксигемоглобина с использованием химических экспресс-методов.

**Задачи обучения:** научить студентов методам анализа карбоксигемоглобина в с использованием химических экспресс-методов.

**Форма проведения:** семинар, работа в малых группах и выполнение заданий парами студентов.

**Задания по теме:**

Задание 1 групповое обсуждение теоретических вопросов по теме занятия.

1. Определение СО в крови
2. Предварительные методы исследования (химические).
3. Экспресс-тесты на определение СО в крови
4. Другие химические пробы.

Задание 2. (для 2-х студентов).

*Токсикологическая химия. Ситуационные задачи и упражнения. Под ред.Н.И. Калетиной.-М.-2007.-С.312. Задача № 7*.

На ХТА доставлены: кровь и моча ребенка.

Обстоятельства дела.

Семья с ребенком 8 лет участвовала в пикнике в горах. При возвра­щении домой люди попали в снежные заносы и вынуждены были нахо­диться в закрытом автомобиле с включенным мотором в течение 14 часов. После возвращения домой все чувствовали себя плохо. У взрослых кру­жилась голова, возникла рвота, мышечная слабость. У женщины на фо­не низкого давления появилась боль в сердце. Ребенок впал в кому и был доставлен в больницу.

**Информация.**

При осмотре в больнице у ребенка кожа лица была сине-багрового цвета, а видимые слизистые оболочки — малиново-красного оттенка. В пробах с танином и фероцианидом калия кровь ребенка сохраняла ро­зовый цвет.

Цель исследования: провести ХТА представленных биообъектов с использованием химических экспресс-методов.

Приведите схему химико-токсикологического анализа представленных биообъектов, опираясь на методологию системного химико-токсикологи­ческого анализа (СХТА).

Лаборатория работает согласно принципам GLP и оснащена аналити­ческим оборудованием в соответствии с современными рекомендациями TIAFT.

ПРИМЕЧАНИЕ

При решении задачи следует:

**• представить информацию о** выборе биообъекта, используя знания фи­зико-химических свойств токсикантов, их токсикокинетики и мета­болизма;

• **представить информацию о** способе пробоподготовки и изолирова­ния (выделения) токсикантов, используя знания физико-химических свойств токсикантов и учитывая Ваш выбор последующих методов анализа;

• **выбрать** химические экспресс-методы определения ток­сикантов, учитывая их чувствительность и специфичность, преиму­щества и недостатки;

• **обосновать** выбор способа количественного определения, поэтапно изложить схему и процедуру его проведения, привести математичес­кие формулы; если необходимо, то произвести вычисления;

• **представить** интерпретацию полученных количественных результатов;

• **дать** заключение об обнаружении токсикантов.

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272с.
4. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия/ М.Д. Швайкова. - М., «Медицина», 1975.-376 с.

**Контрольные вопросы:**

1. Определение СО в крови
2. Предварительные методы исследования (химические).
3. Экспресс-тесты на определение СО в крови
4. Другие химические пробы.
5. Заключение об обнаружении токсикантов. Судебно-медицинская оценка результатов определения.

*ПРИЛОЖЕНИЕ*

1. *Определение СО в крови*

Для определения СО в крови можно использовать различные методы, включая предвари­тельные пробы, спектрофотометрию, газовую хроматографию и специальные методы. Опреде­ление СО в крови проводят либо по СО, либо выделяют из пробы крови газобразную смесь СО, СО,. О,, N.. измеряют количество газа и тем или иным способом устанавливают содержа­ние в нем оксида углерода (II).

*Предварительные методы исследования (химические).* При выполнении нижеуказанных реак­ций параллельно исследуют два образца — кровь, не содержащую НbСО. и кровь пострадавшего при отравлении. В образцы добавляют одинаковые объемы реактивов и наблюдают за измене­нием окраски. Изменение окраски происходит только в образцах с нормальной кровью. Окраска образцов крови пострадавшего при отравлении не изменяется или изменяется незначительно.

*Экспресс-тесты,* или пробы, проводят непосредственно на месте происшествия или сразу после поступления пострадавшего в клинику. Цель — быстро установить наличие НbСО.

*Тест 1*. К 15 мл воды добавляют 1—2 капли исследуемой крови и отдельно донорскую кровь, пробирки встряхивают. В норме проба светло-розового цвета, при наличии НЬСО — вишне­во-красного. Затем добавляют 5 капель 20% раствора гидроксида натрия. После энергичного встряхивания при наличии НЬСО в течение нескольких секунд сохраняется светло-розовый цвет (концентрация НbСО не менее 20%). Если светло-розовый цвет перейдет в соломенно-желтый, в крови нет НbСО или его содержится менее 20%. Проводят контрольную пробу с донорской кровью.

Метаболизм и определение токсикантов различных химических групп... 755

*Тест 2.* В две пробирки вносят по 10 мл дистиллированной воды, затем в первую — 5 капель анализируемой пробы (кровь) и 5 капель свежеприготовленного раствора сульфида аммония, во вторую — 5 капель донорской крови и 5 капель свежеприготовленного раствора сульфида аммония. После осторожного перемешивания добавляют в обе пробирки по 2—3 капли 30% раствора уксусной кислоты. Анализируемая проба при наличии НЬСО окрашивается в крас­ный цвет, контрольная проба (донорская) — в грязно-зеленый.

*Тест 3.* К 5 мл крови (анализируемой пробы и донорской), разбавленной в 100 раз дистил­лированной водой, добавляют 5 капель концентрированного раствора сульфида меди. Дли­тельно и энергично встряхивают. Кровь, содержащая НЬСО. красного цвета, не содержащая — зеленого.

*Тест 4.* К 1 капле крови (анализируемой пробы и донорской) добавляют 40 капель воды и 5 капель 40% раствора фенилгидразина. Кровь, содержащая НЬСО. светло-красная, не содер­жащая НЬСО — темно- или черно-красная.

*Тест 5.* К 5 мл крови (анализируемой пробы и донорской), разведенной 100 раз, добавляют 5 капель 1% раствора гексаиноферрата (III) калия. Кровь, содержащая НЬСО, вишневого цвета, не содержащая — светло-коричневого (железо гемоглобина окисляется до Ре").

*Другие химические пробы.* Исследуемую кровь и контрольную кровь из печени животного в количестве 2—5 мл разбавляют 100 мл воды. При этом кровь, содержащая НЬСО. имеет ярко-красный цвет, контрольная кровь — буроватый оттенок.

Затем проводят следующие химические реакции.

• К разбавленным в соотношении 1:100 пробам испытуемой и контрольной крови прибав­ляют равные объемы 30% раствора гидроксида натрия. Кровь, содержащая оксид углерода, сохраняет розовую окраску, контрольная принимает зеленовато-черную окраску.

• К разбавленным в соотношении 1:4 пробам испытуемой и контрольной крови прибавляют приблизительно по 3 объема 1% раствора танина и взбалтывают. Кровь, содержащая оксид углерода, сохраняет розовый цвет; контрольная принимает серую окраску.

• К разбавленным в соотношении 1:20 пробам испытуемой и контрольной крови прибавляют равные объемы 20% раствора гексаиноферрата (III) калия и 2 мл разведенной 1:2 уксус­ной кислоты. Кровь, содержащая оксид углерода, сохраняет розовый цвет, контрольная приобретает бурую окраску.

• Контрольная кровь, смешанная с 5 частями раствора основного ацетата свинца, принимает грязно-зеленую окраску, кровь, содержащая оксид углерода, сохраняет свой цвет.

• Контрольная кровь после разбавления формалином спустя короткое время принимает гряз­но-бурую окраску, кровь, содержащая оксид углерода, сохраняет красный цвет в течение нескольких недель.

Реакции можно проводить, смочив разведенной кровью белую фильтровальную бумагу, на­нося затем на нее реактивы. Описанные реакции малопригодны для обнаружения малых ко­личеств НЬСО в крови.

*Судебно-медицинская оценка результатов количественного определения карбоксигемоглобина и карбоксимиоглобина*

• Содержание НbСО в крови зависит прежде всего от концентрации СО во вдыхаемом возду­хе и времени его воздействия.

• Концентрация НbСО тем выше, чем выше парциальное давление СО в альвеолярном воз­духе по сравнению с парциальным давлением О,.

• За один и тот же промежуток времени при прочих равных условиях СО поступает в орга­низм тем больше, чем больше минутный объем дыхания.

• Соответствие между концентрацией НЬСО и тяжестью отравления имеется не всегда. Это особенно отчетливо проявляется при групповых отравлениях.

• Смертельная концентрация НbСО в крови составляет в среднем около 60%, но может коле­баться от 40 до 80% и более, что обусловлено влиянием внешних условий и особенностями организма.

• Тяжесть острого отравления СО усиливается при низком барометрическом давлении, повы­шенной влажности, высокой или низкой температуре воздуха, усиленной мышечной работе.

• При смертельном отравлении порог насыщения НbСО у пожилых людей ниже. У женщин отравление протекает легче, чем у мужчин. Беременные женщины более чувствительны, чем небеременные. Лица, подвергавшиеся хроническому воздействию СО, тяжелее переносят острое отравление.

• Острое отравление проходит тяжелее у лиц, страдающих заболеваниями легких, сердца, нарушениями кровообращения, неврастенией, ожирением, анемией, перенесших черепно-мозговую травму, во время инфекционных заболеваний.

• Данные о влиянии алкогольной интоксикации на тяжесть отравления СО противоречивы.

• При сочетанном отравлении СО и оксидами азота, СО,, парами бензина, НСN (например, в результате пожара или технологического процесса) к смертельному исходу может привести относительно невысокая концентрация НbСО.

• Необходимо учитывать очень разную чувствительность отдельных лиц к действию СО. При групповых отравлениях у некоторых лиц, находящихся в коматозном состоянии, содержа­ние НЬСО бывает гораздо ниже, чем у лиц, перенесших тяжелое отравление и при этом чувствующих себя удовлетворительно.

• Изредка встречаются атипичные формы отравления, протекающие с быстрой потерей созна­ния или тяжелыми расстройствами дыхания и сердечной деятельности (СО в крови 30%).

• Количественное содержание НbСО в крови, по-видимому, может зависеть от того, из како­го участка кровеносной системы взята для исследования кровь. При вскрытии трупа кровь для исследования надлежит брать из правого предсердия (при наличии в нем крови) или бедренной вены либо из другого магистрального сосуда, а также из грудной или брюшной полости (при наличии излившейся в нее крови).

• В некоторых случаях целесообразно измерять содержание НbСО в гематомах и кровоподте­ках, так как оно может служить одним из признаков определения времени их возникнове­ния. Считают, что гематомы, в которых содержание НbСО менее 10%. возникли до воздейс­твия СО. Если содержание НbСО в них превышает 20%, то образование гематом связано с отравлением СО.

• В воздухе промышленных городов постоянно содержится СО, вследствие чего в крови жи­телей обычно находится некоторое количество НbСО. Между концентрацией НbСО и степенью загрязнения воздушной среды СО отмечена прямая зависимость. Например, в крови регулировщиков уличного движения содержание НbСО может достигать 22%.

• При освидетельствовании лиц, перенесших отравление СО, нужно иметь в виду, что при интоксикации средней степени в течение первого часа выделяется около половины посту­пившего в организм СО. Полное освобождение организма от СО наступает спустя 10—12 ч, но может затягиваться и до 24 ч.

• При обнаружении в крови трупа менее 60% НbСО необходимо проанализировать патологоанатомические данные и обстоятельства отравления, чтобы обосновать заключение о причине смерти.

• При повышении поступления СО в организм соответственно увеличивается содержание СО в тканях.

• Необходимость в исследовании скелетных мышц трупа или его частей возникает в очень редких случаях (например, при гнилостных изменениях резко обескровленных частей тру­па) потому, что для определения НbСО спектрофотометрическим методом необходим всего 1 мл крови из свежего или хранившегося до 10 дней биологического материала.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ЗАНЯТИЙ**

**(практические, семинарские, лабораторные)**

**Тема 3** - Решение экспертной задачи по проведению направленного ,химико-токсикологического анализа на карбоксигемоглобин:

- подготовка проб к анализу;

- обнаружения в трупной крови карбоксигемоглобина с использованием химических и физико-химических методов анализа

**Цель:** ознакомить студентов со схемой направленного ,химико-токсикологического анализа на карбоксигемоглобин.

**Задачи обучения:** научить студентов методам подготовки проб к анализу и обнаружения в трупной крови карбоксигемоглобина с использованием химических и физико-химических методов анализа.

**Форма проведения:** семинар, работа в малых группах и выполнение заданий парами студентов.

**Задания по теме:**

Задание 1 групповое обсуждение теоретических вопросов по теме занятия.

1. Методы определения оксида углерода (II) в биообъектах.
2. Подготовка проб к анализу
3. Предварительные методы исследования (химические)
4. Обнаружения в трупной крови карбоксигемоглобина с использованием химических методов анализа
5. Обнаружения в трупной крови карбоксигемоглобина с использованием физико-химических методов анализа

Задание 2. (для 2-х студентов).

*Токсикологическая химия. Ситуационные задачи и упражнения. Под ред.Н.И. Калетиной.-М.-2007.-С.314. Ситуационная задача № 9*

На ХТЭ доставлены: внутренние органы, моча и кровь трупа.

Обстоятельства дела.

Во время сильного пожара в дачном поселке пропал человек. На месте происшествия его останков не было обнаружено. Однако через 3 дня труп был найден в закрытом снаружи и слегка обгоревшем сарае.

**Информация.**

Патологоанатомом при осмотре трупа отмечены отек легких и мозга, слизь в бронхах, сине-багровый цвет кожи и малиново-красный оттенок слизистых оболочек.

При исследовании крови трупа был обнаружен токсикант. В пробах с основным ацетатом свинца и формалином кровь потерпевшего сохра­няла розовый цвет.

Цель исследования: провести направленный химико-токсикологический анализ на карбоксигемоглобин, представленных биообъектов.

Приведите схему химико-токсикологического анализа представленных биообъектов, опираясь на методологию системного химико-токсикологи­ческого анализа (СХТА).

Лаборатория работает согласно принципам GLP и оснащена аналити­ческим оборудованием в соответствии с современными рекомендациями TIAFT.

ПРИМЕЧАНИЕ

При решении задачи следует:

**• представить информацию о** выборе биообъекта, используя знания фи­зико-химических свойств токсикантов, их токсикокинетики и мета­болизма;

• **представить информацию о** способе подготовки проб к анализу и обнаружения в трупной крови карбоксигемоглобина с использованием химических и физико-химических методов анализа, учитывая Ваш выбор последующих методов анализа;

• **выбрать** методы идентификации и количественного определения ток­сикантов, учитывая их чувствительность и специфичность, преиму­щества и недостатки;

• **обосновать** выбор способа количественного определения, поэтапно изложить схему и процедуру его проведения, привести математичес­кие формулы; если необходимо, то произвести вычисления;

• **представить** интерпретацию полученных количественных результатов;

• **дать** заключение об обнаружении токсикантов.

**Литература**

**Основная:**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология Е.А. Лужников.-М.,"Медицина", 1994. –189 с.
4. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272 с.

**Контрольные вопросы:**

1. Методы определения оксида углерода (II) в биообъектах.
2. Подготовка проб к анализу
3. Предварительные методы исследования (химические)
4. Обнаружения в трупной крови карбоксигемоглобина с использованием химических методов анализа
5. Обнаружения в трупной крови карбоксигемоглобина с использованием физико-химических методов анализа

*ПРИЛОЖЕНИЕ*

*Cпектроскопический метод обнаружения оксида углерода (II) в крови (Крамаренко В.Ф. Токс.химия.- Выша школа.-Киев.-1989.-С.415-424)*

В крови лиц, отравленных оксидом углерода (II), не весь гемоглобин превращается в карбоксигемоглобин. Смерть насту­пает значительно раньше, чем достигается полное превращение оксигемоглобина в карбоксигемоглобин.

Карбоксигемоглобин можно обнаружить в крови спектроско­пом, который является прибором для визуального спектрального определения ряда веществ, в том числе и карбоксигемоглобина.

При рассматривании крови спектроскопом наблюдаются линии и полосы, позволяющие сделать вывод о наличии или отсутствии карбоксигемоглобина.

Подлежащую исследованию кровь разбавляют водой до тех пор, пока не будет получен раствор, имеющий светло-розовую окраску. При спектроскопическом исследовании этого раствора четко видны соответствующие спектральные полосы.

Спектр оксигемоглобина крови ОНb имеет две полосы погло­щения между линиями Фраунгофера D и Е при длинах волн 577—589 и 536—556 нм. Спектр карбоксигемоглобина СОНb име­ет две полосы поглощения при длинах волн 564—579 и 523—536 нм.

После прибавления одного объема свежеприготовленного раствора сульфида аммония (NH4)2S или других восстановителей (дитионит натрия Na2S2O4-21-0 и др.) к четырем объемам вод­ного раствора исследуемой крови оксигемоглобин (ОНb) превра­щается в дезоксигемоглобин Нb, в спектре которого имеется одна широкая полоса поглощения при 543—596 нм. Карбоксигемоглобин не восстанавливается сульфидом аммония и другими восста­новителями. Поэтому после прибавления восстановителей полосы поглощения карбоксигемоглобина не исчезают.

Таким образом, после прибавления раствора сульфида аммо­ния к крови, содержащей окси- и карбоксигемоглобин, сохраня­ются две полосы поглощения карбоксигемоглобина, но исчезают полосы поглощения оксигемоглобина, а вместо них появляется широкая полоса поглощения дезоксигемоглобина. По наличию соответствующих полос поглощения в спектре крови делают вы­вод об отравлении оксидом углерода (II).

Спектральный метод оправдывает себя при исследовании крови, содержащей 10—30 % карбоксигемоглобина.

*Оптические методы (Калетина Н.И.-Метаболизм и определение токсикантов.-М.-2007.-С.-753-759 )*

Объектами исследования на СО являются главным образом кровь пострадавшего и воздух производственных или жилых помещений, содержащий СО.

Диагностическое значение имеет определение НbСО в крови, взятой непосредственно на месте происшествия, так как при оказании пострадавшему первой помощи происходит час­тичная элиминация угарного газа и снижается содержание НbСО в крови. Спектрофотометрический метод определения СО наиболее распространен, потому что все гемоглобиновые структуры имеют абсорбцию в определенной части спектра.

*Количественное определение в крови НbСО спектрофотометрическим методом*

При добавлении восстановителя (натрия тиосульфата) к исследуемой крови окси- и метгемоглобин количественно образуют восстановленную форму гемоглобина. Последняя имеет спектр поглощения, представленный на рис. 1.

СО имеет большее сродство к гемоглобину, чем кислород, поэтому комплекс НbСО не можег быть разрушен тиосульфатом натрия. Таким образом, после обработки тиосульфатом натрия комплекс НbСО проявляется характерным спектром с двумя максимумами поглоще­ния (рис. 8-16, А). Максимальная разница оптической плотности между спектрами А и Б от­мечается при длине волны 540 нм, тогда как при длине волны 579 нм оптическая плотность практически одинакова. Процентное содержание СО в крови (см. рис. 1. А) может быть вычислено по формуле, исходя из значения оптической плотности «здоровой», не содержащей НbСО крови (см. рис. 1. Б), и исследуемого образца (см. рис. 1. В) после добавления тиосульфата натрия:

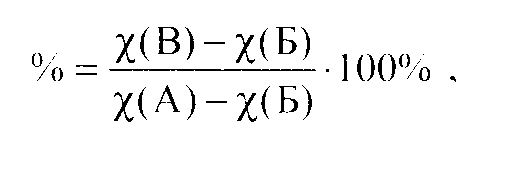
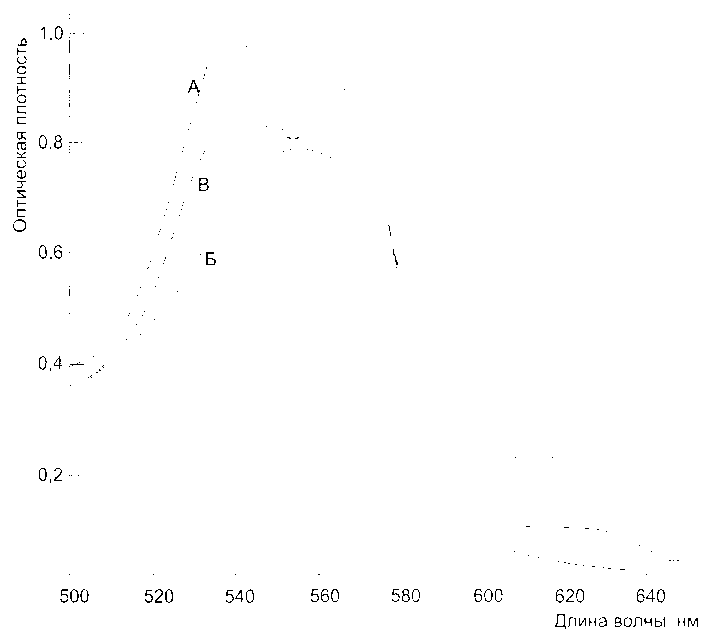


Рис. 1. Уф-спектры НЬСО (А), восстановленного гемоглобина (Б) и крови паписта при отравлении угарным газом ( В).



*Интерпретация результатов*

• Содержание СО в крови < 5%: норма; для курящих до 10%.

• Содержание СО в крови 10—20%: интоксикация легкой степени.

• Содержание СО в крови 20—30%: интоксикация средней степени.

• Содержание СО в крови 30—40%: интоксикация средней степени, но возможен коллапс.

• Содержание СО в крови 40—50%: интоксикация средней степени, выраженные расстройс­тва дыхания и функций сердечно-сосудистой системы, часто коллапс, возможна смерть.

• Содержание СО в крови 50—60%: интоксикация сильной степени — кома, судороги, воз­можна смерть.

• Содержание *СО* в крови 60—90%: смерть

*Газохромотографический метод*

Газовая хроматография является достаточно простым и прямым методом определения об­щего количества СО в крови. Высвобождение СО из НbСО крови достигается обычно добав­лением растворов натрия карбоната или некоторых других веществ. Газовая фаза вводится в хроматограф, снабженный детектором по теплопроводности. Концентрация СО определяется по калибровочному графику после расчета площади пика. Результаты метода достоверны при концентрации НbСО 30—100%. Ошибка при использовании метода составляет 10%.

Другой вариант газохроматографического определения СО в крови основан на переведении его в метан или С02 за счет каталитического восстановления водородом или окисления на силикагеле с пятиокисью йода.

В первом случае после высвобождения СО из крови в реакторе-дозаторе гелием газовую смесь мгновенно выталкивают из реактора в хроматографическую колонку, где СО каталити­чески восстанавливается водородом до метана и регистрируется ПИД.

Во втором случае С02 и СО разделяются на одной колонке с силикагелем, а затем в ячейке с пятиокисью йода СО окисляется до СО, и последний регистрируется детектором. Разница ве­личин интенсивности пиков до и после окисления позволяет установить концентрацию СО.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ЗАНЯТИЙ**

**(практические, семинарские, лабораторные)**

**Тема 4** - Завершение решения экспертной задачи:

- определение в трупной крови концентрации карбоксигемоглобина методом

спектрофотометрии;

- написание экспертного заключения (заключение химико-токсикологической экспертизы).

**Цель:** ознакомить студентов с определением в трупной крови концентрации карбоксигемоглобина методом спектрофотометрии;

- написание экспертного заключения (заключение химико-токсикологической экспертизы).

**Задачи обучения:** научить студентовопределению в трупной крови концентрации карбоксигемоглобина методом спектрофотометрии и написанию экспертного заключения (заключение химико-токсикологической экспертизы).

**Форма проведения:** семинар, работа в малых группах и выполнение заданий парами студентов.

**Задания по теме:**

Задание 1 групповое обсуждение теоретических вопросов по теме занятия.

1. Особенности определения оксида углерода (II) в трупных биообъектах.
2. Подготовка проб к анализу
3. Предварительные методы исследования (химические)
4. Обнаружения в трупной крови карбоксигемоглобина с использованием химических методов анализа
5. Обнаружения в трупной крови карбоксигемоглобина с использованием физико-химических методов анализа

Задание 2. (для 2-х студентов).

*Токсикологическая химия. Ситуационные задачи и упражнения. Под ред.Н.И. Калетиной.-М.-2007.-С.314. Ситуационная задача № 9*

На ХТЭ доставлены: внутренние органы, моча и кровь трупа.

Обстоятельства дела.

Во время сильного пожара в дачном поселке пропал человек. На месте происшествия его останков не было обнаружено. Однако через 3 дня труп был найден в закрытом снаружи и слегка обгоревшем сарае.

**Информация.**

Патологоанатомом при осмотре трупа отмечены отек легких и мозга, слизь в бронхах, сине-багровый цвет кожи и малиново-красный оттенок слизистых оболочек.

При исследовании крови трупа был обнаружен токсикант. В пробах с основным ацетатом свинца и формалином кровь потерпевшего сохра­няла розовый цвет.

**Цель исследования:** провести ХТЭ представленных трупных биообъектов - определение в трупной крови концентрации карбоксигемоглобина методом спектрофотометрии.

Приведите схему химико-токсикологического анализа представленных биообъектов, опираясь на методологию системного химико-токсикологи­ческого анализа (СХТА).

Лаборатория работает согласно принципам GLP и оснащена аналити­ческим оборудованием в соответствии с современными рекомендациями TIAFT.

ПРИМЕЧАНИЕ

При решении задачи следует учесть информацию предыдущего занятия:

**• информацию о** выборе биообъекта, используя знания фи­зико-химических свойств токсикантов, их токсикокинетики и мета­болизма;

• **информацию о** способе пробоподготовки и изолирова­ния (выделения) токсикантов, используя знания физико-химических свойств токсикантов и учитывая Ваш выбор последующих методов анализа;

• **выбор** методов идентификации и количественного определения ток­сикантов, учитывая их чувствительность и специфичность, преиму­щества и недостатки;

• **обосновать** выбор способа количественного определения, поэтапно изложить схему и процедуру его проведения, привести математичес­кие формулы; если необходимо, то произвести вычисления;

• **представить** интерпретацию полученных количественных результатов;

• **дать** заключение об обнаружении токсикантов.

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272 с.
4. Руководство к практическим занятиям по токсикологической химии/ А.В. Белова.- М., "Медицина", 1976.-231с.

**Контрольные вопросы:**

1. Особенности определения оксида углерода (II) в трупных биообъектах.
2. Подготовка проб к анализу
3. Предварительные методы исследования (химические)
4. Обнаружения в трупной крови карбоксигемоглобина с использованием химических методов анализа
5. Обнаружения в трупной крови карбоксигемоглобина с использованием физико-химических методов анализа
6. Экспертное заключение (акта судебно-химического исследования).

*ПРИЛОЖЕНИЕ*

*Оптические методы (Калетина Н.И.-Метаболизм и определение токсикантов.-М.-2007.-С.-753-759 )*

Объектами исследования на СО являются главным образом кровь пострадавшего и воздух производственных или жилых помещений, содержащий СО.

Диагностическое значение имеет определение НbСО в крови, взятой непосредственно на месте происшествия, так как при оказании пострадавшему первой помощи происходит час­тичная элиминация угарного газа и снижается содержание НbСО в крови. Спектрофотометрический метод определения СО наиболее распространен, потому что все гемоглобиновые структуры имеют абсорбцию в определенной части спектра.

*Количественное определение в крови НbСО спектрофотометрическим методом*

При добавлении восстановителя (натрия тиосульфата) к исследуемой крови окси- и метгемоглобин количественно образуют восстановленную форму гемоглобина. Последняя имеет спектр поглощения, представленный на рис. 1.

СО имеет большее сродство к гемоглобину, чем кислород, поэтому комплекс НЬСО не можег быть разрушен тиосульфатом натрия. Таким образом, после обработки тиосульфатом натрия комплекс НbСО проявляется характерным спектром с двумя максимумами поглоще­ния (рис. 8-16, А). Максимальная разница оптической плотности между спектрами А и Б от­мечается при длине волны 540 нм, тогда как при длине волны 579 нм оптическая плотность практически одинакова. Процентное содержание СО в крови (см. рис. 1. А) может быть вычислено по формуле, исходя из значения оптической плотности «здоровой», не содержащей НЬСО крови (см. рис. 1. Б), и исследуемого образца (см. рис. 1. В) после добавления тиосульфата натрия:

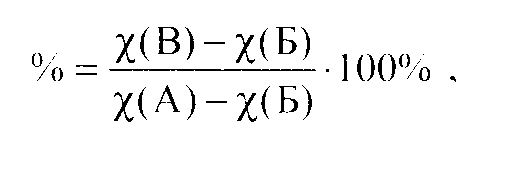
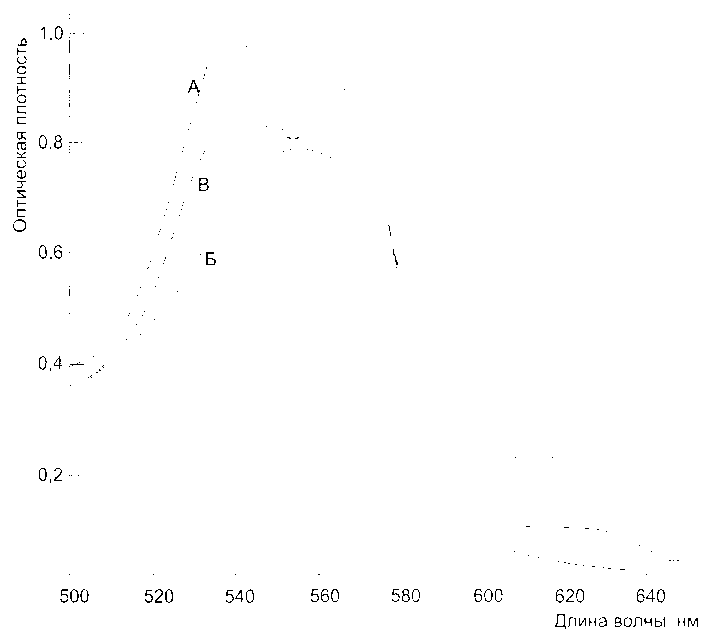


Рис. 1. Уф-спектры НЬСО (А), восстановленного гемоглобина (Б) и крови паписта при отравлении \ 1 арным I азом ( В).



*Интерпретация результатов*

• Содержание СО в крови < 5%: норма; для курящих до 10%.

• Содержание СО в крови 10—20%: интоксикация легкой степени.

• Содержание СО в крови 20—30%: интоксикация средней степени.

• Содержание СО в крови 30—40%: интоксикация средней степени, но возможен коллапс.

• Содержание СО в крови 40—50%: интоксикация средней степени, выраженные расстройс­тва дыхания и функций сердечно-сосудистой системы, часто коллапс, возможна смерть.

• Содержание СО в крови 50—60%: интоксикация сильной степени — кома, судороги, воз­можна смерть.

• Содержание *СО* в крови 60—90%: смерть

*Судебно-медицинская оценка результатов количественного определения карбоксигемоглобина и карбоксимиоглобина*

• Содержание НbСО в крови зависит прежде всего от концентрации СО во вдыхаемом возду­хе и времени его воздействия.

• Концентрация НbСО тем выше, чем выше парциальное давление СО в альвеолярном воз­духе по сравнению с парциальным давлением О,.

• За один и тот же промежуток времени при прочих равных условиях СО поступает в орга­низм тем больше, чем больше минутный объем дыхания.

• Соответствие между концентрацией НЬСО и тяжестью отравления имеется не всегда. Это особенно отчетливо проявляется при групповых отравлениях.

• Смертельная концентрация НbСО в крови составляет в среднем около 60%, но может коле­баться от 40 до 80% и более, что обусловлено влиянием внешних условий и особенностями организма.

• Тяжесть острого отравления СО усиливается при низком барометрическом давлении, повы­шенной влажности, высокой или низкой температуре воздуха, усиленной мышечной работе.

• При смертельном отравлении порог насыщения НbСО у пожилых людей ниже. У женщин отравление протекает легче, чем у мужчин. Беременные женщины более чувствительны, чем небеременные. Лица, подвергавшиеся хроническому воздействию СО, тяжелее переносят острое отравление.

• Острое отравление проходит тяжелее у лиц, страдающих заболеваниями легких, сердца, нарушениями кровообращения, неврастенией, ожирением, анемией, перенесших черепно-мозговую травму, во время инфекционных заболеваний.

• Данные о влиянии алкогольной интоксикации на тяжесть отравления СО противоречивы.

• При сочетанном отравлении СО и оксидами азота, СО,, парами бензина, НСN (например, в результате пожара или технологического процесса) к смертельному исходу может привести относительно невысокая концентрация НbСО.

• Необходимо учитывать очень разную чувствительность отдельных лиц к действию СО. При групповых отравлениях у некоторых лиц, находящихся в коматозном состоянии, содержа­ние НЬСО бывает гораздо ниже, чем у лиц, перенесших тяжелое отравление и при этом чувствующих себя удовлетворительно.

• Изредка встречаются атипичные формы отравления, протекающие с быстрой потере)! созна­ния или тяжелыми расстройствами дыхания и сердечной деятельности (СО в крови 30%).

• Количественное содержание НbСО в крови, по-видимому, может зависеть от того, из како­го участка кровеносной системы взята для исследования кровь. При вскрытии трупа кровь для исследования надлежит брать из правого предсердия (при наличии в нем крови) или бедренной вены либо из другого магистрального сосуда, а также из грудной или брюшной полости (при наличии излившейся в нее крови).

• В некоторых случаях целесообразно измерять содержание НbСО в гематомах и кровоподте­ках, так как оно может служить одним из признаков определения времени их возникнове­ния. Считают, что гематомы, в которых содержание НbСО менее 10%. возникли до воздейс­твия СО. Если содержание НbСО в них превышает 20%, то образование гематом связано с отравлением СО.

• В воздухе промышленных городов постоянно содержится СО, вследствие чего в крови жи­телей обычно находится некоторое количество НbСО. Между концентрацией НbСО и степенью загрязнения воздушной среды СО отмечена прямая зависимость. Например, в крови регулировщиков уличного движения содержание НbСО может достигать 22%.

• При освидетельствовании лиц, перенесших отравление СО, нужно иметь в виду, что при интоксикации средней степени в течение первого часа выделяется около половины посту­пившего в организм СО. Полное освобождение организма от СО наступает спустя 10—12 ч, но может затягиваться и до 24 ч.

• При обнаружении в крови трупа менее 60% НbСО необходимо проанализировать патологоанатомические данные и обстоятельства отравления, чтобы обосновать заключение о причине смерти.

• При повышении поступления СО в организм соответственно увеличивается содержание СО в тканях.

• Необходимость в исследовании скелетных мышц трупа или его частей возникает в очень редких случаях (например, при гнилостных изменениях резко обескровленных частей тру­па), потому что для определения НbСО спектрофотометрическим методом необходим всего 1 мл крови из свежего или хранившегося до 10 дней биологического материала

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**Кредит № 1**

**1. Тема 1 –** **Понятие о ядах и отравлениях.     Классификация токсических агентов. Токсичность. Рецепторы токсичности.     Взаимодействие химических веществ с рецепторами токсичности.**

**2. Цель:** Изучить материал по механизмам формирования токсических эффектов (равновесные процессы) и типам взаимодействий в системе токсикант-рецептор.

**3. Задачи обучения:** студент должен знать весь объем изучаемой темы, уметь систематизировать материал и представить аргументированное заключение по заданию.

**4. Форма проведения:** групповое обсуждение спрезентацией.

**5. Задания по теме:**

1. Механизмы формирования токсических эффектов (равновесные процессы).

2. Типы взаимодействий в системе токсикант-рецептор.

**6. Раздаточный материал:** информационный материал по теме.

**7. Литература**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Вергейчик Т.Х. Токсиколгическая химия. – М.: МЕД-пресс информ, 2009

**8. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.) письменный опрос по следующим вопросам:

1. Дать определение понятиям яд и отравление (острое, хроническое), токсичность.

2. Перечислить факторы, определяющие токсичность.

3. Влияние различных факторов на проявление токсического эффекта.

4. Что следует понимать, говоря о связи: *структура-токсичность*?

5. Рецепторы. Клеточная локализация рецепторов и их сопряженность с биоструктурами.

6. Типы классификаций токсичных агентов: химическая, основанная на происхождении ядов, отражающая их практическое использование, гигиеническая, основанная на патофизиологическом действии ядов, токсикологическая, по избирательной токсичности, по методу изолирования их из биологического материала.

7. Взаимодействие химических веществ с рецепторами токсичности.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

,

1. **Тема 2 –** **Физико-химические характеристики токсиканта и биологической среды, влияющие на механизмы токсичности**

**2. Цель:** Изучить материал по физико-химическим характеристикам токсиканта и биологической среды, влияющим на механизмы токсичности.

**3. Задачи обучения:** Студент должен знать весь объем изучаемой темы, уметь систематизировать материал и представить аргументированное заключение по заданию.

**4. Форма проведения:** групповое обсуждение с презентацией.

**5. Задания по теме:**

1. Физико-химические характеристики токсиканта и биологической среды, влияющие на механизмы токсичности.

2. Корреляция структуры ксенобиотика и его токсичности. Топологические индексы.

**6. Раздаточный материал:** информационный материал по теме.

**7. Литература:**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3.Вергейчик Т.Х. Токсиколгическая химия. – М.: МЕД-пресс информ, 2009

**8. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.) письменный опрос по следующим вопросам:

1. Межфазные переходы **тв↔ж**, диаграммы рН-растворимость.

2. Межфазные равновесия **ж1↔ж2**, диаграммы рН-растворимость.

3. Влияние кислотно-основной природы ксенобиотиков и рН биосред на межфазные равновесия **ж1↔ж2**.

4. Влияние окислительно-восстановительного потенциала Е0 и рН среды на токсичность ксенобиотика. Диаграммы рН-потенциал для биосред и токсикантов.

5. Корреляция структуры ксенобиотика и его токсичности. Топологические индексы.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**1. Тема 3 –** **Молекулярные аспекты токсикологии: от генома к метаболому. Токсикогенетика. Нарушение регуляции экспрессии генов. Генный полиморфизм и проблемы токсикологии: побочные эффекты лекарственных препаратов. Технология микрочипов.**

**2. Цель:** Изучить некоторые аспекты молекулярной токсикологии: от генома к метаболому.

**3. Задачи обучения:** Студент должен знать весь объем изучаемой темы, уметь систематизировать материал и представить аргументированное заключение по заданию.

**4. Форма проведения:** групповое обсуждение с презентацией.

**5. Задания по теме:**

1. Генный полиморфизм и проблемы токсикологии: побочные эффекты лекарственных препаратов.

2. Новые высокопроизводительные технологии, применяемые в генетической токсикологии.

**6. Раздаточный материал:** информационный материал по теме.

**7. Литература**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

**3.** Вергейчик Т.Х. Токсиколгическая химия. – М.: МЕД-пресс информ, 2009

**8. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.) письменный опрос по следующим вопросам:

1. Генетическая токсикология.

2. Определение экспрессии генов как диагностический и прогностический тест.

3. Соотношение эспрессии генов и фенотипа.

4. Генная мутация. Механизм индуцирования генетических изменений.

5. Два вида процессов, помогающие клетке устранять повреждения своей ДНК.

6. Возникновение генных мутаций.

7. Методы обнаружения генных мутаций.

8. Дайте определения понятиям «метаболом» и «метабономика»?

9. Применение ЯМР в метаболических исследованиях.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**1. Тема 4 –** **Объекты исследования (вещественные доказательства) - внутренние органы трупов людей и животных, пищевые продукты, выделения людей, одежда, вода, воздух и другие объекты внешней среды. Правила изъятия, направления и приема вещественных доказательств на химико-токсикологическое исследование.**

**2. Цель:** Изучить некоторые организационные вопросы проведения химико-токсикологической экспертизы и общие вопросы химико-токсикологического анализа.

**3. Задачи обучения:** Студент должен знать весь объем изучаемой темы, уметь систематизировать материал и представить аргументированное заключение по заданию.

**4. Форма проведения:** групповое обсуждение с презентацией.

**5. Задания по теме**

1. Объекты исследования (вещественные доказательства).

2.Правила изъятия, направления и приема вещественных доказательств на химико-токсикологическое исследование.

**6. Раздаточный материал:** информационный материал по теме.

**7. Литература**

1. Байзолданов Т. Токсикологическая химия ядовитых веществ, изолируемых методом

экстракции. – Алматы, 2002.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

**8. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.) письменный опрос по следующим вопросам:

1. Объекты химико-токсикологического анализа (вещественные доказательства).

2. Правила изъятия вещественных доказательств на химико-токсикологическое исследование.

3. Правила направления вещественных доказательств на химико-токсикологическое исследование.

4. Правила приема, хранения, выдачи документов и вещественных.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**1. Тема 5 – Рубежный контроль: коллоквиум**

**2. Цель:** Закрепить знания и умения по теме: «Введение в дисциплину. Основные направления и особенности химико-токсикологического анализа. Организация проведения судебно-медицинской экспертизы в РК. Биохимическая токсикология».

**3. Задачи обучения:** Выявить те моменты по теме: «Введение в дисциплину. Основные направления и особенности химико-токсикологического анализа. Организация проведения судебно-медицинской экспертизы в РК. Биохимическая токсикология», которые требуется доучить для полноты усвоения.

**4. Форма проведения:** письменный опрос и при необходимости устный опрос после проверки письменных ответов.

**5. Задания по теме:**

- повторить весь материал по данной теме,

- хорошо подготовиться к коллоквиуму.

**6. Раздаточный материал:** информационный материал по теме.

**7. Литература:**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Байзолданов Т. Токсикологическая химия ядовитых веществ, изолируемых методом

экстракции. – Алматы, 2002.

4. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. – Киев: Высшая школа, 1989.

5. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия. – М.: Медицина,1975.

6. Белова А.В. Руководство к практическим занятиям по токсикологической химии. - М.:

Медицина,1976.

**8. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.) письменный опрос и при необходимости устный опрос после проверки письменных ответов по следующим вопросам:

1. Токсикология и токсикологическая химия. Предмет и задачи.

2. Особенности и основные направления использования химико-токсикологического анализа.

3. Этапы становления и развития токсикологической химии.

4. Объекты исследования. Выбор. Правила отбора и направления объектов на анализ. Условия

транспортировки и хранения.

5. Организационная структура судебно-медицинской экспертизы в РК.

6. Правовые и методологические основы судебно-химической экспертизы.

7. Основные документы, регламентирующие работу в области судебно-химической экспертизы. 8. Оценка заключений.

9. Общие закономерности распределения веществ в организме. Факторы, влияющие на

распределение.

10. Основные токсико-кинетические параметры распределения. Математические модели,

характеризующие протекание фармакокинетических процессов.

11. Токсикокинетические особенности пероральных, ингаляционных, перкутанных отравлений.

12. Основные пути биотрансформации чужеродных соединений.

13. Факторы, влияющие на метаболизм чужеродных соединений. Представление о вторичном

метаболизме у микроорганизмов, растений, животных.

14.Экскреция чужеродных соединений и их метаболитов. Влияние физико-химических свойств

токсических веществ и факторов среды на скорость и характер их выведения из организма.

15. Общая характеристика токсического действия. Избирательная токсичность. Рецепторы

токсичности. Формирование токсического эффекта.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**Кредит № 2**

**1. Тема 1 –** **Аналитическая токсикология: способы пробоподготовки биообъктов, предварительные испытания анализируемой пробы и методы изолирования токсикантов из биологического материала.**

**2. Цель:** Изучить основной материал по методологии химико-токсикологического анализа.

**3. Задачи обучения:** Студент должен знать весь объем изучаемой темы, уметь систематизировать материал и представить аргументированное заключение по заданию.

**4. Форма проведения:** групповое обсуждение с презентацией.

**5. Задания по теме:**

1. Особенности химико-токсикологического анализа при проведении химико-токсикологической экспертизы.

2. Предварительные испытания анализируемой пробы.

3. Пробоподготовка.

**6. Раздаточный материал:** информационный материал по теме.

**7. Литература**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Байзолданов Т. Токсикологическая химия ядовитых веществ, изолируемых методом

экстракции. – Алматы, 2002.

4. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. – Киев: Высшая школа, 1989.

5. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия. – М.: Медицина,1975.

**8. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.) письменный опрос по следующим вопросам:

1. Цель судебно-химического анализа.

2. патоморфологическая судебно-медицинская диагностика и идентификация специфических посмертных признаков.

3. Особенности химико-токсикологических исследований.

4. Этапы химико-токсикологического исследования.

5. Предварительные испытания жидкости неизвестного состава.

6. Предварительные испытания порошка неизвестного состава.

7. Предварительные испытания таблеток неизвестных лекарственных средств.

8. Предварительные испытания тканей и жидкостей человека.

9. Лиофилизация. Удаление белков, липидов.

10. Парофазная, жидкофазная и твердофазная экстракции.

11. Общая схема пробоподготовки биоматериала для анализа.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**1. Тема 2 –** **Методы разделения, обнаружения, идентификации токсикантов (на примере лекарственных и наркотических веществ). Понятие «скрининга» при исследовании на неизвестный яд.**

**2. Цель:** Изучить материал по предварительному ХТА биологических жидкостей на основе хроматографии в тонких слоях и химических реакций.

**3. Задачи обучения:** Студент должен знать и уметь применять на практике материал по предварительному ХТА биологических жидкостей на основе хроматографии в тонких слоях и химических реакций.

**4. Форма проведения:** групповое обсуждение с презентацией.

**5. Задания по теме:**

1. Схема предварительных тестов.

2. Схема изолирования лекарственных соединений (жидкостно-жидкостная экстракция).

3. Схема хроматографического исследования в общих и частных системах растворителей.

**6. Раздаточный материал:** информационный материал по теме.

**7. Литература**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Еремин С.К., Изотов Б.Н., Веселовская Н.В. Анализ наркотических средств. – М.: Мысль,

1993.

**8. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.) письменный опрос по следующим вопросам:

1. Из каких этапов состоит общая схема предварительного исследования лекарственных ядов

методом ТСХ?

2. Хроматографическое исследование лекарственных ядов в общих системах растворителей.

3. Хроматографическое исследование веществ кислого, нейтрального и слабоосновного характера.

4. Хроматографическое исследование веществ основного характера.

5. Предварительные тесты на производные фенотиазина, эфедрина и эфедрона.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**1. Тема 3 –** **Методы количественного определения токсикантов (на примере лекарственных и наркотических веществ). Основы метрологии.**

**2. Цель:** Изучить основы метрологии и методику количественного определения

барбитуратов методом УФ-спектрофотометрии.

**3. Задачи обучения:** студент должен знать весь объем изучаемой темы, уметь систематизировать материал и представить аргументированное заключение по заданию.

**4. Форма проведения:**

- групповое обсуждение с презентацией.

**5. Задания по теме:**

1. Приготовление стандартного раствора барбитуратов.

2. Определение удельного коэффициента поглощения.

3. Определение содержания барбитурата по DрН 10 - DрН 2.

4. Определение содержания барбитурата по DрН 13 - DрН 10.

**6. Раздаточный материал:** информационный материал по теме.

**7. Литература:**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Белова А.В. Руководство к практическим занятиям по токсикологической химии. - М.:

Медицина,1976.

**8. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.) письменный опрос по следующим вопросам:

1. Метрология. Случайные и систематические погрешности.

2. Методы, применяемые для оценки систематической погрешности.

3. Повторяемость и его использование в анализе.

4. Внутрилабораторная прецизионность.

5. Воспроизводимость и правильность результатов анализа.

6. Точность и предел обнаружения.

7. Принцип метода спектрофотометрии в УФ-области спектра.

8. Удельный и молярный коэффициенты светопоглощения.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**1. Тема 4 –** **Методы оценки лекарственной патологии.**

**2. Цель:** Усвоить материал по основным задачам классической и лекарственной токсикологии.

**3. Задачи обучения:** студент должен знать весь объем изучаемой темы, уметь систематизировать материал и представить аргументированное заключение по заданию.

**4. Форма проведения:**

- групповое обсуждение с презентацией.

**5. Задания по теме:**

1. Особенности исследования токсичности новых лекарственных средств.

2. Экстраполяция на человека данных, полученных в токсикологических экспериментах на животных.

3. Полипрогмазия. Токсикологическое взаимодействие лекарств на доклиническом этапе.

**6. Раздаточный материал:** информационный материал по теме.

**7. Литература**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

**8. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.)

1. Общая характеристика отравлений лекарственными веществами.

2. Экспериментальные животные при изучении токсичности лекарств.

3. Общие принципы исследования токсичности лекарственных веществ:

- острая токсичность,

- хроническая токсичность,

- влияние изучаемого вещества на отдельные органы и системы организма.

4. Оценка безопасности лекарственных средств при доклинических токсикологических исследованиях.

5. Опасность комбинированного применения лекарственных средств.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**1. Тема 5 – Рубежный контроль: коллоквиум**

**2. Цель:** Закрепить знания и умения по теме: «Химико-токсикологический анализ (судебно-химический) на группу веществ изолируемых экстракцией и сорбцией. Лекарственные вещества».

**3. Задачи обучения:** Выявить те моменты по теме: «Химико-токсикологический анализ (судебно-химический) на группу веществ изолируемых экстракцией и сорбцией. Лекарственные вещества», которые требуется доучить для полноты усвоения.

**4. Форма проведения:** письменный опрос и при необходимости устный опрос после проверки письменных ответов.

**5. Задания по теме:**

- повторить весь материал по данной теме,

- хорошо подготовиться к коллоквиуму.

**6. Раздаточный материал:** информационный материал по теме.

**7. Литература:**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Еремин С.К., Изотов Б.Н., Веселовская Н.В. Анализ наркотических средств. – М.: Мысль,

1993.

4. Белова А.В. Руководство к практическим занятиям по токсикологической химии. - М.:

Медицина,1976.

**8. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.) письменный опрос по следующим вопросам:

1. Физико-химические характеристики лекарственных веществ. Использование при решении вопросов биохимической и аналитической токсикологии.

2. Современные методы изолирования (выделения) лекарственных и наркотических веществ из тканей, органов (общие и частные методы). Их характеристика и сравнительная оценка.

3. Факторы, определяющие эффективность выделения токсических веществ из биологических объектов.

4. Выбор оптимальных условий экстракции. Способы и методы очистки водных извлечений и экстрактов.

5. Основы скрининг-анализа лекарственных веществ при проведении судебно-химической экспертизы. Принципы комбинированного использования химических и физико-химических методов обнаружения. Подтверждающий анализ.

6. Интерпретация результатов ТСХ-скрининга.

7. Общая характеристика современных методов анализа лекарственных и наркотических веществ, используемых при проведении судебно-химической экспертизы. Пределы обнаружения, специфичность. Значение в программе комплексного использования методов.

8. Хроматографические методы исследования.

9. Спектральные методы. Спектрофотометрия в УФ и видимой областях спектра.

10. Флуоресценция и фосфоресценция.

11. Масс-спектрометрия.

12. Иммунологические методы анализа. Гомогенный и гетерогенный иммуноанализ.

13. Перспективы использования ГХ, ВЭЖХ методов при проведении химико-токсикологического анализа на лекарственные соединения.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**Кредит № 3**

**Тема 1 –** Острые отравления - актуальная проблема современной медицины. Распространенность. Характер и причины отравлений. Особенности отравлений в детском и подростковом возрасте. Основные и дополнительные факторы, определяющие развитие отравлений. Методы детоксикации.

**Цель:** Ознакомление студентовс характером и причинами острых отравлений и методами детоксикации организма.

**Задачи обучения:** формирование знаний по причинам острых отравлений и знание методов детоксикации организма.

**Форма проведения:** групповое обсуждение с презентацией

**Задания по теме:**

1. Факторы, определяющие развитие отравлений.
2. Методы детоксикации организма.

**Раздаточный материал**

1. Стадии острых отравлений

Острые отравления целесообразно рассматривать как «хими­ческую травму», развивающуюся вследствие попадания в орга­низм токсической дозы чужеродного химического вещества. Последствия, связанные со специфическим воздействием на организм токсичного вещества, относятся к токсикогенному эффекту «химической травмы». Он носит характер патогенной реакции и наиболее ярко проявляется в I клинической стадии острых отравлений — *токсикогенной,* когда токсический агент находится в организме в дозе, способной вызывать специфи­ческое действие. Одновременно могут включаться патологичес­кие механизмы, лишенные «химической» специфичности. Ядо­витое вещество играет роль пускового фактора. Общий токсический эффект является резуль­татом специфического токсического действия и неспецифи­ческих реакций организма — соматогенного.

**Общая классификация факторов, определяющих развитие отравлений**

I. Основные факторы, относящиеся к ядам:

* физико-химические свойства;
* токсическая доза и концентрация в биосредах;
* характер связи с рецепторами токсичности;
* особенности распределения в биосредах;
* степень химической чистоты и наличие примесей;
* устойчивость и характер изменений при хранении.

II. Дополнительные факторы, относящиеся к конкретной «токси­ческой ситуации»:

* способ, вид и скорость поступления в организм;
* возможность кумуляции и привыкание к ядам;
* совместное действие с другими токсичными и лекарственными
* веществами.

III. Основные факторы, характеризующие пострадавшего: видовая чувствительность;

* масса тела, питание и характер физической нагрузки;
* пол;
* возрастные особенности;
* индивидуальная вариабельность и наследственность;
* влияние биоритмов и т.д.;
* возможность развития аллергии и токсикомании.

1. Дополнительные факторы, влияющие на пострадавшего:
   * температура и влажность окружающего воздуха;
   * барометрическое давление;
   * шум и вибрация;
   * лучистая энергия и т.д.
2. Распределение токсичных веществ в организме зависит от трех основных факторов: пространственного, временного и концентрационного (рис. 1).

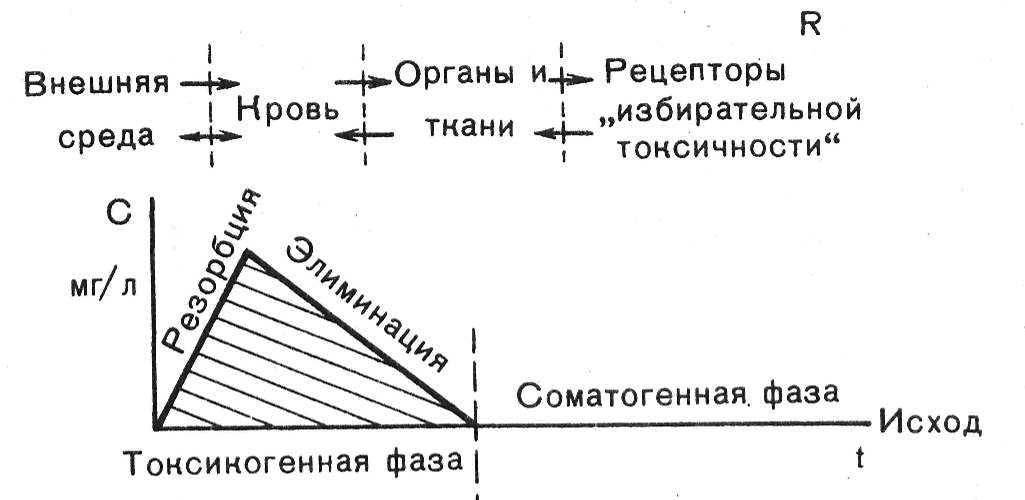


Рис. 1. Основные факторы, определяющие развитие острого отравле­ния.

R — пространственный; С — концентрационный; t — временной.

*Пространственный фактор* определяет пути наружного поступ­ления и распространения яда. Под *временным фактором* подразумеваются скорость поступ­ления яда в организм и скорость его выведения из организма, т.е. он отражает связь между временем действия яда и его ток­сическим эффектом.  *Концентрационный фактор,* т.е. концентрация яда в биоло­гических средах, в частности в крови, считается основным в клинической токсикологии. Определение этого фактора позво­ляет различать токсикогенную и соматогенную фазы отравления и оценить эффективность дезинтоксикационной терапии**.**

Исследование динамики концентрационного фактора помо­гает обнаружить в токсикогенной фазе отравлений два ос­новных периода: период резорбции, продолжающийся до момента достижения максимальной концентрации токсич­ного вещества в крови, и период элиминации — от этого момента до полного очищения крови от яда.



1. Биотрансформация ядов в организме

Очищение организма от чужеродных веществ включает раз­личные виды детоксикации. Он состоит из трех основных частей: метаболического превращения, почечной экскреции и внепочечного очищения. *Метаболические превращения (биотрансформация)* занимают особое место в детоксикации чужеродных токсичных ве­ществ, поскольку они являются как бы подготовительным этапом для их удаления из организма.

Биотрансформация в основном происходит в два этапа:

* первый этап — ре­акции гидроксилирования (окисление, восстановление, гидролиз), протекающие с затратой необходимой для этого энергии;
* второй этап — реакции конъюгации (со­единение с белками, аминокислотами, глюкуроновой и серной кислотами), не требующие использования основных энергетических ресурсов клетки.

Смысл всех этих реакций заключается в образовании нетоксичных, хорошо раствори­мых в воде соединений. Особенно важным для клинической токсикологии является изучение метаболических процессов, в результате которых не­токсичное или малотоксичное вещество превращается в со­единение более токсичное, чем исходное. Это может осу­ществиться как в процессе разложения вещества, так и в процессе синтеза. Такое явление называется *летальным синтезом.*

1. Выведение ядов из организма

Пути и способы естественного выведения чужеродных соеди­нений из организма различны. Выделение токсичных веществ через почки происходит с помощью двух основных механизмов — пассивной фильтра­ции и активного транспорта.

1. Особенности диагностики острых экзогенных отравлений.

Диагностика отравлений направлена на установление хими­ческой этиологии заболеваний, развивающихся в результате воздействия чужеродных токсичных веществ на организм чело­века. Ее составными частями являются три основных вида ди­агностических мероприятий:

1. клиническая диагностика, основанная на данных анам­неза, результатах осмотра места происшествия и изучения клинической картины заболевания; она проводится врачом, оказывающим больному помощь на догоспитальном этапе или в стационаре;
2. лабораторная токсикологическая диагностика, направлен­ная на качественное (идентификация) и количественное определение токсичных веществ в биологических средах организма (кровь, моча, цереброспинальная жидкость и т.д.); ее проводят химики-эксперты;
3. патоморфологическая диагностика.
4. Лабораторная диагностика

Лабораторная токсикологическая диагностика отравлений имеет три основных направления:

1. специфические токси­кологические исследования (качественные и количествен­ные) для экстренного обнаружения токсичных веществ в биологических средах организма;
2. специфические биохи­мические исследования с целью определения характерных для данной патологии изменений биохимического состава кро­ви;
3. неспецифические биохимические исследования для диагностики степени тяжести токсического поражения функ­ции печени, почек и других органов и систем.

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. -М.,"Медицина", 1994. –189с.
4. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272с.

**Контрольные вопросы**

1. Острые отравления - актуальная проблема современной медицины.
2. Распространенность. Характер и причины отравлений.
3. Особенности отравлений в детском и подростковом возрасте.
4. Основные и дополнительные факторы, определяющие развитие отравлений.
5. Методы детоксикации.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**Тема 2 –** Теоретические основы пробоподгoтовки при исследовании биожидкостей. Жидкость - жидкостная экстракция. Твёр­до-жидкостная экстракция (сорбция) на модифицированных полимерах. Способы и методы очистки.

**Цель:** Ознакомление студентов со способами прободготовки биообъекта и интерпретацией результатов анализа.

**Задачи обучения:** научить студентов методам скрининга токсичных агентов, способам их изолирования и очистки.

**Форма проведения:** групповое обсуждение с презентацией

**Задания по теме:**

1. Скрининг токсичных агентов.
2. Методы изолирования токсикантов.

**Раздаточный материал**

1. Скрининг токсичных агентов.

Существует два направления скрининга токсичных агентов. Одно из них — прямое обна­ружение (без изолирования и очистки) в образце специфического агента или класса соеди­нений хромогенными, микрокристаллоскопическими, химическими, иммунохимическими и другими методами. Другой путь — это изолирование вещества из биологической матрицы с последующим исследованием концентрированного экстракта.

В большинстве методов иссле­дования пробоподготовка необходима. Существуют два методологических подхода к подготовке проб: выделение аналита с полным разрушением матрицы (при анализе неоргани­ческих веществ); выделение аналита с частичным разложением или без разложения матрицы (при анализе органических веществ).

Основная цель пробоподготовки — отделение анализируемого вещества (выделение, изоли­рование) от основной массы экзогенных веществ и биоматрицы — достигается выполнением ряда важных процедур. К ним относятся: удаление возможных загрязнений, увеличение кон­центрации аналита, превращение аналита в форму, пригодную для экстракции, разделение и некоторые другие.

В ХТА биообъектов основная и наиболее важная (а в некоторых случаях и решающая) ста­дия состоит в подготовке образца к исследованию. Анализируемые биообъекты, содержащие токсичные вещества, делятся на:

• биожидкости (моча, плазма, сыворотка, слюна, слезы, спинномозговая жидкость, лимфа, сперма и др.);

• органы и ткани (мышечные и жировые ткани, волосы, ткань зубов, хрусталика глаза, мозга, печени, почки, легких, яичников и т.д.);.

• небиологические образцы (вещественные доказательства, например древесина, чернила, спиртовые и водные настойки, разнообразные пищевые продукты и др.).

Не только каждая из этих групп, но и каждый биообъект группы имеет морфологические особенности и требует особой аналитической процедуры пробоподготовки. Способы изоли­рования токсикантов из мочи, крови и тканей значительно различаются. Пробоподготовка включает определенные этапы, некоторые из которых выполняются или опус­каются в зависимости от конкретной аналитической задачи и природы токсиканта.

Этапы пробоподготовки:

• предварительная обработка;

• гидролиз конъюгированных метаболитов;

• экстракция (или другой вид извлечения, например озоление или перегонка с водяным па­ром, микродиффузия или диализ и т.д.);

• очистка;

• дериватизапия.

Способы *предварительной обработки* образцов зависят от выбора методов исследования, природы токсиканта, типа биообъекта, других факторов (см. далее) и включают фильтрацию, центрифугирование, ультразвуковую обработку, разведение, депротеинизацию (цельной крови, плазмы), ферментативную обработку (ткани), гомогенизацию (ткани). *Гидролиз конъюгированных метаболитов* проводится с целью получения свободных метабо­литов н возможности их дальнейшего исследования. *Жидкость-жидкостная и твердофазная экстракция.* Экстракцией могут быть изолированы токсичные вещества, относящиеся к различным классам и группам химических соединений, в том числе нелетучие органические вещества: наркотики, ядовитые, сильнодействующие ле­карственные вещества, пестициды и др. *Твердофазная экстракция* обеспечивает концентрирование анализируемого соединения и удаление фоновых веществ с использованием специальных сорбентов. *Очистка* требуется только после проведения жидкость-жидкостной экстракции. Дериватизация – реакция получения производных искомого токсиканта путем преобразования полярных групп в неполярные без изменения основной структуры молекулы.

1. Частные случаи изолирования.
2. **Изолирование летучих ядов***. Перегонка с водяным паром -* основана на низких

температурах кипения этих веществ, что и предусматривает методы изолирования — простая перегонка (дистилляция), перегонка с водяным паром, микродиффузия, экстракция и сорбция. Для изолирования летучих веществ в биообъектах (например, содер­жимом желудка) или в пищевых продуктах, анализируемых в качестве вещественных доказа­тельств, используют *метод микродиффузии,* основанный на законе Рауля. *Возгонка* — процесс перевода твердого вещества в парообразное состояние, минуя жидкую фазу. *Простая перегонка (дистилляция -* используется для изолирования жидких токсичных вешеств из биологических жидкостей или водных растворов.

1. **Изолирование металлических ядов.** Часто для определения элементов используют кровь,

мочу, волосы, ткани органов, например костную. Концентрации элементов в моче и крови указывают на недавнее прямое или косвенное воздействие токсиканта, либо нарушение металолигандного гомеостаза вследствие других причин. Сложность определения микроэлементов в биосистемах связана с чрезвычайно низкими концентрациями элементов в тканях и биожидкостях при условии их постоянного присутствия в организме, необходимого для обеспечения жизнедеятельности. Определение собственно хи­мических элементов брутто проводят после полной деструкции органической матрицы. Пробоподготовка к определению элементов в биообъекте состоит из 2 этапов: извлечения элементов из биологических проб путем деструкции биомолекул и перевода их в форму, удоб­ную для выполнения определения, обычно в раствор. Стадия пробоподготовки. которая называется минерализацией, одна из самых ответственных. Цель минерализации — ликвидировать органическую матрицу, не потерян при этом опре­деляемые элементы. Традиционный (*сухой*) способ – *озоление* - минерализации — прокаливание в муфель­ных печах (нагревание возможно до температуры 1150 СС). *Мокрое озоление.* наиболее распространенный способ минерализации, это обработка образца концен­трированными кислотами-окислителями, например азотной, серной, иногда хлорной.

3). **С позиций ХТА общие подходы к преданалитической пробоподготовке определяются:**

• типом анализа (направленный или ненаправленный. КТА или допинг-контроль и т.д.):

• типом биологической матрицы образца (биологические жидкости, ткани органов и др.);

• физико-химическими свойствами анализируемых веществ для выбора способа их изолиро­вания (экстракция, сорбция, перегонка с водяным паром, дистилляция, возгонка и др.):

• частными задачами ХТА (изолирование летучих и металлических ядов, пестицидов и др.):

• техникой проведения процедуры (лиофилизация, диализ и др.).

В практической деятельности химик-токсиколог при выборе наиболее рациональной техни­ки изолирования (схемы изолирования), как правило, должен учитывать все 5 позиций.

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. -М.,"Медицина", 1994. –189с.
4. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272с.

**Контрольные вопросы**

1. Основные направления скрининга токсичных агентов.
2. В чем суть методологического подхода к подготовке проб?
3. Этапы пробоподготовки, дать характеристику.
4. Частные случаи изолирования: изолирование летучих ядов
5. Методика изолирования металлических ядов.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**Тема 3 –** Современные методы анализа, применяемые в аналитической диагностике острых отравлений. Хроматографические методы определения токсичных веществ.

**Цель:** Ознакомление студентов с методами анализа, применяемых в аналитической диагностике острых отравлений.

**Задачи обучения:** научить студентов методам анализа, применяемых при диагностике острых отравлений, а также хроматографическим методам определения токсичных веществ.

**Форма проведения:** групповое обсуждение с презентацией

**Задания по теме:**

1. Схема химико-токсикологического анализа при диагностике острых отравлений.
2. Методология хроматографических методов определения токсичных веществ.

**Раздаточный материал**

1. При острых отравлениях необходимо немедленно оказать медицинскую помощь пострадавшему, начиная с догоспитального этапа и продолжая в стационаре токсико­логического или реанимационного профиля. В тех случаях, когда клинические проявления на ранних стадиях развития интоксикации не позволяют установить причину отравления, проводят качественные и количественные иссле­дования в возможно короткие сроки (максимум в течение 1—2 ч после поступления больного в стационар). Успех проведения ХТА при диагностике острых отравлений зависит от качества и скорости обмена информацией между клиницистом и химиком. Объем и глубина проведения ХТА в большинстве случаев определяется потребностями клиницистов. Подробное изучение клинической картины отрав­ления, характерных симптомов отравления отдельными ядами является одним из основных условий адекватного выбора методов ХТА. Поэтому химик-токсиколог должен знать главные симптомы острых отравлений различными токсикантами.

2. Кликико-токсикологический анализ (КТА) проводят в следующих случаях.

* Для установления различия между опьянением и отравлением.
* Для установления информации о пациенте при отсутствии таковой (например, частота и ин­тенсивность потребления наркотиков, алкоголя, случаи интоксикации в прошлом и т.д.). При комплексных отравлениях, например наркотиком и алкоголем или метанолом и этано­лом и др.
* При отравлении без выраженной клинической картины, например при отравлении параце­тамолом.
* При судебных разбирательствах. По специальному запросу.
* В научно-исследовательских и учебных целях, при сборе статистических данных и т.п. Когда метод и интенсивность лечения зависят от концентрации токсиканта в организме. Когда прогноз лечения зависит от концентрации токсиканта в плазме крови, например при отравлении пестицидами (паракватом).
* При необходимости отличить терапевтические и токсичные концентрации вещества в орга­низме.
* При комплексных интоксикациях, например интоксикациях наркотиками и этанолом. При токсикологическом мониторинге.
* При отсутствии утвержденного метода количественного определения, например при иссле­довании отравлений растительными сборами.

Объектами КТА при острых отравлениях обычно являются кровь, сыворотка или плазма, моча, содержимое желудка, слюна.

1. При экспресс-диагностике острых отравлений применяют различные методы.

• Иммунохроматографические и иммуноферментные.

• Ферментативные:

— определение активности алкогольдегидрогеназы по скорости окисления

этанола до ацет­альдегида (см. гл. 8.1);

— определение активности ацетилхолинэстеразы (см. гл. 8.4) и др.

• Спектофотометрическое определение общей концентрации пептонов, низкомолекулярных белков.

• Цветные реакции непосредственно с биообъектами:

— определение фенотиазинов в моче по реакции с FPN-реактивом [хлорид

железа (III) в смеси перхлорной и азотистой кислотами];

— определение салицилатов, параквата, цианидов и других токсикантов в

моче;

— определение оксида углерода (II) в цельной крови.

• Биохимические:

— определение глюкозы в плазме крови.

1. Хроматографические методы (ХТ) определения токсичных веществ. Хроматография – физико-химический метод разделения веществ или частиц , основанный на различии в скорости их перемещения в системе несмешивающихся и движущихся относительно друг друга фаз.

Классификация хроматографических методов:

* По агрегатному состоянию фаз хроматографической системы (газовая, газоадсорбционная, газожидкостная, газомезофазная, жидкостная, жидкостно-адсорбционная, жидкостно-жидкостная, противоточная жидкостная, мицелярная, сверхкритическая флюидная, полифазная).
* Пос способу перемещения сорбента (вытеснительная, фронтальная, элюентная, изократическая, градиаетная, с программированием температуры, с программированием давления, с программированием расхода подвижной фазы и хромадистилляция).
* По конфигурации разделяющей системы (планарная, тонкослойная, бумажная, циркуляционная, многоколоночная, мультихроматография, многомерная, перколяционная).
* По механизму разделения (адсорбцтонная, распределительная, эксклюзивная, аффинная,лигандообменная,иннообменная, ион-парная,гидродинамическая, фракционирование, гидрофобная, гидрофильная,, критическая, аналитическая, препаративная, обращенная газовая,обращенная ситовая, энантиоселективная).
* По цели (аналитическая, препаративная, обращенная газовая, обращенная ситовая)
* По химическому превращению сорбата (реакционная, пиролитическая, осадочная)
* По способу детектирования (радиохроматография, хромато-масс-спектрометрия, ХТ с непрямым детектированием).

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. -М.,"Медицина", 1994. –189с.
4. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272с.

**Контрольные вопросы**

1. Методы анализа, применяемые в аналитической диагностике острых отравлений.
2. Когда проводят клинико-токсикологический анализ?
3. Объекты клинико-токсикологическогоанализа.
4. Методы анализа, применяемые при экспресс-диагностике острых отравлений.
5. Классификация хроматографических методов определения токсичных веществ.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**Тема 4 –** Атомно-абсорбционная спектрометрия, атомно-эмиссионная спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой в химико-токсикологическом анализе.

**Цель:** Ознакомление студентов с атомной спектрометрией и ядерными методами в элементном анализе токсикантов.

**Задачи обучения:** научить студентов методам атомно-абсорбционной спектрометрии, атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой в химико-токсикологическом анализе.

**Форма проведения:** групповое обсуждение с презентацией

**Задания по теме:**

1. Атомно-абсорбционная спектрометрия
2. Атомно-эмиссионный анализ

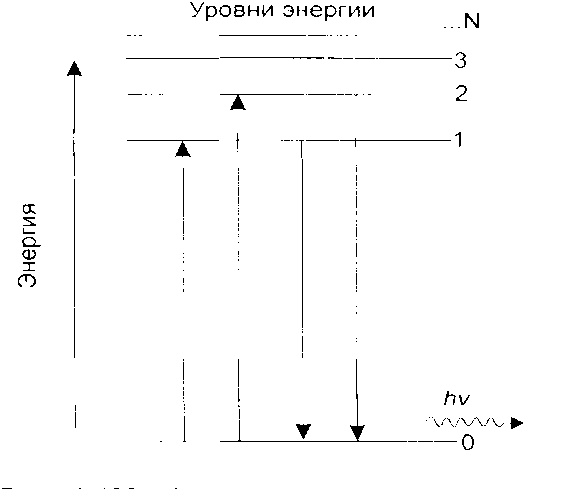
**Раздаточный материал**

1. Обобщенная схема возникновения аналитических сигналов в методах атомной спектромет­рии, обусловленных осуществлением соответствующих строго определенных энергетических переходов, приведена на рис. 1. Сначала воздействием высоких температур вещество пре­вращают в атомный пар. т.е. превращают в свободные атомы соответствующих химических элементов. Этот процесс называют атомизацией. Далее при столкновении с частицами плазмы\* (атомы, ионы, радикалы, электроны, находя­щиеся во всех энергетических состояниях) атомы переходят в возбужденное состояние. Один из электронов, находящийся на основном уровне, переходит в возбужденное состояние — на другой уровень, которому соответствует большая энергия.

Это состояние неустойчиво, поэтому через очень малое время (~10-9 с) атом возвращается в исходное состояние: электрон вновь переходит на основной уровень, испуская квант энергии, отвечающий разности энергий на двух уровнях. Это можно записать в виде формулы Планка:



где h — постоянная Планка: v и λ- частота и длина волны спектральной линии, отвечающей данному электронному переходу в соответствующей спектральной области. Линии, для ко­торых переход заканчивается на основном уровне, обычно наиболее интенсивные и чувствительные. Их часто называют *резонансными.* Так возбуждаются эмиссионные спектры атомов в атомно-эмиссионном методе и фотометрии пламени.

 Рис. 6-128. Электронные переходы между основным (0) и возбужденными (I. 2) уров­нями — причина происхождения атомных спектров.

2. В *атомно-абсорбционном анализе* вещество также подвергают атомизации. но таким образом, что воз­буждения атомов не происходит. В этом состоянии, которое называют атомным паром, атомы способ­ны поглощать кванты проходящего через него ре­зонансного излучения. В результате интенсивность излучения уменьшается и ее можно измерить. По­глощая свой «родной» квант, атом переходит в воз­бужденное состояние и далее в основное, однако здесь соответствующая энергия деградирует в коле­бательную форму — в тепло. Индивидуальность линейчатых атомных спект­ров всецело определяется строением внешней элек­тронной оболочки атомов и ее заполнением элект­ронами. В теории принято характеризовать энергию электрона на каждом уровне с помощью аппарата квантовых чисел и соответствующей символики. Это позволяет описывать электронные переходы, приводящие к возникновению спектров. В методах атомной спектрометрии могут осущест­вляться только электронные переходы с изменением орбитального квантового числа. Соот­ветствующий переход иногда обозначают термином «оптический электрон».

Атомно-абсорбционный и атомно-эмиссионный методы характеризуются низкими предела­ми обнаружения, особенно при использовании индуктивно связанной плазмы (ИСП) и элект­ротермической атомизации.

*3. Атомно-эмиссионный анализ* позволяет определять до 70 элементов, в основном металлы. Для этого анализируемую пробу вводят в источник возбуждения (плазма электрического дуго­вого разряда, высоковольтная искра, газовое пламя, индукционно-связанная плазма-ИСП), где она испаряется и переходит в атомарное состояние. Атомы возбуждаются и, возвращаясь в основное состояние, испускают кванты. Суммарное излучение разлагается в линейчатый спектр. Регистрируют наличие, поло­жение и интенсивность спектральных линий, отвечающих разрешенным правилами квантовой механики переходам внешних валентных электронов того или иного элемента. Функцией при­роды атомов является длина волны спектральной линии в оптической области 200—800 нм. функцией количества — интенсивность этих линий. Схема техники измерения приведена на рис. 2.

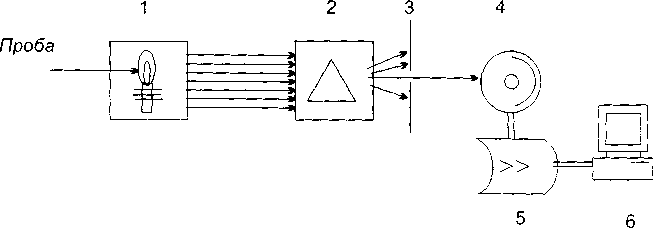


Рис. 2. Блок-схема измерений в атомно-эмиссионном методе

1 — источник возбуждения: электрическая дуга, искра; индуктивно-связанная плазма инертного газа;

2 — монохроматор: призма [оптическое стекло, кварц (для УФ)]; дифракционная решетка: 3 — выходная щель; 4 — приемник излучения: фотоэлектронный умножитель, диодная матрица: 5 — усилитель-преоб­разователь; 6 — отсчетное устройство.

В атомно-эмиссионной фотометрии пламени:

I — газовое пламя; 2 — интерференционный светофильтр (другие монохроматоры).

Основная область применения атомно-эмиссионного анализа — определение металлов в различных объектах.

*Атомно-эмиссионный анализ с ИСП.* Метод применяют для определения элементов в раство­рах. Основное преимущество — возможность определять из одной пробы большое количест­во элементов параллельно или последовательно в зависимости от конструкции прибора.

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. -М.,"Медицина", 1994. –189с.
4. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272с.

**Контрольные вопросы**

1. Схема возникновения аналитических сигналов в методах атомной спектромет­рии,
2. Особенности атомно-абсорбционная спектрометрия
3. Метод атомно-эмиссионная спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой в химико-токсикологическом анализе.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**Тема 5 – Рубежный контроль: коллоквиум**

**Цель:** студент должен знать основные принципы, порядок организации, проведения химико-токсикологической экспертизы и аналитической диагностики острых отравлений.

**Задачи обучения:** научить студентов методам изолирования и химико-токсикологического анализа токсикантов при острых отравлениях организма

**Форма проведения:** ответы на вопросы по вариантам заданий.

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. -М.,"Медицина", 1994. –189с.
4. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272с.

**Контрольные вопросы**

1. Острые отравления - актуальная проблема современной медицины. Распространенность. Характер и причины отравлений.
2. Особенности отравлений в детском и подростковом возрасте.
3. Основные и дополнительные факторы, определяющие развитие отравлений.
4. Клиническая токсикология, задачи и основные разделы.
5. Организация оказания специализированной помощи при острых отравлениях.
6. Методы дезинтоксикационной терапии.
7. Значение антидотной терапии острых отравлений
8. Какими документами регламентируется аналитическая диагностика острых отравлений?
9. Основные направления скрининга токсичных агентов.
10. Методы анализа, применяемые в аналитической диагностике острых отравлений.
11. Когда проводят клинико-токсикологический анализ? Объекты клинико-токсикологическогоанализа.
12. В чем суть методологического подхода к подготовке проб?
13. Этапы пробоподготовки, дать характеристику.
14. Частные случаи изолирования: изолирование летучих ядов
15. Методика изолирования металлических ядов.
16. Методы анализа, применяемые при экспресс-диагностике острых отравлений.
17. Классификация хроматографических методов определения токсичных веществ.
18. Схема возникновения аналитических сигналов в методах атомной спектромет­рии.
19. Особенности атомно-абсорбционная спектрометрия
20. Метод атомно-эмиссионная спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой в химико-токсикологическом анализе.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**Кредит № 4**

**1. Тема 1 – Девиантность общества и девиантное поведение.**

**2. Цель:** Знать материал по масштабам, характеру и тенденции злоупотребления наркотиками.

**3. Задачи обучения:** студент должен знать весь объем изучаемой темы, уметь систематизировать материал и представить аргументированное заключение по заданию.

**4. Форма проведения:**

- групповое обсуждение с презентацией.

**5. Задания по теме**

1. Масштабы злоупотребления наркотиками.

2. Характер и тенденции злоупотребления наркотиками.

**6. Раздаточный материал:** информационный материал по теме.

**7. Литература**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. СD – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

**8. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.) письменный опрос по следующим вопросам:

1. Злоупотребление наркотиками одна из важнейших проблем современного общества.

2. Злоупотребление:

- каннабисом и его препаратами,

- стимуляторами амфетаминового ряда,

- кокаином,

- героином.

3. Наиболее известные мотивы возникновения наркомании и токсикомании.

4. Социальные девиации и девиантное поведение.

5. Влияние трех составляющих (внутренней объективной причины, внутренней субъективной причины и внешней причины) на девиантный поступок человека.

6. Три основные группы факторов порождающих наркоманию (девиантное отклонение).

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**1. Тема 2 – Определение и хранение веществ и субстанций, находящихся на особом контроле.**

**2. Цель:** Знать основные законодательные материалы по о**пределению и хранению веществ и субстанций, находящихся на особом контроле.**

**3. Задачи обучения:** студент должен знать весь объем изучаемой темы, уметь систематизировать материал и представить аргументированное заключение по заданию.

**4. Форма проведения:**

- групповое обсуждение с презентацией.

**5. Задания по теме:**

**6. Раздаточный материал:** информационный материал по теме.

**7. Литература:**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Закон РК от 10 июля 1998 г. № 279.

**8. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.)

1. Список наркотических средств и психотропных веществ, использование которых в медицинских целях запрещено.

2. Список наркотических средств и психотропных веществ, используемых в медицинских целях и находящихся под строгим контролем.

3. Список наркотических средств и психотропных веществ, используемых в медицинских целях и находящихся под контролем.

4. Список прекурсоров (химических и растительных веществ, часто используемых при незаконном изготовлении наркотических средств и психотропных веществ), находящихся под контролем.

5. Список лекарственных средств, содержащих наркотические средства, психотропные вещества и прекурсоры, подлежащих контролю в РК и разрешенных к применению в ветеринарии.

6. Список многокомпонентных лекарственных препаратов, содержащих наркотические средства, психотропные вещества и прекурсоры, исключенных из под контроля в РК.

7. Хранение наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**1. Тема 3 –** **Выбор биообъектов. Способы выделения и пробоподготовки образцов.**

**2. Цель:** Знать и уметь использовать на практике взаимосвязь между такими этапами химико-токсикологического анализа как – отбор пробы, ее подготовкой к анализу и выбором методов анализа.

**3. Задачи обучения:** Студент должен знать весь объем изучаемой темы, уметь систематизировать материал и представить аргументированное заключение по заданию.

**4. Форма проведения:**

- групповое обсуждение с презентацией.

**5. Задания по теме:**

1.Выбор биообъектов для ХТА.

2. Способы выделения наркотических веществ.

3. Способы пробоподготовки образцов.

**6. Раздаточный материал:** информационный материал по теме.

**7. Литература:**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Байзолданов Т. Токсикологическая химия ядовитых веществ, изолируемых методом

экстракции. – Алматы, 2002.

3. Еремин С.К., Изотов Б.Н., Веселовская Н.В. Анализ наркотических средств. – М.: Мысль,

1993.

**8. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.) письменный опрос по следующим вопросам:

1. Зависимость выбора биообъекта от свойств наркотического вещества.

2. Общая схема пробоподготовки биоматериала для анализа.

3. Методика жидкофазной экстракции морфина, фенобарбитала, диазепама из печени трупа (с последующим ПФИА).

4. Методика пробоподготовки волос и ногтей для анализа методом ПФИА при определении опиатов.

5. Схема пробоподготовки жидкостей с небольшим содержанием биологического материала (моча, промывные воды желудка, вода, вино, пиво, спирты, минеральная вода).

6. Схема пробоподготовки жидкостей с заметным содержанием биологического материала (кровь, содержимое желудка, кишечника, чай, кофе, молоко, сиропы, супы).

7. Схема пробоподготовки твердых веществ, являющихся простыми соединениями или простыми смесями (таблетки, капсулы, сахар, соли, остатки «неизвестного» порошка и т.д.).

8. Схема пробоподготовки твердых веществ сложного смесевого состава (цветы, хлеб, жиры, масла, биологические (мускулы, мозг, печень, почки) и растительные ткани).

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**1. Тема 4 –** **Аналитические методы установления факта потребления наркоти­ческих средств или токсических веществ. Особенности интерпретации результатов количественного определения наркотиков.**

**2. Цель:** Знать и уметь использовать метод газожидкостной хроматографии в анализе наркотических средств и взаимосвязь между содержанием токсиканта в анализируемом биообъекте и интерпретацией результатов анализа.

**3. Задачи обучения:** Освоить метод газожидкостной хроматографии в анализе наркотических средств и взаимосвязь между содержанием токсиканта в анализируемом биообъекте и интерпретацией результатов анализа.

**4. Форма проведения:**

- групповое обсуждение с презентацией.

**5. Задания по теме:**

1. Газохроматографический скрининг наркотических и других одурманивающих средств в моче.

2. Особенности ГЖХ-анализа фенилалкиламинов в моче.

3. Взаимосвязь между содержанием токсиканта в анализируемом биообъекте и интерпретацией результатов анализа.

**6. Раздаточный материал:** информационный материал по теме.

**7. Литература:**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Еремин С.К., Изотов Б.Н., Веселовская Н.В. Анализ наркотических средств. – М.: Мысль,

1993.

**8. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.) письменный опрос по следующим вопросам:

1. Выделение наркотических и одурманивающих веществ жидкость-жидкостной экстракцией

2. Выделение наркотических и одурманивающих веществ из мочи сорбцией.

3. Идентификация хроматографических пиков.

4. Особенности ГЖХ-анализа фенилалкиламинов в моче.

5. Кровь, как лучший биологический объект для обнаружения, количественного определения и интерпретации концентраций токсичного агента.

6. Моча, как наиболее распространенный объект исследования на наличие токсичных веществ.

7. Слюна, желчь, стекловидное тело, содержимое желудка, органы и ткани, волосы, ногти, как объекты ХТА на наличие наркотических и одурманивающих веществ.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**1. Тема 5 – Рубежный контроль: коллоквиум**

**2. Цель:** Закрепить знания и умения по теме: «Аналитическая диагностика наркоманий и токсикомании».

**3. Задачи обучения:** Выявить те моменты по теме: «Аналитическая диагностика наркоманий и токсикомании», которые требуется доучить для полноты усвоения.

**4. Форма проведения:** письменный опрос и при необходимости устный опрос после проверки письменных ответов.

**5. Задания по теме:**

- повторить весь материал по данной теме,

- хорошо подготовиться к коллоквиуму.

**6. Раздаточный материал:** информационный материал по теме.

**7. Литература:**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Байзолданов Т. Токсикологическая химия ядовитых веществ, изолируемых методом

экстракции. – Алматы, 2002.

**8. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.) письменный опрос и при необходимости устный опрос после проверки письменных ответов по следующим вопросам:

1. Введение в наркологию. Организация службы аналитической диагностики наркомании, токсикомании.

2. Основные документы, регламентирующие деятельность химико-токсикологических лабораторий.

3. Задачи химико-токсикологической службы при оказании наркологической помощи.

4. Объекты исследования на наркотические вещества. Подготовка проб.

5. Направленный анализ отдельных групп наркотических веществ.

6. Выбор методов анализа. Комплексный подход при выборе методов.

7. Методы предварительного и подтверждающего исследования. Рациональное сочетание методов.

8. Иммунные методы анализа.

9. Проблема скрининг-анализа наркотических веществ.

10. Интерпретация результатов химико-токсикологического анализа.

11. Составление заключения.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**Кредит № 5**

**Тема 1.** Биологическая опасность: экопатогены, опасные биологические агенты,  биорегуляторы. Природные токсины. Пестициды. Классификация пестицидов. Метаболизм и токсикокинетика.

**Цель:** Ознакомление студентов сприродными токсинами и пестицидами, их классификацией, метаболизмом и токсикокинетикой.

**Задачи обучения:** формирование знаний у студентов по природным токсинам и пестицидам.

**Форма проведения:** групповое обсуждение с презентацией.

**Задания по теме:**

1. Составить схему классификации пестицидов по назначению, способу

проникновения и характеру дейс­твия по токсичности.

**Раздаточный материал**

1. Биологическая опасность – отрицательное воздействие биологических патогенов любого уровня и происхождения (от прионов до многоклеточных организмов), создающих опасность и медико-социальный, технологической, сельскохозяйственной и коммунальной сферах. *Экопатогены* – совокупность факторов природного и техногенного происхождения, наносыщих ущерб объектам окружающей среды. *Опасные биологические объекты-* патогенные микроорганизмы, токсины и паразитические организмы, вызывающие заболевания человека, животных растений, разрушение материалов, резкое ухудшение качества окружающей среды. *Биорегуляторы –* вещества биологического происхождения, существенно влияющие на протекающие в организме процессы. *Токсины* – высокотоксичные продукты микроорганизмов, природные яды животного или растительного происхождения либо их аналоги, полученные методами химического синтеза, белки обладающие высокой биологической активностью и чрезвычайно токсичные для высших животных (цирин, дифтерийный токсин, ботулинический токсин и др.).

2. Пестициды. Термин «пестицид» охватывает широкое разнообразие веществ, имеющих свойство уничтожать нежелательные формы жизни. Потенциальная опасность для живой природы и людей, непредотвратимость циркуляции пестицидов в биосфере и в связи с этим контакт большого количества людей с ними отличают пестициды от прочих химических веществ, используемых человеком. В мире используется более 1500 пестицидов. Про­фессиональные воздействия (производство, загрузка, применение, сбор урожая и обработка зерновых культур) и отравления при использовании продуктов питания, содержащих остаточные количества пестицидов вследствие незаконного их использования или неправильного употреб­ления, могут регулироваться законодательством. Термин «остаточные количества пестицидов» применяется для оценки содержания пестицидов в продуктах растительного и животно­го происхождения после определенного периода. Остаточные количе­ства пестицидов должны быть ниже допустимой остаточной концентра­ции (ДОК) в пищевых и фуражных продуктах, почве и других природных объектах. Пестициды можно классифицировать по видам вредителей, на кото­рые они воздействуют. Например, акарициды — вещества для борьбы с клещами, инсектициды — для уничтожения насекомых, фунгициды — для уничтожения грибов, гербициды — для уничтожения сорных расте­ний.

В соответствии с химической классификацией пестициды делят на 3 класса:

• неорганические соединения — соединения меди, мышьяка (арсениты и арсенаты);

• органические соединения (синтезированные и природного проис­хождения);

• металлоорганические соединения (органические соединения рту­ти и олова).

Органические синтетические пестициды — самый многочисленный класс, включающий:

• галогенсодержащие углеводороды (хлорорганические: ДДТ и его аналоги, ГХЦГ, гептахлор и др.);

• амины и соли четвертичных аммониевых оснований (дикват, паракват);

• органические соединения фосфора (фосфорорганические препа­раты — ФОП или фосфорорганические соединения — ФОС: метафос, карбофос, фоксим и др.);

• кетоны, спирты, нитрофенол ы, простые эфиры (динитрокрезол — ДНО К, нитрофен);

• алифатические, ароматические, ациклические кислоты и их про­изводные (пиретроиды): перметрин, дельтаметриф, фенвшгерат;

• арилоксиалканкарбоновые кислоты и их производные: 2,4-Д гер­бицид (2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота);

• производные карбаминовой, тио- и дитиокарбаминовых кислот: карбарил и др.;

• производные мочевины, тиомочевины и сернистой кислоты.

3. Диапазон токсичности пестицидов для людей довольно большой. Даже в пределах од­ного класса пестицидов токсичность их может значительно различаться. Метаболиты многих пестицидов являются более токсичными веществами, чем исходные соединения. Некоторые пестициды не проявляют высокой токсичности, но входящие в состав выпускаемых препаратов различные наполнители и растворители могут быть ядовитыми и служить главной причиной симптомов отравлений. Представители одного и того же класса пестицидов имеют сходные свойства и часто один и го г же механизм действия. Источником отравлений людей и животных могут быть как сами пестициды. Частая причина отравлений — несоблюдение правил безо­пасности при работе с пестицидами в быту и на производстве (случайные, профессиональные, бытовые отравления). Встречаются суицидальные отравления пестицидами. У лип, занятых в производстве пестицидов или постоянно использующих их, возможно хроническое отравле­ние, прежде всего из-за способности пестицидов к кумуляции. При остром отравлении в первую очередь проявляются специфические симптомы отрав­ления, зависящие от вида и функциональной роли определенных рецепторов токсичности, с которыми взаимодействует пестицид или его метаболит. При хронической интоксикации проявлению специфических симпто­мов токсического поражения предшествует длительный период общесоматических расстройств (головная боль, головокружение, ломота в суставах, тошнота, рвота).

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. -М.,"Медицина", 1994. –189с.
4. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272с.

**Контрольные вопросы**

1. Общее представление о пестицидах, их значение, токсичность, строение и свойства.
2. Классификация пестицидов.
3. Сохраняемость пестицидов в организме, трупном материале и окружающей среде.
4. Симптомы при остром отравлении пестицидами.
5. Симптомы при хронической интоксикации пестицидами.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**Тема 2.** Методы анализа пестицидов: энзиматический, химический, хроматографический».

**Цель:** Ознакомление студентов с основными методами анализа пестицидов.

**Задачи обучения:** формирование знаний у студентов по современным методам анализа пестицидов.

**Форма проведения:** групповое обсуждение с презентацией.

**Задания по теме:**

1. Составить схему анализа пестицидов, включая проподготовку, энзиматический, химический и хроматографический методы анализа.

**Раздаточный материал**

1. Антихолинэстеразные препараты.Холинэстеразная проба. Известно большое

количество химических соединений, способных подавлять активность холинзстеразы (ХЭ). К соединениям, обладающим таким свойством, относятся пестициды из группы ФОС и производных карбаминовой кислоты. Ведущим звеном в механизме действия этих веществ на организм человека и животных является нарушение ка­талитической функции фермента ХЭ во всех органах и структурах, имеющих холинергическую иннервацию, прежде всего в ЦНС. Поэтому фосфорорганические пестициды (ФОН) и карбамагы относят к нервным или синаптическим ядам. Способность этих соединений снижать активность ацетилхолинэстеразы можно использовать для аналитических целей. *Холинэстеразная проба* является общей для обнаружения большинства органических ядохимикатов, которые понижают активность ацетилхолинэстеразы. Ацетилхолин под влиянием ацетилхолинэстеразы разлагается с образованием уксусной кислоты, в результате этого изменяется рН смеси ацетилхолинэстеразы и ацетилхолина. Эти изменения можно зафиксировать с помощью раствора бромтимолового синего или других индикаторов. При изменении рН среды (от нейтральной до кислой) синяя окраска бромтимолового синего переходит в желтую. Если к смеси растворов ацетилхолина и бромтимолового синего прибавить ацетилхолинэстеразу и фос­форсодержащее органическое соединение, являющееся ингиби­тором ацетилхолинэстеразы, то ацетилхолин не разлагается ацетилхолинэстеразой и окраска индикатора не изменяется. При выполнении холинэстеразной пробы к смеси реагирующих ве­ществ можно прибавлять не ацетилхолинэстеразу, а плазму крови или лошадиную сыворотку, содержащую этот фермент. В этом случае плазма крови или сыворотка служит источником ацетилхолинэстеразы.

1. Для обнаружения пестицидов применяют химические цветные реакции,

холинэстеразную пробу и метод хроматографии. Объектами химико-токсикологического анализа могут быть не только органы трупов и биологические жидкости, но и ядо­химикаты в виде порошков, растворов, эмульсий и т. д. Прежде чем приступить к анализу соответствующих объектов на наличие ядохимикатов, необходимо установить принадлежность их к опре­деленному классу химических соединений. Для установления принадлежности исследуемых веществ к фосфорсодержащим органическим соединениям проводят холинэстеразную пробу и определяют наличие фосфора в этих соединениях. Чтобы определить наличие фосфора в исследуемых соединениях вначале их подвергают минерализации. Затем в минерализатах определяют соединения фосфора с помощью соответствующих реакций.

1. Предварительное исследование пестицидов проводят хроматографическими методами (ТСХ и ГХ) или ИХМ. ТСХ применяют для скрининга и идентификации пестицидов в коммерчес­ких препаратах, добавленных к напиткам или пищевым продуктам, биологических жидкостях (содержимое желудка, моча) и тканях. Исследования образцов крови, объектов окружающей среды на наличие остаточных коли­честв пестицидов требуют применения более чувствительной техники ГХ. Наличие в молекулах пестицидов атомов фосфора, галогенов, сурьмы или мышьяка позволяет использовать возмож­ности селективных газохроматографических детекторов (АФД, ЭЗД, пламенно-фотометричес­кий — ПФД). а также газохроматографических систем, способных одновременно получать сигналы от нескольких из указанных детекторов или оборудованных современными устройс­твами для переключения потоков между хроматографическими колонками разной полярности (многомерная хроматография). Арбитражным методом при определении пестицидов считают ГХ-МС. Однако с развитием аналитической техники все большее значение приобретает ВЭЖХ с масс-селективным детектированием (ВЭЖХ-МС), особенно при определении термолабильных водорастворимых вешеств (см. электронное приложение). В последние годы разрабатывается скрининговый анализ пестицидов с использованием ИХМ. Лидирующее положение среди ИХМ определения пестицидов занимает гетерогенный твердофазный иммуноферментный анализ (ИФА), технология ЕП5А. Метод поляризацион­ного флюоресцентного иммуноанализа **(**ПФИА)также успешно применяется для определения пестицидов.

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. -М.,"Медицина", 1994. –189с.
4. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272с.

**Контрольные вопросы**

1. Требования к химико-токсикологическому анализу.
2. Подготовка проб. Выбор методов. Особенность энзиматического метода анализа пестицидов.
3. Методология химического анализа пестицидов.
4. Хроматографические методы анализа пестицидов.
5. Направленность анализа в зависимости от клинических данных.
6. Принцип рационального сочетания методов.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**Тема 3.** Особенности ХТА ядохимикатов из группы хлорорганические соединения, фенолов, карбаминовой кислоты.

**Цель:** Ознакомление студентов с особенностями химико-токсикологического анализа пестицидов из группы хлорорганических соединений, фенолов и карбаминовой кислоты.

**Задачи обучения:** формирование знаний у студентов по химико-токсикологическому анализу пестицидов из группы хлорорганических соединений, фенолов и карбаминовой кислоты.

**Форма проведения:** групповое обсуждение с презентацией.

**Задания по теме:**

1. Составить схему химико-токсикологического анализа хлорорганических пестицидов.
2. Перечислите особенности химико-токсикологического анализа фенолов и соединений карбаминовой кислоты.

**Раздаточный материал**

1. Хлорорганические пестициды (ХОП). Хлорпроизводные алифатических,

алициклических, ароматических углеводородов составляют большую группу пестицидов, применяемых в сельском хозяйстве. Малая летучесть, химическая стабильность, высокая липофильность и медленное выведение, постоянство содержания в окружающей среде, способность к биоконцентрированию в пищевой цепи способ­ствуют сохранению в организме человека определенного уровня этих пестицидов.

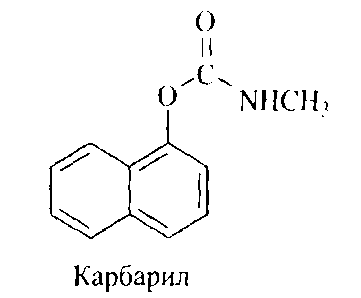
ХОП условно делят на 4 группы:

* ДДТ и его аналоги;
* Гексахлорциклогексан (ГХЦГ);
* Циклодиены и их производные;
* Токсафен и его производные.

Для определения применяют ГЖХ, ХГ-МС, ТСХ, УФ-спектрофотометрию.

1. Эфиры карбаминовой кислоты (карбаматы). В качестве пестицидов нашли

применение сложные эфиры карбаминовой кислоты – H2N-COOH. Они легко проникают через неповрежэденную кожу, слизистые оболочки, дыхательные пути и пищеварительный тракт Воздействие происходит ингшаляционным путем и через кожу., перорально – при суицидальных попытках и случайном приеме внутрь. один из них — **карбарил** (севин), α-нафтил-N-метилкарбамат:



Производные подвергаются окислению либо гидролизуются и выводятся в свободном и конъюгированном виде., быстро выводятся с мочой. Карбарил биотрансформируется путем окисления, гидролиза и конъюгации., снижает активность ХЭ.

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. -М.,"Медицина", 1994. –189с.
4. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272с.

**Контрольные вопросы**

1. Хлорорганические пестициды, классификация, характеристика.
2. Особенностями химико-токсикологического анализа хлорорганических пестицидов.
3. Пестицидов из группы карбаминовой кислоты, характеристика, токсичность
4. Особенностями химико-токсикологического анализа пестицидов из группы карбаминовой кислоты.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**Тема 4.** Химико-токсикологическая характеристика кислот, щелочей солей щелочных металлов. Применение диализа и перспективы использования мембранной фильтрации для изолирования (выделения) веществ данной группы.

**Цель:** Ознакомление студентов с химико-токсикологическими характеристиками кислот, щелочей и солей щелочных металлов.

**Задачи обучения:** научить студентов методам изолирования кислот, щелочей солей щелочных металлов.

**Форма проведения:** групповое обсуждение с презентацией.

**Задания по теме:**

1. Составить схему изолирования и химико-токсикологического анализа кислот.
2. Составить схему изолирования и химико-токсикологического анализа щелочей.

**Раздаточный материал**

1. Методы изолирования кислот, щелочей солей щелочных металлов. Объектами

исследования на наличие этой группы веществ являются содержимое желудка, рвотные массы, остатки пищи, части одежды и др. При исследовании на соли к перечислен­ным объектам следует отнести также печень. Исследуемый объект смешивают с небольшим количеством дистиллированной воды до об­разования густой кашицы, способной фильтроваться, и смесь через 1—2 ч фильтруют. Для отделения белковых веществ смесь (даже до фильтрования) или фильтрат подвергают диализу. Диализ проводят 2—3 раза по 4—6 ч. Слитые вместе диализаты выпаривают на водяной бане до объема 5—10 мл и исследуют на наличие кислот, щелочей и солей. Перспективен для этих целей электродиализ.

1. Минеральные кислоты. Ориентировочные указания о возможности присутствия минеральных кислот могут быть получены при исследовании объекта или водной вытяжки из него с помощью индикаторов (лакмус, конго, универсальный). В кислой среде наблюдается посинение конго. Изменение окраски индикаторов при контакте с объектом приводит к необходимости проведения иссле­дований на отдельные кислоты. Обнаружение свободных кислот может быть осуществлено лишь в результате их перегонки. Некоторые кислоты перегоняются при очень высокой температуре, поэтому часто применяют их восстановление в более летучие соединения. Так, серную кислоту переводят в сернистую, летучую в виде ангидрида SO2, азотную кислоту — в оксиды азота. При наличии свободной серной кислоты при простой перегонке вследствие постоянного присутствия хлоридов из объекта исследования перегоняется и хлористый водород:

NaCl + H2SO4→НС1 + NaHSO4.

Поэтому исследование на наличие кислот необходимо начинать с серной кислоты.

3.Основания - щелочи - NaOH, КОН и Са(ОН)2; слабое основание -NH4OH. Наиболее часто отравления

вызываются нашатырным спиртом, в редких случаях — каус­тической содой. Щелочи попадают в организм в основном перорально при авариях на производстве, в трубопроводах; возможно ингаляционное воздействие аммиака. Нашатырный спирт (NH4OH) — 10% водный раствор аммиака (NH,); технический раствор аммиака содержит 28—29% NH3, смешивается с водой, обладает резким запахом, рН 1% вод­ного раствора 11,7. Каустическая сода (гидроксид натрия, NaOH) — твердое белое вещество, температура плав­ления 320 "С, Т. кип. 1390 °С. Растворимость в воде 42% при 0 °С, рН 1% водного раствора 13,0. Отравления гидроксидом калия отмечаются редко. Негашеная и гашеная известь, несмотря на ее доступность, редко встречается в качестве токсикантов. Для обнаружения щелочей (при щелочной реакции на лакмус) к вытяжке прибавляют не­сколько капель спиртового раствора фенолфталеина, а затем избыток хлорида бария, сохране­ние розовой окраски наблюдается в присутствии NaOH, КОН, NH4OH и Са(ОН). Необходимо предварительно убедиться, что лабораторная посуда щелочно-устойчива.

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. -М.,"Медицина", 1994. –189с.
4. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272с.

**Контрольные вопросы**

1. Химико-токсикологическая характеристика кислот.
2. Химико-токсикологическая характеристика щелочей.
3. Химико-токсикологическая характеристика солей щелочных металлов.
4. Применение диализа для изолирования веществ этой группы.
5. Использование мембранной фильтрации для выделения веществ данной группы.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**Тема 5. Рубежный контроль: коллоквиум**

**Цель:** выявить знания у студентов по указанным разделам: студент должен знать химико-токсикологический анализ на группу веществ, изолируемых экстракцией неполярными органическими растворителями (пестициды) и на группу веществ, изолируемых экстракцией водой в сочетании с диализом

**Задачи обучения:** научить студентов методам изолирования и ,химико-токсикологического анализа пестицидов и группу веществ, изолируемых экстракцией водой в сочетании с диализом.

**Форма проведения:** ответы на вопросы по вариантам заданий.

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. -М.,"Медицина", 1994. –189с.
4. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272с.

**Контрольные вопросы**

1. Биологическая опасность: экопатогены, опасные биологические агенты,  биорегуляторы. Природные токсины.
2. Пестициды, классификация. Метаболизм и токсикокинетика.
3. Пестициды. Общая характеристика группы.
4. Токсичность пестицидов.
5. Методы химико-токсикологического анализа пестицидов.
6. Клиника отравлений пестицидами. Клиническая диагностика.
7. Методы детоксикации организма при отравлении пестицидами.
8. Особенности изолирования и очистки фосфорорганических пестицидов.
9. Особенности изолирования и очистки хлорорганических производных.
10. Особенности изолирования и очистки производных карбаминовой кислоты.
11. Характеристика, методы обнаружения и количественного определения фосфорорганических пестицидов (хлорофос, дихлофос, карбофос, метафос, характеристика.).
12. Методы обнаружения и количественного определения хлорорганических пестицидов (ДДТ, гексахлороциклогексан).
13. Методы обнаружения и количественного определения производных карбаминовой кислоты (карбарил).
14. Предварительные методы анализа пестицидов.
15. Энзим этический метод анализа пестицидов, его значение.
16. Реакции окрашивания и их сочетание с тонкослойной хроматографией.
17. Перспективы использования газожидкостной хроматографии с селективными детекторами для определения пестицидов в биологических объектах.
18. Определение ФОП в моче.
19. Использование газо-жидкостной хроматографии с селективными детекторами для определения ФОС при судебно-химической экспертизе трупного материала.
20. Химические методы анализа пестицидов.
21. Общая характеристика веществ, изолируемых экстракцией водой в сочетании с диализом.
22. Токсичность веществ, изолируемых экстракцией водой в сочетании с диализом.
23. Обоснование выбора объекта исследования веществ, изолируемых экстракцией водой в сочетании с диализом.
24. Способы определения рН среды объекта исследования при исследовании веществ, изолируемых экстракцией водой в сочетании с диализом.
25. Мембранная фильтрация и диализ веществ, изолируемых экстракцией водой.
26. Особенности изолирования, анализа и токсикологическое значение кислот.
27. Особенности изолирования, анализа и токсикологическое значение щелочей.
28. Химико-токсикологический анализ на группу щелочей солей щелочных металлов.
29. Схема изолирования и обнаружения нитритов и нитратов в растительных объектах.

30.Составление экспертного заключения - акта судебно-химического исследования веществ, изолируемых экстракцией водой в сочетании с диализом.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**Кредит № 6**

**Тема 1 –**  Группа веществ, изолируемых из биологических объектов минера­лизацией. Экология окружающей среды и распространенность отравлений соединениями тяжелых металлов и мышьяка. Общая характеристика группы. Физико-химические свойства и механизмы токсичности. Вопросы токсикокинетики (всасывание, распределение, выведение).

**Цель:** Ознакомление студентов с группой веществ, изолируемых из биологических объектов минера­лизацией их свойствами и механизмами токсичности.

**Задачи обучения:** сформировать у студентов знания о токсичности «металлических ядов».

**Форма проведения:** углубленное изучение темы и групповое обсуждение с презентацией.

**Задания по теме:**  презентация по теме

1. Характеристика группы веществ, изолируемых из биологических объектов минера­лизацией
2. Токсикокинетика металлических ядов: всасывание, распределение, выведение.

**Раздаточный материал**

Механизмы токсичности металлов. Токсическое воздействие неорганических веществ проявляется как общими неспецифическими, так и специфическими признаками. Имеется много общего в механизмах токсичности разнообразных ме­таллических токсикантов. Прежде всего это касается механизмов транс­порта металлов. Для проявления токсических свойств ион металла дол­жен пересечь биологическую мембрану и проникнуть внутрь клетки. Если элемент находится в химической форме, растворимой в липидах (например, мышьяк или ртуть в виде алкильных производных), то диффузия через липидные слои клеточной мембраны происходит бес­препятственно. При связывании металла с белком, например кадмия с металлотионеином, металл попадает в клетку путем эндоцитоза, вклю­чающего пиноцитоз и фагоцитоз. Некоторые ионы могут транспортироваться в свободной форме (на­пример, ионы свинца) через кальциевые каналы. Транспорт ионов может осуществляться в виде комплексов с эндо­генными лигандами по специфическим транспортным системам, предназначенным непосредственно для их переноса. Токсичные элементы, как и избыточные количества необходимых элементов, могут вызывать необратимые смещения динамических рав­новесий в биологических системах, приводящие к развитию патологии или к смерти. Повреждающее действие химического агента проявляет­ся на различных структурных уровнях, начиная с молекулярного. Наи­более важными аномальными эффектами неорганических веществ на молекулярном уровне являются ингибирование ферментов, необрати­мые конформационные изменения макромолекул (белков, нуклеино­вых кислот) и как следствие изменение скорости биосинтеза, биотранс­формации, а также возникновение мутаций. Действие неорганических ядов на молекулярном уровне вызывает изменения на клеточном уровне, которые выражаются в дефиците жиз­ненно важных метаболитов, нарушении структуры и проницаемости клеточных мембран. Механизмы токсичности ионов металлов в биосредах во многом оп­ределяются их химической формой, в которой токсичный элемент име­ет характерную степень окисления. Зависимость токсичности соедине­ния от степени окисления элемента при различных значениях рН физиологических сред демонстрируют диаграммы рН — потенциал. Механизмы токсичности ионов металлов определяются также про­цессами комплексообразования. Существует несколько видов взаимо­действия металла с белком. Роль переносчиков играют также аминокислоты и пептиды, образу­ющие комплексные соединения с ионами металлов. Токсичность металлов проявляется при их взаимодействии с клеточ­ными мишенями. Такими мишенями чаще всего являются молекуляр­ные структуры, участвующие в специфических биохимических превра­щениях, и мембраны субклеточных структур. Токсичные металлы могут разрушать структуру и функцию ряда органелл. Многие металлы канцерогенны для людей и животных. Различные химические формы мышьяка, соединения хрома (VI), никеля (II) из­вестны как канцерогены человека; соединения бериллия, кадмия, пла­тины — возможные канцерогены. Канцерогенность может быть связа­на с процессами взаимодействия иона металла с ДНК клеток. Токсичность металлов может проявляться нарушением функций ор­ганов и систем. Нервная система является мишенью практически для всех токсич­ных металлов, особенно для органических производных металлов. Есть данные, свидетельствующие о токсическом действии металлов на репродуктивную систему человека, поскольку мужские и женские репродуктивные органы находятся под сложным нейроэндокринным контролем. При профессиональном воздействии металлической пыли дыха­тельная система становится одной из главных мишеней токсичности.

***Молекулярными мишенями***воздействия ионных или атомных форм металлов служат:

• гемсодержащие белки и ферменты:

• системы пероксидного и свободнорадикального окисления липидов и белков;

• системы антиоксидантной зашиты;

• ферменты транспорта электронов и синтеза АТФ;

• белки клеточных мембран и ионные каналы мембран.

**Факторы, влияющие на токсичность металлов:**

• способность токсиканта конкурентно взаимодействовать с эссенцнальными элементами;

• способность к образованию металл-белковых комплексов с различными кинетическими и

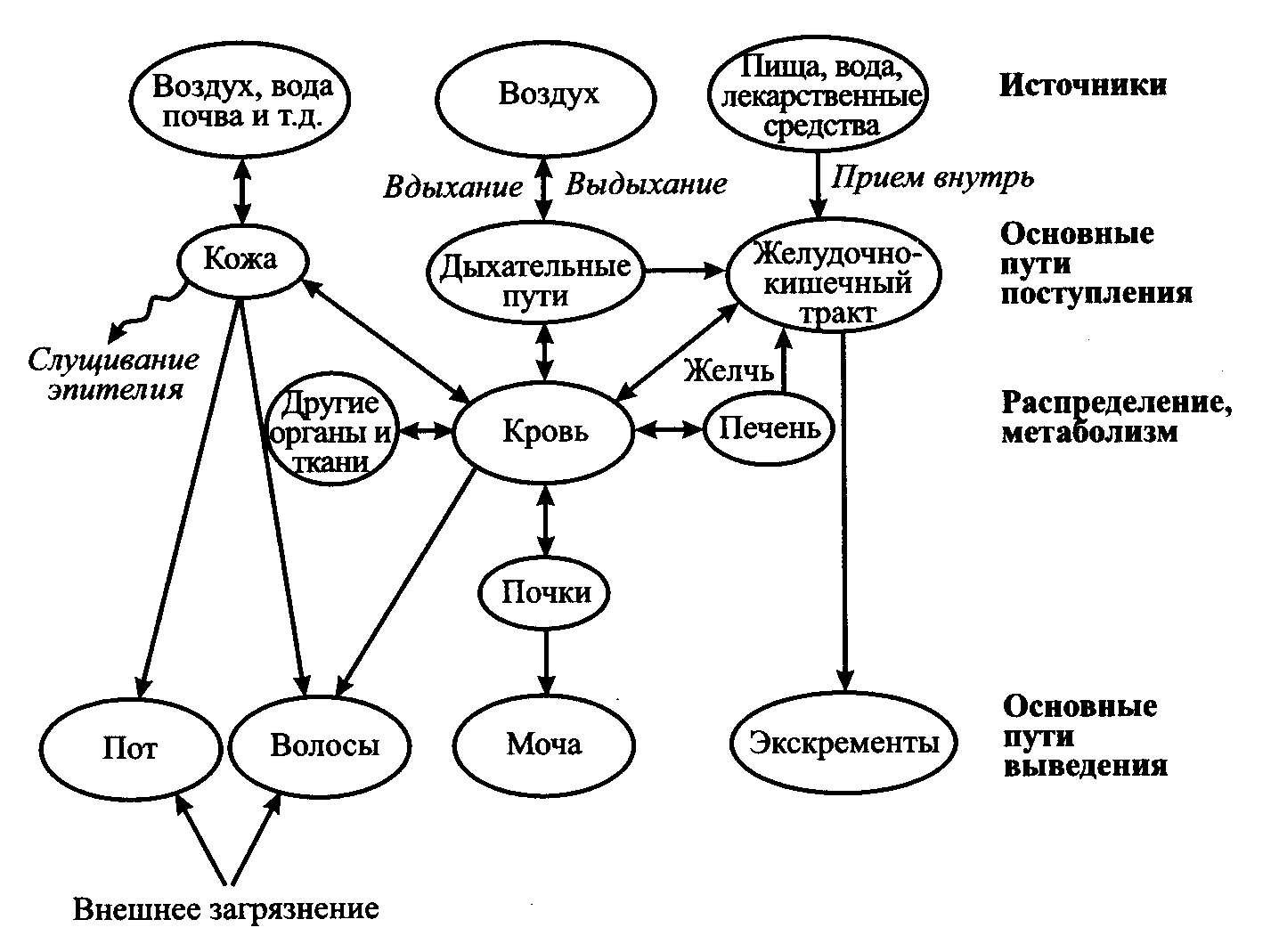
термодинамическими характеристиками;

• возможность длительного воздействия на структуру-мишень:

• наличие различных химических форм металла;

• состояние иммунного статуса организма.

Токсические эффекты металлов обусловлены несколькими механизмами действия.



**Рис. 1.** Распределение металлических ядов после поступления в организм.

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. -М.,"Медицина", 1994. –189с.
4. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272с.

**Контрольные вопросы**

1. Общая характеристика группы веществ.
2. Токсичность. Вопросы токсикокинетики.
3. Физико-химические свойства и механизмы токсичности.
4. Вопросы токсикокинетики «металлических ядов»:
5. всасывание,
6. распределение,
7. выведение.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**Тема 2 –**  Основные сведения о микроэлементах. Важнейшие эссенциальные и условно-эссенциальные микроэлементы. Токсичные микроэлементы. Содержание микроэлементов в организме человека в норме в различные периоды жизни.

**Цель:** Ознакомление студентов с содержанием микроэлементов в организме человека, а также с понятием токсичности микроэлементов.

**Задачи обучения:** дать студентам знания о микроэлементах в организме человека.

**Форма проведения:** групповое обсуждение с презентацией.

**Задания по теме:** презентация по теме

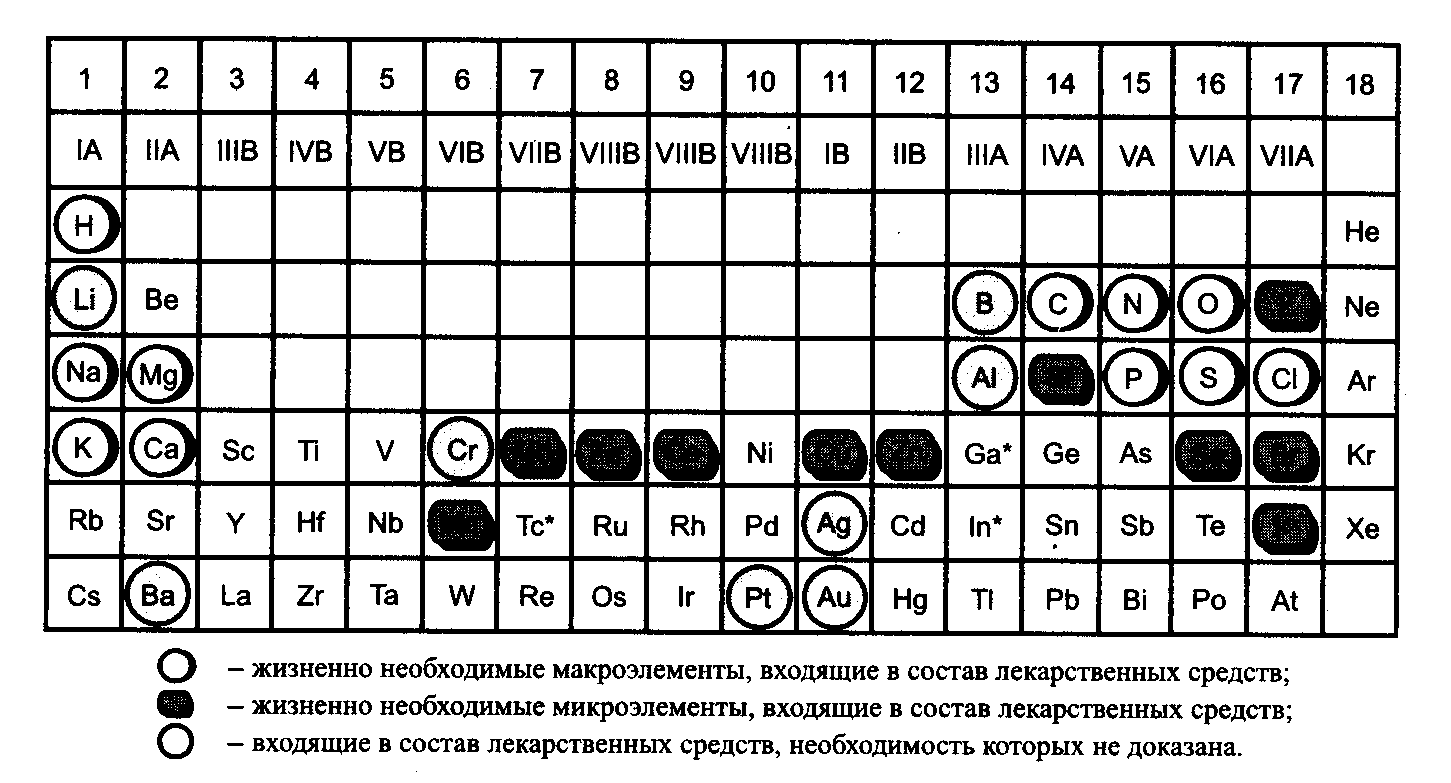
1. Основные сведения о микроэлементах.
2. Токсичные микроэлементы.

**Раздаточный материал**

В организме человека в настоящее время обнаружен 81 элемент Пе­риодической системы элементов Д.И. Менделеева. Элементы-органогены (С, Н, О, N, P, S), основные компоненты тка­ней организма, по массе составляют 97,4%. Их содержание в организме, как и содержание ионов Са2+, Mg2+, Na+, Сl, превышает 10-2 %. Это макроэлементы. Содержание микроэлементов в различных органах и тканях организ­ма колеблется на уровне 10-5—10-2%. Если содержание элемента в орга­низме ниже 10-5% , он относится к ультрамикроэлементам. К *необходимым (эссенциалъным, незаменимым) микроэлементам* отно­сятся металлы d-блока Периодической системы элементов: медь, цинк, железо, кобальт, молибден, марганец. Эти биогенные элементы называ­ют металлами жизни, или жизненно необходимыми микроэлементами. Жизненно необходимые элементы присутствуют в организме чело­века в постоянных концентрациях (химический гомеостаз), снижение их содержания изменяет элементный профиль в целом и приводит к по­явлению характерных симптомов недостаточности. Некоторые металлы (V, Ni, Сг) присутствуют в организме в микро- или ультрамикроколичествах, но их биологическая роль до конца не вы­яснена, поэтому их называют *условно необходимыми.*



**Рис. 1.** Распределение металлов в окружающей среде.

Организм — динамическая полилигандная и полиметаллическая система, для функциони­рования которой необходимо поддержание металлолигандного гомеостаза (МЛГ). 

**Рис.** 2**.** Элементы Периодической системы элементов Д.И. Менделеева, обнаруженные в организме человека и/или используемые в качестве лекарственных средств.

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. -М.,"Медицина", 1994. –189с.
4. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272с.

**Контрольные вопросы**

1. Основные сведения о микроэлементах.
2. Важнейшие эссенциальные и условно-эссенциальные микроэлементы.
3. Токсичные микроэлементы.
4. Содержание микроэлементов в организме человека в норме в различные периоды жизни.
5. Вопросы токсикокинетики. Механизмы токсичности
6. Факторы, влияющие на токсичность металлов.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**Тема 3 –**  Вопросы аналитической диагностики острых и хронических металлотоксикозов в медицинской, судебно-медицинской и фармацевтической деятельности.

**Цель:** Ознакомление студентов с группой веществ, изолируемых из биологических объектов минера­лизацией их свойствами и механизмами токсичности.

**Задачи обучения:** научить студентов методам изолирования «металлических ядов» из биологических объектов.

**Форма проведения:** групповое обсуждение вопросов по теме с презентацией.

**Задания по теме:** презентация по теме.

* 1. Загрязнение окружающей среды, актуальность
  2. Критерии для оценки клинической ценности лабораторных тестов.

**Раздаточный материал**

*Аналитическая диагностика профессиональных и экологически зависимых заболеваний, вызванных действием металлов и металлосодержащих соединений*

Загрязнение окружающей среды способствует возникновению профессиональных, профес­сионально обусловленных и экологически зависимых заболеваний. Актуальность определения токсичных химических веществ в биологических средах возрастает по мере ухудшения эколо­гической ситуации. Интенсивное развитие промышленности привело к серьезному загрязне­нию производственной и окружающей человека среды токсичными веществами, которые могут поступать в организм человека с продуктами питания, вдыхаемым воздухом и водой. Внедрение в промышленность новых токсичных веществ на фоне ухудшения экологической обстановки, особенно в условиях аварийных ситуаций, требует использования экспрессных и надежных методов определения токсикантов в биосубстратах человека. Несмотря на то, что профессиональные заболевания встречаются реже, чем другие болезни, социальное значение их велико, так как они поражают значительное число лиц трудоспособного возраста, нередко протекают тяжело и являются причиной потери трудоспособности. В нашей стране уровень профзаболеваний остается высоким, однако преобладают стертые формы течения болезни.

Раннее выявление признаков воздействия на организм человека неблагоприятных факторов окружающей среды связано с повышением чувствительности и селективности валидных мето­дов оценки уровня токсикантов в корректных диагностических биосубстратах. Такие методы широко применяются в различных странах мира и являются частью системы наблюдений за показателями состояния здоровья населения, выбранными в качестве индикаторов для оцен­ки воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды. Достоверность лабораторных результатов обеспечивается выполнением комплекса организационных мероприятий и соблю­дением принципов GLP, надлежащей лабораторной практики (НАП).

Обязатель­ной составной частью определения являются межлабораторный контроль и интеркаллибровка (интеркаллибрация) результатов лабораторных исследований, использование стандартных образцов, соблюдение единого протокола по отбору, транспортировке, подготовке и анализу образцов диагностических биосубстратов.

Разработка критериев, позволяющих объективно диагностировать профессиональную пато­логию в преморбидный период, оценивать течение профессиональных и экологически зависи­мых заболеваний, эффективность лечебных мероприятий, в первую очередь связана с приро­дой токсиканта и особенностями (механизмами) его токсического действия.

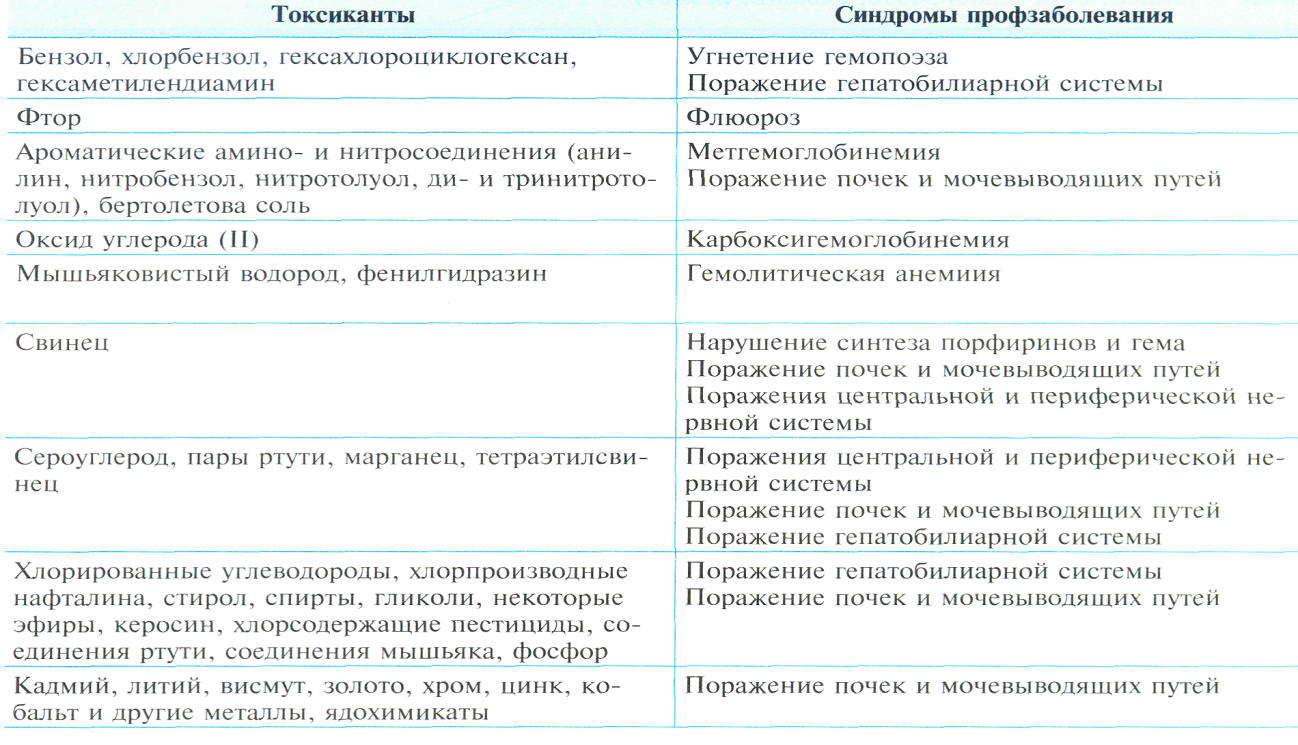
В табл. 1 приведены некоторые токсиканты, под воздействием которых могут возникнуть профзаболевания.

Определение токсикантов в биосубстратах используют в качестве биомаркеров экспозиции (воздействия). При диагностике профессиональ­ных заболеваний невозможно ограничиться определением только биомаркеров экспозиции. На практике наблюдают случаи, когда при повышенном содержании токсиканта в биосредах человек практически здоров (или симптомы болезни не диагносцируются имеющимися у врача методами?!) и наоборот, например не учитывается синдром повышенной химической чувстви­тельности, обусловленный генетическими особенностями конкретного человека.

Во всех развитых странах в профпатологии особое внимание уделяется донозологической диагностике и генетической экспертизе для выявления синдрома повышенной химической чувствительности.

Кроме количественных показателей биомаркеров экспозиции необходимо иметь объектив­ную информацию о степени выраженности эффекта. Для этого проводят определение тех ха­рактерных изменений на молекулярном и клеточном уровнях, которые вызваны поступлением токсиканта в организм.

Таблица 1.Токсиканты, вызывающие профзаболевания



Интерпретация результатов обследования пациента — как диагноз профессионально обус­ловленного или экологически зависимого заболевания — возможна (согласно действующему законодательству РФ) лишь в том случае, если установлена связь произошедших изменений в организме с концентрацией токсиканта, определенной в биосубстратах больного.

Выбор того или иного диагностического биосубстрата в отечественных гигиенических ис­следованиях часто обусловливается аналитическими возможностями лаборатории и простотой взятия пробы биологического образца.

Для оценки клинической ценности лабораторных тестов приняты следующие критерии: диагностическая информативность, диагностическая чувствительность, патогномичность и диагностическая специфичность метода определения.

Информацию о диагностической ценности лабораторного теста получают в результате изу­чения зависимостей доза—эффект, доза—ответ, выраженность воздействия — эффект и выра­женность воздействия — ответ **в** эксперименте на животных. Результаты, полученные при об­следовании рабочих, контактирующих с токсикантом в производственных условиях, являются наиболее ценными. В качестве дозы используют концентрацию токсиканта в биологическом материале, для оценки эффекта или ответа применяют наблюдаемые специалистами измене­ния, происходящие в организме при контакте человека с фактором токсичности. Для уста­новления ранних изменений используют лабораторные иммунологические, биохимические, гематологические и другие показатели.

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. -М.,"Медицина", 1994. –189с.
4. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272с.

**Контрольные вопросы**

1. Аналитическая диагностика профессиональных и экологически зависимых заболеваний, вызванных действием металлов и металлосодержащих соединений
2. Раннее выявление признаков воздействия на организм человека неблагоприятных факторов окружающей среды
3. Обеспечение достоверность лабораторных результатов
4. Обязатель­ная составная часть диагностики - межлабораторный контроль и интеркаллибровка, значение.
5. Токсиканты, под воздействием которых могут возникнуть профзаболевания.
6. Диагностика профессиональ­ных заболеваний.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**Тема 4 –**  Атомно-абсорбционная и атомно-эмиссионная спектроскопии в химико-токсикологическом анализе «металлических ядов» в минерализатах органов и биожидкостей.

**Цель:** Ознакомление студентов с современными методами химико-токсикологического анализа - атомно-абсорбционным и атомно-эмиссионной спектроскопии «металлических ядов» в минерализатах органов и биожидкостей.

**Задачи обучения:** научить студентов методам атомно-абсорбционной и атомно-эмиссионной спектроскопии «металлических ядов».

**Форма проведения:** групповое обсуждение с презентацией.

**Задания по теме** презентация по теме

1. Атомно-абсорбционный метод анализа «металлических ядов» в минерализатах органов и биожидкостей.
2. Атомно-эмиссионной спектроскопий анализ.

.

**Раздаточный материал**

*Атомная спектрометрия и ядерные методы в элементном анализе токсикантов.*

Обобщенная схема возникновения аналитических сигналов в методах атомной спектромет­рии, обусловленных осуществлением соответствующих строго определенных энергетических переходов, приведена на рис. 1. Сначала воздействием высоких температур вещество пре­вращают в атомный пар. т.е. превращают в свободные атомы соответствующих химических элементов. Этот процесс называют атомизацией.

Далее при столкновении с частицами плазмы\* (атомы, ионы, радикалы, электроны, находя­щиеся во всех энергетических состояниях) атомы переходят в возбужденное состояние. Один из электронов, находящийся на основном уровне, переходит в возбужденное состояние — на другой уровень, которому соответствует большая энергия.

Это состояние неустойчиво, поэтому через очень малое время (~10-9 с) атом возвращается в исходное состояние: электрон вновь переходит на основной уровень, испуская квант энергии, отвечающий разности энергий на двух уровнях. Это можно записать в виде формулы Планка:



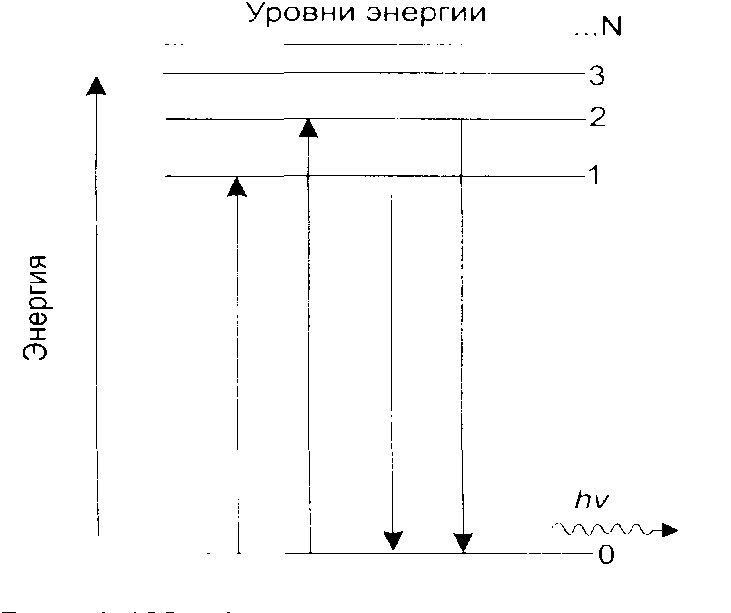
где h — постоянная Планка: v и λ- частота и длина волны спектральной линии, отвечающей данному электронному переходу в соответствующей спектральной области. Линии, для ко­торых переход заканчивается на основном уровне, обычно наиболее интенсивные и чувствительные. Их часто называют *резонансными.* Так возбуждаются эмиссионные спектры атомов в атомно-эмиссионном методе и фотометрии пламени.

В *атомно-абсорбционном анализе* вещество также подвергают атомизации. но таким образом, что воз­буждения атомов не происходит. В этом состоянии, которое называют атомным паром, атомы способ­ны поглощать кванты проходящего через него ре­зонансного излучения. В результате интенсивность излучения уменьшается и ее можно измерить. По­глощая свой «родной» квант, атом переходит в воз­бужденное состояние и далее в основное, однако здесь соответствующая энергия деградирует в коле­бательную форму — в тепло.

Индивидуальность линейчатых атомных спект­ров всецело определяется строением внешней элек­тронной оболочки атомов и ее заполнением элект­ронами. В теории принято характеризовать энергию электрона на каждом уровне с помощью аппарата квантовых чисел и соответствующей символики. Это позволяет описывать электронные переходы, приводящие к возникновению спектров. В методах атомной спектрометрии могут осущест­вляться только электронные переходы с изменением орбитального квантового числа. Соот­ветствующий переход иногда обозначают термином «оптический электрон».

Атомно-абсорбционный и атомно-эмиссионный методы характеризуются низкими предела­ми обнаружения, особенно при использовании индуктивно связанной плазмы (ИСП) и элект­ротермической атомизации

Рис. 1 Электронные переходы между основным (0) и возбужденными (I. 2) уров­нями — причина происхождения атомных спектров.



*Атомно-эмиссионный анализ* позволяет определять до 70 элементов, в основном металлы. Для этого анализируемую пробу вводят в источник возбуждения (плазма электрического дуго­вого разряда, высоковольтная искра, газовое пламя, ИСП), где она испаряется и переходит в атомарное состояние. Атомы возбуждаются и, возвращаясь в основное состояние, испускают кванты. Суммарное излучение разлагается в линейчатый спектр. Регистрируют наличие, поло­жение и интенсивность спектральных линий, отвечающих разрешенным правилами квантовой механики переходам внешних валентных электронов того или иного элемента. Функцией при­роды атомов является длина волны спектральной линии в оптической области 200—800 нм. функцией количества — интенсивность этих линий. Схема техники измерения приведена на рис. 6-129.

Важнейший параметр источника возбуждения — температура. Температура электрической дуги постоянного или переменного тока достигает 4000—7000 °К. конденсированной электри­ческой искры — 7000—10 000 °К, в канале разряда — до 3 104°К. Эти источники не отличаются высокой стабильностью. ИСП — напротив, современный высокостабильный источник воз­буждения, устойчиво поддерживающий температуру 6000—10 000 °К. Если работают с электри­ческой дугой, то используют электроды из спектрально чистого графита, а порошкообразные пробы вводят в канаты электрода. ИСП-спектрометрия — «растворный» метод: раствор про­бы распыляют аргоном в горящую плазму. Существенным может быть эффект матрицы — влияние прочих элементов пробы на интенсивность излучения исследуемого элемента. Для возбуждения каждого элемента существует оптимальная температура, при которой атомизаиия достаточна, но ионизации элемента в плазме не происходит — спектр иона существенно отли­чается от спектра атома.

Монохроматор необходим для разложения суммарного излучения пробы в спектр и выде­ления нужных спектральных линий. Эмиссионные спектры атомов особенно богаты большим числом линий. Так. например, в интервале 200—800 нм в спектре атома водорода 54 линии, калия — 99. меди — 530. железа — 3257. Безусловно, существуют проблемы с распознаванием спектральных линий искомого элемента из-за их совпадения и наложения. Поэтому требова­ния к монохроматору высокие. В современных приборах это дифракционная решетка с особым профилем полос, нанесенных на дифракционный элемент. При качественном обнаружении элемента в его спектре нужно отыскать не менее 3 характерных линии, обычно это наибо­лее чувствительные резонансные линии. Фотоэлектрическая регистрация спектральных линий ныне общепринята как наиболее удачная, при этом соответствующий электрический сигнал легко обрабатывается и регистрируется. Прежние виды регистрации — визуальная (отсюда и термин спектроскопия) и фотографическая (работа на спектрографах) ныне утратили свое значение.

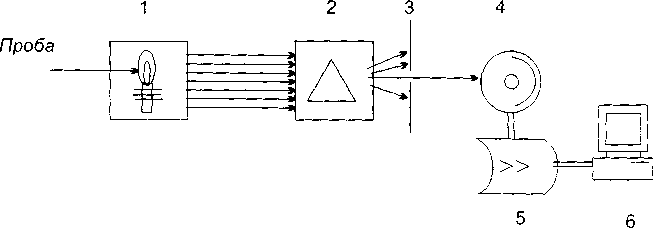


Рис. 2. Блок-схема измерений в атомно-эмиссионном методе

1 — источник возбуждения: электрическая дуга, искра; индуктивно-связанная плазма инертного газа;

2 — монохроматор: призма [оптическое стекло, кварц (для УФ)]; дифракционная решетка: 3 — выходная щель; 4 — приемник излучения: фотоэлектронный умножитель, диодная матрица: 5 — усилитель-преоб­разователь; 6 — отсчетное устройство.

В атомно-эмиссионной фотометрии пламени:

I — газовое пламя; 2 — интерференционный светофильтр (другие монохроматоры).

Основная область применения атомно-эмиссионного анализа — определение металлов в различных объектах. При определении неметаллов наилучшие линии — резонансные — нахо­дятся в труднодоступной вакуумной УФ-области. Влияние матрицы учитывают тщательным выбором спектральных линий и соответствующей химической обработкой пробы. Поэтому в конкретных условиях не всегда можно выбрать наиболее чувствительные резонансные линии определяемого элемента. Приходится работать по другим, существенно менее чувствительным линиям.

*Атомно-элшссионный анализ с ИСП.* Метод применяют для определения элементов в раство­рах. Основное преимущество — возможность определять из одной пробы большое количест­во элементов параллельно или последовательно в зависимости от конструкции прибора. Для возбуждения спектров здесь используют аргоновую ИСП, получаемую в особом устройстве, называемом горелкой. Температура достигает 8000— 10 000 °К и поддерживается с высокой точностью, вследствие чего условия возбуждения атом­ных спектров очень хорошо воспроизводятся, что существенно улучшает точность определе­ний. Высокая температура плазмы устраняет многие химические помехи, связанные, напри­мер, с неполной минерализацией матрицы при исследовании биологических проб — при таких температурах атомизация всегда протекает практически полностью. Достигаемые пределы обнару­жения — низки и обычно составляют десятые и даже сотые доли микрограммов на 1 мл. Это одни из лучших современных методов, применяемых для анализа биологических проб, что подтверждает также и наличие официальных методик и нормативных документов.

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. -М.,"Медицина", 1994. –189с.
4. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272с.

**Контрольные вопросы**

1. Атомно-абсорбционный метод анализа «металлических ядов» в минерализатах органов и биожидкостей.
2. Процесс - атомизации.
3. Характеристика атомно-абсорбционного и атомно-эмиссионного методов анализа элементов.
4. Основная область применения атомно-эмиссионного анализа.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**Тема 5 –**  **Рубежный контроль: коллоквиум**

**Цель:** выявить знания у студентов по указанным разделам

**Задачи обучения:** сформировать у студентов знания по группе веществ, изолируемых из биологических объектов минера­лизацией и особенностями химико-токсикологического анализа, научить документировать проведение лабораторных и экспертных исследований, составлять экспертное заключение.

**Форма проведения:** ответы на вопросы по вариантам заданий.

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. -М.,"Медицина", 1994. –189с.
4. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272с.

**Контрольные вопросы**

1. Особенности химико-токсикологический анализ на группу веществ, изолируемых минерализацией.

2. «Металлические яды». Общая характеристика группы веществ.

3. Токсичность. Вопросы токсикокинетики.

4. Характеристика современных общих и частных методов минерализации.

5. Дробный метод анализа. Сущность метода.

6. Особенности дробного метода анализа.. Методология проведения анализа.

7. Органические реагенты в дробном методе анализа.

8. Дробный анализ на отдельные ионы.

9. Частный метод обнаружения и определения иона ртути.

10. Современные методы разделения и определения ионов металлов.

11. Количественный анализ «металлических ядов».

12. Составление заключения.

13. Экология окружающей среды и распространенность отравлений соединениями тяжелых металлов и мышьяка.

14. Общая характеристика группы. Физико-химические свойства и механизмы токсичности. Вопросы токсикокинетики (всасывание, распределение, выведение).

15. Методы изолирования соединений тяжелых металлов и мышьяка из биологических объектов.

16. Дробный метод обнаружения и определения ртути.

17. Методики обнаружения соединений бария, свинца, висмута, марганца, меди, серебра, сурьмы, таллия, хрома, цинка, мышьяка.

18. Атомно-абсорбционная и атомно-эмиссионная спектроскопии в химико-токсикологическом анализе «металлических ядов» в минерализатах органов и биожидкостей.

19. Решение практических задач по проведению ненаправленного химико-токсикологическог анализа на «металлические яды».

20. Написание экспертного заключения (заключение химико-токсикологического исследования).

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**Кредит № 7**

**1. Тема 1 –** **Общая характеристика группы веществ, изолируемых дистилляцией. Токсичность, распространенность отравлений. Теоретическое обоснование изолирования «летучих ядов». Сравнительная оценка современных методов изолирования (дистилляция с водяным паром, простая и азеотропная перегонка, другие виды дистилляции).**

**2. Цель:** Знать общую характеристику «летучих ядов», их токсичность, распространенность отравлений ими. Теоретическое обоснование метода изолирования данной группы веществ и сравнительную оценку современных методов изолирования (дистилляция с водяным паром, простая и азеотропная перегонка, другие виды дистилляции).

**3. Задачи обучения:** Студент должен знать весь объем изучаемой темы, уметь систематизировать материал и представить аргументированное заключение по заданию.

**4. Форма проведения:**

- групповое обсуждение с презентацией.

**5. Задания по теме:**

1. Общая характеристика «летучих ядов».

2. Галогенпроизводные углеводородов (хлороформ, хлоралгидрат, четыреххлористый углерод, дихлорэтан и др.), их токсичность, распространенность отравлений ими.

3. Ароматические углеводороды (бензол, толуол, ксилолы и этилбензол), их токсичность, распространенность отравлений ими.

4. Этиленгликоль и ацетон, их токсичность, распространенность отравлений ими.

5. Теоретическое обоснование метода изолирования «летучих ядов» и сравнительная оценка современных методов изолирования (дистилляция с водяным паром, простая и азеотропная перегонка, другие виды дистилляции).

**6. Раздаточный материал:** информационный материал по теме.

**7. Литература:**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. Стр.314-331.

**8. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.) письменный опрос по следующим вопросам:

1. Общая характеристика «летучих ядов».

2. Галогенпроизводные углеводородов (хлороформ, хлоралгидрат, четыреххлористый углерод, дихлорэтан и др.), их токсичность, распространенность отравлений ими.

3. Ароматические углеводороды (бензол, толуол, ксилолы и этилбензол), их токсичность, распространенность отравлений ими.

4. Этиленгликоль, формальдегид и ацетон, их токсичность, распространенность отравлений ими.

5. Метиловый, пропиловые, бутиловые и амиловые спирты, их токсичность, распространенность отравлений ими.

6. Теоретическое обоснование метода изолирования «летучих ядов» и сравнительная оценка современных методов изолирования (дистилляция с водяным паром, простая и азеотропная перегонка, другие виды дистилляции).

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**1. Тема 2 –** **Химический метод исследования дистиллятов. Общая схема анализа. Типы используемых реакций, их чувствительность и специфичность. Достоинства и недостатки химического метода.**

**2. Цель:** Знать и уметь применять общую схему анализа дистиллятов химическим методом с учетом чувствительности и специфичности используемых типов реакций.

**3. Задачи обучения:** Студент должен знать весь объем изучаемой темы, уметь систематизировать материал и представить аргументированное заключение по заданию.

**4. Форма проведения:**

- групповое обсуждение с презентацией.

**5. Задания по теме:**

1. Общая схема анализа «летучих ядов» химическим методом.

2. Специфичность и чувствительность используемых типов реакций.

**6. Раздаточный материал:** информационный материал по теме.

**7. Литература:**

1. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. – Киев: Высшая школа, 1989.

2. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия. – М.: Медицина,1975.

3. Белова А.В. Руководство к практическим занятиям по токсикологической химии. - М.:

Медицина,1976.

**8. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.) письменный опрос по следующим вопросам:

1. Химизм реакций, применяемых для обнаружения галогенпроизводных углеводородов, с указанием условий протекания реакций и наблюдаемых эффектов.

2. Химизм реакций, применяемых для обнаружения формальдегида, с указанием условий протекания реакций и наблюдаемых эффектов.

4. Химизм реакций, применяемых для обнаружения метилового и этилового спиртов, с указанием условий протекания реакций и наблюдаемых эффектов.

5. Химизм реакций, применяемых для обнаружения фенола, с указанием условий протекания реакций и наблюдаемых эффектов.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**1. Тема 3 –** **Газохроматографический метод исследования как современный высокоэффективный метод разделения, идентификации и количественного определения «летучих ядов». Перспективы использования газовой хроматографии в «скрининг» - анализе «летучих ядов».**

**2. Цель:** Студент должен знать и уметь применять газохроматографический метод идентификации и количественного определения «летучих ядов».

**3. Задачи обучения:** студент должен знать весь объем изучаемой темы, уметь систематизировать материал и представить аргументированное заключение по заданию.

**4. Форма проведения:** групповое обсуждение спрезентацией.

**5. Задания по теме:**

1. Краткая характеристика метода газовой хроматографии.

2. Качественный анализ «летучих ядов» методом газовой хроматографии.

3. Количественное определение «летучих ядов» методом газовой хроматографии.

**6. Раздаточный материал:** информационный материал по теме.

**7. Литература:**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. Стр.750-752

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Еремин С.К., Изотов Б.Н., Веселовская Н.В. Анализ наркотических средств. – М.: Мысль,

1993. стр.37-46.

**8. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.) письменный опрос по следующим вопросам:

1. Схема газохроматографического скрининга на «летучие яды».

2. Условия газохроматографического разделения на газовом хроматографе с ПИД.

3. Условия газохроматографического разделения при проведении исследования методом ГХ-МС.

4. Качественный анализ «летучих ядов» методом газовой хроматографии.

5. Количественное определение «летучих ядов» методом газовой хроматографии.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**1. Тема 4 –** **Экспертиза алкогольного опьянения с применением современных физико-химических методов анализа. Влияние продуктов метаболизма алкоголя и эндогенных соединений на результаты анализа. Документация анализа.**

**2. Цель:** Студент должен знать и уметь проводить экспертизу алкогольной интоксикации методом с применением современных физико-химических методов анализа и составлять заключение экспертизы.

**3. Задачи обучения:** студент должен знать весь объем изучаемой темы, уметь систематизировать материал и представить аргументированное заключение по заданию.

**4. Форма проведения:** групповое обсуждение спрезентацией.

**5. Задания по теме:**

1. Методы определения этанола у живых лиц.

2. Определение этанола в биологических жидкостях.

3. Особенности метода равновесной паровой фазы (парофазного анализа).

**6. Раздаточный материал:** информационный материал по теме.

**7. Литература:**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. Стр.708-722

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

**8. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.) письменный опрос по следующим вопросам:

1. Определения алкоголя в крови и моче.

2. Определение этанола в слюне и в выдыхаемом воздухе.

3. Особенности метода равновесной паровой фазы (парофазного анализа).

4. Биомаркеры потребления этанола и методы их определения.

5. Особенности посмертного перераспределения этилового спирта.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**1. Тема 5 – Рубежный контроль: коллоквиум**

**2. Цель:** Закрепить знания и умения по теме: «Химико-токсикологический анализ на группу веществ, изолируемых дистилляцией. «Летучие яды»».

**3. Задачи обучения:** Выявить те моменты по теме: «Химико-токсикологический анализ на группу веществ, изолируемых дистилляцией. «Летучие яды»», которые требуется доучить для полноты усвоения.

**4. Форма проведения:** письменный опрос и при необходимости устный опрос после проверки письменных ответов.

**5. Задания по теме:**

- повторить весь материал по данной теме,

- хорошо подготовиться к коллоквиуму.

**6. Раздаточный материал:** информационный материал по теме.

**7. Литература:**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. Стр.750-752

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Еремин С.К., Изотов Б.Н., Веселовская Н.В. Анализ наркотических средств. – М.: Мысль,

1993.

4. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. – Киев: Высшая школа, 1989.

5. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия. – М.: Медицина,1975.

6. Белова А.В. Руководство к практическим занятиям по токсикологической химии. - М.:

Медицина,1976.

**8. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.) письменный опрос по следующим вопросам:

1. Общая характеристика группы веществ, изолируемых методом дистилляции.

2. Токсичность, распространенность отравлений «летучими ядами».

3. Характеристика и сравнительная оценка современных методов изолирования (дистилляция с водяным паром, простая и азеотропная перегонка, другие виды дистилляции).

4. Химический метод анализа на «летучие яды».

5. Газохроматографический метод исследования как современный высокоэффективный метод разделения, идентификации и количественного определения «летучих» ядов.

6. Количественный анализ методом внутренней нормализации.

7. Ненаправленный анализ на «летучие яды» с использованием химического и газохроматографического анализа (многокомпонентного и капиллярного).

8. Экспертиза алкогольного опьянения с применением современных физико-химических методов анализа.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**Кредит № 8**

**Тема 1 –** ХТА группы веществ, не требующих специальных методов изолирования. Оксид углерода. Свойства, причины, распространенность отравлений, механизм токсического действия. Дифференциальная диагностика и общие принципы дезинтоксикационной терапии. Токсикокинетика.

**Цель:** ознакомление студентов с химико-токсикологическим анализом группы веществ, не требующих специальных методов изолирования: оксидом углерода.

**Задачи обучения:** научить студентов методам химико-токсикологического анализа - оксида углерода, сформировать знания по дифференциальной диагностике и общим принципам дезинтоксикационной терапии.

**Форма проведения:** групповое обсуждение с презентацией, обсуждение результатов проведения индивидуальных занятий

**Задания по теме:**

* 1. Оксид углерода, механизм токсического действия.
  2. Дифференциальная диагностика и общие принципы дезинтоксикационной терапии.

**Раздаточный материал**

Монооксид углерода (угарный газ) встречается везде, где существуют условия для неполного сгорания веществ, содер­жащих углерод. Он входит в состав многих промышленных га­зов (доменный, генераторный, коксовый); содержание моно­оксида углерода в выхлопных газах двигателей внутреннего сгорания колеблется в пределах от 1 до 13 %.

Монооксид углерода широко применяется как одно из ис­ходных соединений современной промышленности органичес­кого синтеза. Кроме того, монооксид углерода выделяется в больших количествах при пожарах, при горении почти всех полимеров.

Монооксид углерода СО — бесцветный газ без запаха и вку­са. Молекулярная масса 28,01. Температура кипения 190 °С, плотность 0,97. В воде почти не растворяется, горит синева­тым пламенем. Смесь оксида углерода (II) с воздухом может быть взрыво­опасной. При комнатной температуре взрывоопасны смеси, содер­жащие от 16 до 73 % оксида углерода (II).

Отравления монооксидом углерода происходят:

— при вдыхании значительных количеств угарного газа, содержащегося в выхлопных газах автотранспорта; у лиц, нахо­дящихся длительное время в закрытых гаражах и в автомобиле с работающим двигателем;

— при «угорании» в быту в помещениях с неисправным печ­ным отоплением, в котельных бытовых и производственных зданий и т.д.;

— при пожарах у лиц, находящихся в горящих, задымлен­ных помещениях (закрытые комнаты и квартиры), в вагонах транспорта, в лифтах и т.д.

Острые отравления угарным газом — наиболее часто встречающийся вид ингаляционных отравлений, летальность 17,5 % от общего числа отравлений.

Предельно допустимая концентрация монооксида углерода в воздухе рабочих помещений — 20 мг/м3, при более высоких концентрациях работа без специальных респираторов запреща­ется.

*Классификация отравлений*

1. При *легкой степени* отравления состояние пострадавших, у которых не отмечалось потери сознания в зоне с повы­шенной концентрацией монооксида углерода, как пра­вило, удовлетворительное. Клинически преобладают об­щемозговые расстройства, незначительно ускорены пульс и частота дыхания.

2. При *средней степени* отравления отмечаются кратко­временная потеря сознания (тяжелая степень гипоксии), нарастание общемозговых и психических расстройств, по­явление стволово-мозжечковых, пирамидных и экстрапи­рамидных симптомов.

3. При *тяжелой степени* отравления наблюдается коматоз­ное состояние с выраженными расстройствами дыхания и сердечно-сосудистой системы, с возможным развитием кожно-трофических расстройств и нарушением функции почек.

Токсическое действие монооксида углерода на организм ос­новано на реакции взаимодействия с гемоглобином крови и образованием патологического пигмента карбоксигемоглобина, неспособного переносить кислород. Возникающая гипоксия носит гемический (транспортный) характер. Кроме того, монооксид углерода соединяется с тканевым дыхатель­ным ферментом, содержащим Fe2+. Диссоциация моноок­сида углерода этого комплекса происходит очень медленно, что вызывает нарушение тканевого дыхания и окислитель­но-восстановительных процессов. Таким образом, гипоксия имеет отчасти тканевый характер.

Оксид углерода (II) проникает в кровь через дыхательные пути, а затем с гемоглобином крови образует довольно прочное соединение — карбоксигемоглобин (СОНb). Сродство оксида углерода (II) к гемоглобину в 300 раз больше, чем сродство кислорода к указанному оксиду.

В крови лиц, отравленных оксидом углерода (II), содержится гемоглобин и его соединения, к числу которых относятся: ге­моглобин, не связанный с кислородом и оксидом углерода (II), или так называемый *дезоксигемоглобин* (Нb), *оксигемоглобин* (ОНb) — гемоглобин, связанный с кислородом, и *карбоксигемо­глобин* (СОНb)—гемоглобин, связанный с оксидом углерода (II). Кроме того, в крови может содержаться некоторое количеcтво *мет гемоглобина* (MtHb). При отравлениях метгемоглобин не связывается с оксидом углерода (II).

В тканях мышц лиц, отравленных оксидом углерода (II), содержится дезоксимиоглобин (МНb), оксимиоглобин (ОМНb) и карбоксимиоглобин (СОМНb).

Обнаружение карбоксигемоглобина в крови является доказа­тельством отравления оксидом углерода (II). Для обнаружения и количественного определения карбоксигемоглобина используют­ся: спектроскопические, спектрофотометрические, фотоколориме­трические, газо-хроматографические, химические и другие ме­тоды.

Спектрофотометрические и газо-хроматографические методы применяются главным образом для количественного определения карбоксигемоглобина в крови.

*Токсикокинетика и биотрансформация*

Единственным путем поступления в организм СО являются дыхательные пути. Токсичес­кий эффект для человека наблюдается при вдыхании воздуха с концентрацией СО 3∙10-3 г/л в течение 1 ч.

Механизм токсического действия СО обусловлен образованием карбоксигемоглобина — НbСО (см. гл. 2.4). При острых отравлениях СО связывается преимущественно железом гемоглобина эритроцитов. При повторных или хронических отравлениях в плазме крови уве­личивается количество негемоглобинового железа за счет выхода его из тканей. Это железо также фиксирует поступающий СО. При действии даже весьма низких концентраций СО его присутствие обнаруживают в различных тканях организма, так как СО фиксируется имею­щимися в них железосодержащими ферментами, а в мышцах — еще и железом гемоглобина. Кроме того, присутствие СО в тканях связано с наличием в них крови, содержащей СО. По сравнению с гемоглобином сродство миоглобина к СО и О, приблизительно в 5 раз меньше. На распределение СО между кровью и мышцами влияют концентрация СО во вдыхаемом воздухе и продолжительность контакта. При смертельном отравлении у людей и содержании в крови 58—85% НbСО в скелетных мышцах было обнаружено 10—53%. в миокарде — 3—44% карбоксимиоглобина (МbСО). Концентрация МbСО в мышцах всегда значительно ниже концентра­ции НbСО в крови. Сопоставление концентраций НbСО и МbСО может помочь в установле­нии динамики отравления. Для установления коэффициента корреляции между количеством НЬСО и МbСО требуются дополнительные наблюдения и специальные исследования.

При отравлениях СО нарушается углеводный обмен. Увеличение уровня сахара в крови начинается с первых минут интоксикации и нарастает параллельно гипоксемии. Установлено, что эти изменения обусловлены нарушением центральной регуляции углеводного обмена под воздействием СО, что связано с усилением распада гликогена или нарушением утилизации глюкозы. Усиленный гликогенолиз приводит к развитию гипергликемии. Повышение содер­жания глюкозы отмечается не только в крови, но и в ткани мозга. Установлена зависимость между тяжестью интоксикации угарным газом и содержанием глюкозы в мозге.

Оксид углерода выводится из организма в основном через дыхательные пути в течение не­скольких часов. После прекращения вдыхания СО 60—70% яда выделяется у человека в тече­ние 1-го часа; за 4 ч выделение составит 96% абсорбированной организмом дозы. В ничтожном количестве оксид углерода выделяется через кожу — около 0.007 мл/ч. несколько больше — через ЖКТ и почки. СО с мочой выводится в виде комплексного соединения с железом.

Лабораторная диагностика отравлений оксидом углерода заключается в определении НbСО в крови. В то же время содержание НbСО в крови, которое определяется при поступлении больного в стационар, не может служить надежным критерием установления тяжести состояния больных. В большинстве случаев оно бывает очень низким, в то время как клиническая симп­томатика свидетельствует о тяжелой степени отравления. Подобное несоответствие можно объ­яснить тем, что со временем происходит диссоциация НbСО, поэтому большее диагностическое значение имеет его определение в крови, взятой непосредственно на месте происшествия.

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. -М.,"Медицина", 1994. –189с.

**Контрольные вопросы**

1. Вредные пары и газы. Оксид углерода.
2. Распространенность отравлений, причины. Токсичность.
3. Токсикокинетика.
4. Клиника отравлений и клиническая диагностика.
5. Метод гипербарической оксигенации в комплексе методов дезинтоксикационной терапии.
6. Качественный анализ. Химические экспресс-методы обнаружения в крови карбоксигемоглобина.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**Тема 2 –**  Принцип химического метода анализа карбоксигемоглобина.

**Цель:** Ознакомление студентов с химическими метода анализа карбоксигемоглобина.

**Задачи обучения:** сформировать у студентов знания по методам химического анализа карбоксигемоглобина.

**Форма проведения:** групповое обсуждение с презентацией, обсуждение результатов проведения индивидуальных занятий

**Задания по теме –** презентация химических методов анализа карбоксигемоглобина

1. Методы определения оксида углерода (II) в биообъектах.

2. Определение СО в крови

**Раздаточный материал**

*Методы определения оксида углерода (II) в биообъектах*

*Определение СО в крови*

Для определения СО в крови можно использовать различные методы, включая предвари­тельные пробы, спектрофотометрию, газовую хроматографию и специальные методы. Опреде­ление СО в крови проводят либо по СО, либо выделяют из пробы крови газобразную смесь СО, СО,. О,, N.. измеряют количество газа и тем или иным способом устанавливают содержа­ние в нем оксида углерода (II).

*Предварительные методы исследования (химические).* При выполнении нижеуказанных реак­ций параллельно исследуют два образца — кровь, не содержащую НЬСО и кровь пострадавшего при отравлении. В образцы добавляют одинаковые объемы реактивов и наблюдают за измене­нием окраски. Изменение окраски происходит только в образцах с нормальной кровью. Окраска образцов крови пострадавшего при отравлении не изменяется или изменяется незначительно.

*Экспресс-тесты,* или пробы, проводят непосредственно на месте происшествия или сразу после поступления пострадавшего в клинику. Цель — быстро установить наличие НЬСО.

*Тест* /. К 15 мл воды добавляют 1—2 капли исследуемой крови и отдельно донорскую кровь, пробирки встряхивают. В норме проба светло-розового цвета, при наличии НЬСО — вишне­во-красного. Затем добавляют 5 капель 20% раствора гидроксида натрия. После энергичного встряхивания при наличии НЬСО в течение нескольких секунд сохраняется светло-розовый цвет (концентрация НЬСО не менее 20%). Если светло-розовый цвет перейдет в соломенно-желтый, в крови нет НЬСО или его содержится менее 20%. Проводят контрольную пробу с донорской кровью.

*Тест 2.* В две пробирки вносят по 10 мл дистиллированной воды, затем в первую — 5 капель анализируемой пробы (кровь) и 5 капель свежеприготовленного раствора сульфида аммония, во вторую — 5 капель донорской крови и 5 капель свежеприготовленного раствора сульфида аммония. После осторожного перемешивания добавляют в обе пробирки по 2—3 капли 30% раствора уксусной кислоты. Анализируемая проба при наличии НЬСО окрашивается в крас­ный цвет, контрольная проба (донорская) — в грязно-зеленый.

*Тест 3.* К 5 мл крови (анализируемой пробы и донорской), разбавленной в 100 раз дистил­лированной водой, добавляют 5 капель концентрированного раствора сульфида меди. Дли­тельно и энергично встряхивают. Кровь, содержащая НЬСО. красного цвета, не содержащая — зеленого.

*Тест 4.* К 1 капле крови (анализируемой пробы и донорской) добавляют 40 капель воды и 5 капель 40% раствора фенилгидразина. Кровь, содержащая НЬСО. светло-красная, не содер­жащая НЬСО — темно- или черно-красная.

*Тест 5.* К 5 мл крови (анализируемой пробы и донорской), разведенной 100 раз добавляют 5 капель 1% раствора гексаиианоферрата (III) калия. Кровь, содержащая НЬСО, вишневого цвета, не содержащая — светло-коричневого (железо гемоглобина окисляется до Ре").

*Другие химические пробы.* Исследуемую кровь и контрольную кровь из печени животного в количестве 2—5 мл разбавляют 100 мл воды. При этом кровь, содержащая НЬСО. имеет ярко-красный цвет, контрольная кровь — буроватый оттенок.

Затем проводят следующие химические реакции.

• К разбавленным в соотношении 1:100 пробам испытуемой и контрольной крови прибав­ляют равные объемы 30% раствора гидроксида натрия. Кровь, содержащая оксид углерода, сохраняет розовую окраску, контрольная принимает зеленовато-черную окраску.

• К разбавленным в соотношении 1:4 пробам испытуемой и контрольной крови прибавляют приблизительно по 3 объема 1% раствора танина и взбалтывают. Кровь, содержащая оксид углерода, сохраняет розовый цвет; контрольная принимает серую окраску.

• К разбавленным в соотношении 1:20 пробам испытуемой и контрольной крови прибавляют равные объемы 20% раствора гексанианоферрата (III) калия и 2 мл разведенной 1:2 уксус­ной кислоты. Кровь, содержащая оксид углерода, сохраняет розовый цвет, контрольная приобретает бурую окраску.

• Контрольная кровь, смешанная с 5 частями раствора основного ацетата свинца, принимает грязно-зеленую окраску, кровь, содержащая оксид углерода, сохраняет свой цвет.

• Контрольная кровь после разбавления формалином спустя короткое время принимает гряз­но-бурую окраску, кровь, содержащая оксид углерода, сохраняет красный цвет в течение нескольких недель.

Реакции можно проводить, смочив разведенной кровью белую фильтровальную бумагу, на­нося затем на нее реактивы. Описанные реакции малопригодны для обнаружения малых ко­личеств НbСО в крови.

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. -М.,"Медицина", 1994. –189с.

**Контрольные вопросы**

1. Качественный анализ СО в крови.
2. Химические экспресс-методы обнаружения в крови карбоксигемоглобина.
3. Спектроскопический метод исследования карбоксигемоглобина в крови.
4. Принцип метода. Методика исследования.
5. Метод газожидкостной хроматографии в анализе оксида углерода.
6. Оценка результатов количественного определения химико-токсикологического анализа.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**Тема 3 –**  Спектроскопический и спектрофотометрический методы анализа карбоксигемоглобина в крови. Принцип метода.

**Цель:** Ознакомление студентов со спектроскопическими и спектрофотометрическими методами анализа карбоксигемоглобина в крови.

**Задачи обучения:** сформировать у студентов знания по спектроскопическому и спектрофотометрическому методам анализа карбоксигемоглобина в крови.

**Форма проведения:** углубленное изучение темы и групповое обсуждение с презентацией.

**Задания по теме –** презентация спектроскопическихи спектрофотометрических методов анализа карбоксигемоглобина в крови.

**Раздаточный материал**

*Спектроскопический метод обнаружения оксида углерода (II) в крови* (*Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия.- Выша школа.-Киев.-1989.-С.415-424)*

В крови лиц, отравленных оксидом углерода (II), не весь гемоглобин превращается в карбоксигемоглобин. Смерть насту­пает значительно раньше, чем достигается полное превращение оксигемоглобина в карбоксигемоглобин.

Карбоксигемоглобин можно обнаружить в крови спектроско­пом, который является прибором для визуального спектрального определения ряда веществ, в том числе и карбоксигемоглобина.

При рассматривании крови спектроскопом наблюдаются линии и полосы, позволяющие сделать вывод о наличии или отсутствии карбоксигемоглобина.

Подлежащую исследованию кровь разбавляют водой до тех пор, пока не будет получен раствор, имеющий светло-розовую окраску. При спектроскопическом исследовании этого раствора четко видны соответствующие спектральные полосы.

Спектр оксигемоглобина крови ОНЬ имеет две полосы погло­щения между линиями Фраунгофера D и Е при длинах волн 577—589 и 536—556 нм. Спектр карбоксигемоглобина СОНЬ име­ет две полосы поглощения при длинах волн 564—579 и 523—536 нм.

После прибавления одного объема свежеприготовленного раствора сульфида аммония (NH4)2S или других восстановителей (дитионит натрия Na2S2O4-21-^0 и др.) к четырем объемам вод­ного раствора исследуемой крови оксигемоглобин (ОНЬ) превра­щается в дезоксигемоглобин НЬ, в спектре которого имеется одна широкая полоса поглощения при 543—596 нм. Карбоксигемогло­бин не восстанавливается сульфидом аммония и другими восста­новителями. Поэтому после прибавления восстановителей полосы поглощения карбоксигемоглобина не исчезают.

Таким образом, после прибавления раствора сульфида аммо­ния к крови, содержащей окси- и карбоксигемоглобин, сохраня­ются две полосы поглощения карбоксигемоглобина, но исчезают полосы поглощения оксигемоглобина, а вместо них появляется широкая полоса поглощения дезоксигемоглобина. По наличию соответствующих полос поглощения в спектре крови делают вы­вод об отравлении оксидом углерода (II).

Спектральный метод оправдывает себя при исследовании крови, содержащей 10—30 % карбоксигемоглобина.

*Оптические методы* (*Калетина Н.И.-Метаболизм и определение токсиканто.-М.-ГЭОТАР-Медиа.-2008.-С. 753-759)*

Объектами исследования на СО являются главным образом кровь пострадавшего и воздух производственных или жилых помещений, содержащий СО.

Диагностическое значение имеет определение НЬСО в крови, взятой непосредственно на месте происшествия, так как при оказании пострадавшему первой помощи происходит час­тичная элиминация угарного газа и снижается содержание НЬСО в крови. Спектрофотометрический метод определения СО наиболее распространен, потому что все гемоглобиновые структуры имеют абсорбцию в определенной части спектра.

*Метод Рооке* является наиболее подходящим при определении низких концентраций НЬСО. Он основан на сравнении спектров поглощения восстановленного гидросульфитом натрия НЬ и НЬСО. который не реагирует с гидросульфитом натрия. Спектры снимают после разбавления крови (0.1 мл) раствором аммиака (50 мл). Измеряют абсорбцию НЬ и НЬСО при 420 и 432 нм. Предварительно определяют молярный коэффициент экстинкции при 420 и 432 нм. При 420 нм абсорбция НЬСО в 2 раза превышает абсорбцию НЬ. а при 432 нм абсорбция НЬ почти в 3 раза больше абсорбции НЬСО. Разница между абсорбцией НЬ и НЬСО при 420 и 432 нм ис­пользуется при расчете содержания НЬСО по определенной формуле. Метод Рооке несколько громоздок в подготовительной части и математических расчетах, но полученные результаты обычно точны и воспроизводимы.

*Спектроскопический метод.* В основу спектроскопического (микроспектрального) анализа положено свойство гемоглобина и его производных поглощать свет определенной длины вол­ны, поэтому при прохождении луча света через растворы, содержащие гемоглобин пли его про­изводные, в спектре появляются темные полосы поглощения, расположенные в определенной части спектра для каждого производного гемоглобина.

В судебно-медицинской практике для этого пользуются микроспектроскопами — прибора­ми, представляющими собой спектроскоп, соединенный с окуляром.

Оксигемоглобин (НЬО) имеет в видимой части спектра две полосы поглощения при λ 589— 577 и λ556—536 нм, восстановленный гемоглобин (НЬ) имеет одну полосу поглощения при λ 596—543 нм, НЬСО — 2 полосы при λ579—564 и λ 536—523 нм.

Кровь для исследования разбавляют водой до тех пор. пока не будут видны при спектро­скопическом исследовании две полосы поглощения в желтой и зеленой частях спектра, между линиями Фраунгофера О и Е. Эти линии соответствуют НЬО. При добавлении к жидкости свежеприготовленного (Гм'Н4),8 происходит восстановление НЬО в редуцированный гемогло­бин; спустя некоторое время вместо двух полос поглощения появляется одна более широкая полоса, лежащая между двумя ранее бывшими полосами. При спектроскопическом исследо­вании крови, содержащей СО, также видны две полосы поглощения, принадлежащие НЬСО. При сравнении полученного спектра НЬСО со спектром НЬО оказывается, что эти полосы по своему расположению не совпадают. Добавление сульфида аммония не вызывает восстановле­ния НЬСО. и две полосы поглощения НЬСО не исчезают.

При отравлениях не происходит полного насыщения крови СО так как смерть наступает раньше, чем оно произойдет. Поэтому в крови трупа наряду с НЬСО имеется некоторое количес­тво НЬО. После добавления сульфида аммонии при сохранившихся двух полосах НЬСО между ними появляется большее или меньшее затемнение — полоса восстановленного гемоглобина.

*Количественное определение в крови НЬСО колориметрическим методом (модифицированный метод Вольфа).* Этот метод основан на том, что при рН 4,95. температуре 55—60 "С, за 10— 15 мин НЬО. в отличие от НЬСО, выпадает в осадок. Для осаждения НЬСО требуется больше времени. Таким образом, эти два вещества отделяют и НЬСО определяют колориметрически. Строят калибровочную кривую, используя растворы разной степени разведения из образца крови с известным содержанием гемоглобина. Исследуемый образец крови разбавляют 50— 100 раз измеряют светопоглощение и по калибровочной кривой находят концентрацию гемог­лобина. Процент насыщения гемоглобина СО определяют по соответствующей формуле.

Следует отметить, что метод Вольфа можно использовать для определения СО только в самое ближайшее время после смерти от отравления СО, так как при длительном посмертном сроке белковая часть молекулы меняется, что влияет на растворимость гемопротеинов окси - и НЬСО.

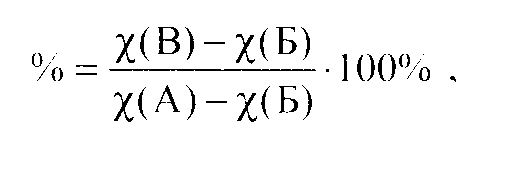
*Спектрофотометрическии метод Фревурста — Майнеке* основан на определении поглоще­ния света определенной длины волны *(X* 575 или 578 нм) раствором гемолизованной крови до и после восстановления НЬО гидросульфитом натрия. При 100% насыщении крови СО вели­чина поглощения света после добавления гидросульфита натрия не меняется. При неполном насыщении или отсутствии СО она уменьшается. По степени этого уменьшения определяют процент НЬСО в исследуемом образце.

Клинические химические лаборатории обычно оснащены автоматизированными дифферен­циальными спектрофотометрами (СО-оксимеграми). которые одновременно измеряют опти­ческую плотность гемолизированной крови на 4 и более длинах волн для определения общего гемоглобина, процентного содержания НЬО, НЬСО, метгемоглобина и сульфагемоглобина (см. гл. 2.4).

*Количественное определение в крови НЬСО спектрофотометрическим методом*

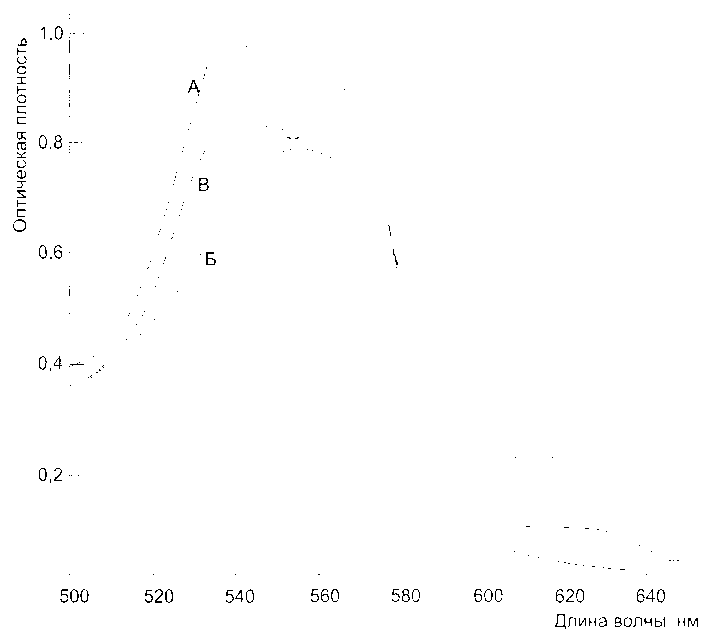
При добавлении восстановителя (натрия тиосульфата) к исследуемой крови окси- и мет-гемог.тобин количественно образуют восстановленную форму гемоглобина. Последняя имеет спектр поглощения, представленный на рис. 8-16, Б.

СО имеет большее сродство к гемоглобину, чем кислород, поэтому комплекс НЬСО не можег быть разрушен тиосульфатом натрия. Таким образом, после обработки тиосульфатом натрия комплекс НЬСО проявляется характерным спектром с двумя максимумами поглоще­ния (рис. 8-16, А). Максимальная разница оптической плотности между спектрами А и Б от­мечается при длине волны 540 нм, тогда как при длине волны 579 нм оптическая плотность практически одинакова. Процентное содержание СО в крови (см. рис. 8-16. А) может быть вычислено по формуле, исходя из значения оптической плотности «здоровой», не содержащей НЬСО крови (см. рис. 8-16. Б), и исследуемого образца (см. рис. 8-16. В) после добавления тиосульфата натрия:



где *х —* оптическая плотность.

**Рис. 8-16.** Уф-спектры НЬСО (А), восстановленного гемоглобина (Б) и крови паписта при отравлении угарным газом ( В).



*Интерпретация результатов*

• Содержание СО в крови < 5%: норма; для курящих до 10%.

• Содержание СО в крови 10—20%: интоксикация легкой степени.

• Содержание СО в крови 20—30%: интоксикация средней степени.

• Содержание СО в крови 30—40%: интоксикация средней степени, но возможен коллапс.

• Содержание СО в крови 40—50%: интоксикация средней степени, выраженные расстройс­тва дыхания и функций сердечно-сосудистой системы, часто коллапс, возможна смерть.

• Содержание СО в крови 50—60%: интоксикация сильной степени — кома, судороги, воз­можна смерть.

• Содержание *СО* в крови 60—90%: смерть (см. также гл. 2.4.3).

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. -М.,"Медицина", 1994. –189с.

**Контрольные вопросы**

1. Оптические методы обнаружения оксида углерода (II) в крови.
2. Спектроскопический метод обнаружения оксида углерода (II) в крови.
3. Метод Рооке - при определении низких концентраций НbСО.
4. Количественное определение в крови НbСО колориметрическим методом (модифицированный метод Вольфа).
5. Спектрофотометрический метод Фревурста — Майнеке

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**Тема 4 –**  Метод газожидкостной хроматографии в анализе оксида углерода. Оценка результатов количественного определения ХТА. Документация анализа.

**Цель:** Ознакомление студентов с

**Задачи обучения:** сформировать у студентов знания по методам химического анализа карбоксигемоглобина.

**Форма проведения:** групповое обсуждение с презентацией, обсуждение результатов проведения индивидуальных занятий

**Задания по теме:** презентацияметода газожидкостной хроматографии в анализе оксида углерода.

**Раздаточный материал**

*Газохромотографический метод*

Газовая хроматография является достаточно простым и прямым методом определения об­щего количества СО в крови. Высвобождение СО из НЬСО крови достигается обычно добав­лением растворов натрия карбоната или некоторых других веществ. Газовая фаза вводится в хроматограф, снабженный детектором по теплопроводности. Концентрация СО определяется по калибровочному графику после расчета площади пика. Результаты метода достоверны при концентрации НЬСО 30—100%. Ошибка при использовании метода составляет 10%.

Другой вариант газохроматографического определения СО в крови основан на переведении его в метан или С02 за счет каталитического восстановления водородом или окисления на силикагеле с пятиокисью йода.

В первом случае после высвобождения СО из крови в реакторе-дозаторе гелием газовую смесь мгновенно выталкивают из реактора в хроматографическую колонку, где СО каталити­чески восстанавливается водородом до метана и регистрируется ПИД.

Во втором случае С02 и СО разделяются на одной колонке с силикагелем, а затем в ячейке с пятиокисью йода СО окисляется до СО, и последний регистрируется детектором. Разница ве­личин интенсивности пиков до и после окисления позволяет установить концентрацию СО.

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. -М.,"Медицина", 1994. –189с.

**Контрольные вопросы**

1. Оптические методы обнаружения оксида углерода (II) в крови.
2. Метод газожидкостной хроматографии в анализе оксида углерода.
3. Оценка результатов количественного определения химико-токсикологического анализа.
4. Документация анализа.
5. Составление заключения.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**Тема 5 –**  **Рубежный контроль: коллоквиум**

**Цель:** выявить знания у студентов по указанным разделам

**Задачи обучения:** сформировать у студентов знания по организационно-правовым и методологическим основам проведения химико-токсиколгической экспертизы и аналитической диагностики при острых отравлениях СО и особенностям химико-токсикологического анализа, научить документировать проведение лабораторных и экспертных исследований, составлять экспертное заключение.

**Форма проведения:** ответы на вопросы по вариантам заданий.

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. -М.,"Медицина", 1994. –189с.

**Контрольные вопросы**

1. Химико-токсикологический анализ на группу веществ, не требующих специальных методов изолирования. Вредные пары и газы. Оксид углерода.
2. Организационно-правовые и методологические основы проведения судебно-химической экспертизы и аналитической диагностики при острых отравлениях СО.
3. Распространенность отравлений, причины.
4. Токсичность.
5. Биохимическая токсикологии (токсикокинетика, токсикодинамика и биотрансформация СО в организме).
6. Клиника отравлений и клиническая диагностика.
7. Метод гипербарической оксигенации в комплексе методов дезинтоксикационной терапии.
8. Качественный анализ.
9. Химические экспресс-методы обнаружения в крови карбоксигемоглобина.
10. Спектроскопический метод исследования карбоксигемоглобина в крови. Принцип метода. Методика исследования.
11. Метод газожидкостной хроматографии в анализе оксида углерода.
12. Оценка результатов количественного определения химико-токсикологического анализа.
13. Документация анализа.
14. Составление заключения.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

**Кредит № 1**

**1. Тема 1 –** **Роль отечественных ученых в создании теории и методов анализа ядовитых и сильнодействующих веществ органической и неорганической природы в объектах биологического происхождения.**

**2. Цель:** Знать о роли отечественных ученых в создании теории и методов анализа ядовитых и сильнодействующих веществ органической и неорганической природы в объектах биологического происхождения.

**3. Задания:**

1. Изучить вопросы темы и провести дополнительный поиск информации.

2. Представить реферат.

3. Сделать доклад по данной теме.

4. Представить презентацию по теме.

**4. Форма выполнения:** доклад, реферат, презентации.

**5. Критерии выполнения** (требования к выполнению задания)

1. Изучение материала темы по всем вопросам для самоподготовки.

2. Использование для самоподготовки дополнительной литературы.

3. Хороший уровень знания материала при опросе.

4. Правильное и полное выполнение всех заданий СРС.

5. Самостоятельное выполнение заданий.

6. Умение систематизировать материал и представить аргументированное заключение.

**6. Сроки сдачи:** Согласно календарно тематическому плану.

**7. Критерии оценки:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Традиционная оценка | Критерий | Балл |
| «5» | Полное выполнение всех требований соответствующей формы СРС | 9-10 |
| «4» | Допущены незначительные ошибки, неточное выполнение задания | 7,5-8,9 |
| «3» | Допущены значительные ошибки, неполное выполнение заданий | 5-7,4 |
| «2» | Допущены принципиальные ошибки, невыполнение заданий, несоответствие критериям СРС | 0,1 – 4,9 |
|  | Отсутствие СРС | 0 |

**8. Литература:**

1. Авторефераты диссертаций на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по шифру специальности 15.00.02-Фармацевтическая химия и фармакогнозия: К.У.Ушбаев, Т.Б.Байзолданов, Э.М.Бисенбаев.

2. Авторефераты диссертаций на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по шифру специальности 15.00.02-Фармацевтическая химия и фармакогнозия: Ф.Д.Даулетбакова, Байзолданов Т.Б., Г.М.Саякова, К.С.Утежанов, Г.С.Бралинова, Р.А.Калелова и др.

3. Публикации вышеперечисленных отечественных ученых.

**9. Контроль** (**вопросы**):

1. Роль Ушбаева К.У. в создании теории и методов анализа ядовитых и сильнодействующих веществ органической природы в объектах биологического происхождения.

2. Роль Бисенбаева Э.М. Роль Даулетбаковой Ф.Д. в создании теории и методов анализа ядовитых и сильнодействующих веществ органической природы в объектах биологического происхождения.

3. Роль Байзолданова Т.Б. в создании теории и методов анализа ядовитых и сильнодействующих веществ органической природы в объектах биологического происхождения.

4. Роль Даулетбаковой Ф.Д. в создании теории и методов анализа ядовитых и сильнодействующих веществ органической природы в объектах биологического происхождения.

5. Роль К.С.Утежанова в создании теории и методов анализа ядовитых и сильнодействующих веществ органической природы в объектах биологического происхождения.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

**1. Тема 2 –** **Физико-химические характеристики токсических веществ. При­менение при изучении вопросов биохимической и аналитической токсикологии.**

**2. Цель:** Знать общие закономерности влияния физико-химических характеристик токсичных веществ и биологической среды на механизм токсичности.

**3. Задания:**

1. Изучить вопросы темы и провести дополнительный поиск информации.

2. Представить реферат.

3. Сделать доклад по данной теме.

4. Представить презентацию по теме.

**4. Форма выполнения:** доклад, реферат, презентации.

**5. Критерии выполнения** (требования к выполнению задания)

1. Изучение материала темы по всем вопросам для самоподготовки.

2. Использование для самоподготовки дополнительной литературы.

3. Хороший уровень знания материала при опросе.

4. Правильное и полное выполнение всех заданий СРС.

5. Самостоятельное выполнение заданий.

6. Умение систематизировать материал и представить аргументированное заключение.

**6. Сроки сдачи:** Согласно календарно тематическому плану.

**7. Критерии оценки:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Традиционная оценка | Критерий | Балл |
| «5» | Полное выполнение всех требований соответствующей формы СРС | 9-10 |
| «4» | Допущены незначительные ошибки, неточное выполнение задания | 7,5-8,9 |
| «3» | Допущены значительные ошибки, неполное выполнение заданий | 5-7,4 |
| «2» | Допущены принципиальные ошибки, невыполнение заданий, несоответствие критериям СРС | 0,1 – 4,9 |
|  | Отсутствие СРС | 0 |

**8. Литература:**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Вергейчик Т.Х. Токсиколгическая химия. – М.: МЕД-пресс информ, 2009

**9. Контроль** **(вопросы):**

1. Влияние растворимости ксенобиотика в биологических средах на его токсичность:

- межфазные переходы тв↔ж, диаграммы рН-растворимость;

- межфазные равновесия ж1↔ж2, коэффициент распределения;

- влияние кислотно-основной природы ксенобиотиков и рН биосред на межфазные равновесия ж1↔ж2;

- влияние окислительно-восстановительного потенциала Е0 и рН среды на токсичность ксенобиотика. Диаграммы рН-потенциал для биосред и токсикантов.

2. Корреляция структуры ксенобиотика и его токсичности. Топологические индексы.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

**1. Тема 3 –** **Методы изолирования лекарственных и наркотических веществ из биологических жидкостей при проведении ХТА с диагностической целью.**

**2. Цель:** Знать методы изолирования лекарственных и наркотических веществ из биологических жидкостей при проведении ХТА с диагностической целью.

**3. Задания:**

1. Изучить вопросы темы и провести дополнительный поиск информации.

2. Представить реферат.

3. Сделать доклад по данной теме.

4. Представить презентацию по теме.

**4. Форма выполнения:** доклад, реферат, презентации.

**5. Критерии выполнения** (требования к выполнению задания)

1. Изучение материала темы по всем вопросам для самоподготовки.

2. Использование для самоподготовки дополнительной литературы.

3. Хороший уровень знания материала при опросе.

4. Правильное и полное выполнение всех заданий СРС.

5. Самостоятельное выполнение заданий.

6. Умение систематизировать материал и представить аргументированное заключение.

**6. Сроки сдачи:** Согласно календарно тематическому плану.

**7. Критерии оценки:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Традиционная оценка | Критерий | Балл |
| «5» | Полное выполнение всех требований соответствующей формы СРС | 9-10 |
| «4» | Допущены незначительные ошибки, неточное выполнение задания | 7,5-8,9 |
| «3» | Допущены значительные ошибки, неполное выполнение заданий | 5-7,4 |
| «2» | Допущены принципиальные ошибки, невыполнение заданий, несоответствие критериям СРС | 0,1 – 4,9 |
|  | Отсутствие СРС | 0 |

**8. Литература:**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Еремин С.К., Изотов Б.Н., Веселовская Н.В. Анализ наркотических средств. – М.: Мысль,

1993.

4. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. – Киев: Высшая школа, 1989.

5. Вергейчик Т.Х. Токсиколгическая химия. – М.: МЕД-пресс информ, 2009

6.Симонов Б.А., Изотов Б.Н., Фесенко А.В. Наркотики. Методы выделения на коже в ее придатках и выделениях. М.: «Анахарсис», 2000

**9. Контроль** **(вопросы):**

1. Методы изолирования лекарственных и наркотических веществ из крови.

2. Методы изолирования лекарственных и наркотических веществ из мочи.

3. Методы изолирования лекарственных и наркотических веществ из спинномозговой жидкости.

4. Методы изолирования лекарственных и наркотических веществ из слюны.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ**

**САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

**Кредит № 2**

**1. Тема 1 –** **Основы проведения направленного и общего (ненаправленного) анализа. Использование скрининговых методов при исследовании на неизвестное лекарственное вещество (ТСХ-скрининг).**

**2. Цель:** Знать основы проведения направленного и ненаправленного ХТА лекарственных веществ с помощью ТСХ-скрининга.

**3. Задания:**

1. Изучить вопросы темы и провести дополнительный поиск информации.

2. Представить реферат.

3. Сделать доклад по данной теме.

4. Представить презентацию по теме.

**4. Форма выполнения:** доклад, реферат, презентации.

**5. Критерии выполнения** (требования к выполнению задания)

1. Изучение материала темы по всем вопросам для самоподготовки.

2. Использование для самоподготовки дополнительной литературы.

3. Хороший уровень знания материала при опросе.

4. Правильное и полное выполнение всех заданий СРС.

5. Самостоятельное выполнение заданий.

6. Умение систематизировать материал и представить аргументированное заключение.

**6. Сроки сдачи:** Согласно календарно тематическому плану.

**7. Критерии оценки:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Традиционная оценка | Критерий | Балл |
| «5» | Полное выполнение всех требований соответствующей формы СРС | 9-10 |
| «4» | Допущены незначительные ошибки, неточное выполнение задания | 7,5-8,9 |
| «3» | Допущены значительные ошибки, неполное выполнение заданий | 5-7,4 |
| «2» | Допущены принципиальные ошибки, невыполнение заданий, несоответствие критериям СРС | 0,1 – 4,9 |
|  | Отсутствие СРС | 0 |

**8. Литература:**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Еремин С.К., Изотов Б.Н., Веселовская Н.В. Анализ наркотических средств. – М.: Мысль,

1993.

**9. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.)

Требования, которые необходимо выполнить для получения истинных значений Rf.

2. Зависимость выбора наилучшей системы для конкретной задачи от поставленной цели исследования.

3. Реагенты, используемые в скрининге для обнаружения веществ нейтрального, кислого и основного характера.

4. ТСХ-анализ растительного сырья, содержащего наркотические вещества.

5. ТСХ-анализ биологических объектов.

6. ТСХ скрининг мочи.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

**1. Тема 2 –** **Иммунные методы при проведении химико-токсикологической экспер­тизы и аналитической диагностики острых отравлений и наркоманий.**

**2. Цель:** Знать теоретические основы иммунных методов анализа, применяемых при проведении химико-токсикологической экспер­тизы и аналитической диагностики острых отравлений и наркоманий.

**3. Задания:**

1. Изучить вопросы темы и провести дополнительный поиск информации.

2. Представить реферат.

3. Сделать доклад по данной теме.

4. Представить презентацию по теме.

**4. Форма выполнения:** доклад, реферат, презентации.

**5. Критерии выполнения** (требования к выполнению задания)

1. Изучение материала темы по всем вопросам для самоподготовки.

2. Использование для самоподготовки дополнительной литературы.

3. Хороший уровень знания материала при опросе.

4. Правильное и полное выполнение всех заданий СРС.

5. Самостоятельное выполнение заданий.

6. Умение систематизировать материал и представить аргументированное заключение.

**6. Сроки сдачи:** Согласно календарно тематическому плану.

**7. Критерии оценки:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Традиционная оценка | Критерий | Балл |
| «5» | Полное выполнение всех требований соответствующей формы СРС | 9-10 |
| «4» | Допущены незначительные ошибки, неточное выполнение задания | 7,5-8,9 |
| «3» | Допущены значительные ошибки, неполное выполнение заданий | 5-7,4 |
| «2» | Допущены принципиальные ошибки, невыполнение заданий, несоответствие критериям СРС | 0,1 – 4,9 |
|  | Отсутствие СРС | 0 |

**8. Литература:**

1. Еремин С.К., Изотов Б.Н., Веселовская Н.В. Анализ наркотических средств. – М.: Мысль,

1993.

2. Вергейчик Т.Х. Токсиколгическая химия. – М.: МЕД-пресс информ, 2009

**9. Контроль** **(вопросы):**

1. Общая характеристика иммунохимических методов анализа.

2. Радиоиммунный анализ (РИА), его достоинства и недостатки.

3. Иммуноферментный анализ (ИФА). Стадии гомогенного и гетерогенного ИФА.

4. Поляризационный флуороиммуноанализ (ПФИА).

5. Иммунохроматографический анализ.

6. Особенности применения иммунохимических методов анализа в токсикологической химии.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

**1. Тема 3 –** **Методы абсорбционной спектроскопии. Анализ «лекарственных ядов» по электронным спектрам поглощения и его значимость в схеме исследования.**

**2. Цель:** Знать теоретические основы методов абсорбционной спектроскопии, применяемых в анализе «лекарственных ядов» по электронным спектрам поглощения и его значимость в схеме исследования.

**3. Задания:**

1. Изучить вопросы темы и провести дополнительный поиск информации.

2. Представить реферат.

3. Сделать доклад по данной теме.

4. Представить презентацию по теме.

**4. Форма выполнения:** доклад, реферат, презентации.

**5. Критерии выполнения** (требования к выполнению задания)

1. Изучение материала темы по всем вопросам для самоподготовки.

2. Использование для самоподготовки дополнительной литературы.

3. Хороший уровень знания материала при опросе.

4. Правильное и полное выполнение всех заданий СРС.

5. Самостоятельное выполнение заданий.

6. Умение систематизировать материал и представить аргументированное заключение.

**6. Сроки сдачи:** Согласно календарно тематическому плану.

**7. Критерии оценки:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Традиционная оценка | Критерий | Балл |
| «5» | Полное выполнение всех требований соответствующей формы СРС | 9-10 |
| «4» | Допущены незначительные ошибки, неточное выполнение задания | 7,5-8,9 |
| «3» | Допущены значительные ошибки, неполное выполнение заданий | 5-7,4 |
| «2» | Допущены принципиальные ошибки, невыполнение заданий, несоответствие критериям СРС | 0,1 – 4,9 |
|  | Отсутствие СРС | 0 |

**8. Литература:**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. Стр.750-752

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Еремин С.К., Изотов Б.Н., Веселовская Н.В. Анализ наркотических средств. – М.: Мысль,

1993.

4. Вергейчик Т.Х. Токсиколгическая химия. – М.: МЕД-пресс информ, 2009

**9. Контроль** **(вопросы):**

1. Классификация методов абсорбционной спектроскопии.

2. Спектроскопия в видимой и УФ-области спектра.

3. Факторы, влияющие на линейность закона Бугера-Ламберта-Бера.

4. Спектрофотометрия как метод установления структуры вещества.

5. Дифференциальная спектрофотометрия.

6. Классификация «лекарственных ядов» в зависимости от электронных спектров поглощения.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ**

**САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

**Кредит № 3**

**Тема 1 –** Масс-спектрометрия элементного анализа. Применение в ХТА токсичных веществ.

**Цель:** ознакомить с особенностями масс-спектрометрическим методом элементного анализа и его применение в ХТА токсичных веществ.

**Задания:** изучить литературу по теме

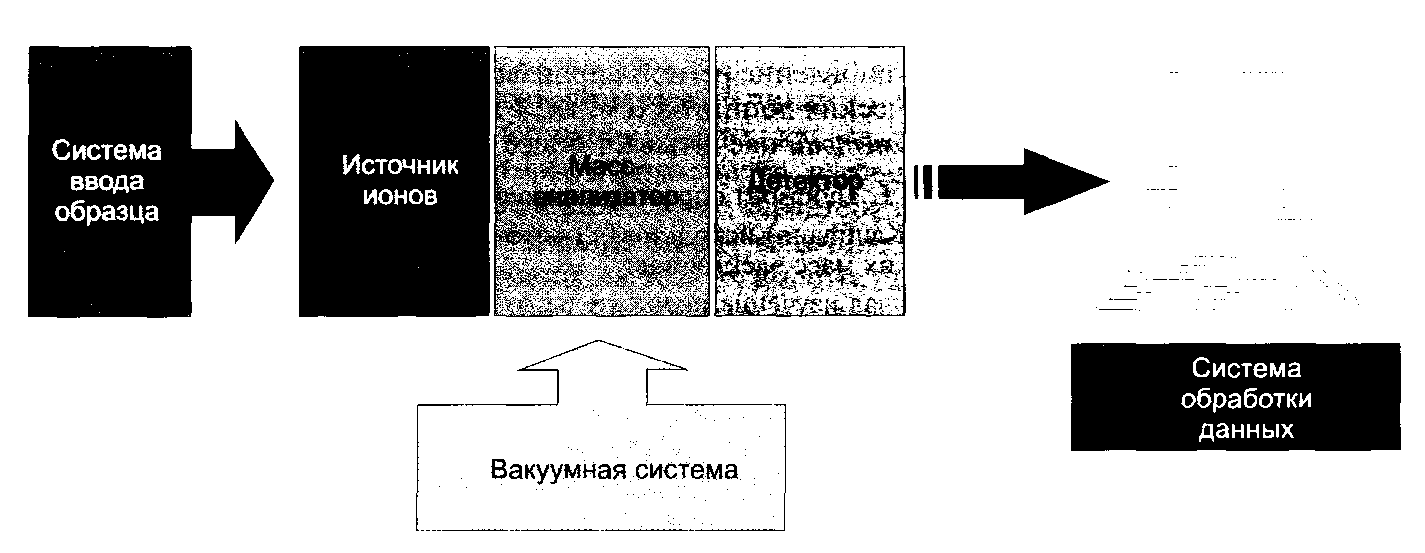
1. *Метод масс-спектрометрии*

Метод масс-спектрометрии, в сочетании с хроматографическими методами занимает одно из ключевых положений в ХТА и позволяет проводить идентификацию неизвестных веществ и их количественное определение в широком диапазоне концентраций. Прибор, осуществляющий измерение отношения массы фрагмента молекулы к его заряду, называется масс-спектрометр. Попадая в него, анализируемые молекулы, последовательно ионизируются, получившиеся ионы разделяются в зависимости от присущих им отношений массы к заряду и детектируются.. Результатом этих процессов является масс-спектр, который несет в себе информацию о молекулярной массе аналита и его структуре. Таким образом, масс-спектр представляет собой совокупность данных об образующихся при определенных условиях ионизации в результате распада конкретного вещества ионах и их интенсивности.

1. Применение метода масс-спектрометрии в ХТА токсичных веществ.

Современное оборудование позволяет использовать метод для решения ряда задач ХТА и криминалистического исследования наркотиков, лекарств и других объектов.

**Рис. 1** Принципиальная блок-схема масс-спектрометра.



**Форма выполнения:** самостоятельное изучение темы, реферат

**Критерии выполнения:**

* работа с литературой по вопросам, предусмотренным данной темой
* подготовка реферата и сдача по графику
* получение максимального балла

**Сроки сдачи:** 2-я неделя

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272 с.
4. Вергейчик Т.Х. Токсиколгическая химия. – М.: МЕД-пресс информ, 2009

**Контроль (вопросы)**

1. Принцип работы масс-спектрометра.
2. Оборудование для проведения исследований методом масс-спектрометрии
3. Назовите критерии идентификации, на основании которых аналитики выдают свои заключения.
4. Применение в химико-токсикологическом анализе токсичных веществ

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

**Тема 2 –** Спектрофотометрия (прямая, дифференциальная). Применение в ХТА токсичных веществ.

**Цель:** ознакомиться с особенностями прямого и дифференциального спектрофотометрического методов анализа и их применением в ХТА токсичных веществ.

**Задания:**

1. В настоящее время *спектрофотометрия* в УФ- и видимой области спектра (УВИ спектроскопия) заняла достойное место среди других методов исследования веществ. Получены и собраны значительные базы УВИ-спектров лекарственных веществ, наркотиков и других биологически активных соединений. УФ-спектроскопия получила широкое распространение в фармацевтических, токсикологических, криминалистических и других исследованиях. УФ-спектроскопия — раздел оптической спектроскопии, включающий получение, иссле­дование и применение спектров испускания, поглощения и отражения в УФ-области. УФ-спектроскопия при длине волны менее 185 нм называется вакуумной. Спектроскопия в видимой области света связана с исследованием взаимодействия веществ с электромагнитным излучением, имеющим длину волны 400—700 нм. Поглощение в УФ- и видимой области является результатом переходов энергии, в которые вовлечены глав­ным образом валентные электроны. Спектром поглощения вещества называется кривая зависимости его способности к светопоглощению (функция поглощения) от длины волны или волнового числа. Это специфическая характеристика вещества. Измерения чаше всего проводят для растворов, хотя их можно проводить и для веществ, находящихся в парообразном и твердом состоянии.

Провести полную идентификацию вещества на основе только результатов УФ спектроско­пии без привлечения дополнительных данных об аналите практически невозможно. С другой стороны, наличие максимумов поглощения у исследуемого вещества может пригодиться для предварительной идентификации. В ХТА УФ-спектроскопия расценивается как метод, имею­щий отрицательное судебно-химическое значение. При подозрении, что в исследуемом образце присутствует вещество, способное интенсивно поглощать в УФ- или видимой области света, обычно проводят регистрацию спектров в кислой и щелочной водных средах, а также в органическом растворителе, например в метаноле или этаноле. Полученные значения максимумов поглощения сравниваются с библиотечными зна­чениями.

*Количественный анализ.* Количественный спектрофотометрический анализ поглощающего свет вещества сводится к определению его концентрации в растворе по установленной опти­ческой плотности испытуемого раствора и раствора стандарта с известной концентрацией при определенной длине волны, обычно соответствующей максимуму поглощения этого вещест­ва.

1. Кроме метода непосредственной спектрометрии большое распростране­ние получил *метод дифференциальной спектрофотометрии.* При методе дифференциальной спектрофотометрии – происходит измерение светопоглошения анализируемого раствора относительно среды сравнения, оптическая плотность которой зна­чительно больше 0. *Дифференциальный метод анализа* используют для повышения точности спектрофотометрических и фотоколориметрических измерений при определении высоких концентраций веществ (от 10 до 100%). Сущность метода заключается в измерении светопоглошения анализируемого раствора относительно раствора сравнения, содержащего определенное количество испытуе­мого вещества: это приводит к изменению рабочей области шкалы прибора и снижению отно­сительной ошибки анализа до 0,5—1%. Дифференциальная спектрофотометрия повышает требования к используемому оборудо­ванию, качеству кювет и квалификации сотрудников, проводящих измерения. Используют различные варианты дифференциальной спектрофотометрии.

**Форма выполнения:** самостоятельное изучение темы, реферат

**Критерии выполнения:**

* работа с литературой по вопросам, предусмотренным данной темой
* подготовка реферата и сдача по графику
* получение максимального балла

**Сроки сдачи:** 2-я неделя

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272 с.
4. Вергейчик Т.Х. Токсиколгическая химия. – М.: МЕД-пресс информ, 2009

**Контроль (вопросы)**

1. Сущность спектрофотометрия метода анализа веществ.
2. Виды спектрофотометрия - прямая и дифференциальная.
3. Характеристики УФ-спектроскопического метода анализа.
4. Метод дифференциальной спектрофотометрии, характеристика, использование ХТА токсичных веществ.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

**Тема 3 –** Аналитическая диагностика наркоманий и токсикоманий. Введе­ние в проблему.

**Цель:** ознакомиться с особенностями аналитической диагностики наркоманий и токсикоманий.

**Задания:**

1. *Особенности химико-токсикологического анализа* при определении наркотиков.

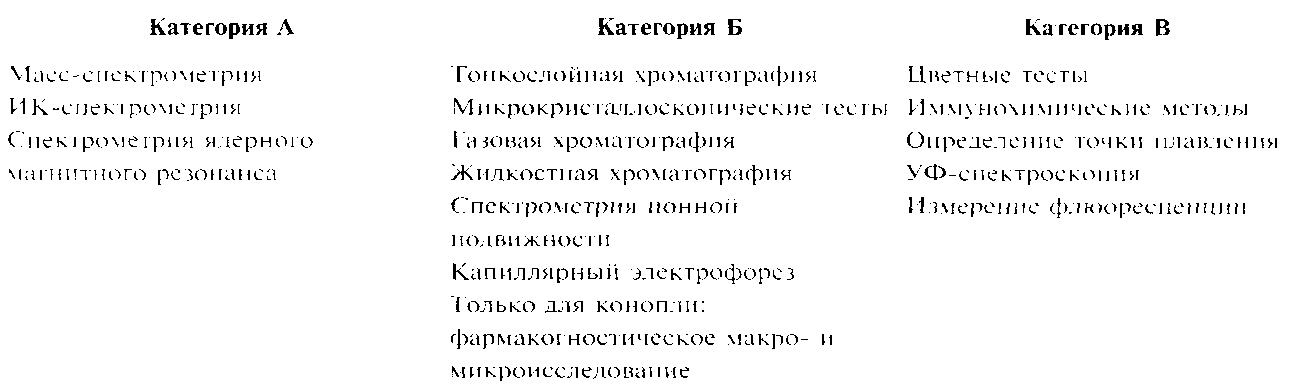
Определение наркотических, психотропных и сильнодействующих веществ в биологических пробах проводят с целью установления факта их употребления. Для определения наркотических и психотропных веществ чаще всего используется моча..Для установления факта определения наркотика, спустя 2 недели или месяцы, следует провести исследование волос и ногтей.

Подавляющее большинство химико-токсикологических исследований на наличие наркотиков у живых лиц носит ненаправленный характер. Из поступающей сопроводительной информации известны, как правило, две позиции: выявлены (невыявлены) наркологом клинические признаки наркотического опъянения; какое средство было изъято, если этот факт имел место.

В соответствии с требованиями надежности, достоверности и доказательности результатов анализов, а также рекомендациями ВОЗ и общепринятыми мировыми стандартами, лабораторное исследование на наличие наркотических веществ должно состоять из двух этапов: предварительного (скринингового) и подтверждающего.

1. *Согласно международным правилам, методы опре­деления наркотиков* разделяют

на 3 категории.



Предлагаются следующие варианты их использования:

• А + (А или В. или С):

• В + В + (В иди С).

Комбинированные методы (ГХ-МС) рассматриваются как два раздельных метода. В лабораториях применяют различные комбинации методов категории А. В, С.

В лабораториях применяют различные комбинации методов категории А. В, С.

Ограничения на применение мочи и крови в качестве объектов исследования на присутс­твие физиологически активных веществ в организме человека:

• *быстрое разложение,* как самих образцов, так и исследуемых веществ, что обусловливает необходимость проведения исследований в возможно короткие сроки после их отбора:

• *сложности в интерпретации результатов* при обнаружении веществ в количествах, близких к пределу их обнаружения;

• *узкий временной интервал,* в течение которого возможно обнаружение вещества;

• *высокая вероятность ложноположителъного результата* в случае случайного или предумыш­ленного загрязнения образца.

1. *Особенности анализа объектов небиологического происхождения на наличие наркотиков.* Разнообразие видов и форм контролируемых веществ, а также действия их производителей (противозаконного рода деятельность), направленные на маски­ровку и сокрытие своей продукции, обусловливают специфические аспекты криминалистичес­кого анализа. Применяемые экспертами методы исследования делятся на предварительные и подтвержда­ющие

**Форма выполнения:** самостоятельное изучение темы, реферат

**Критерии выполнения:**

* работа с литературой по вопросам, предусмотренным данной темой
* подготовка реферата и сдача по графику
* получение максимального балла

**Сроки сдачи:** 2-я неделя

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272 с.
4. Вергейчик Т.Х. Токсиколгическая химия. – М.: МЕД-пресс информ, 2009
5. Симонов Б.А., Изотов Б.Н., Фесенко А.В. Наркотики. Методы выделения на коже в ее придатках и выделениях. М.: «Анахарсис», 2000

**Контроль (вопросы)**

1. Укажите особенности химико-токсикологического анализа при определении наркотиков.
2. Классификация методов опре­деления наркотиков.
3. Какие объекты применяются в качестве объектов исследования на присутс­твие физиологически активных веществ в организме человека?
4. Особенности анализа объектов небиологического происхождения на наличие наркотиков.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

**Кредит № 4**

**1. Тема 1 –** **Химико-токсикологический анализ галлюциногенов: ЛСД и псилоцина (псилоцибина).**

**2. Цель:** Изучить вопросы темы и провести дополнительный поиск информации

**3. Задания:**

1. Изучить вопросы темы и провести дополнительный поиск информации.

2. Представить реферат.

3. Сделать доклад по данной теме.

4. Представить презентацию по теме.

**4. Форма выполнения:** доклад, реферат, презентации.

**5. Критерии выполнения** (требования к выполнению задания)

1. Изучение материала темы по всем вопросам для самоподготовки.

2. Использование для самоподготовки дополнительной литературы.

3. Хороший уровень знания материала при опросе.

4. Правильное и полное выполнение всех заданий СРС.

5. Самостоятельное выполнение заданий.

6. Умение систематизировать материал и представить аргументированное заключение.

**6. Сроки сдачи:** Согласно календарно тематическому плану.

**7. Критерии оценки:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Традиционная оценка | Критерий | Балл |
| «5» | Полное выполнение всех требований соответствующей формы СРС | 9-10 |
| «4» | Допущены незначительные ошибки, неточное выполнение задания | 7,5-8,9 |
| «3» | Допущены значительные ошибки, неполное выполнение заданий | 5-7,4 |
| «2» | Допущены принципиальные ошибки, невыполнение заданий, несоответствие критериям СРС | 0,1 – 4,9 |
|  | Отсутствие СРС | 0 |

**8. Литература:**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Вергейчик Т.Х. Токсиколгическая химия. – М.: МЕД-пресс информ, 2009

4.Симонов Б.А., Изотов Б.Н., Фесенко А.В. Наркотики. Методы выделения на коже в ее придатках и выделениях. М.: «Анахарсис», 2000

**9. Контроль** **(вопросы):**

1. Способы применения.

2. Фармакология и токсикология.

3. Токсикокинетика и биотрансформация.

4. Методы исследования вещественных доказательств.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

**1. Тема 2 –** **Химико-токсикологическое исследование кокаина.**

**2. Цель:** Знать теоретические основы химико-токсикологического исследования кокаина.

**3. Задания:**

1. Изучить вопросы темы и провести дополнительный поиск информации.

2. Представить реферат.

3. Сделать доклад по данной теме.

4. Представить презентацию по теме.

**4. Форма выполнения:** доклад, реферат, презентации.

**5. Критерии выполнения** (требования к выполнению задания)

1. Изучение материала темы по всем вопросам для самоподготовки.

2. Использование для самоподготовки дополнительной литературы.

3. Хороший уровень знания материала при опросе.

4. Правильное и полное выполнение всех заданий СРС.

5. Самостоятельное выполнение заданий.

6. Умение систематизировать материал и представить аргументированное заключение.

**6. Сроки сдачи:** Согласно календарно тематическому плану.

**7. Критерии оценки:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Традиционная оценка | Критерий | Балл |
| «5» | Полное выполнение всех требований соответствующей формы СРС | 9-10 |
| «4» | Допущены незначительные ошибки, неточное выполнение задания | 7,5-8,9 |
| «3» | Допущены значительные ошибки, неполное выполнение заданий | 5-7,4 |
| «2» | Допущены принципиальные ошибки, невыполнение заданий, несоответствие критериям СРС | 0,1 – 4,9 |
|  | Отсутствие СРС | 0 |

**8. Литература:**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Еремин С.К., Изотов Б.Н., Веселовская Н.В. Анализ наркотических средств. – М.: Мысль,

1993.

**9. Контроль** **(вопросы):**

1. Наркотические средства кока.

2. Фармакология и токсикология кокаина.

3. Токсикокинетика и биотрансформация.

4. Методы определения кокаина.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

**1. Тема 3 –** **Методы изолирования пестицидов из объектов биоло­гической природы и прочих объектов исследования. Клиника отравлений. Клиническая диагностика. Методы детоксикации организма. Аналитическая диагностика.**

**2. Цель:** Знать теоретические основы ХТА пестицидов в различных объектах исследования; клинику отравлений; клиническую диагностику и методы детоксикации организма.

**3. Задания:**

1. Изучить вопросы темы и провести дополнительный поиск информации.

2. Представить реферат.

3. Сделать доклад по данной теме.

4. Представить презентацию по теме.

**4. Форма выполнения:** доклад, реферат, презентации.

**5. Критерии выполнения** (требования к выполнению задания)

1. Изучение материала темы по всем вопросам для самоподготовки.

2. Использование для самоподготовки дополнительной литературы.

3. Хороший уровень знания материала при опросе.

4. Правильное и полное выполнение всех заданий СРС.

5. Самостоятельное выполнение заданий.

6. Умение систематизировать материал и представить аргументированное заключение.

**6. Сроки сдачи:** Согласно календарно тематическому плану.

**7. Критерии оценки:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Традиционная оценка | Критерий | Балл |
| «5» | Полное выполнение всех требований соответствующей формы СРС | 9-10 |
| «4» | Допущены незначительные ошибки, неточное выполнение задания | 7,5-8,9 |
| «3» | Допущены значительные ошибки, неполное выполнение заданий | 5-7,4 |
| «2» | Допущены принципиальные ошибки, невыполнение заданий, несоответствие критериям СРС | 0,1 – 4,9 |
|  | Отсутствие СРС | 0 |

**8. Литература:**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Лужников Е.А.Клиническая токсикология. – М.: Медицина, 1999.

4. Вергейчик Т.Х. Токсиколгическая химия. – М.: МЕД-пресс информ, 2009

5.Байзолданов Т.Б. Токсикологическая химия ядовитых веществ, изолируемых методом экстракции. Алматы, 2002

**9. Контроль** **(вопросы):**

1. Методы изолирования пестицидов из объектов исследования.

2. Клиническая картина острых отравлений ФОВ.

3. Особенности перорального отравления ФОВ.

4. Дифференциальная диагностика острых отравлений ФОВ.

5. Хронические отравления ФОВ.

6. Методы детоксикации организма.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

**Кредит № 5**

**Тема 1 –** Использование газо-жидкостной хроматографии с селективными детекторами для определения ФОС при судебно-химической экспертизе трупного материала.

**Цель:** ознакомиться с методом газо-жидкостной хроматографии с селективными детекторами для определения ФОС при судебно-химической экспертизе трупного материала.

**Задания:**

1. *Фосфорорганические пестициды.*

ФОП представляют собой твердые кристаллические вещества, бесцветные или желтовато-ко­ричневые, часто маслянистые жидкости. Многие из них имеют неприятный специфический запах, низкое давление пара, малорастворимы в воде, хорошо — в липидах. Большинство ФОП, за исключением дихлорфоса, имеет сравнительно низкую летучесть, в воде подвергается гидролизу, образуя неядовитые соединения, опасность отравления которыми значительно меньше по сравнению с хлорорганическими пестицидами, которые более продолжительно воздействуют на организм.

1. *Газовая хроматография.*

Метод обладает высокой чувствительностью, поэтому широко и успешно применяется для обнаружения и количественного определения микроколичеств пестицидов в пищевых про­дуктах растительного и животного происхождения, различных объектах окружающей среды, технических препаратах, биообразцах. Эффективность газовой хро­матографии определяется типом и режимом работы детектора, характером разделительной ко­лонки, свойствами хроматографируемых соединений, используемой аппаратурой. Исследование проводят на капиллярных колонках с различающимися по полярности не­подвижными жидкими фазами. Выбор неподвижной жидкой фазы для решения каждой кон­кретной задачи требует индивидуального подхода. Выбор детектора зависит от цели анализа и условий его выполнения. *Газовая хроматография с масс-селективным детектором*. Системы ГХ-МС сопровождаются библиотеками, которые содержат спектры многих пес­тицидов, их метаболитов и продуктов разложения. В настоящее время разработано несколь­ко комплексных систем обнаружения и количественного определения различных пестицидов методом ГХ-МС. Многие из них используют самые современные методы математической об­работки получаемой информации

**Форма выполнения:** самостоятельное изучение темы, реферат

**Критерии выполнения:**

* работа с литературой по вопросам, предусмотренным данной темой
* подготовка реферата и сдача по графику
* получение максимального балла

**Сроки сдачи:** 2-я неделя

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272 с.
4. Вергейчик Т.Х. Токсиколгическая химия. – М.: МЕД-пресс информ, 2009
5. Байзолданов Т.Б. Токсикологическая химия ядовитых веществ, изолируемых методом экстракции. Алматы, 2002

**Контроль (вопросы)**

1. Фосфорорганические пестициды, характеристика группы, токсичность.
2. Особенности изолирования и очистки,
3. Методов обнаружения ФОС.
4. Количественное определение ФОС.
5. Методом газо-жидкостной хроматографии с селективными детекторами для определения ФОС при судебно-химической экспертизе трупного материала.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

**Тема 2 –** Металло-лигандный гомеостаз: рекомбинационный принцип и принцип антагонистической регуляции в механизмах действия микроэлементов.

**Цель:** ознакомиться с металло-лигандным гомеостазом организма и его значением.

**Задания:**

1. Организм — динамическая полилигандная и полиметаллическая система, для

функциони­рования которой необходимо поддержание *металлолигандного гомеостаза* (МЛГ).

Обмен, циркуляция, депонирование ионов металлов во многом объясняются их участием в процессах комплексообразования с природными эндогенными лигандами (нуклеиновые кис­лоты, углеводы, аминокислотами, пептиды, белки, витамины, гормоны) и экзогенными лиган­дами (лекарственные препараты, пищевые продукты и др.). Бывают обстоятельства, при которых частота, интенсивность или продолжительность воз­действия соединений металлов превосходят емкость адаптационных механизмов. Тогда встает вопрос об экспертной оценке степени токсичности металлов. При определении токсичности металлов и других элементов (например, селена, мышьяка) нужно учитывать уникальные и разнообразные физические и химические свойства этой группы токсикантов. Существование элементов в окружающей среде, растительных и животных организмах в различных химических формах (элементная, ионная, ковалентная. в частности координационная) влияет на их химические и токсические свойства.

1. В природе распространены координированные влияния элементов.

Существуют пары и триады элементов, которые оказывают синергическое и антагонистическое влияние на различные биохимические процессы и физиологические показатели. Например, повышенный уровень Cu и Mn - антагонистов Mo – способствует развитию выраженной формы его дефицита, а дефицит Mo рассматривают как один из факторов предрасположенности к раку. Сочетанное действие элементов может быть опосредовано через процессы фосфорилирования в стенке кишечника или влияние на активность пищеварительных ферментов. Возможно также и непрямое взаимодействие, например путем мтимуляции размножения и активности микрофлоры в желудке и кишечнике. Синергические механизмы функционируют на уровне тканевого и клеточного метаболизма. Нарушение МЛГ вызывает превалирование или дефицит ионов металлов, увеличение или снижение концентрации лигандов. МЛГ опирается на принцип рекомбинационных преобразований, или единства в многообразии.

**Форма выполнения:** самостоятельное изучение темы, реферат

**Критерии выполнения:**

* работа с литературой по вопросам, предусмотренным данной темой
* подготовка реферата и сдача по графику
* получение максимального балла

**Сроки сдачи:** 2-я неделя

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272 с.
4. Вергейчик Т.Х. Токсиколгическая химия. – М.: МЕД-пресс информ, 2009

**Контроль (вопросы)**

1. Главные факторы токсичности металлов, их биологические мишени.
2. Сущность металлолигандного гомеостаза (МЛГ).
3. Что собой представляют природными эндогенными лиганды.
4. Что относится к экзогенным лиган­дам?
5. Принцип рекомбинационных преобразований.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

**Тема 3 –** Клинико- токсикологические и судебно-химические проблемы, обусловленные дефицитом, избытком и дисбалансом МЭ.

**Цель:** ознакомиться с клинико- токсикологическими и судебно-химическими проблемами металлических элементов.

**Задания:**

1. *Роль и значение макро- и мик­роэлементов в организме*.

Обсуждая роль и значение макро- и мик­роэлементов в регулировании жизненных функций организма, следует говорить как о металлах, так и неметаллах. При определении токсичности металлов и других элементов (например, селена, мышьяка) нужно учитывать уникальные и разнообразные физические и химические свойства этой группы токсикантов. Металлы не подвержены деградации естественным путем, что приводит к более выраженному их воздействию, чем у других, менее устойчивых токсичных веществ органичес­кой природы. Способность соединений металлов к ионизации в растворах влияет на абсорб­цию, распределение и выведение токсикантов. Химическое состояние и степень окисления металла в соединениях значительно влияют на их токсичность. С другой стороны, условия внешней среды (рН, температура, наличие лигандов и т.д.) обусловливают форму нахождения металла в био- и экосистемах. С другой стороны, условия внешней среды (рН, температура, наличие лигандов и т.д.) обусловливают форму нахождения металла в био- и экосистемах. Соли металлов (ион­ная форма металлов) имеют токсические свойства, которые отличаются от таковых у металла, связанного в комплекс. Комплексы металлов в зависимости от геометрии молекул, природы лигандов, устойчивости и других факторов могут вести себя по-разному, что влияет на их аб­сорбцию и распределение в организме. Количественные изменения компонентов *металлома* — продуктов взаимодействия ионных и атомных форм металлов с нуклеотидами и нуклеозидами, белками и аминокислотами, углеводами и высшими жирными кислотами, гормонами и простагландинами, во многом, остаются неизвестными. Металл в живой клетке может находиться в виде кластера или комплекса, а также в ионной или молекулярной форме. Определение фор­мы нахождения металлов, биологически активных амфотерных элементов (например, селена) в клетке и среди субклеточных структур, а также их биомаркеров (метаболитов органической природы) становится реальностью в связи с внедрением новых технологий — метаболомики и метабономики и тандемных или комплексных аналитических систем ВЭЖХ-ИСП-МС, КЭ-ИСП-МС-ЯМР или ВЭЖХ-ИСП-МС-ЯМР. Переход металла из одной формы в другую в условиях окружающей среды обусловлен био­геохимическими циклами. В природе распространены координированные влияния элементов. Существуют пары и триады элементов, которые оказывают синергическое или антагонистическое влияние на раз­личные биохимические процессы и физиологические показатели (рис. 8-36), например, пары Ре/Мп, Ре/2п, 2п/Си, Сё/Си, Си/Мо и др., триады (I2, Са, РСу ). (Мо. Си, S042).

1. В организме человека обнаружено более 80 химических элементов.

Экспериментальные наблюдения показывают 3 большие проблемы патологии: элементная недостаточность, элементная интоксикация и элементный дисбаланс. Нарушения МЛГ вызывает превалирование или дефицит ионов металлов, увеличение или снижение концентрации лигандов. К трансформации свойств системы приводят не только количественные изменения ее элементов, но и их перегруппировка на всех уровнях – от молекулярного до организменного. Большинство лекарственных веществ содержат электронодонорные группы и являются активными лигандами. *Устойчивость комплекса* характеризуется константой устойчивости, что позволяет прогнозировать направление лагандообменных процессов (прочный комплекс имеет наименьшую константу нестойкости). *Стабильность биокомплекса* определяется многими факторами: комплементарность, стереоселективность, природа микроэлементов и лигандов, меж-и внутримолекулярные стабилизирующие и дестабилизирующие взаимодействия и др. Химические агенты, и в частности соединения металлов, способны нарушать регуляцию апоптоза клеток. Соединения металлов различной природы, обладающие как прямым, так непрямым генотоксическим свойством, могут быть использованы, могут быть использованы при скрытой форме биотеррористических актов.

Восстановление МЭ – трудная задача. В настоящее время большое внимание уделяется борьбе с дефицитом в организме отдельных микроэлементов, в первую очередь йода, селена, цинка и железа.

**Форма выполнения:** самостоятельное изучение темы, реферат

**Критерии выполнения:**

* работа с литературой по вопросам, предусмотренным данной темой
* подготовка реферата и сдача по графику
* получение максимального балла

**Сроки сдачи:** 2-я неделя

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272 с.
4. Вергейчик Т.Х. Токсиколгическая химия. – М.: МЕД-пресс информ, 2009

**Контроль (вопросы)**

1. Роль и значение макро- и мик­роэлементов в организме человека.
2. Синергическое и антагонистическое влияние элементов на различные биохимические процессы и физиологические показатели.
3. Взаимодействие элементов в организме. Влияние МЭ на процесс апоптоза.
4. Факторы, влияющие на токсичность металлов.
5. Оценка элементного статуса человека.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ**

**САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

**Кредит № 6**

**Тема 1 –** Идентификация  личности  по оценке элементного  статуса (криминалистические исследования).

**Цель:** ознакомить с современными методами исследования микроэлементов в биообъектах как методов аналитической диагностики при идентификация  личности.

**Задания:** изучить литературу по теме

*Идентификация  личности  по оценке элементного  статуса.*

В настоящее время в научном сообществе формируется новая нозологическая единица и учебная дисциплина – микроэлементология, которая, в свою очередь, подразделяется на общую и частную (биологическую, медицинскую, токсикологическую, агрономическую, химическую и т.д.). Менее века прошло с того дня, когда профессор Московского университета В.И. Вернадский сделал доклад на XII съезде врачей о связи химического строения земной коры, «рассеянных элементов» и состояния здоровья человека. Микроэлементозы человека, за исключением наследственных форм, имеют экзогенную природу, однако интенсивность и особенности реагирования организма индивидуальны и связаны с генетическими механизмами металло - лигандного гомеостаза /МЛГ/, что в значительной степени объясняет различный ответ организма на дефицит, избыток и дисбаланс МЭ. Специалисты в области микроэлементологии должны владеть современными методами исследования - многоэлементными методами системного анализа МЭ в биообъектах.

В настоящее время для определения элементов в биомедицинских образцах все большее распространение получают методы атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (АЭС-ИСП) и масс-спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-МС), которые позволяют вместе и по отдельности одновременно определить в одной пробе 60 и более макро-, микро- и ультрамикроэлементов, что очень важно при оценке взаимодействия и взаимовлияния одних элементов с другими в организме человека. Таким образом, понятия дефицит, избыток и дисбаланс МЭ должны иметь строго аналитический характер. Основная проблема в настоящее время заключается в выборе алгоритмов правильной интерпретации результатов определения с учетом не только абсолютных количеств МЭ, но и их соотношений, а также содержания клинически важных биолигандов/ биомаркеров, или молекулярных индикаторов дисбаланса МЭ/, определения ионогенной или координированной формы нахождения МЭ. Исследования в области молекулярной медицины свидетельствуют о значительных изменениях в обмене и содержании микроэлементов/ МЭ/ на клеточном, тканевом и организменном уровнях при различной патологии.

Избыток или дефицит поступления в организм микроэлементов среды обитания оказывает влияние на их накопление в биосредах и, следовательно, позволяет использовать их количественные значения в качестве маркеров экспозиции и в донозологической диагностике техногенных микроэлементозов и экологически обусловленных заболеваний. Несмотря на зависимость от различных факторов и опосредованный характер большинства биопроцессов, протекающих в организме при участии металлов, аналитические возможности современных методов анализа позволяют количественно оценить действие МЭ.

**Форма выполнения:** самостоятельное изучение темы, реферат

**Критерии выполнения:**

* работа с литературой по вопросам, предусмотренным данной темой
* подготовка реферата и сдача по графику
* получение максимального балла

**Сроки сдачи:** 2-я неделя

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272 с.
4. Вергейчик Т.Х. Токсиколгическая химия. – М.: МЕД-пресс информ, 2009

**Контроль (вопросы)**

1. Основные сведения о микроэлементах. Важнейшие эссенциальные и условно-эссенциальные микроэлементы. Токсичные микроэлементы. Содержание микроэлементов в организме человека в норме в различные периоды жизни.
2. Металло-лигандный гомеостаз. Участие микроэлементов в гомеостатических функциях организма.
3. Перенасыщение организма микроэлементами в условиях природных и техногенных локусов.
4. Патология микроэлементного обмена. Нарушение баланса микроэлементов.
5. Сравнительная характеристика современных методов исследования микроэлементов в биообъектах (особенности, трудности, преимущества, недостатки, перспективы развития.) как методов аналитической диагностики
6. Вопросы аналитической диагностики острых и хронических металлотоксикозов в медицинской, судебно- медицинской и фармацевтической деятельности.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

**Тема 2 –** Перспективы использования атомно-абсорбционной спектроскопии при определении металлических ядов в минерализатах и в биологических жидкостях.

**Цель:** ознакомить с перспективами использования атомно-абсорбционной спектроскопии при определении металлических ядов

**Задания:** изучить литературу по теме

*Атомная спектрометрия и ядерные методы в элементном анализе токсикантов.*

В *атомно-абсорбционном анализе* вещество также подвергают атомизации. но таким образом, что воз­буждения атомов не происходит. В этом состоянии, которое называют атомным паром, атомы способ­ны поглощать кванты проходящего через него ре­зонансного излучения. В результате интенсивность излучения уменьшается и ее можно измерить. По­глощая свой «родной» квант, атом переходит в воз­бужденное состояние и далее в основное, однако здесь соответствующая энергия деградирует в коле­бательную форму — в тепло.

Индивидуальность линейчатых атомных спект­ров всецело определяется строением внешней элек­тронной оболочки атомов и ее заполнением элект­ронами. В теории принято характеризовать энергию электрона на каждом уровне с помощью аппарата квантовых чисел и соответствующей символики. Это позволяет описывать электронные переходы, приводящие к возникновению спектров. В методах атомной спектрометрии могут осущест­вляться только электронные переходы с изменением орбитального квантового числа. Соот­ветствующий переход иногда обозначают термином «оптический электрон».

Атомно-абсорбционный и атомно-эмиссионный методы характеризуются низкими предела­ми обнаружения, особенно при использовании индуктивно связанной плазмы (ИСП) и элект­ротермической атомизации.

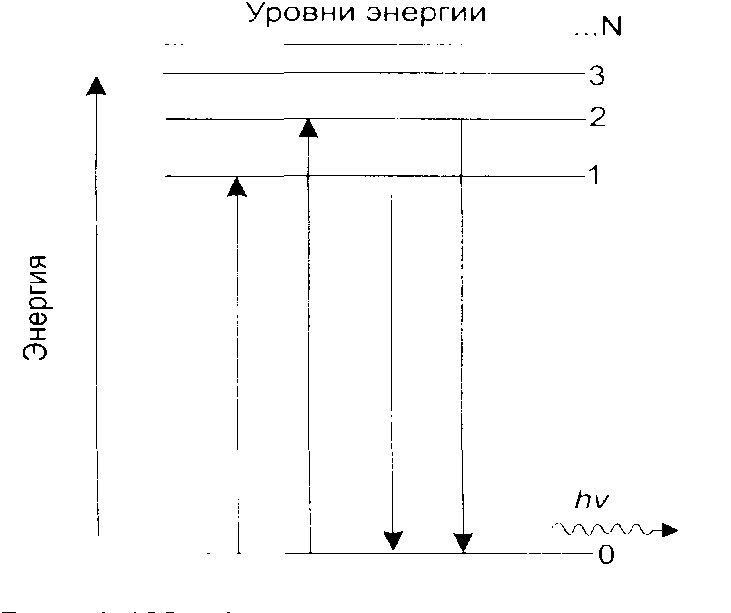
****

Рис.. Электронные переходы между основным (0) и возбужденными (I. 2) уров­нями — причина происхождения атомных спектров.

**Форма выполнения:** самостоятельное изучение темы, реферат

**Критерии выполнения:**

* работа с литературой по вопросам, предусмотренным данной темой
* подготовка реферата и сдача по графику
* получение максимального балла

**Сроки сдачи: 2-я неделя**

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272 с.
4. Вергейчик Т.Х. Токсиколгическая химия. – М.: МЕД-пресс информ, 2009

**Контроль (вопросы)**

1. Атомная спектрометрия и ядерные методы анализа.Общая характеристика
2. Использование атомно-абсорбционной спектроскопии при определении металлических ядов в минерализатах при элементном анализе токсикантов.
3. Использование метода при определении металлических ядов в биологических жидкостях.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

**Тема 3 –** Рентгено-флуоресцентный анализ. Применение в анализе микроэлементов.

**Цель:** ознакомить с рентгеновскими методами анализа микроэлементов.

**Задания:** изучить литературу по теме

В методах *рентгеновской спектрометрии* регистрируют сигналы, отвечающие электронным переходам между внутренними энергетическими уровнями атомов. Энергия квантов здесь су­щественно больше, а длина волны меньше и составляет 0,001 — 10 нм. В рентгеновской области традиционно используют и внесистемные единицы измерения длин волн — ангстремы (0,01 нм — 100 А°). В отличие от оптической спектрометрии, в рентгеновской осуществляются электрон­ные переходы с изменением главного квантового числа, которым соответствует существенно большая энергия квантов рентгеновского излучения — 4 — 11 эВ.

*Рентгеновский эмиссионный* и *флюоресцентный* анализ позволяет идентифицировать и коли­чественно определять элементы с порядковым номером больше 13, возможен локальный ана­лиз с разрешением до 10 мкм, что удобно при исследовании тонких пленок, некоторых твердых биологических проб. Для определения кристаллической структуры вещества — идентификации кристаллов — изучают дифракцию рентгеновских лучей. Флюоресцентный метод можно ис­пользовать для количественного определения.

В рентгенофлюоресцентном методе флюоресцентное рентгеновское излучение инициируют, вызывая первичное, при котором осуществляются электронные переходы во внутренних элек­тронных оболочках с изменением главного квантового числа. Положение счетчика квантов можно изменять и таким образом регистрировать отдельные спектральные линии, отвечающие идентифицируемым элементам. Количество зарегистрированных импульсов пропорционально количеству атомов определяемого элемента, что и является основой количественного анализа.

**Форма выполнения:** самостоятельное изучение темы, реферат

**Критерии выполнения:**

* работа с литературой по вопросам, предусмотренным данной темой
* подготовка реферата и сдача по графику
* получение максимального балла

**Сроки сдачи:** 2-я неделя

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272 с.
4. Вергейчик Т.Х. Токсиколгическая химия. – М.: МЕД-пресс информ, 2009

**Контроль (вопросы)**

1. Общая характеристика рентгеновских методов анализа
2. Метод рентгеновской спектрометрии.
3. Рентгеновский эмиссионный и флюоресцентный анализ микроэлементов, характеристика.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ**

**САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

**Кредит № 7**

**1. Тема 1 –** **Токсикологическое значение и химико-токсикологическое исследование этиленгликоля.**

**2. Цель:** Знать токсикологическое значение и химико-токсикологическое исследование этиленгликоля.

**3. Задания:**

1. Изучить вопросы темы и провести дополнительный поиск информации.

2. Представить реферат.

3. Сделать доклад по данной теме.

4. Представить презентацию по теме.

**4. Форма выполнения:** доклад, реферат, презентации.

**5. Критерии выполнения** (требования к выполнению задания)

1. Изучение материала темы по всем вопросам для самоподготовки.

2. Использование для самоподготовки дополнительной литературы.

3. Хороший уровень знания материала при опросе.

4. Правильное и полное выполнение всех заданий СРС.

5. Самостоятельное выполнение заданий.

6. Умение систематизировать материал и представить аргументированное заключение.

**6. Сроки сдачи:** Согласно календарно тематическому плану.

**7. Критерии оценки:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Традиционная оценка | Критерий | Балл |
| «5» | Полное выполнение всех требований соответствующей формы СРС | 9-10 |
| «4» | Допущены незначительные ошибки, неточное выполнение задания | 7,5-8,9 |
| «3» | Допущены значительные ошибки, неполное выполнение заданий | 5-7,4 |
| «2» | Допущены принципиальные ошибки, невыполнение заданий, несоответствие критериям СРС | 0,1 – 4,9 |
|  | Отсутствие СРС | 0 |

**8. Литература:**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. – Киев: Высшая школа, 1989.

4. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия. – М.: Медицина,1975.

5. Белова А.В. Руководство к практическим занятиям по токсикологической химии. - М.:

Медицина,1976.

6.Вергейчик Т.Х. Токсиколгическая химия. – М.: МЕД-пресс информ, 2009

**9. Контроль (вопросы):**

1. Токсикологическое значение этиленгликоля.

2. Биотрансформация этиленгликоля.

3. Клиническая картина отравления этиленгликолем.

4. Объекты исследования при отравлении этиленгликолем.

5. Методы детоксикации при отравлении этиленгликолем.

6. Методы обнаружения и количественного определения этиленгликоля.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

**1. Тема 2 –** **Фотометрический метод определения цианидов.**

**2. Цель:** Знать теоретические основы фотометрического метода определения цианидов.

**3. Задания:**

1. Изучить вопросы темы и провести дополнительный поиск информации.

2. Представить реферат.

3. Сделать доклад по данной теме.

4. Представить презентацию по теме.

**4. Форма выполнения:** доклад, реферат, презентации.

**5. Критерии выполнения** (требования к выполнению задания)

1. Изучение материала темы по всем вопросам для самоподготовки.

2. Использование для самоподготовки дополнительной литературы.

3. Хороший уровень знания материала при опросе.

4. Правильное и полное выполнение всех заданий СРС.

5. Самостоятельное выполнение заданий.

6. Умение систематизировать материал и представить аргументированное заключение.

**6. Сроки сдачи:** Согласно календарно тематическому плану.

**7. Критерии оценки:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Традиционная оценка | Критерий | Балл |
| «5» | Полное выполнение всех требований соответствующей формы СРС | 9-10 |
| «4» | Допущены незначительные ошибки, неточное выполнение задания | 7,5-8,9 |
| «3» | Допущены значительные ошибки, неполное выполнение заданий | 5-7,4 |
| «2» | Допущены принципиальные ошибки, невыполнение заданий, несоответствие критериям СРС | 0,1 – 4,9 |
|  | Отсутствие СРС | 0 |

**8. Литература**

**9. Контроль**  **(вопросы):**

1. На чем основан фотометрический метод определения цианидов.

2. Выбор светофильтра.

3. Выбор кюветы.

4. Построение калибровочного графика.

5. Расчет количественного содержания цианидав по калибровочному графику.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

**1. Тема 3 –** **Токсикологическое значение и химико-токсикологический анализ тетраэтилсвинца.**

**2. Цель:** Знать токсикологическое значение и химико-токсикологический анализ тетраэтилсвинца.

**3. Задания:**

1. Изучить вопросы темы и провести дополнительный поиск информации.

2. Представить реферат.

3. Сделать доклад по данной теме.

4. Представить презентацию по теме.

**4. Форма выполнения:** доклад, реферат, презентации.

**5. Критерии выполнения** (требования к выполнению задания)

1. Изучение материала темы по всем вопросам для самоподготовки.

2. Использование для самоподготовки дополнительной литературы.

3. Хороший уровень знания материала при опросе.

4. Правильное и полное выполнение всех заданий СРС.

5. Самостоятельное выполнение заданий.

6. Умение систематизировать материал и представить аргументированное заключение.

**6. Сроки сдачи:** Согласно календарно тематическому плану.

**7. Критерии оценки:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Традиционная оценка | Критерий | Балл |
| «5» | Полное выполнение всех требований соответствующей формы СРС | 9-10 |
| «4» | Допущены незначительные ошибки, неточное выполнение задания | 7,5-8,9 |
| «3» | Допущены значительные ошибки, неполное выполнение заданий | 5-7,4 |
| «2» | Допущены принципиальные ошибки, невыполнение заданий, несоответствие критериям СРС | 0,1 – 4,9 |
|  | Отсутствие СРС | 0 |

**8. Литература:**

1. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. – Киев: Высшая школа, 1989.

2. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия. – М.: Медицина,1975.

3. Белова А.В. Руководство к практическим занятиям по токсикологической химии. - М.:

Медицина,1976.

**9. Контроль**  **(вопросы):**

1. Общие свойства тетраэтилсвинца.

2. Токсикологическое значение тетраэтилсвинца.

3. Клиническая картина отравления тетраэтилсвинцом.

4. Объекты исследования при отравлении тетраэтилсвинцом.

5. Изолирование тетраэтилсвинца из органов трупов, растительных объектов и бензинов.

6. Методы обнаружения и количественного определения тетраэтилсвинца.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

**Кредит № 8**

**Тема 1 –** Яды животного и растительного происхождения. Механизмы действия зоотоксинов. Химико-токсикологический анализ.

**Цель:** ознакомить с химико-токсикологическим анализом ядов животного и растительного происхождения.

**Задания:** изучить литературу по теме

*Природные токсины: источники, классификация, токсические и фармакологические эффекты, методы определения*

Ключевые моменты:

* Некоторые токсины животных с повышенной опасностью для человека
* Использование зоотоксинов для лечения нервных, иммунных, гематологических заболеваний
* Химико-токсикологическая диагностика отравлений грибами.

По своей химической структуре токсины весьма разнородны: это алифатические, аромати­ческие и гетероциклические соединения, относящиеся к алкалоидам, стероидам, полипепти­дам и другим группам биологически активных веществ.

Источниками токсинов могут быть и простые микроорганизмы, и сложно организованные позвоночные. Действие токсинов может вызывать острое или хроническое отравления, пора­жая при этом едва ли не все системы организма. Огромное количество соединений, которые подходят под определение природных токсинов, используется в лечебных целях. Классически­ми примерами являются эрготамин, салициловая кислота, сердечные гликозиды (дигоксин), антибиотики (пенициллин, циклоспорин), токсин ботулизма, который применяется при ле­чении блефароспазмов.

Разнообразная клиническая картина отравлений токсинами, с одной стороны, и часто очень сложная, лабильная их структура, с другой стороны, ограничивают возможности токсикологи­ческих и аналитических исследований при идентификации токсинов.

Многочисленные химических классы соединений, встречающиеся среди токсинов, позво­ляют рационально их систематизировать только на основе биологической классификации.

К организмам, продуцирующим токсины, относятся:

• бактерии;

• грибы;

• высшие растения;

• беспозвоночные;

• позвоночные.

**Токсины бактериального происхождения**

Среди множества токсинов, продуцируемых патогенными бактериями, внимание токсико­логов-аналитиков привлечено к 3 наиболее сильным бактериальным токсинам: тетанус-ток­син, токсин ботулизма и веротоксин.

**Микотоксины –** токсичные вещества, выделяемые различными видами грибов.

**Фитотоксины –** содержатся в различных растениях.

**Зоотоксины -** многие зоотоксины обладают высокой токсичностью и представляют реальную опасность для человека и животных.

Таблица 1. Сравнительная токсичность некоторых широко известных токсинов

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Токсин и его источник** |  | **LD50 (мыши), мг/кг** |
| Мускарин (алкалоид мухоморов) | 1 |  |
| Зоман (боевое отравляющее вещество) | 0,1 |  |
| Нейротоксин кобры | 0,075 |  |
| Нейротоксин скорпиона | 0,009 |  |
| Сакситоксин (из динофлагеллат) | 0,008 |  |
| Тетродотоксин (из рыбы фугу) | 0,008 |  |
| Батрахотоксин (кожный яд амфибий) | 0,002 |  |

Примечание. Для сравнения — LD50 цианида калия составляет 10 мг/кг

В этом разделе обсуждаются только некоторые из них, имеющие клинико-токсикологическое и криминалистическое значение.

Первично-ядовитые животные вырабатывают ядовитый секрет в специальных железах, различаются по способам выработки и применения яда. Вторично-ядо­витые животные используют яды других организмов (например, насекомые, обитающие на ядовитых растениях).

Активно-ядовитые животные имеют специальный аппарат, который у вооруженных живот­ных снабжен ранящим устройством (зубы у змей, жало у насекомых, колючки у рыб). Невоору­женные животные лишены ранящего приспособления (кожные железы амфибий) и оказывают токсическое действие при трансдермальном контакте.

Пассивно-ядовитые животные накапливают ядовитые продукты метаболизма в различных органах и тканях и представляют опасность только при попадании в пищеварительный тракт другого организма.

Действие зоотоксинов может быть местным (в месте его первичного воздействия) или резорбтивным.

**Форма выполнения:** самостоятельное изучение темы, реферат

**Критерии выполнения:**

* работа с литературой по вопросам, предусмотренным данной темой
* подготовка реферата и сдача по графику
* получение максимального балла

**Сроки сдачи: 2-я неделя**

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272 с.

**Контроль (вопросы)**

1. Природные токсины: источники, классификация,
2. Токсические и фармакологические эффекты природных токсинов
3. Организмы, продуцирующие токсины, классификация.
4. Зоотоксины, их характеристика.
5. Особенности химико-токсикологического анализа.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

**Тема 2 –** Токсическое действие радиации.

**Цель:** ознакомить с токсическое действие радиации на организм.

**Задания:** изучить литературу по теме

*Токсическое действие радиации*

Ключевые моменты:

• Явление радиоактивности, основные характеристики радиоактив­ного распада.

• Взаимодействие ионизирующего излучения с веществом.

• Методы измерения ионизирующего излучения.

• Механизмы воздействия ионизирующего излучения на биологи­ческую ткань.

• Медицинские последствия радиационного воздействия.

• Нормы радиационной безопасности.

• Естественный радиационный фон.

• Техногенный радиационный фон.

• Медицинское облучение.

• Проблема радиационного риска.

Радиоактивные материалы входят во все объекты природной среды планеты. В организме человека присутствуют незначительные количе­ства радиоактивных веществ. Естественный радиационный фон являет­ся постоянным фактором развития живых организмов. Однако природа не наделила человека органами чувств, способных реагировать на иони­зирующее излучение.

Со дня открытия явления радиоактивности прошло немногим более 100 лет. В 1896 г. французский ученый Анри Беккерель обнаружил на фотопластинках следы неизвестного излучения. Он предположил, что излучение это исходит от урана, содержащегося в минерале, кусками которого были придавлены фотопластинки. Глубокие и тщательные ис­следования этого явления выполнили супруги Мари и Пьер Кюри, ко­торые и ввели в обиход слово «радиоактивность».

Термин «ионизирующее излучение» (радиация) означает вид излуче­ния, который при прохождении через вещество вызывает образование ионов. Ионизирующее излучение (ИИ) может возникать в установках, созданных человеком (например: рентгеновские трубки, ускорители, реакторы), либо при распаде радиоактивных элементов (явление радио­активности) естественного и искусственного происхождения. Обладая высокой начальной энергией, ИИ при прохождении через вещество су­щественно изменяет состояние атома: происходит отрыв электрона от атома (ионизация) или перевод электрона с ближайшей к ядру оболоч­ки на более удаленную (возбуждение). Единицей энергии ИИ обычно служит электрон-вольт (эВ). Численно он равен энергии, приобретае­мой электроном при прохождении электрического поля с градиентом напряжения в 1 Вольт. Основными характеристиками радиоактивного вещества являются его *активность и мощность дозы излучения.* Активность радиоактивного вещества (радиоактивность, активность) — это число спонтанных рас­падов радионуклида в единицу времени. Единицами измерения радио­активности вещества являются *беккерель (Бк)* в Международной систе­ме единиц СИ и *кюри (Ки* — внесистемная единица): 1 Бк = 1 распад/с; 1 Ки = 3,7 • 1010 распад/с; 1 Ки = 3,7 • 1010 Бк.

**Форма выполнения:** самостоятельное изучение темы, реферат

**Критерии выполнения:**

* работа с литературой по вопросам, предусмотренным данной темой
* подготовка реферата и сдача по графику
* получение максимального балла

**Сроки сдачи:** 2-я неделя

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272 с.

**Контроль (вопросы)**

1. Явление радиоактивности, основные характеристики радиоактив­ного распада.
2. Взаимодействие ионизирующего излучения с веществом.
3. Методы измерения ионизирующего излучения.
4. Механизмы воздействия ионизирующего излучения на биологи­ческую ткань.
5. Медицинские последствия радиационного воздействия.
6. Нормы радиационной безопасности.
7. Медицинское облучение.
8. Проблема радиационного риска.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

**Тема 3 –** Особенности химико-токсикологического анализа соединений фтора.

**Цель:** ознакомить с химико-токсикологического анализа соединений фтора.

**Задания:** изучить литературу по теме

*Химико-токсикологические характеристики фтора и его соединений*

Фтор — химический элемент VI1А группы Периодической системы Д.И. Менделеева, относится к галогенам, легчайший из них. Известно более 100 фторсодержащих минералов, важнейшие из них флюорит (плавиковый шпат) СаF2.  фторапатитСа5(Р04)зF, криолит NaзАlF6.

Отравления соединениями фтора возможны в условиях производст­ва. Главным потребителем фторсодержащих минералов является ме­таллургическая и химическая промышленность. Плавиковый шпат ис­пользуется при промышленном производстве плавиковой (40% водный раствор НР) и фтороводородной (более разбавленные раство­ры) кислот:

Фторорганические производные — фторуглероды — применяют­ся в качестве хладагентов, аэрозолей, пластических масс, диэлектри­ков, смазочных масел, смачивателей, огнетушащих жидкостей, рас­творителей, теплоносителей, лекарственных средств (см. ч. 4, гл. 3). Газообразные фторуглероды — идеальные хладагенты: они нетоксич­ны, не имеют запаха, стабильны, не вызывают коррозии аппаратуры и негорючи.

Фтор входит в состав синтетических высокомолекулярных соеди­нений, наиболее важным из них является тефлон. Эти вещества прак­тически нетоксичны, так как термостабильны и негорючи, нераство­римы в органических растворителях, очень устойчивы к химическим воздействиям.

Из неорганических фторидов наибольшее значение имеет фторид натрия, который используется для получения «молочного» стекла, для консервирования древесины и в инсектицидных композициях.

Разнообразие химических соединений фтора объясняет различие в молекулярных механизмах и клинических проявлениях токсичности.

**Форма выполнения:** самостоятельное изучение темы, реферат

**Критерии выполнения:**

* работа с литературой по вопросам, предусмотренным данной темой
* подготовка реферата и сдача по графику
* получение максимального балла

**Сроки сдачи:** 2-я неделя

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272 с.

**Контроль (вопросы)**

1. Фтор и его соединения.
2. Токсичность соединений фтора
3. Причины избытка и основные проявления фтора.
4. Качественное обнаружение соединений фтора.
5. Методы количественного определения.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКИХ ЗАНЯТИЙ**

**(практические, семинарские, лабораторные)**

**Кредит № 1**

**1. Тема 1** – Инструктаж по ТБ в химико-токсикологической лаборатории. Основные правила химико-токсикологических экспертиз. Документы, регламентирующие работу в области химико-токсикологической экспертизы.

**Овладение:** умением ведения рабочего журнала химика-эксперта; умением правильно писать акт химико-токсикологического исследования.

**2. Цель:** знать и соблюдать ТБ в химико-токсикологической лаборатории; знать и уметь применять на практике правила: проведения ХТЭ, ведения записей в рабочем журнале судебно-медицинского эксперта-химика и составления акта ХТЭ.

**3. Задачи обучения:** Ознакомить студентов с техникой безопасности химико-токсикологической лаборатории; правилами: проведения ХТЭ, ведения записей в рабочем журнале судебно-медицинского эксперта-химика и составления акта ХТЭ.

**4. Основные вопросы темы:**

1. На основании чего проводится ХТЭ вещественных доказательств?

2. Что должно быть указано в постановлении о назначении ХТЭ?

3. Каким путем вещественные доказательства и сопроводительные документы поступают в

химико-токсикологическое отделение?

4. Правила приема вещественных доказательств из канцелярии в химико-токсикологическое

отделение?

5. Из каких разделов состоит «Заключение экспертизы»?

6. Что указывается во вводной части «Заключения»?

7. На основании чего оформляется раздел «Химическое исследование» и что нельзя писать в этом разделе?

8. В скольких экземплярах составляется «Заключение экспертизы» и почему?

9. Можно ли учиться на химико-токсикологических исследованиях и почему?

10. Документация химико-токсикологического отделения?

**5. Методы обучения и преподавания** (*малые группы, дискуссия, ситуационные задачи, работа в парах, презентации, кейс-стади и т.д.*)

- групповое обсуждение теоретического материала,

- работа в малых группах,

- письменный опрос.

**6. Литература**

1. Байзолданов Т. Токсикологическая химия ядовитых веществ, изолируемых методом

экстракции. – Алматы, 2002.

2. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. – Киев: Высшая школа, 1989.

3. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия. – М.: Медицина,1975.

4. Белова А.В. Руководство к практическим занятиям по токсикологической химии. - М.:

Медицина,1976.

5.Вергейчик Т.Х. Токсикологическая химия. –М.:МЕДпресс-информ, 2009.

**7. Контроль** (*вопросы, тесты, задачи и пр.*) письменный опрос по следующим вопросам:

1. На основании чего проводится ХТЭ вещественных доказательств?

2. Что должно быть указано в постановлении о назначении ХТЭ?

3. Каким путем вещественные доказательства и сопроводительные документы поступают в

Химико-токсикологическое отделение?

4. Правила приема вещественных доказательств из канцелярии в химико-токсикологическое

отделение?

5. Из каких разделов состоит «Заключение экспертизы»?

6. Что указывается во вводной части «Заключения»?

7. На основании чего оформляется раздел «Химическое исследование» и что нельзя писать в этом разделе?

8. В скольких экземплярах составляется «Заключение экспертизы» и почему?

9. Можно ли учиться на химико-токсикологических исследованиях и почему?

10. Документация химико-токсикологического отделения?

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ЗАНЯТИЙ**

**(практические, семинарские, лабораторные)**

**1. Тема 2 –** Методология системного химико-токсикологического анализа (СХТА). Принципы GLP. Правовое регулирование химико-токсикологической экспертизы в РК.

**2. Цель:** знать и уметь использовать в практической деятельности методологию систематического ХТА, принципы GLP иправового регулирования химико-токсикологической экспертизы в РК.

**3. Задачи обучения:** ознакомить студентов сметодологией систематического ХТА, принципами GLP иправового регулирования химико-токсикологической экспертизы в РК.

**4. Основные вопросы темы:**

1. Стратегия систематического ХТА. Этапы ее осуществления.

2. Для чего необходимы стандартные вещества сравнения и его эталонные растворы? Дайте им

определения.

3. Алгоритм проведения количественного определения токсиканта.

4. Каковы обязательные условия получения надежных результатов измерения?

5. Что такое контроль качества?

6. Руководство по качеству и его назначение.

7. Порядок работы с изъятыми материалами.

8. Отбор проб и образцов их задача.

9. Оборудование, как ключевой фактор качества проведения исследования.

10. Оснащение лаборатории, условия работы и техника безопасности.

11. Основные составляющие системы GLP, согласно международным правилам.

12. Этапы работы химико-токсикологической лаборатории и требования к методам анализа.

**5. Методы обучения и преподавания** (малые группы, дискуссия, ситуационные задачи, работа в парах, презентации, кейс-стади и т.д.)

- групповое обсуждение теоретического материала,

- работа в малых группах,

- письменный опрос.

**6. Литература**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Байзолданов Т. Токсикологическая химия ядовитых веществ, изолируемых методом

экстракции. – Алматы, 2002.

4.Вергейчик Т.Х. Токсикологическая химия. –М.:МЕДпресс-информ, 2009.

**7. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.)письменный опрос по следующим вопросам:

1. Стратегия систематического ХТА. Этапы ее осуществления.

2. Для чего необходимы стандартные вещества сравнения и его эталонные растворы? Дайте им

определения.

3. Алгоритм проведения количественного определения токсиканта.

4. Каковы обязательные условия получения надежных результатов измерения?

5. Что такое контроль качества?

6. Руководство по качеству и его назначение.

7. Порядок работы с изъятыми материалами.

8. Отбор проб и образцов их задача.

9. Оборудование, как ключевой фактор качества проведения исследования.

10. Оснащение лаборатории, условия работы и техника безопасности.

11. Основные составляющие системы GLP, согласно международным правилам.

12. Этапы работы химико-токсикологической лаборатории и требования к методам анализа.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ЗАНЯТИЙ**

**(практические, семинарские, лабораторные)**

**1. Тема 3 – Поступление, абсорбция и выведение чужеродных соединений. Вторичный метаболизм.**

**2. Цель:** студент должен знать токсикокинетику и биотрансформацию чужеродных соединений в организме, закономерности распределения веществ в организме и факторы влияющие на метаболизм чужеродных соединений.

**3. Задачи обучения:** ознакомиться с токсикокинетикой и биотрансформацией чужеродных соединений в организме, закономерностями распределения веществ в организме и факторами влияющие на метаболизм чужеродных соединений.

**4. Основные вопросы темы:**

1. Пассивный транспорт токсичных веществ через клеточные мембраны.

2. Специальный транспорт токсичных веществ через клеточные мембраны.

3. Абсорбция токсичных веществ через желудочно-кишечный тракт.

4. Пресистемная элиминация.

5. Ингаляционное поступление токсикантов.

6. Абсорбция ксенобиотиков череж кожу.

7. Абсорбция ксенобиотиков при специальных способах поступления.

8. Почечная экскреция (выведение) ксенобиотиков из организма.

9. Кишечная экскреция (выведение) ксенобиотиков из организма.

10. Легочная и другие способы экскреции (выведения) ксенобиотиков из организма.

**5. Методы обучения и преподавания** (малые группы, дискуссия, ситуационные задачи, работа в парах, презентации, кейс-стади и т.д.) групповое обсуждение теоретического материала.

**6. Литература**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. (разделы 4.1-4.5)

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. (часть 2, глава 2)

3. Байзолданов Т. Токсикологическая химия ядовитых веществ, изолируемых методом

экстракции. – Алматы, 2002.

4. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. – Киев: Высшая школа, 1989.

**7. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.)письменный опрос по следующим вопросам:

1. Пассивный транспорт токсичных веществ через клеточные мембраны.

2. Специальный транспорт токсичных веществ через клеточные мембраны.

3. Абсорбция токсичных веществ через желудочно-кишечный тракт.

4. Пресистемная элиминация.

5. Ингаляционное поступление токсикантов.

6. Абсорбция ксенобиотиков череж кожу.

7. Абсорбция ксенобиотиков при специальных способах поступления.

8. Почечная экскреция (выведение) ксенобиотиков из организма.

9. Кишечная экскреция (выведение) ксенобиотиков из организма.

10. Легочная и другие способы экскреции (выведения) ксенобиотиков из организма.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ЗАНЯТИЙ**

**(практические, семинарские, лабораторные)**

**Кредит № 2**

**1. Тема 1** – Контроль исходных знаний по теме (тестирование, устный опрос и др.): «Общие и частные методы изолирования «лекарственных ядов» из объектов биологического происхождения».

**Практическая часть:** Овладение техникой изолирования неизвестных веществ из модельного биообъекта на примере «Метода Васильевой».

**2. Цель:** Уметь проводить изолирование «лекарственных ядов» из объектов биологического происхождения» и использовать на практике.

**3. Задачи обучения:** Научиться проводить изолирование «лекарственных ядов» из объектов биологического происхождения».

**4. Основные вопросы темы:**

1. Для чего объект исследования измельчают?

2. Для чего объект исследования подкисляют?

3. Почему объект исследования подкисляют слабой органической кислотой, а не минеральной?

4. Что используют для подщелачивания кислой спиртовой или водной вытяжки и почему?

5. Для чего проводят экстрагирование «лекарственных ядов» из кислой и щелочной среды?

6. На наличие веществ, какого характера проводят исследование кислого хлороформного

извлечения и почему?

7. На наличие веществ, какого характера проводят исследование щелочного хлороформного

извлечения и почему?

8. Для чего кислые и щелочные хлороформные извлечения перед проведением исследования

упаривают до небольшого объема?

**5. Методы обучения и преподавания** (малые группы, дискуссия, ситуационные задачи, работа в парах, презентации, кейс-стади и т.д.)

- групповое обсуждение теоретического материала,

- работа в малых группах,

- письменный опрос.

**6. Литература**

1. Байзолданов Т. Токсикологическая химия ядовитых веществ, изолируемых методом

экстракции. – Алматы, 2002.

2. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. – Киев: Высшая школа, 1989.

3. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия. – М.: Медицина,1975.

4. Белова А.В. Руководство к практическим занятиям по токсикологической химии. - М.:

Медицина,1976.

5.Вергейчик Т.Х. Токсикологическая химия. –М.:МЕДпресс-информ, 2009.

**7. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.)письменный опрос по следующим вопросам:

1. Общая характеристика группы веществ, изолируемых из биологического материала

подкисленным спиртом или подкисленной водой.

2. Метод Стаса-Отто, его достоинства и недостатки.

3. Метод А.А.Васильевой, его достоинства и недостатки.

4. Метод В.Ф.Крамаренко, его достоинства и недостатки.

5. Метод В.И.Поповой, его достоинства и недостатки.

6. Метод П. Валова, его достоинства и недостатки.

7. Некоторые теоретические положения методов изолирования «лекарственных ядов»

подкисленным спиртом и подкисленной водой.

8. Способы очистки вытяжек из биологического материала в методах Стаса-Отто и

А.А.Васильевой.

9. Способы очистки вытяжек из биологического материала в методах В.Ф. Крамаренко,

В.И.Поповой и П. Валова.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ЗАНЯТИЙ**

**(практические, семинарские, лабораторные)**

**1. Тема 2** – Овладение техникой и методиками обнаружения веществ кислого, нейтрального, слабоосновного и основного характера.

**2. Цель:** Студенты должны овладеть техникой и методиками обнаружения веществ кислого, нейтрального, слабоосновного и основного характера методом ХТС, микрокристаллоскопических и цветных реакций, а также методологией комплексного подхода к идентификации лекарственных веществ в биологических объектах.

**3. Задачи обучения:** Научиться проводить обнаружение веществ кислого, нейтрального, слабоосновного и основного характера методом ХТС, микрокристаллоскопическими и цветными реакциями, а также методологии комплексного подхода к идентификации лекарственных веществ в биологических объектах.

**4. Основные вопросы темы:**

1. Какие лекарственные вещества кислотного характера име­ют наибольшее химико-токсиколо-

гическое значение?

1. Напишите формулу барбитала или других барбитура­тов, ноксирона, фенацетина.
2. Какие физико-химические свойства обуславливают реакции окрашивания группы веществ

нейтрального и слабоосновного характера? Назовите эти вещества.

1. Какие методы обнаружения этих веществ используются при исследовании биологического

материала?

1. Какое значение имеет метод ТСХ при исследовании биологи­ческого материала на наличие

«лекарственных ядов»?

1. Какие процессы лежат в основе микрокристаллоскопи­ческих реакций на барбитураты?

**5. Методы обучения и преподавания** (малые группы, дискуссия, ситуационные задачи, работа в парах, презентации, кейс-стади и т.д.)

- групповое обсуждение теоретического материала,

- работа в малых группах,

- письменный опрос.

**6. Литература**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. (разделы 4.1-4.5)

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. (часть 2, глава 2)

3. Байзолданов Т. Токсикологическая химия ядовитых веществ, изолируемых методом

экстракции. – Алматы, 2002.

4. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. – Киев: Высшая школа, 1989.

5. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия. – М.: Медицина,1975.

6. Белова А.В. Руководство к практическим занятиям по токсикологической химии. - М.:

Медицина,1976.

7.Вергейчик Т.Х. Токсикологическая химия. – М.:МЕДпресс, 2009.

**7. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.) письменный опрос по следующим вопросам:

1. Какие лекарственные вещества кислотного характера име­ют наибольшее химико-токсиколо-

гическое значение?

2. Напишите формулу барбитала или других барбитура­тов, ноксирона, фенацетина.

3. Какие физико-химические свойства обуславливают реакции окрашивания группы веществ

нейтрального и слабоосновного характера? Назовите эти вещества.

4. Какие методы обнаружения этих веществ используются при исследовании биологического

материала?

5. Какое значение имеет метод ТСХ при исследовании биологи­ческого материала на наличие

«лекарственных ядов»?

6. Какие реакции окрашивания дают барбитураты, ноксирон, фенацетин, кофеин, производные

пиразолона?

7. Какие процессы лежат в основе микрокристаллоскопи­ческих реакций на барбитураты?

8. Какие структурные особенности обуславливают пог­лощение веществ в УФ-области?

9. На какие группы можно разделить лекарственные сое­динения в зависимости от характера

поглощения в УФ-обла­сти?

10. Напишите формулу амидопирина и объясните характер его поглощения.

11. На основании чего можно сделать заключение о на­хождении в объекте лекарственного

соединения?

12. Какие вещества называются алкалоидами? Назовите основные физико-химические свойства

алка­лоидов.

13. Какие синтетические соединения основного характера имеют наибольшее токсиколо-

гическое значение?

14. На какие алкалоиды проводится, фармакологическое испытание? Каково значение этих

проб?

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ЗАНЯТИЙ**

**(практические, семинарские, лабораторные)**

**1. Тема 3 –** **Овладение техникой и методиками количественного определения «лекарственных ядов».**

**2. Цель:** На основе знаний физических и химических свойств исследуемых веществ студенты должны овладеть техникой и методиками количественного определения «лекарственных ядов» выделенных из биоматериала.

**3. Задачи обучения:** Научиться проводить количественное определение «лекарственных ядов».

**4. Основные вопросы темы:**

1. На чем основан метод фотоэлектроколориметрического определения «лекарственных ядов»?

2. Метод экстракционной фотометрии в ХТА.

3. Метод спектрофотометрии в УФ- и видимой областях спектра в ХТА «лекарственных ядов»?

4. Метод ГЖХ в ХТА «лекарственных ядов»?

**5. Методы обучения и преподавания** (малые группы, дискуссия, ситуационные задачи, работа в парах, презентации, кейс-стади и т.д.)

- групповое обсуждение теоретического материала,

- работа в малых группах,

- письменный опрос.

**6. Литература**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Белова А.В. Руководство к практическим занятиям по токсикологической химии. - М.:

Медицина,1976.

4.Вергейчик Т.Х. Токсикологическая химия. – М.:МЕДпресс, 2009.

**7. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.)

1. Методика количественного определения морфина ФЭК методом в ХТА.

2. Методика количественного определения стрихнина ФЭК методом в ХТА.

3. Методика спектрофотометрического определения барбитуратов.

4. Современное состояние и перспективы развития газовой хроматографии в ХТА.

5. Мицеллярная электрокинетическая хроматография (МЭКХ). Принцип методик определения

лекарственных средств в биологических жидкостях основанных на экстракции и без

экстракции.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ЗАНЯТИЙ**

**(практические, семинарские, лабораторные)**

**1. Тема 4 –** **Решение практической задачи по проведению ненаправленного судебно-химического анализа на лекарственные вещества. Написание экспертного заключения (акта химико-токсикологического исследования).**

2. Цель: Студент должен закрепить теоретические знания и практические навыки, необходимые дляля проведения химико-токсикологического анализа объектов исследования на наличие «лекарственных ядов» и составления экспертного заключения.

3. Задачи обучения: студент должен научиться:

- составить план химико-токсикологического исследования;

- сделать выбор объекта и метода исследования;

- провести изолирование ядов выбранным методом;

- провести экстрагирование хлороформом водной вытяжки из биообъекта в два этапа при двух значениях рН;

- провести анализ хлороформных извлечений химическими, физико-химическими и др. методами на присутствие в них лекарственных ядов;

- на основе анализа результатов выполненных экспериментов сделать правильное заключение;

- составить и защитить «Акт» химико-токсикологической экспертизы (заключение химико-токсикологического анализа).

**4. Основные вопросы темы:**

1. На основании чего составляется план ХТА?

2. От чего зависит выбор объекта исследования?

3. От чего зависит выбор метода изолирования?

4. Особенности интерпретации результатов ХТА.

5. На какие вопросы эксперт надеется получить ответы в итоге своей работы?

**5. Методы обучения и преподавания** (малые группы, дискуссия, ситуационные задачи, работа в парах, презентации, кейс-стади и т.д.)

- групповое обсуждение теоретического материала,

- работа в малых группах.

**6. Литература**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. (разделы 4.1-4.5)

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. (часть 2, глава 2)

3. Байзолданов Т. Токсикологическая химия ядовитых веществ, изолируемых методом

экстракции. – Алматы, 2002.

4. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. – Киев: Высшая школа, 1989.

5. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия. – М.: Медицина,1975.

6. Белова А.В. Руководство к практическим занятиям по токсикологической химии. - М.:

Медицина,1976.

**7. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.)

- защита «Акта» судебно-химической экспертизы.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ЗАНЯТИЙ**

**(практические, семинарские, лабораторные)**

**Кредит № 3**

**Тема 1** - Аналитическая диагностика острых отравлений. Особенности анализа   и интерпретации результатов исследования при проведении аналитической диагностики острых отравлений. Возможности клинической диагностики.

**Цель:** усвоение студентами методологии анализа диагностики острых отравлений.

**Задачи обучения:** научиться методаманалитической диагностики острых отравлений.

**Форма проведения:** семинар, работа в малых группах и выполнение заданий парами студентов.

**Задания по теме:**

Задание 1 (групповое обсуждение теоретических вопросов по теме занятия)

1. Требования к химико-токсикологическому анализу при диагностике острых отравлений лекарственными веществами.
2. Подготовка проб.
3. Выбор методов. Методология анализа. Направленность анализа в зависимости от клинических данных (клинико-токсикологический анализ).
4. Принцип рационального сочетания методов. Особенности проведения направленного анализа. Скрининг-анализ.
5. Воспроизводимость методов применительно к анализу биологических жидкостей.
6. Методы количественного анализа при диагностике острых отравлений лекарственными веществами.
7. Документация химико-токсикологического анализа. Составление заключения.

Задание 2 (для 2-х студентов). Используя главные симптомы острых отравлений составить схему анализа при проведении аналитической диагностики острых отравлений лекарственными средствами (смесь метамфетамин, эфедрин, кофеин и токсичные побочные продукты нелегального синтеза метамфетамина).

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. - М.,"Медицина", 1994. –189с.
4. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272с.

**Контрольные вопросы:**

1. Особенности анализа  при аналитической диагностике острых отравлений.
2. Требования к химико-токсикологическому анализу.
3. Подготовка проб. Выбор методов. Методология анализа.
4. Направленность анализа в зависимости от клинических данных. Принцип рационального сочетания методов.
5. Особенности проведения направленного анализа. Скрининг-анализ.
6. Воспроизводимость методов применительно к анализу биологических жидкостей. Количественный анализ.
7. Документация химико-токсикологического анализа. Составление заключения.

*ПРИЛОЖЕНИЕ*

1. *Особенности химико-токсикологического анализа при отравлениях.*

Главным требованием к ХТА является быстрое получение результа­тов. Объектами ХТА являются кровь, спинномозговая жидкость, моча, рвотные массы, промывные воды желудка, а также связанные с отрав­лением вещественные доказательства: лекарственные препараты, рас­тительные объекты (например, маковая соломка), органические рас­творители, средства бытовой химии, остатки пищи, неизвестные жидкости и др.

В некоторых перечисленных объектах возможно низкое содержание яда. Содержание некоторых сильнодействующих лекарственных средств в организме пострадавшего может быть ниже предела обнаружения. Для их опреде­ления требуются специальные методы выделения (изолирования) и вы­сокочувствительные физико-химические экспресс-методы анализа. Современные методы ХТА являются объективной основой правильного клинического диагноза, позволяют контролировать выведение токсич­ных веществ из организма в процессе детоксикации (мониторирование лечения).

Надежность получаемых результатов зависит от момента взятия био­пробы. Для токсикантов разной химической природы существует опре­деленный временной интервал между отравлением и отбором пробы, что связано с механизмами поступления, распределения, а также пери­одом полувыведения токсиканта.

Кроме того, при проведении ХТА следует принимать во внимание:

• характер отравления (острое или хроническое);

• количество принятого яда и массу тела (доза на единицу массы);

• биодоступность токсиканта и его связывание с белками;

• синергизм/антагонизм действия с другими химическими вещест­вами;

• пол пострадавшего;

• состояние здоровья (сопутствующие заболевания). Пренебрежение любым из перечисленных факторов может стать причиной ошибки анализа и привести к ложноотрицателыюму или ложноположительному результату.

2. *При острых отравлениях чаще всего проводят ХТА на следующие группы токсикантов или их отдельные представители.*

• Лекарственные препараты психотропного действия: барбитураты, бензодиазепины, феноти-аншы, лепонекс, противосудорожные и другие трициклические антидепрессанты, наркоти­ческие аналгетики (опиаты и опиоиды).

• Лекарственные препараты и другие вещества кардиотоксичного действия: адреноблокаторы. антагонисты кальциевых каналов, сердечные гликозиды. антиаритмические препараты, клофелин.

• Лекарственные препараты и другие вещества судорожного действия: тубазид, трицикличес­кие антидепрессанты.

• Лекарственные препараты и другие вещества антихолинергического (холинолитического) действия: антигистаминные. противопаркинсонические. алкалоиды белладонны.

• Алкоголь и суррогаты алкоголя, другие спирты: метиловый, этиленгликоль. изопропило-вый.

• Органические растворители: дихлорэтан, четыреххлористый углерод, трихлорэтилен. бензол.

• Прижигающие жидкости: кислоты, щелочи, окислители.

• Яды метгемоглобинобразуюшего действия: анилин, нитраты, нитриты.

• Соединения металлов (меди, ртути, железа, свинца и др.), мышьяка и селена.

• Ядовитые грибы.

• Оксид углерода (II). другие газы, включая токсичные дымы.

• Газы раздражающего, прижигающего, удушающего действия: хлор, аммиак, оксиды азота и серы, сероводород.

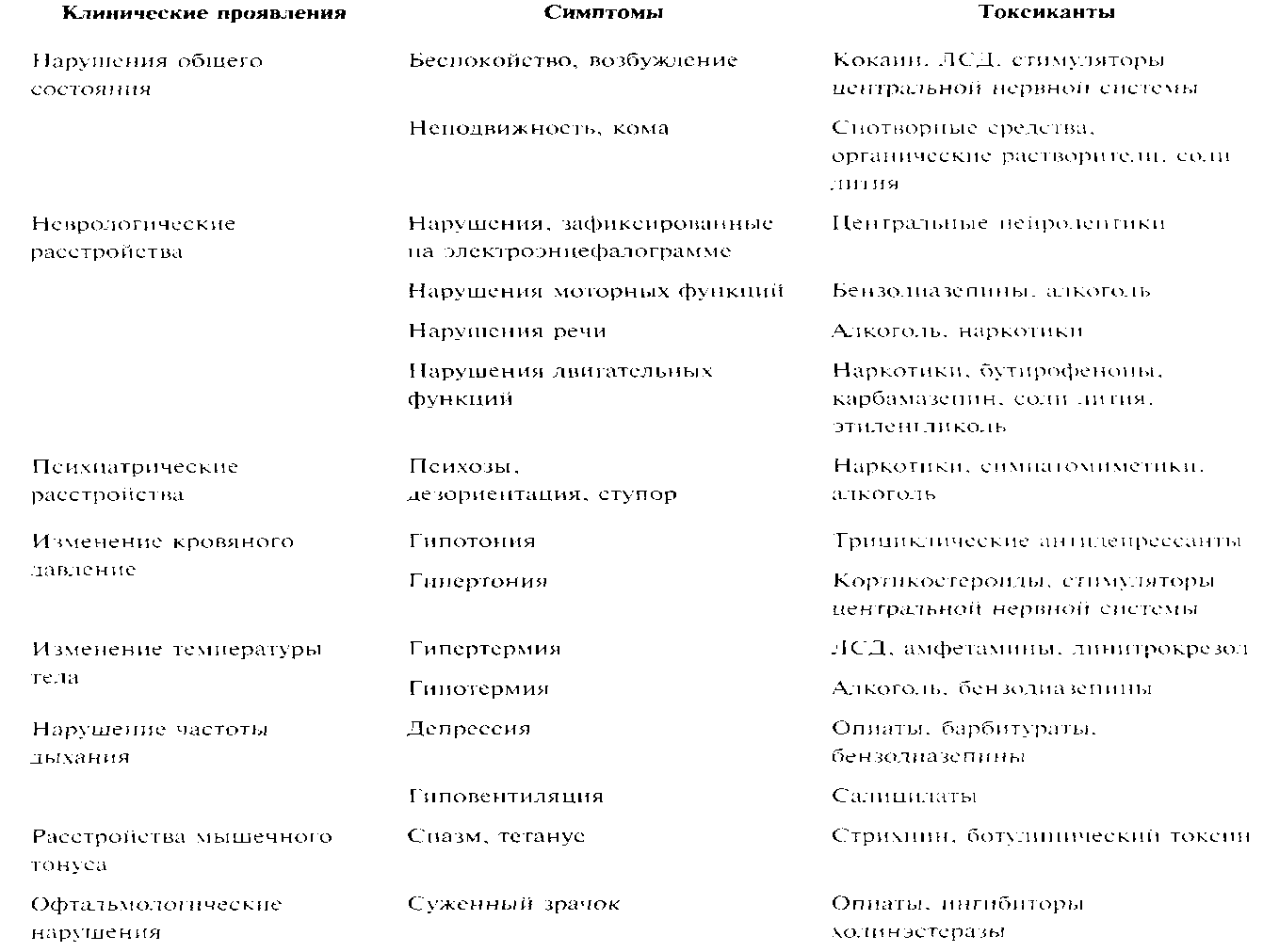
• Антихолинестеразные яды: фосфорорганические инсектициды, карбаматы. пиретроиды. физостигмин.

• Токсины (яды животного и растительного происхождения).

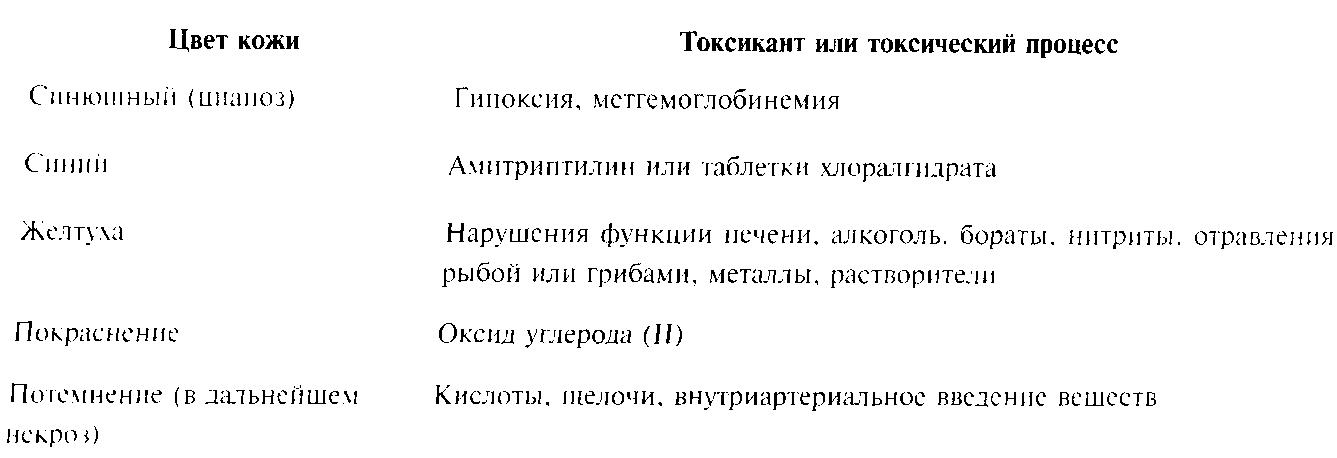
• Наркотики.

В тех случаях, когда клинические проявления на ранних стадиях развития интоксикации не позволяют установить причину отравления, проводят качественные и количественные иссле­дования в возможно короткие сроки (максимум в течение 1—2 ч после поступления больного в стационар). Успех проведения ХТА при диагностике острых отравлений и, в конечном счете, успех лечения в значительной степени зависят от качества и скорости обмена информацией между клиницистом и химиком. Объем и глубина проведения ХТА в большинстве случаев определяется потребностями клиницистов. Подробное изучение клинической картины отрав­ления, характерных симптомов отравления отдельными ядами является одним из основных условий адекватного выбора методов ХТА. Поэтому химик-токсиколог должен знать главные симптомы острых отравлений различными токсикантами.

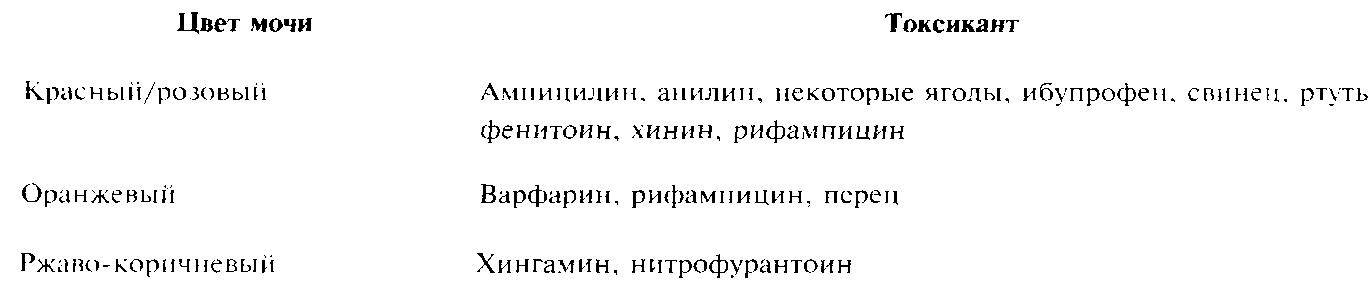
1. *Таблица**1 Симптомы острых отравлений (примеры)*



*Таблица 2. Изменения цвета кожи при острой интоксикации (примеры)*



*Таблица 3. Цвет мочи при острой интоксикации (примеры)*



**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ЗАНЯТИЙ**

**(практические, семинарские, лабораторные)**

**Тема 2-3** - Решение многоуровневой ситуационной задачи:

- выполнение предварительных испытаний анализируемой пробы;

- пробоподготовка;

- проведение химико-токсикологического исследования.

**Цель:** усвоение студентами схемы химико-токсикологического исследования при острых отравлениях.

**Задачи обучения:** научиться сбору информационного материала по ситуационной задаче и составлению схемы химико-токсикологической экспертизы.

**Форма проведения:** групповое обсуждение теоретического материала и выполнение заданий парами студентов.

**Задания по теме:**

Задание 1 (групповое обсуждение теоретических вопросов по теме занятия)

1. Клиническая диагностика. Особенности клинико-токсикологического анализа.
2. Требования к химико-токсикологическому анализу при острых отравлениях лекарственными веществами.
3. Подготовка проб.
4. Выбор методов. Методология анализа.
5. Направленность анализа в зависимости от клинических данных.
6. Принцип рационального сочетания методов. Особенности проведения направленного анализа.
7. Скрининг-анализ. Воспроизводимость методов применительно к анализу биологических жидкостей. Количественный анализ.
8. Документация химико-токсикологического анализа. Составление заключения.

Задание 2Решение многоуровневой ситуационной задачи:

1. выполнение предварительных испытаний анализируемой пробы (см. Приложение - алгоритм решения ситуационной задачи пп. № 1,2)
2. пробоподготовка (см. Приложение - алгоритм решения ситуационной задачи пп. № 3);

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. - М.,"Медицина", 1994. –189с.
4. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272с.

**Контрольные вопросы:**

1. Клиническая диагностика. Особенности клинико-токсикологического анализа.
2. Требования к химико-токсикологическому анализу при острых отравлениях лекарственными веществами.
3. Выбор методов. Методология анализа.
4. Принцип рационального сочетания методов.
5. Документация химико-токсикологического анализа.

*ПРИЛОЖЕНИЕ*

1. Для быстрого лабораторного определения природы токсиканта необ­ходим первичный

клинический диагноз отравления, на основании кото­рого можно провести *направленный анализ* биожидкости. *Ненаправленный* лабораторный поиск токсиканта с последовательным определением в биологическом материале веществ разных классов (например, барбитуратов, фенотиазинов, хлорированных углеводородов, опиатов и др.) занима­ет много времени, поэтому результат анализа может потерять свое клини­ческое значение. Чаще всего поступающие для исследования материалы не содержат указаний на направление поиска. В сопроводительных доку­ментах, как правило, пишут: «Отравление токсикантом неизвестной при­роды». В таком случае требуется проведение ненаправленного ХТА. *Схема ХТА* обычно следующая.

На *догоспитальном этапе* бригада скорой помощи проводит сбор вещественных доказательств отравления. Для транспортировки жидко­сти переливают в чистую емкость и тщательно закупоривают. Для проведения ХТА у живых лиц берут пробы мочи и промывных вод желудка при отравлении нераспознанным ядом (первая порция 200 мл). *При поступлении пострадавшего в стационар* до начала инфузионной терапии берут пробы крови и мочи. В стационаре врач-токсиколог на основании клинических симптомов и результатов предварительных ис­пытаний биожидкостей и вещественных доказательств определяет на­правление поиска токсиканта. При химико-токсикологическом исследовании сначала анализиру­ют пробы мочи, осуществляя некоторые частные капельные химиче­ские реакции, хроматографический скрининг щелочных, нейтральных и кислых извлечений (при определении лекарственных токсикантов), летучих веществ (при определении алкоголя и его суррогатов).

На начальном этапе ХТА изолируют токсичное вещество из биоло­гического материала. Это достигается экстракцией органическими рас­творителями при различных рН, реэкстракцией, дистилляцией, сорб цией или минерализацией органической матрицы (при определении металлических ядов). Далее проводится качественное определение токсиканта химиче­скими реакциями или инструментальными методами. Окончательный диагноз отравления ставит врач-токсиколог на основа­нии результатов ХТА в комплексе с данными клинического обследования.

1. АЛГОРИТМ РЕШЕНИЯ СИТУАЦИОННОЙ ЗАДАЧИ

В протоколе выполнения ситуационной задачи должны быть отражены следующие вопросы.

1. Правила направления и приема объектов исследования.

1.1 Взятие и направление объектов исследования.

1.2 Прием вещественных доказательств. Регистрация.

1.3 Документация, сопровождающая вещественные доказательства; документ, служащий основанием для проведения ХТА (в частнос­ти, судебно-химической экспертизы).

1.4 Наружный осмотр упаковки, объектов исследования.

1.5 Установление наличия консервирования объектов.

1.6 Документация при проведении ХТА.

1.7 Хранение вещественных доказательств, документации.

2. Физико-химические характеристики, токсикокинетика и метаболизм анализируемых вешеств-токсикантов.

2.1. Перечень веществ, подлежащих судебно-химическому исследо­ванию.

2.2. Природа и физико-химические характеристики токсиканта(ов)

2.3. Пути введения токсиканта(ов).

2.4. Механизмы токсичности. Уровни повреждений: молекулярный, биохимический, клеточный, тканевой, организменный.

2.5. Токсикокинетические параметры

2.6. Метаболизм.

2.7. Способы элиминирования.

НЕОХОДИМО принять решение о выборе методов анализа и спо­собах пробоподготовки, организовать работу лаборатории, основываясь на принципах GLP.

3. Стадии пробоподготовки и составление схемы изолирования.

3.1. Предварительная обработка.

3.2. Гидролиз конъюгированных метаболитов (при необходимости).

3.3. Экстракция.

3.4. Очистка.

3.5. Дериватизация (при необходимости).

4. Методы химико-токсикологического анализа.

Таблица предусматривает методы анализа для различных групп ток­сикантов. Однако при необходимости проводить исследование на элемент­ный сослав токсикантов, следует добавить в калегорию «А» мел оды элемен­тного анализа: ИСП-МС, АЭС-ИСП, РФА, ААС, НАА.

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Категория А** | **Категория В** | **Категория С** |
| Масс спектрометрия | Тонкослойная хроматография | Цветные тесты |
| ИК спектроскопия | Микрокристаллические тесты | Иммунные методы |
| Спектроскопия ядерного магнитного резонанса | Газовая хроматография | Точка плавления |
|  | Жидкостная хроматография | Уф спектроскопия |
|  | Спектрометрия ионной подвижности | Флуоресценция |
|  | Капиллярньй электрофорез |  |
|  | Только для конопли: ботаническое исследование (макро и микро) |  |

Варианты использования

* А + (А или В или С).
* В + В + (В или С).
* Комбинированные методы (ГМ-МС) рассматриваются как два раздельных метода

4.1. Мегод тонкослойной хроматографии. Исследование в общих и частных системах растворил елей (КАТЕГОРИЯ В).

4.1.1. Достоинства метода. Чувствительность. Предел обнаружении.

4.1.2. Условия хромагографирования, выбор сорбента, систем рас­твори гелей, стандарты «метчиков», длина пробега раствори­теля, время насыщения камеры парами растворителя.

4.1.3. Обнаружение веществ на хромалографической пластинке.

• Выбор детектирующих реагентов.

• Значения величин КГанализируемых веществ.

• Способы проведения ТСХ-анализа.

4.1.4. Интерпретация результатов.

4.2. Иммунохимичеекие методы анализа (КАТЕГОРИЯ С).

4.2.1. Выбор метода (например, гегерогенный иммунофермент-ный метод или гомогенный анализ и т.д.).

4.2.2. Принципы обнаружения веществ.

4.2.3. Ложноположителылые, ложноотринагельные результаты.

4.2.4. Отбор образцов и хранение.

4.2.5. Мелодика проведения анализа.

4.2.6. Интерпретация результатов. Достоинства, недостал ки мето­да (чувсл ви гельносл ь, специфичность и т. п.).

5. Спектрометрия в УФ и видимой областях спектра (КАТЕГОРИЯ С).

• Определить, к какой группе относится анализируемое ве­щество — имеет или не имеет специфическое поглощение, изменяющееся в зависимости от рН среды.

• Привести спектральные характеристики.

• Подготовка пробы к анализу.

• Интерпретация результатов. Достоинства, недостатки мето­да (чувствительность, специфичность и т. п.).

6. ВЭЖХ анализ, ГХ анализ и др. методы КАТЕГОРИИ «В».

• Выбор условий разделения и (или) определения веществ.

• Определение градуировочной характеристики хроматографа (или других приборов) и пределов обнаружения анализиру­емых веществ.

• Подголовка биологического объекта к анализу.

• Качественный анализ биопробы.

• Количественное определение (способы расчета количест­венного определения).

• Интерпретация результатов. Достоинства, недостатки мето­да (чувствительность, специфичность и г. п.).

7. ГХМС, ИКС, ЯМР (ПМР)и др. методы КАТЕГОРИИ «А».

• Подготовка биологического обьекта к анализу.

• Качественный анализ биопробы (например, библиотека масс-спектров, ПМР спектров и др.).

• Количественное определение (способы расчета количест­венного определения).

• Интерпретация результатов.

8. Микрокристаллоскоиические методы (КАТЕГОРИЯ В).

9. Химические методы анализа (КАТЕГОРИЯ С).

10. Морфологические методы (КАТЕГОРИЯ В).

11. Фармакологические методы (КАТЕГОРИЯ В).

НЕОБХОДИМО обобщить и сопоставить результаты анализа, ин­формацию о токсикокинетических и физико-химических параметрах ток­сиканта, клинических или патологоанагомических признаках отравления и приступить к интерпретации результатов ХТА.

12. Интерпретация результатов анализа.

13. Заключение об обнаружении и количественном содержании токси­кантов в биообъектах (и вещественных доказательствах).

Подпись, число.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ЗАНЯТИЙ**

**(практические, семинарские, лабораторные)**

**Тема 4** - Завершение решения многоуровневой ситуационной задачи. Написание заключения аналитической диагностики.

**Цель:** усвоение студентами схемы химико-токсикологического экспертизы при острых отравлениях и написание заключения аналитической диагностики.

**Задачи обучения:** научиться составлению схемы химико-токсикологической экспертизы и написанию заключения аналитической диагностики.

**Форма проведения:** групповое обсуждение теоретического материала и выполнение заданий парами студентов.

**Задания по теме:**

Задание 1 (групповое обсуждение теоретических вопросов по теме занятия)

1. Методология анализа. Направленность анализа в зависимости от клинических данных.
2. Принцип рационального сочетания методов.
3. Особенности проведения направленного анализа. Скрининг-анализ.
4. Воспроизводимость методов применительно к анализу биологических жидкостей.
5. Количественный анализ.
6. Документация химико-токсикологического анализа. Составление заключения.

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. - М.,"Медицина", 1994. –189с.
4. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272с.

**Контрольные вопросы:**

1. Особенности клинико-токсикологического анализа.
2. Требования к химико-токсикологическому анализу при острых отравлениях лекарственными веществами.
3. Методология анализа.
4. Принцип рационального сочетания методов.
5. Составление заключения химико-токсикологического анализа.

*ПРИЛОЖЕНИЕ*

1. Требования, предъявляемые к выполнению и оформлению ситуационных задач

В химико-токсикологической лаборатории ведется журнал регистра­ции анализов. Это юридический

документ. Журнал должен быть прош­нурован и содержать пронумерованные страницы. В журнал вносят:

• название отделения, дату, номер анализа, фамилию и инициалы пострадавшего, номер истории болезни, диагноз (предварительный и окончательный);

• объект исследования (кровь, моча, волосы);

• время отбора и доставки биологической пробы;

• выбранный метод исследования и результат проведенного анализа. Регистрацию завершает подпись специалиста клинической лабора­тории, выполнявшего анализ.

**Форма представления самостоятельной работы**

На титульном листе следует написать:

**ТОКСИКОЛОГИЯ**

ЦИКЛ №

Задача №

Выполнил студент (ка) \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

курса Фармацевтического факультета КазНМУ им. С.Д.Асфендиярова, (Фамилия, Имя, Отчество)

Дата выполнения работы \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Опенка преподавателя \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

ФИО преподавателя\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

Работа должна быть подписана студентом.

**Форма представления решения задачи**

I. Информационный блок

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Физико-химические характеристики,  фармакокинетические  и фармакодинамические параметры  токсикантов | ТОКСИКАНТЫ | |
|  | 1  Химическая формула | 2  Химическая формула |
| 1 | 2 | 3 |
| Растворимость в Н-,0 |  |  |
| Коэф.распределения |  |  |
| рКа |  |  |
| Период полувыведения |  |  |
| Связывание с белками (%) |  |  |
| Клиренс |  |  |
| Vd |  |  |
| Поглощение в УФ области |  |  |
| Поглощение в ИК области |  |  |
| Основные и характеристические ионы в масс спектрах |  |  |
| Диапазон концентраций в крови:  терапевтическая;  токсическая;  летальная |  |  |
| Диапазон концентраций в моче;  терапевтическая;  токсическая;  летальная |  |  |
| Диапазон концентраций в печени и других органах (указать, каких):  терапевтическая;  токсическая;  летальная |  |  |
| Диапазон концентраций  в нетрадиционных объектах (указать, каких):  терапевтическая;  токсическая;  летальная |  |  |
| Токсикокинетические особенности пероральных, ингаляционных, инъекционных, транедермальных и других способов поступления токсикантов |  |  |

**Пояснительная записка к информационному блоку**

• Выделить фрагменты молекулы токсиканта, обеспечивающих высо­кую (низкую) растворимость в воде и органических растворителях.

• Указать механизмы токсичности. Уровни повреждений: молекуляр­ный, клеточный, биохимический, тканевой, организменный. Рецеп­торы токсичности. Молекулярные механизмы межклеточной комму­никации. Молекулярные мишени — рецепторные комплексы.

• Указать механизмы транспорта токсиканта через мембрану (пассивная диффузия, активный транспорт и т.д.).

• Определить характер токсикантов (кислотный, основной, нейтраль­ный); написать схемы ионизации данных соединений при рН = 1,0; 7,4; 10,0 и рассчитать степень ионизации *(а.%)* при данных значени­ях рН. Указать, па каком участке ЖКТ при пероралыюм употреблении будет наблюдаться наиболее значительное всасывание.

• Объясниnm изменение (отсутствие изменений) в УФ-спектре при 3 зна­чениях рН (1,0; 7,4; 10,0).

• Написать формулы возможных метаболитов (фазы 1 и 11) для анали­зируемых соединений.

**II. Аналитический блок: этапы решения задачи**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Этапы проведения ХТА | ТОКСИКАНТЫ | |
|  | 1 Химическая формула | 2 Химическая формула |
| 1. Правовые основы проведения экспертизы |  |  |
| 2. Составление схемы проведения экспертизы\* |  |  |
| 3. Адекватный выбор биообъектов |  |  |
| 4. Адекватный выбор способа пробоподготовки |  |  |
| 5. Описание процедуры пробоподготовки |  |  |
| 6. Адекватный выбор предварительных методов анализа |  |  |
| 7. Краткая методика выполнения анализа |  |  |
| 8. Адекватный выбор подтверждающих методов анализа |  |  |
| 9. Адекватный выбор условий проведе­ния анализа указанными методами |  |  |
| 10. Адекватный выбор способа расчета количественного определения токси­кантов |  |  |
| 11. Интерпретация полученных результатов\* |  |  |
| 12. Заключение\*. Порядок выдачи заключения |  |  |
| 13. Представление заключения «учебной» экспертизы' |  |  |
| 14. Список используемой литературы по форме\* |  |  |

' Материалы указанных пунктов должны быть представлены в виде приложений к таблице.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ЗАНЯТИЙ**

**(практические, семинарские, лабораторные)**

**Кредит № 4**

**1. Тема 1 –** **Аналитическая диагностика наркоманий и токсикоманий. Опиаты. Каннабиноиды. Фенилалкиламины. ЛСД. Физико-химические свойства. Фармакокинетика и метаболизм. Доказательство наличия наркотиков в различных биообъектах.**

**2. Цель:** Студенты должны знать аналитическую диагностику наркоманий и токсикоманий и уметь проводить освидетельствование живых лиц на предмет потребления наркотических и одурманивающих веществ.

**3. Задачи обучения:** студенты должны научиться на основе знания физико-химических свойств и метаболизма опиатов, каннабиноидов, фенилалкиламинов, ЛСД проводить аналитическую диагностику наркоманий и токсикоманий.

**4. Основные вопросы темы:**

1. Способы употребления и физиологические эффекты опиатов и опиоидов.

2. Токсикокинетика и биотрансформация опиатов.

3. Методы определения опиатов.

4. Стадии изолирования опиатов из трупной крови.

**5. Методы обучения и преподавания** (малые группы, дискуссия, ситуационные задачи, работа в парах, презентации, кейс-стади и т.д.)

- групповое обсуждение теоретического материала,

- работа в малых группах,

- письменный опрос.

**6. Литература**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. (разделы 4.1-4.5)

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. (часть 2, глава 2)

3. Байзолданов Т. Токсикологическая химия ядовитых веществ, изолируемых методом

экстракции. – Алматы, 2002.

4. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. – Киев: Высшая школа, 1989.

5. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия. – М.: Медицина,1975.

6. Белова А.В. Руководство к практическим занятиям по токсикологической химии. - М.:

Медицина,1976.

**7. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.) ***письменный опрос***

1. Способы употребления и физиологические эффекты каннабиноидов, фенилалкиламинов, ЛСД.

2. Токсикокинетика и биотрансформация каннабиноидов, фенилалкиламинов, ЛСД.

3. Методы определения каннабиноидов, фенилалкиламинов, ЛСД.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ЗАНЯТИЙ**

**(практические, семинарские, лабораторные)**

**1. Тема 2 –** **Решение ситуационной задачи:**

**- подготовка проб к анализу;**

**- идентификация опиатов в различных биообъектах;**

**- написание заключения аналитической диагностики.**

**2. Цель:** Студенты должны уметь:

- представить алгоритмы проведения экспертиз на содержание токсикантов при использовании и комбинации различных аналитических методов (ИХМ, ТСХ, ГХ-МХ, ВЭЖХ-МС, КЭФ-МС, ИСП-МС и др.);

- представить алгоритмы проведения пробоподготовки традиционных (кровь, моча, секционный материал) и нетрадиционных (придатков кожи – волос, ногтей) биообразцов при экспертизе на содержание токсикантов;

- интерпретировать результаты ХТА по совокупности результатов химических, иммунохимических, хроматографических и спектральных методов исследования;

- документировать проведение экспертных и лабораторных исследований; составлять заключение ХТА.

**3. Задачи обучения:** Студенты должны научиться:

- представить алгоритмы проведения экспертиз на содержание токсикантов при использовании и комбинации различных аналитических методов (ИХМ, ТСХ, ГХ-МХ, ВЭЖХ-МС, КЭФ-МС, ИСП-МС и др.);

- представить алгоритмы проведения пробоподготовки традиционных (кровь, моча, секционный материал) и нетрадиционных (придатков кожи – волос, ногтей) биообразцов при экспертизе на содержание токсикантов;

- интерпретировать результаты ХТА по совокупности результатов химических, иммунохимических, хроматографических и спектральных методов исследования;

- документировать проведение экспертных и лабораторных исследований; составлять заключение ХТА.

**4. Основные вопросы темы:**

1. На основании чего проводится выбор биообъекта?

2. Способ пробоподготовки и изолирования (выделения) опиатов.

3. Выбор методов идентификации и количественного определения опиатов, учитывая их чувствительность и специфичность, преимущества и недостатки.

5. Интерпретация полученных результатов.

6. Заключение об обнаружении опиатов.

**5. Методы обучения и преподавания** (малые группы, дискуссия, ситуационные задачи, работа в парах, презентации, кейс-стади и т.д.)

- работа в малых группах,

- опрос по решенным ситуационным задачам.

**6. Литература**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. Ситуационные задачи и упражнения. – М.:

ГЭОТАР-Медиа, 2007.

**7. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.)

- опрос по решенным ситуационным задачам.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ЗАНЯТИЙ**

**(практические, семинарские, лабораторные)**

**1. Тема 3 –** **Решение ситуационной задачи:**

**- подготовка проб к анализу;**

**- идентификация каннабиноидов в различных биообъектах;**

**- написание заключения аналитической диагностики.**

**2. Цель:** Студенты должны уметь:

- представить алгоритмы проведения экспертиз на содержание токсикантов при использовании и комбинации различных аналитических методов (ИХМ, ТСХ, ГХ-МХ, ВЭЖХ-МС, КЭФ-МС, ИСП-МС и др.);

- представить алгоритмы проведения пробоподготовки традиционных (кровь, моча, секционный материал) и нетрадиционных (придатков кожи – волос, ногтей) биообразцов при экспертизе на содержание токсикантов;

- интерпретировать результаты ХТА по совокупности результатов химических, иммунохимических, хроматографических и спектральных методов исследования;

- документировать проведение экспертных и лабораторных исследований; составлять заключение ХТА.

**3. Задачи обучения:** Студенты должны научиться:

- представить алгоритмы проведения экспертиз на содержание токсикантов при использовании и комбинации различных аналитических методов (ИХМ, ТСХ, ГХ-МХ, ВЭЖХ-МС, КЭФ-МС, ИСП-МС и др.);

- представить алгоритмы проведения пробоподготовки традиционных (кровь, моча, секционный материал) и нетрадиционных (придатков кожи – волос, ногтей) биообразцов при экспертизе на содержание токсикантов;

- интерпретировать результаты ХТА по совокупности результатов химических, иммунохимических, хроматографических и спектральных методов исследования;

- документировать проведение экспертных и лабораторных исследований; составлять заключение ХТА.

**4. Основные вопросы темы:**

1. На основании чего проводится выбор биообъекта?

2. Способ пробоподготовки и изолирования (выделения) каннабиноидов.

3. Выбор методов идентификации и количественного определения каннабиноидов, учитывая их чувствительность и специфичность, преимущества и недостатки.

5. Интерпретация полученных результатов.

6. Заключение об обнаружении каннабиноидов.

**5. Методы обучения и преподавания** (малые группы, дискуссия, ситуационные задачи, работа в парах, презентации, кейс-стади и т.д.)

- работа в малых группах,

- опрос по решению ситуационной задачи.

**6. Литература**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. Ситуационные задачи и упражнения. – М.:

ГЭОТАР-Медиа, 2007.

**7. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.)

- опрос по решенным ситуационным задачам.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ЗАНЯТИЙ**

**(практические, семинарские, лабораторные)**

**1. Тема 4 –** **Решение ситуационной задачи:**

**- подготовка проб к анализу;**

**- идентификация фенилалкиламинов, ЛСД в различных биообъектах;**

**- написание заключения аналитической диагностики.**

**2. Цель:** Студенты должны уметь:

- представить алгоритмы проведения экспертиз на содержание токсикантов при использовании и комбинации различных аналитических методов (ИХМ, ТСХ, ГХ-МХ, ВЭЖХ-МС, КЭФ-МС, ИСП-МС и др.);

- представить алгоритмы проведения пробоподготовки традиционных (кровь, моча, секционный материал) и нетрадиционных (придатков кожи – волос, ногтей) биообразцов при экспертизе на содержание токсикантов;

- интерпретировать результаты ХТА по совокупности результатов химических, иммунохимических, хроматографических и спектральных методов исследования;

- документировать проведение экспертных и лабораторных исследований; составлять заключение ХТА.

**3. Задачи обучения:** Студенты должны научиться:

- представить алгоритмы проведения экспертиз на содержание токсикантов при использовании и комбинации различных аналитических методов (ИХМ, ТСХ, ГХ-МХ, ВЭЖХ-МС, КЭФ-МС, ИСП-МС и др.);

- представить алгоритмы проведения пробоподготовки традиционных (кровь, моча, секционный материал) и нетрадиционных (придатков кожи – волос, ногтей) биообразцов при экспертизе на содержание токсикантов;

- интерпретировать результаты ХТА по совокупности результатов химических, иммунохимических, хроматографических и спектральных методов исследования;

- документировать проведение экспертных и лабораторных исследований; составлять заключение ХТА.

**4. Основные вопросы темы:**

1. На основании чего проводится выбор биообъекта?

2. Способ пробоподготовки и изолирования (выделения) фенилалкиламинов, ЛСД.

3. Выбор методов идентификации и количественного определения фенилалкиламинов, ЛСД, учитывая их чувствительность и специфичность, преимущества и недостатки.

5. Интерпретация полученных результатов.

6. Заключение об обнаружении фенилалкиламинов, ЛСД.

**5. Методы обучения и преподавания** (малые группы, дискуссия, ситуационные задачи, работа в парах, презентации, кейс-стади и т.д.)

- работа в малых группах,

- опрос по решенным ситуационным задачам.

**6. Литература**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. Ситуационные задачи и упражнения. – М.:

ГЭОТАР-Медиа, 2007.

**7. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.)

- опрос по решенным ситуационным задачам.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ЗАНЯТИЙ**

**(практические, семинарские, лабораторные)**

**Кредит № 5**

**Тема 1.** Пестициды. Методы ХТА пестицидов.

Практическая часть: Овладение техникой изолирования и обнаружения ядохимикатов из группы фосфорорганические соединения (ФОС): хлорофос, дихлофос, карбофос, метафос.

**Цель:** Проверить исходный уровень знаний по теме и усвоение студентами техники изолирования и обнаружения ядохимикатов из группы фосфорорганические соединения (ФОС).

**Задачи обучения:** научиться методам изолирования и обнаружения ядохимикатов из группы фосфорорганические соединения.

**Форма проведения:** групповое обсуждение теоретического материала и выполнение заданий парами студентов.

**Задания по теме:**

Задание 1 (групповое обсуждение теоретических вопросов по теме занятия)

1. Пестициды. Общая характеристика группы, классификация, токсичность.
2. Клиника отравлений. Клиническая диагностика.
3. Методы детоксикации организма.
4. Объекты исследования.
5. Методы химико-токсикологического анализа пестицидов.
6. Пробоподготовка
7. Методы изолирования пестицидов из водной среды.
8. Способы очистки экстрактов, содержащих пестициды
9. Фосфорорганические соединения (ФОС): хлорофос, дихлофос, карбофос, метафос, характеристика.
10. Определение ФОП в моче.

Задание 2 (для 2 студентов). Составить схему и провести изолирование и обнаружение ядохимикатов из группы фосфорорганические соединения (ФОС): хлорофос, дихлофос, карбофос, метафос. При этом демонстрируя практические навыки производства ХТА.

**На химико-токсикологическое исследование доставлены:** внутренние органы трупа (желудок с содержи­мым, печень, почки, мозг, жировая ткань, легкое). Объекты не подвер­жены гнилостному разложению.

**Обстоятельства дела**

После обработки парковых насаждений от тли в подсобном помеще­нии остались 3 склянки с бесцветной жидкостью и характерным непри­ятным запахом. Двое рабочих самовольно взяли одну из них. Утром сле­дующего дня они были мертвы. На судебно-химическое исследование поступили внутренние органы трупов. При вскрытии патологоанатом от­метил участки спастически сокращённых кишок, повышенное содержа­ние слизи в дыхательных путях, дистрофические изменения внутренних органов. Биохимическое исследование крови выявило угнетение актив­ности холинэстеразы.

**Информация**

При исследовании остатков содержимого склянки, взятой рабочими, был обнаружен пестицид, хлороформнный раствор которого дает:

• в реакции диазотирования с сульфаниловой кислотой — вишневое окрашивание;

• с раствором CuS04 после щелочного гидролиза — комплекс лимонно-желтого цвета;

• с реактивом Марки — оранжевое окрашивание. Микрокристаллоскопические реакции:

• с раствором HgCl2 — звездочки;

• BiJ3 в КJ — игольчатые кристаллы темно-красного цвета;

• IC1 — игольчатые кристаллы бурого цвета.

В представленных биобъектах при ХТА был обнаружен данный пес­тицид.

**Цель исследования:** провести СХЭ на наличие пестицидов.

Приведите схему химико-токсикологического анализа представленных биообъектов, опираясь на компетеные знания методологию системного химико-токсикологи­ческого анализа (СХТА).

Лаборатория работает согласно принципам GLP и оснащена аналитичес­ким оборудованием в соответствии с современными рекомендациями TIAFT.

ПРИМЕЧАНИЕ

При решении задачи следует:

• **представить информацию о** выборе биообъекта, используя знание фи­зико-химических свойств токсикантов, их токсикокинетики и мета­болизма;

• **представить информацию о** способе пробоподготовки и изолирова­ния (выделения) токсикантов, используя знание физико-химических свойств токсикантов и учитывая Ваш выбор последующих методов анализа;

**• выбрать** методы идентификации и количественного определения ток­сикантов, учитывая их чувствительность и специфичность, преиму­щества и недостатки;

• **обосновать** выбор способа количественного определения, поэтапно изложить схему и процедуру его проведения, привести математичес­кие формулы; если необходимо, то произвести вычисления;

• **представить** интерпретацию полученных количественных результатов;

• **дать** заключение об обнаружении токсикантов.

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272с.
4. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия/ М.Д. Швайкова. - М., «Медицина», 1975.-376 с.
5. Байзолданов Т.

**Контрольные вопросы:**

1. Пестициды, общая характеристика, классификация, токсичность.
2. Клиника отравлений, клиническая диагностика.
3. Методы детоксикации организма.
4. Объекты исследования. Пробоподготовка
5. Методы изолирования пестицидов из водной среды.
6. Методы химико-токсикологического анализа пестицидов

*ПРИЛОЖЕНИЕ*

1. *Фосфорорганические пестициды*

Открытие биологических свойств сложных эфиров фосфорной кислоты произошло случай­но в 1932 г. после выявления сильных холинергических эффектов людей при вдыхании паров фторангидрида диэтилфосфата. В середине ХХ века были син­тезированы и апробированы в качестве инсектицидов более 10 000 веществ класса ФОС. По­тенциальное количество соединений, которые можно создать на основе структуры, предложенной Г. Шредером, оценивается в 250 000 наименований. ФОП представляют собой твердые кристалли­ческие вещества, бесцветные или желтовато-ко­ричневые, часто маслянистые жидкости. Многие из них имеют неприятный специфический запах, низкое давление пара, малорастворимы в воде, хорошо — в липидах. Большинство ФОП, за исключением дихлорфоса, имеет сравнительно низкую летучесть, в воде подвергается гидролизу, образуя неядовитые соединения, опасность отравления которыми значительно меньше по сравнению с хлорорганическими пестицидами, которые более продолжительно воздействуют на организм.

1. *Методы определения пестицидов*

Широкий ассортимент различающихся по своим свойствам веществ делает задачу их определения чрезвычайно сложной. С этой целью применяют иммунохимические (см. гл. 6.2) и хроматографические методы. Объектами исследования являются различные коммерческие препараты, продукты домашнего приготовления, косметика, вода, напитки, пища, объекты окружающей среды, образцы биологических жидкостей и тканей. Разнообразие химических классов пестицидов и их свойств, характера объектов исследо­вания, особенности методов определения влияют на выбор способа пробоподготовки. Гидролиз конъюгатов пестицидов и их метаболитов с глюкуроновой, серной или другими кислотами (иными субстратами) часто является одной из стадий пробоподготовки биообразцов. Экстракция из биологических жидкостей осложнена тем, что некоторые пестициды лег­ко разрушаются кислотами или щелочами. Продукты разложения ряда пестицидов. Пестициды изолируют из водной среды, применяя жидкость-жидкостную (ЖЖЭ) пли твердофазную (ТФЭ) экстракции. ЖЖЭ расценивается как более универсальный способ для скрининга, в то время как ТФЭ предпочтительна, при проведении количественного определения ряда пестицидов в образцах крови или при извлечении пести­цидов определенного химического класса, таких как кумариновые антикоагулянты или четвер­тичные аммониевые основания. Для очистки экстрактов, содержащих пестициды, от балластных веществ, применяют раз­личные способы. Одним из простых способов очистки экстрактов от липидов на первом этапе очистки является вымораживание. На последующих этапах применяют экстракционную очис­тку, хроматографические методы: препаративную тонкослойную хроматографию, колоночную хроматографию, гельпроникаюшую или флеш-хроматографию. Для выделения пестицидов и удаления мешающих примесей также применяют ультразвуковую, микроволновую, сверхкри­тическую жидкостную (СЖЭ), сверхкритическую флюидную экстракцию и др. Некоторые пестициды (например, ГХЦГ) из тканей органов можно изолировать перегонкой с водяным паром.

Предварительное исследование пестицидов проводят хроматографическими методами (ТСХ и ГХ) или ИХМ. ТСХ применяют для скрининга и идентификации пестицидов в коммерчес­ких препаратах, добавленных к напиткам или пищевым продуктам, биологических жидкостях (содержимое желудка, моча) и тканях. Исследования образцов крови, объектов окружающей среды на наличие остаточных коли­честв пестицидов требуют применения более чувствительной техники ГХ. Наличие в молекулах пестицидов атомов фосфора, галогенов, сурьмы или мышьяка позволяет использовать возмож­ности селективных газохроматографических детекторов (АФД, ЭЗД, пламеннофотометричес­кий — ПФД), а также газохроматографических систем. Арбитражным методом при определении пестицидов считают ГХ-МС. Однако с развитием аналитической техники все большее значение приобретает ВЭЖХ с масс-селективным детектированием (ВЭЖХ-МС), особенно при определении термолабильных водорастворимых вешеств. В последние годы разрабатывается скрининговый анализ пестицидов с использованием ИХМ. Лидирующее положение среди ИХМ определения пестицидов занимает гетерогенный твердофазный иммуноферментный анализ (ИФА), технология ЕП5А. Метод поляризацион­ного флюоресцентного иммуноанализа **(**ПФИА**)** также успешно применяется для определения пестицидов.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ЗАНЯТИЙ**

**(практические, семинарские, лабораторные)**

**Тема 2.** - Группа веществ, изолируемых экстракцией водой. Методы ХТА минеральных кислот, едких щелочей и их солей.

**Практическая часть:** Овладение техникой изолирования и обнаружения нитритов и нитратов в растительных объектах.

**Цель:** Проверить исходный уровень знаний по теме и усвоение студентами техники изолирования и обнаружения минеральных кислот, едких щелочей и их солей.

**Задачи обучения:** научиться методам изолирования и обнаружения минеральных кислот, едких щелочей и их солей.

**Форма проведения:** групповое обсуждение теоретического материала и выполнение заданий парами студентов.

**Задания по теме:**

Задание 1 (групповое обсуждение теоретических вопросов по теме занятия)

1. Общая характеристика группы. Токсичность.
2. Обоснование выбора объекта исследования.
3. Способы определения рН среды объекта исследования. Мембранная фильтрация и диализ.
4. Особенности изолирования щелочей
5. Методы изолирование кислот.
6. Методы анализа отдельных веществ, входящих в данную группу.
7. Документация анализа. Составление заключения.

Задание 2 (для 2 студентов). Составить схему изолирования и обнаружения нитритов и нитратов в растительных объектах, демонстрировать практические навыки производства ХТА.

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989. – 272 с.
4. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия/ М.Д. Швайкова. - М., «Медицина», 1975. -376 с.

**Контрольные вопросы:**

1. Общая характеристика группы. Токсичность.
2. Обоснование выбора объекта исследования.
3. Особенности изолирования щелочей
4. Методы изолирование кислот.
5. Схема изолирования и обнаружения нитритов и нитратов в растительных объектах.
6. Методы анализа отдельных веществ, входящих в данную группу.
7. Документация анализа. Составление заключения.

*ПРИЛОЖЕНИЕ*

1. *Изолирование нитритов*

Для экспрессного определения в моче нитритов их превращают в нитромезитилен, который определяют на капиллярной колонке (15 мх0,55 мм) при 100—125 °С с использованием термоинного детектора (ТИД). Широко применяют методом ГХ-ЭЗД для определения нитритов и нитратов (после их превращения в нитробензол) в моче, крови, слюне и других биосредах.

*Качественное обнаружение*

1. Исследование водного извлечения:

а) Проводят реакцию диазотирования и получения азокрасителя. К части извлечения при­бавляют растворы сульфаниловой кислоты или п-нитроанилина, соляной кислоты и взбалты­вают. Спустя 10 мин жидкость подщелачивают и прибавляют свежеприготовленный щелочной раствор р-нафтола — появляется оранжево-красное окрашивание или осадок.

б) К части жидкости прибавляют реактив Грисса — появляется темно-красное, красное или розовое окрашивание с образованием осадка. Степень окраски позволяет приблизительно судить о количестве нитрита и в зависимости от этого подготовить к количественному опреде­лению стандартные растворы соответствующей концентрации.

2. Перегонка водного извлечения. В колбу, соединенную с нисходящим холодильником, ко­нец которого опущен в разбавленный раствор гидроксида натрия, помещают вытяжку, подкис­ляют разведенной уксусной кислотой и пропусканием из аппарата Киппа диоксида углерода собирают азотистую кислоту в виде натриевой соли. Дистиллят исследуют приведенными выше реакциями. Часть дистиллята подкисляют и прибавляют раствор йодида калия, подкисленного разведенной серной кислотой и смешанного с крахмальным клейстером, — при наличии азо­тистой кислоты тотчас наблюдается синее окрашивание.

Такой путь исследования является единственно возможным при анализе внутренних орга­нов трупа, так как более чувствительный способ привел бы к обнаружению следов нитритов, распространенных почти повсюду: в слюне, частях растений, земле, а следовательно, и в пыли. Следы азотистой кислоты (оксидов азота) всегда находятся и в воздухе лабораторий, поэтому необходимо соблюдать особую осторожность и наряду с основным исследованием ставить кон­трольный опыт.

*2. Исследование вещественных доказательств — солей азотистой кислоты:*

1. К соли прибавляют уксусную кислоту — выделяются оксиды азота в виде оранжевых паров, раздражающих слизистые оболочки.

2. Проводят реакции 1а или 16 (образование азокрасителя) и выделения йода.

3. Проводят реакции на ионы Na+ и К+ или определяют их физико-химическими методами.

*Количественное определение.* Небольшое количество азотистой кислоты удобно определять

колориметрическим методом. Для стандартных растворов используют нитрит серебра, приго­товленного специальным способом. Прибавляют определенное количество реактива Грисса. Окраску испытуемой жидкости сравнивают с окраской рабочих растворов.

*Токсичность.* Использование нитрита натрия для приготовления азокрасителей (диазотирование) делает его доступным. Такие отравления происходят при использовании в пище вместо хлорида натрия нитрита натрия. Поступление оксидов азота в воздух некоторых производственных помещений может вы­звать профессиональные отравления. При соприкосновении с водой (с влажными слизистыми оболочками) NO2  превращается в азотную и азотистую кислоты.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ЗАНЯТИЙ**

**(практические, семинарские, лабораторные)**

**Тема 3.** - Решение экспертной задачи по проведению ненаправленного, химико-токсикологического анализа на вещества, изолируемые экстракцией водой:

- выполнение предварительных испытаний анализируемой пробы;

- проведение химико-токсикологического исследования;

- написание экспертного заключения (заключение химико-токсикологической экспертизы).

**Цель:** освоение студентами ненаправленного лабораторного поиска токсиканта: изолирование и обнаружение минеральных кислот, едких щелочей и их солей.

**Задачи обучения:** научиться проводить методы изолирования и обнаружения минеральных кислот, едких щелочей и их солей.

**Форма проведения:** групповое обсуждение теоретического материала и выполнение заданий парами студентов.

**Задания по теме:**

Задание 1 (групповое обсуждение теоретических вопросов по теме занятия)

1. Характеристика группы веществ, изолируемых экстракцией водой в сочетании с диализом. Токсичность.
2. Обоснование выбора объекта исследования.
3. Какие предварительные испытания проводят на анализируемую пробу.
4. Особенности анализа и токсикологическое значение отдельных веществ, входящих в данную группу.
5. Написание экспертного заключения (акта химико-токсикологической экспертизы).

Задание 2 (для 2 студентов).

*Токсикологическая химия. Ситуационные задачи и упражнения. Под ред. Н.И. Калетиной. –М. -2007. -С. 312.*

*Ситуационная задача № 8.*

На ХТА доставлены: моча, кровь, рвотные массы пострадавшего; ос­татки жидкости во флаконе.

Обстоятельства дела.

Вбольницу г. Н. был доставлен пациент с явны­ми признаками ожога слизистой оболочки полости рта, пищевода и же­лудка. Пострадавшего нашли лежащим без сознания на улице. В кармане плаща обнаружили флакон с остатками бесцветной жидкости без запаха.

**Информация**

Со слов друга. Пострадавший последние 2 дня был в подавленном со­стоянии после ссоры с женой и утром не вышел на работу.

При анализе жидкости, содержащейся во флаконе, получены следую­щие результаты. Реакция с гексагидроксостибатом калия положительная: образуется белый микрокристаллический осадок. Реакция с цинкуранилацетатом положительная: образуются характерные желтые октаэдрические и тетраэдрические кристаллы.

При первичном исследовании содержимого желудка и рвотных масс было установлено,что:

• спиртовой раствор фенолфталеина дал малиновое окрашивание.

• лакмус посинел в парах исследуемых рвотных масс.

**Цель исследования:** провести ХТА представленных биообъектов.

Приведите схему химико-токсикологического анализа представленных биообъектов, опираясь на методологию системного химико-токсикологи­ческого анализа (СХТА).

Лаборатория работает согласно принципам GLP и оснащена аналити­ческим оборудованием в соответствии с современными рекомендациями TIAFT.

ПРИМЕЧАНИЕ

При решении задачи следует:

**• представить информацию о** выборе биообъекта, используя знание фи­зико-химических свойств токсикантов, ихтоксикокинетики и мета­болизма;

• **представить информацию о** способе пробоподготовки и изолирова­ния (выделения) токсикантов, используя знание физико-химических свойств токсикантов и учитывая Ваш выбор последующих методов анализа;

• **выбрать** методы идентификации и количественного определения ток­сикантов, учитывая их чувствительность и специфичность, преиму­щества и недостатки;

• **обосновать** выбор способа количественного определения, поэтапно изложить схему и процедуру его проведения, привести математичес­кие формулы; если необходимо, то произвести вычисления;

• **представить** интерпретацию полученных количественных резуль­татов;

• **дать** заключение об обнаружении токсикантов.

Задание 3 (для 2 студентов). Написание экспертного заключения по 2-му заданию (акта судебно-химического исследования).

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989. - 272с.
4. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия/ М.Д. Швайкова. - М., «Медицина», 1975. -376 с.

**Контрольные вопросы:**

1. Характеристика кислот, щелочей и солей щелочных металлов, изолируемых экстракцией водой в сочетании с диализом. Токсичность.
2. Какие предварительные испытания проводят на анализируемую пробу.
3. Особенности анализа и токсикологическое значение отдельных веществ, входящих в данную группу.
4. Написание экспертного заключения (акта судебно-химического исследования).

*ПРИЛОЖЕНИЕ*

1. *Ненаправленный лабораторный поиск токсиканта* с последовательным определением в биологическом материале веществ разных классов (например, барбитуратов, фенотиазинов, хлорированных углеводородов, опиатов и др.) занима­ет много времени. Чаще всего поступающие для исследования материалы не содержат указаний на направление поиска. В сопроводительных документах, как правило, пишут: «Отравление токсикантом неизвестной при­роды» - в таком случае требуется проведение ненаправленного ХТА.

2. *Изолирование кислот, щелочей, солей*  Исследуемый объект смешивают с небольшим количеством дистиллированной воды до об­разования густой кашицы, способной фильтроваться, и смесь через 1—2 ч фильтруют. Для отделения белковых веществ смесь (даже до фильтрования) или фильтрат подвергают диализу. Диализ проводят 2—3 раза по 4—6 ч. Слитые вместе диализаты выпаривают на водяной бане до объема 5—10 мл и исследуют на наличие кислот, щелочей и солей. Перспективен для этих целей электродиализ.

3. *Исследование веществ, изолируемых экстракцией водой в сочетании с диализом*, на наличие этих веществ в биоматериале проводится тогда, ког­да предварительные испытания дают для этого основания или материалы дела указывают на возможность отравления указанными веществами.

Анионы неорганических и некоторых карбоновых кислот в биологических жидкостях и тканях в настоящее время определяют методами газовой хроматографии, ВЭЖХ, ион­ной хроматографии, капиллярного электрофореза, масс-спетрометриия с индуктивно-связанной плазмой, флюорометрии, электрохимическими, биохимическими и другими методами. Наиболее распространенным способом анализа смеси анионов, включающей бромид-, йодид-, цианид-, роданид-, нитрит- и сульфид-ионы, в биологических жидкостях является перевод их в летучие пентафторбензильные производные. Химические и биохимические методы также применимы в ряде случаев. Объектами исследования на наличие этой группы веществ являются содержимое желудка, рвотные массы, остатки пищи, части одежды и др. При исследовании на соли к перечислен­ным объектам следует отнести также печень.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ЗАНЯТИЙ**

**(практические, семинарские, лабораторные)**

**Кредит № 6**

**Тема 1.** Контроль исходных знаний по теме (тестирование, устный опрос и др.): «Общие и частные методы изолирования «металлических ядов» из объектов биологического происхождения».

Практическая часть: Овладение техникой изолирования неизвестных соединений тяжелых металлов и мышьяка из биообъектов методами «мокрой минерализации».

**Цель:** усвоение студентами методов изолирования «металлических ядов» из объектов биологического происхождения».

**Задачи обучения:** научиться методам выделения из биологического материала «металлических ядов».

**Форма проведения:** групповое обсуждение теоретического материала и выполнение заданий парами студентов.

**Задания по теме:**

Задание 1 групповое обсуждение теоретических вопросов по теме занятия.

1. Группа веществ, изолируемых из биологических объектов минера­лизацией, общая характеристика «металлических ядов».
2. Роль и значение макро- и мик­роэлементов в регулировании жизненных функций организма.
3. Токсичность «металлических ядов».
4. Физико-химические свойства и механизмы токсичности.
5. Общие методы изолирования соединений тяжелых металлов из биологических объектов.
6. Методы изолирования соединений тяжелых металлов из биологических объектов - традиционный и «мокрый» метод минерализации.
7. Методы изолирования мышьяка из биологических объектов.

Задание 2. (для 2-х студентов). Составить схему изолирования и анализа неизвестных соединений тяжелых металлов и мышьяка из биообъектов методами «мокрой минерализации».

Отбор и подготовка проб биологического материала для минерализации: при исследовании биологического материала на наличие «ме­таллических ядов» анализу подвергают органы трупов (печень, почки, желудок с содержимым и др.), биологические жидкости (кровь, моча), пищевые продукты и другие объекты. Количество исследуемого материала, необходимое для каж­дого анализа, зависит от общей массы объекта, поступившего на исследование, и от обстоятельств дела. При отсут­ствии таких данных на исследование берут пробы по 100 г био­логического материала. Каждую пробу биологического материала минерализуют раз­дельно, не допуская смешивания этих проб. При любом спо­собе минерализации необходимо соблюдать меры предосторожности при минерализации (возможно выбрасывание горячих кислот из колб).

*Токсикологическая химия. Ситуационные задачи и упражнения. Под ред.Н.И. Калетиной.-М.-2007.-С.282. Ситуационная задача № 1.*

На ХТА доставлены: биопробы, взятые у пострадавших жителей поселка. Обстоятельства дела.

Жители небольшого промышленного поселка около 3 месяцев под­вергались хроническому воздействию токсикантами из-за неисправнос­ти очистных сооружений соседнего предприятия. В почву и воду попали соли кадмия, свинца, бария, таллия, марганца и органическое производ­ное ртути («метилртуть»). Клинические признаки отравления (от легкой до тяжелой степени) указанными выше токсикантами отмечены у 80% взрослых и детей.

**Информация**

Лаборатория (ХТЛ) располагает возможностями определения метал­лов методами фотоэлектроколориметрии, спектрофотометрии, атомно-абсорбционной спектроскопии, атомно-эмиссионной спектроскопии, атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой, атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой и масс-спектрометрическим детектированием.

В ХТЛ имеются все необходимые реактивы для проведения эксперти­зы химическими методами.

**Цель исследования**

Провести химико-токсикологическое исследование на наличие солей кадмия, свинца, бария, талия, марганца и «метилртути».

Приведите схему химико-токсикологического анализа представленных биообъектов, опираясь на методологию системного химико-токсикологи­ческого анализа (СХТА).

Лаборатория работает согласно принципам GLP и оснащена аналити­ческим оборудованием в соответствии с современными рекомендациями TIAFT.

ПРИМЕЧАНИЕ:

При решении задачи следует:

**• представить информацию о** выборе биообъекта, используя знание фи­зико-химических свойств токсикантов, их токсикокинетики и мета­болизма;

• **представить информацию о** способе пробоподготовки и изолирова­ния (выделения) токсикантов, используя знание физико-химических свойств токсикантов и учитывая Ваш выбор последующих методов анализа;

• **выбрать** методы идентификации и количественного определения ток­сикантов, учитывая их чувствительность и специфичность, преиму­щества и недостатки;

• **обосновать** выбор способа количественного определения, поэтапно изложить схему и процедуру его проведения, привести математичес­кие формулы; если необходимо, то произвести вычисления;

• **представить** интерпретацию полученных количественных результатов;

• **дать** заключение об обнаружении токсикантов.

**Литература:**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272с.
4. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия/ М.Д. Швайкова. - М., «Медицина», 1975.-376 с.

**Контрольные вопросы:**

1. Химико-токсикологическая характеристика группы веществ, изолируемых из биологических объектов минера­лизацией.
2. Роль и значение макро- и мик­роэлементов в регулировании жизненных функций организма.
3. Механизмы токсичности металлических ядов.
4. Общие методы изолирования соединений тяжелых металлов из биологических объектов.
5. Частные методы изолирования соединений тяжелых металлов из биологических объектов - традиционный и «мокрый» метод минерализации.
6. Методы изолирования мышьяка из биологических объектов.

*ПРИЛОЖЕНИЕ*

*Частные случаи изолирования (изолирование металлических ядов).*

Оценка элементного статуса человека важна для определения влияния на здоровье человека дефицита, избытка или нарушения тканевого перераспределения макро- и микроэлементов. Для выявле­ния состояния обмена элементов в организме и/или хронического токсичного воздействия отдельных металлов широко применяют исследование волос, содержание макро- и микро­элементов в которых отражается элементный статус организма в целом. Цель исследования будет опре­делять и выбор биообъекта. Изменение содержания элементов, кратковременное по экспози­ции и значительное по степени отклонения элементного статуса, отражается на концентрации элементов в жидких средах организма, которые являются информативными биосредами для целей как клинико-токсикологического, так и судебно-химического анализа. Определение собственно хи­мических элементов брутто проводят после полной деструкции органической матрицы. Пробоподготовка к определению элементов в биообъекте состоит из 2 этапов: извлечения элементов из биологических проб путем деструкции биомолекул и перевода их в форму, удоб­ную для выполнения определения, обычно в раствор. Стадия пробоподготовки. которая называется минерализацией, одна из самых ответственных.

В химико-токсикологическом анализе *метод минерализации* применяется при исследовании биологического материала (орга­нов трупов, биологических жидкостей, растений, пищевых про­дуктов и др.) на наличие так называемых «металлических ядов». Ворганизме ионы металлов связываются как с белковыми веществами, так и с аминокислотами, пептидами и рядом других жизненно важных веществ. Для исследования биологического материала на наличие «ме­таллических ядов» необходимо разрушить органические веще­ства, с которыми связаны металлы, и перевести их в ионное со­стояние. Методы, применяемые для этой цели, можно подразде­лить на две группы: методы *сухого озоления* и методы *мокрого озоления,* или *мокрой минерализации.* Выбор метода минерализации органических веществ зависит от свойств исследуемых элементов, количества пробы биологиче­ского материала, поступившего на анализ, и т. д. *Метод сухого озоления* основан на нагревании органических веществ до высокой температуры при доступе воздуха. Сухое озоление производят в фарфоровых, кварцевых или платиновых тиглях. При разрушении органических веществ с помощью этого метода на исследование берут относительно небольшие навески и нагревают их в тигле до 300—400 °C. Этот метод минерализации имеет ряд недостатков. Для минерализации органических веществ *методом мокрого озоления* применяют кислоты-окислители (азотную, серную и хлорную кислоты), хлорат калия и пергидроль. При помощи этих окислителей происходит разрушение биологического мате­риала с образованием более простых химических соединений. Применяемые окислители разрушают связи между металлами и белками, пептидами, аминокислотами и некоторыми другими соединениями. При минерализации биологического материала, содержащего металлы, связанные в организме с многими жизненно важными органическими соединениями, образуются соли этих металлов, которые можно обнаружить в минерализатах при помощи соответствующих реакций и методов.

*Соединения мышьяка* относятся к числу веществ, проявляющих сильное ток­сическое действие на организм людей и животных. *Исследование минерапизатов на наличие соединений мышьяка.*Применяемые в химико-токсикологическом анализе методы обнаружения мышьяка основаны на переведении его в мышьяко­вистый водород и на последующем определении мышьяковистого водорода при помощи реакции Зангер — Блека, реакции с раст­вором диэтилдитиокарбамата серебра в пиридине и реакции Марша. При всех этих реакциях из соединений мышьяка выде­ляется *летучий и очень ядовитый мышьяковистый водород.* По­этому при выполнении всех перечисленных выше реакций на мышьяк требуется предосторожность. Две первые реакции являются предварительными. При их отрицательном результате дальнейшее исследование минерали-зата на наличие мышьяка не производится. При положительном результате указанных реакций на мышьяк дополнительно выпол­няют реакцию Марша.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ЗАНЯТИЙ**

**(практические, семинарские, лабораторные)**

**Тема 2.** Овладение техникой и методиками обнаружения соединений бария, свинца, висмута, марганца, меди, серебра, сурьмы, таллия, хрома, цинка, мышьяка. Дробный метод обнаружения и определения ртути.

**Цель:** усвоение студентами методик обнаружения соединений бария, свинца, висмута, марганца, меди, серебра, сурьмы, таллия, хрома, цинка, мышьяка.

**Задачи обучения:** научиться систематическому и дробному методам химико-токсикологического анализа ионов металлов в минерализатах.

**Форма проведения:** групповое обсуждение теоретического материала и выполнение заданий парами студентов.

**Задания по теме:**

Задание 1 групповое обсуждение теоретических вопросов по теме занятия.

1. Чем отличается дробный метод от систематического хода анализа «металли­ческих ядов»?
2. В чем заключается маскировка катионов металлов, мешающих обнаружению исследуемых ионов?
3. Какие основные реактивы применяются для маскировки отдельных катионов в химико-токсикологическом анализе?
4. Для каких целей применяются дитизон и диэтилдитиокарбаматы в хими­ко-токсикологическом анализе?
5. Дробный метод анализа, сущность метода, особенности.
6. Частный метод обнаружения и определения иона ртути.

Задание 2. Дробный метод обнаружения и определения ртути. Составить схему изолирования, обнаружения и определения иона ртути.

*Токсикологическая химия. Ситуационные задачи и упражнения. Под ред.Н.И. Калетиной.-М.-2007.-С.283. Задача № 1*

На ХТА доставлены: биопробы, взятые у пострадавших жителей поселка.

Обстоятельства дела.

Жители небольшого промышленного поселка около 3 месяцев под­вергались хроническому воздействию токсикантами из-за неисправнос­ти очистных сооружений соседнего предприятия. В почву и воду попали соли кадмия, свинца, бария, талия, марганца и органическое производ­ное ртути («метилртуть»). Клинические признаки отравления (от легкой до тяжелой степени) указанными выше токсикантами отмечены у 80% взрослых и детей.

**Информация**

Лаборатория (ХТЛ) располагает возможностями определения метал­лов методами фотоэлектроколориметрии, спектрофотометрии, атомно-абсорбционной спектроскопии, атомно-эмиссионной спектроскопии, атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой, атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой и масс-спектрометрическим детектированием.

В ХТЛ имеются все необходимые реактивы для проведения эксперти­зы химическими методами.

**Цель исследования**

Провести химико-токсикологическое исследование на наличие солей кадмия, свинца, бария, талия, марганца и «метилртути».

Приведите схему химико-токсикологического анализа представленных биообъектов, опираясь на методологию системного химико-токсикологи­ческого анализа (СХТА).

Лаборатория работает согласно принципам GLP и оснащена аналити­ческим оборудованием в соответствии с современными рекомендациями TIAFT.

ПРИМЕЧАНИЕ

При решении задачи следует:

**• представить информацию о** выборе биообъекта, используя знание фи­зико-химических свойств токсикантов, ихтоксикокинетики и мета­болизма;

• **представить информацию о** способе пробоподготовки и изолирова­ния (выделения) токсикантов, используя знание физико-химических свойств токсикантов и учитывая Ваш выбор последующих методов анализа;

• **выбрать** методы идентификации и количественного определения ток­сикантов, учитывая их чувствительность и специфичность, преиму­щества и недостатки;

• **обосновать** выбор способа количественного определения, поэтапно изложить схему и процедуру его проведения, привести математичес­кие формулы; если необходимо, то произвести вычисления;

• **представить** интерпретацию полученных количественных результатов;

• **дать** заключение об обнаружении токсикантов.

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272с.
4. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия/ М.Д. Швайкова. - М., «Медицина», 1975.-376 с.

**Контрольные вопросы:**

1. Химико-токсикологическая характеристика группы веществ, изолируемых из биологических объектов минера­лизацией.
2. Характеристика современных общих и частных методов минерализации.
3. Систематический ход анализа металлических ядов.
4. Дробный метод анализа, сущность метода, особенности.
5. Органические реагенты в дробном методе анализа. Дробный анализ на отдельные ионы.
6. Частный метод обнаружения и определения иона ртути.

*ПРИЛОЖЕНИЕ*

*Для обнаружения и количественного определения «металли­ческих ядов»* используются минерализаты, полученные после раз­рушения биологического материала, содержащего эти яды. Обна­ружению ионов исследуемых металлов могут мешать ионы дру­гих элементов, в том числе и элементов, содержащихся в биоло­гическом материале как естественная составная часть тканей и жидкостей организма. В химико-токсикологическом анализе для обнаружения ионов металлов в минерализатах применяется систематический ход анализа и дробный метод. *Систематический ход анализа*основан на последовательном выделении из растворов отдельных групп ионов, на подразделе­нии этих групп на подгруппы и на выделении отдельных ионов из подгрупп. Выделенные из растворов ионы определяют при помощи соответствующих реакций. Учитывая недостатки систематического хода анализа, для обнаружения ионов в смесях применяют дробный метод. *Дробный метод* основан на применении реакций, с помощью которых в любой последовательности можно обнаружить иско­мые ионы в отдельных небольших порциях исследуемого рас­твора. Пользуясь дробным методом, отпадает необходимость вы­деления исследуемых ионов из растворов. Для обнаружения соответствующих ионов дробным методом необходимо применять специфические реактивы, позволяющие обнаружить искомый ион в присутствии посторонних ионов. Однако не всегда можно подобрать специфические реакции для обнаружения искомых ионов. В этих случаях в дробном анализе пользуются специальным приемом (маскировкой), с помощью которого устраняется влияние мешающих ионов. Обнаружение искомых ионов дробным методом производится в два этапа. Вначале устраняют влияние мешающих ионов с по­мощью соответствующих реактивов или их смесей, а затем при­бавляют реактив, дающий окраску или осадок с искомым ионом.

*Соединения ртути.* Ртуть является высокотоксичным металлом. Ртуть используется в промышленном производстве хлора и NaOH, в электроаппаратуре, люминесцентных лампах, фунгицидах и т.д. В современной медицине используется противовоспалительное, антисептическое и дезинфи­цирующее действие ртути. Ртуть используют в термометрах, манометрах, ртутно-кварцевых лампах и других приборах медицинского назначения. Токсичность ртути зависит от химической формы, в которой она попадает в организм. Желтый оксид ртути (II) входит в состав глазной мази и мазей для лечения кожных заболеваний. Красный оксид ртути (II) применяется для получения красок. Хлорид ртути (I), который называется каломель, используется в пиротехнике, а также в качестве фунгицида. Токсическое дейст­вие каломели проявляется особенно тогда, когда после приема ее внутрь не наступает слабительное действие и организм долгое время не освобождается от этого препарата. Хлорид ртути (II), который называется сулема, является очень токсичным. В организме ртуть откладывается главным образом в печени и почках. Ртуть медленно выводится из организма. Раннее выявление признаков воздействия на организм человека связано с использованием валидных методов оценки уровня токсикантов в корректных диагностических биосубстратах, разработка критериев для диагностики связана с природой токсиканта и особенностями его токсического действия. Токсическая доза ртути для человека 0,4 мг, летальная доза 150—300 мг.

А. А. Василь­ева предложила метод деструкции биологического материала, содержащего ртуть. Этот метод усовершенствовала А. Н. Кры­лова. *Деструкция* — нарушение структуры биологического материа­ла под влиянием азотной, серной и других кислот, обладающих окислительными свойствами, без полного разрушения органиче­ских веществ, переходящих в деструктаты. При деструкции твер­дых частиц биологического материала он разлагается и перехо­дит в жидкую фазу (деструктат). При деструкции в качестве про­дуктов разложения твердых частиц биологического материала, переходящих в деструктат, являются молекулы белковых ве­ществ и продукты их частичного кислотного гидролиза (пеп­тиды и аминокислоты), липиды и некоторые другие вещества, входящие в состав тканей организма. Для обнаружения ртути в деструктате применяют реакции с взвесью иодида меди (I) и с дитизоном. Реакцию с дитизоном также применяют для фотоколориметрического определения рту­ти, а реакцию со взвесью иодида меди (I) используют и для визу­ального колориметрического определения ионов этого металла в деструктате.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ЗАНЯТИЙ**

**(практические, семинарские, лабораторные)**

**Тема 3.** Овладение техникой и методиками количественного определения «металлических ядов».

**Цель:** освоение студентами техникой и методиками количественного определения «металлических ядов».

**Задачи обучения:** научиться методам количественного определения «металлических ядов».

**Форма проведения:** групповое обсуждение теоретического материала и выполнение заданий парами студентов.

**Задания по теме:**

Задание 1 групповое обсуждение теоретических вопросов по теме занятия.

1. Современные методы разделения и определения ионов металлов.
2. Характеристика современных методов количественного определения «металлических ядов».
3. Определение ртути в деструктате.
4. Определение мышьяка в биоматериале.
5. Особенности экстракционно-фотоколориметрическое определения меди

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272с.
4. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия/ М.Д. Швайкова. - М., «Медицина», 1975.-376 с.

**Контрольные вопросы:**

1. Современные методы разделения и определения ионов металлов.
2. Определение ртути в деструктате.
3. Опередение мышьяка в биоматериале.
4. Особенности экстракционно-фотоколориметрическое определения меди

*ПРИЛОЖЕНИЕ*

*Для количественного определения «металли­ческих ядов»* используются минерализаты. Для количественного определения «металлических ядов» в химико-токсикологическом анализе применяются гравиметри­ческие, титриметрические и фотоколориметрические методы. Для количественного определения некоторых «металлических ядов» разработано по несколько методик. Гравиметрический метод предложен для количественного определения бария (в виде осадка BaSO4). Титриметрические методы, предложенные для количественно­го определения «металлических ядов», отличаются друг от дру­га применяемыми для этой цели титрованными растворами. Для количественного определения соединений висмута, свинца, меди, бария, кадмия и цинка рекомендован комплексонометрический метод. Определение свинца производят с помощью иодометрического метода. Для количественного определения серебра предло­жен роданидометрический метод. Аргентометрический метод предложен для количественного определения мышьяка. Большинство ионов металлов, находящихся в минерализате (или в деструктате), определяют фотоколориметрическим мето­дом. С этой целью в качестве реактивов применяют дитизон (для определения ртути, свинца, серебра и таллия), малахитовый или бриллиантовый зеленый (для определения сурьмы и таллия), дифенилкарбазид (для определения хрома), диэтилдитиокарбаматы (для определения меди и мышьяка), тиомочевину (для определения висмута). Фотоколориметрический метод определе­ния ионов марганца основан на переведении этих ионов в перманганат. Визуальные колориметрические методы (методы стандартных серий) рекомендованы для количественного определения ртути и мышьяка. Ртуть определяют по интенсивности окраски суспен­зии Cu2[HgI4], а мышьяк — по окраске индикаторных бумажек, пропитанных бромидом или хлоридом ртути.

С позиций химико-токсикологического анализа общие подходы к преданалитической пробоподготовке определяются:

• типом анализа (направленный или ненаправленный). Клинико-токсикологический анализ (КТА) или допинг-контроль и т.д.):

• типом биологической матрицы образца (биологические жидкости, ткани органов и др.);

• физико-химическими свойствами анализируемых веществ для выбора способа их изолиро­вания (экстракция, сорбция, перегонка с водяным паром, дистилляция, возгонка и др.):

• частными задачами ХТА (изолирование летучих и металлических ядов, пестицидов и др.):

• техникой проведения процедуры (лиофилизация, диализ и др.).

В практической деятельности химик-токсиколог при выборе наиболее рациональной техни­ки изолирования (схемы изолирования), как правило, должен учитывать все 5 позиций. Основные методы определения элементов в биологических объектах:

Атомно-адсорбционная спектрофотометрия;

Атомно-адсорбционная спектрофотометрия с электротермической атомизацией;

Оптическая эмиссионная спектрометрия с индуктивно связанной плазмой;

Масс спектрометрия индуктивно связанной плазмой;

Пламенная фотометрия;

Рентгенофлюресцентная спектрометрия;

Нейроактивационный анализ;

Гамма-резонансная спектрометрия;

Спектрофотометрический метод;

Электрохимические методы (ионометрия, полярография и др.);

Хроматографические методы (ВЭЖХ, система ВЭЖХ-МС и др.)

Иммунохимические и другие методы.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ЗАНЯТИЙ**

**(практические, семинарские, лабораторные)**

**Тема 4.** Решение практической задачи по проведению ненаправленного химико-токсикологического анализа на «металлические яды». Написание экспертного заключения (заключение химичеко-токсикологической экспертизы)

**Цель:** освоение студентами методики ненаправленного химико-токсикологического анализа на «металлические яды».

**Задачи обучения:** научиться методу ненаправленного химико-токсикологического анализа на «металлические яды» и написанию экспертного заключения.

**Форма проведения:** групповое обсуждение теоретического материала и выполнение заданий парами студентов.

**Задания по теме:**

Задание 1 групповое обсуждение теоретических вопросов по теме занятия.

1. Основные направления химико-токсикологического анализа.
2. Стратегия проведения анализа в зависимости от особенностей направленно­го или ненаправленного исследования.
3. В чем заключается общий скрининговый подход к изолированию веществ органической природы?
4. Схема проведения ненаправленного химико-токсикологического анализа на «металлические яды».
5. Документация. Составление заключения.

Задание 2. Написание экспертного заключения (заключен6ие химико-токсикологической экспертизы), при написании заключения использовать задачу темы № 2 (*Токсикологическая химия. Ситуационные задачи и упражнения. Под ред.Н.И. Калетиной.-М.-2007.-С.283. Задача № 1)*.

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272с.
4. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия/ М.Д. Швайкова. - М., «Медицина», 1975.-376 с.

**Контрольные вопросы:**

1. Основные направления химико-токсикологического анализа.
2. Стратегия проведения анализа в зависимости от особенностей направленно­го или ненаправленного исследования.
3. В чем заключается общий скрининговый подход к изолированию веществ органической природы?
4. Схема проведения ненаправленного химико-токсикологического анализа на «металлические яды».
5. Документация. Составление заключения.

*ПРИЛОЖЕНИЕ*

*ХТА имеет судебно-правовую направленность,* которая заключается в том, что юридические вопросы решаются биоаналитическими методами, а полученный результат на конечной стадии преобразуется в юридический ответ. Существуют три варианта проведения ХТА в зависимости от конкретных обстоятельств дела, клинических, криминалистических и других ситуаций.

1. Анализ объектов, содержащих известные токсичные вещества (в некоторых случаях даже известна доза попавшего в организм токсиканта), называют «направленным», например проведение ХТА в клинических лабораториях для контроля за выведением ксенобиотика, ходом лечения и т.д., т.е. случай, когда известны обстоятельства дела.

2. Наличие косвенных сведений, указывающих на возможную причину отравления, гипотезы о химической природе токсичного вещества, построенная на основе клинической карти­ны отравления пострадавшего и/или результатов патологоанатомического вскрытия трупа, обусловливают некоторые изменения в методических подходах, применяемых в «направлен­ном» ХТА.

3. Отсутствие каких-либо сведений о природе токсичного вещества требует принципиально другой стратегии проведения ХТА. В этом случае используемые аналитические приемы объ­единяют под названием «ненаправленный» ХТА. Это наиболее сложный случай исследова­ния, в котором всегда применяют группы методов анализа, а полученные результаты взаим­но дополняют и уточняют друг друга.

Общим скрининговым подходом к изолированию веществ органической природы в случае ненаправленного анализа является групповое выделение токсикантов, основанное на каких-либо общих свойствах. Ме­тодический прием, называемый скринингом, — это поэтапное обнаружение групповой прина­длежности токсиканта, а затем идентификация и количественное определение индивидуально­го токсичного вещества. В ХТА принято делить большинство изолируемых агентов на вещества кислого, нейтрального, слабоосновного и основного характера. Многоступенчатая схема изо­лирования требует большого (по массе) количества биообъекта, вспомогательных химических веществ (растворители, реагенты) и разнообразной техники.

*Для определения металлических элементов в биологических об­разцах* все большее распространение получают методы ИСП-АЭС и ИСП-МС, кото­рые позволяют одновременно определить в одной пробе 60 и более макро-, микро- и ультра­микроэлементов. Высокая стоимость приборов пока тормозит широкое внедрение ИСП-АЭС и ИСП-МС в практическую деятельность лабораторий в нашей стране. Однако во всем мире методы ИСП-АЭС и ИСП-МС используются для высокопроизводительного многоэлементного анализа различных образцов. Надежность современного оборудования, простота и точность ка­либровки по общедоступным стандартным образцам, относительная свобода от взаимных фи­зических и химических влияний при анализе — несомненные достоинства метода ИСП-МС. Для оценки элементного статуса человека используют определение элементного состава биосубстратов, а также активность ферментов или содержание метаболитов, косвенно отража­ющих уровень химических элементов в органах и тканях.

*Основные методы определения элементов в биологических объектах:*

Атомно-адсорбционная спектрофотометрия;

Атомно-адсорбционная спектрофотометрия с электротермической атомизацией;

Оптическая эмиссионная спектрометрия с индуктивно связанной плазмой;

Масс спектрометрия индуктивно связанной плазмой;

Пламенная фотометрия;

Рентгенофлюресцентная спектрометрия;

Нейроактивационный анализ;

Гамма-резонансная спектрометрия;

Спектрофотометрический метод;

Электрохимические методы (ионометрия, полярография и др.);

Хроматографические методы (ВЭЖХ, система ВЭЖХ-МС и др.)

Иммунохимические и другие методы.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ЗАНЯТИЙ**

**(практические, семинарские, лабораторные)**

**Кредит № 7**

**1. Тема 1.** Контроль исходных знаний по теме (тестирование, устный опрос и др.): «Методы изолирования «летучих ядов» из объектов биологического происхождения».

**Практическая часть:** Использование химического метода анализа для обнаружения в дистиллятах «летучих ядов». Овладение техникой, методиками изолирования и обнаружения в дистилляте цианидов, галогенопроизводных алифатического ряда: хлороформ, хлоралгидрат, четыреххлористый углерод, дихлорэтан; альдегидов и кетонов: формальдегид, ацетон.

**2. Цель:** Студент должен уметь проводить изолирование «летучих ядов» из объектов биологического происхождения и обнаружение в дистиллятах хлороформа, хлоралгидрата, четыреххлористого углерода, дихлорэтана, формальдегида и ацетона.

**3. Задачи обучения:** Студент должен научиться проводить изолирование «летучих ядов» из объектов биологического происхождения и обнаружение в дистиллятах хлороформа, хлоралгидрата, четыреххлористого углерода, дихлорэтана, формальдегида и ацетона.

**4. Основные вопросы темы:**

1. Основные моменты, на которые необходимо обратить внимание при проведении перегонки с

водяным паром.

2. Перечислите реакции, применяемые для обнаружения хлороформа, хлоралгидрата,

четыреххлористого углерода, дихлорэтана, формальдегида и ацетона.

3. Для чего проводят контрольный («слепой») опыт при проведении реакции отщепления

органически связанного хлора?

4. Почему при проведении реакций образования берлинской лазури и отщепления органически связанного хлора проводят подкисление реакционной среды?

**5. Методы обучения и преподавания** (малые группы, дискуссия, ситуационные задачи, работа в парах, презентации, кейс-стади и т.д.)

- групповое обсуждение теоретического материала,

- письменный опрос.

**6. Литература**

1. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. – Киев: Высшая школа, 1989.

2. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия. – М.: Медицина,1975.

3. Белова А.В. Руководство к практическим занятиям по токсикологической химии. - М.:

Медицина,1976.

**7. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.)письменный опрос по следующим вопросам:

1. Основные моменты, на которые необходимо обратить внимание при проведении перегонки с

водяным паром.

2. Написать химизм реакций применяемых для обнаружения:

- хлороформа,

- хлоралгидрата,

- четыреххлористого углерода,

- дихлорэтана,

- формальдегида,

- ацетона

с указанием условий протекания реакций и наблюдаемых эффектов.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ЗАНЯТИЙ**

**(практические, семинарские, лабораторные)**

**1. Тема 2 – Использование химического метода анализа для обнаружения в дистиллятах «летучих ядов». Овладение техникой, методиками изолирования и обнаружения в дистилляте спиртов: метиловый, этиловый, изоамиловый, этиленгликоль. фенола, уксусной кислоты.**

**2. Цель:** Студент должен уметь проводить изолирование «летучих ядов» из объектов биологического происхождения и обнаружение в дистиллятах метилового спирта, этилового спирта, изоамилового спирта, этиленгликоля, фенола и уксусной кислоты.

**3. Задачи обучения:** Студент должен научиться проводить изолирование «летучих ядов» из объектов биологического происхождения и обнаружение в дистиллятах метилового спирта, этилового спирта, изоамилового спирта, этиленгликоля, фенола и уксусной кислоты.

**4. Основные вопросы темы:**

1. Почему исследование дистиллята на наличие метилового спирта проводят после

исследования на формальдегид?

2. Какую реакцию используют для отличия этилового спирта от метилового спирта?

Наблюдаемый при этом аналитический сигнал.

3. Методика изолирования этиленгликоля из биологического материала.

4. Почему дистиллят, исследуемый на наличие уксусной кислоты, собирают в раствор щелочи?

5. Какими кислотами проводят изолирование уксусной кислоты из биологического материала и

почему?

**5. Методы обучения и преподавания** (малые группы, дискуссия, ситуационные задачи, работа в парах, презентации, кейс-стади и т.д.)

- групповое обсуждение теоретического материала,

- письменный опрос.

**6. Литература**

1. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. – Киев: Высшая школа, 1989.

2. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия. – М.: Медицина,1975.

3. Белова А.В. Руководство к практическим занятиям по токсикологической химии. - М.:

Медицина,1976.

**7. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.) письменный опрос по следующим вопросам:

1. Особенности изолирования этиленгликоля из биологического материала.

2. Написать химизм реакций применяемых для обнаружения:

- метилового спирта,

- этилового спирта,

- изоамилового спирта,

- этиленгликоля,

- фенола,

- уксусной кислоты

с указанием условий протекания реакций и наблюдаемых эффектов.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ЗАНЯТИЙ**

**(практические, семинарские, лабораторные)**

**1. Тема 3 –** **Использование газохроматографического метода анализа для разделения, идентификации и количественного определения «летучих ядов». Овладение техникой, методиками количественного анализа методом внутренней нормализации. Экспертиза алкогольного опьянения с применением современных физико-химических методов анализа. Составление заключения.**

**2. Цель:** Студент должен уметь проводить судебно-химическое исследование вещественных доказательств на группу «летучих ядов» газохроматографическим методом.

**3. Задачи обучения:** Студент должен научиться проводить обнаружение и количественное определение «летучих ядов» газохроматографическим методом.

**4. Основные вопросы темы:**

1. На чем основан метод газо-жидкостной хроматографии?

2. Чем отличаются между собой газо-абсорбционная и газо-жидкостная хроматографии?

3. Достоинства метода газо-жидкостной хроматографии.

4. Основные узлы хроматографа.

5. Требования к газу-носителю.

6. Хроматографические колонки. Их виды. Требования к ним.

7. Требования к сорбенту.

8. Детектор по теплопроводности и пламенноионизационный.

9. По каким параметрам проводят обнаружение веществ?

10. По каким параметрам проводят количественное определение веществ?

11. Критерии выбора параметра пика, на основании которого проводится количественное определение.

**5. Методы обучения и преподавания** (малые группы, дискуссия, ситуационные задачи, работа в парах, презентации, кейс-стади и т.д.)

- групповое обсуждение теоретического материала,

- работа в малых группах,

- письменный опрос.

**6. Литература**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

**7. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.) письменный опрос по следующим вопросам:

1. Основные узлы хроматографа.

2. Газ-носитель. Требования к нему.

3. Хроматографические колонки. Их виды. Требования к ним.

4. Требования к сорбенту.

5. Детекторы термоионный, пламенно-фотометрический, электронного захвата.

6. Идентификация веществ на основе данных газовой хроматографии.

7. Критерии выбора параметра пика, на основании которого проводится количественное определение.

8. Методы количественного определения: метод абсолютной калибровки, метод стандартной

добавки, метод внутреннего стандарта, метод нормировки.

9. Современное состояние и перспективы развития газовой хроматографии в ХТА.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ЗАНЯТИЙ**

**(практические, семинарские, лабораторные)**

**1. Тема 4 –** **Решение практической задачи по проведению ненаправленного судебно-химического анализа на «летучие яды». Написание экспертного заключения (заключение химико-токсикологической экспертизы).**

**2. Цель:** Студент должен закрепить теоретические знания и практические навыки, необходимые для проведения судебно-химического и химико-токсикологического анализа объектов исследования на наличие «летучих ядов» и составления экспертного заключения.

**3. Задачи обучения:**

студент должен научиться:

- проводить направленный анализ на группу «летучих ядов» газохроматографическим методом;

- на основе полученных результатов сделать правильное заключение;

- составить и защитить «Заключение» химико-токсикологической экспертизы (заключение химико-токсикологического анализа).

**4. Основные вопросы темы:**

1. Подготовка колонок для исследования: подготовка твердого носителя, нанесение неподвижной фазы, заполнение и кондиционирование колонок.

2. Приготовление стандартных растворов.

3. Условия хроматографического разделения «летучих ядов».

4. Обнаружение и количественное определение «летучих ядов».

**5. Методы обучения и преподавания** (малые группы, дискуссия, ситуационные задачи, работа в парах, презентации, кейс-стади и т.д.)

- групповое обсуждение теоретического материала,

- работа в малых группах.

**6. Литература**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

**7. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.)

**-** опрос по«Заключению» химико-токсикологической экспертизы (заключению химико-токсикологического анализа).

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ЗАНЯТИЙ**

**(практические, семинарские, лабораторные)**

**Кредит № 8**

**Тема 1** - Овладение техникой, методиками химического анализа карбоксигемоглобина в крови.

**Цель:** ознакомить студентов с химико-токсикологическим анализом карбоксигемоглобина в крови.

**Задачи обучения:** научить методам химического анализа карбоксигемоглобина в крови

**Форма проведения:** семинар, работа в малых группах и выполнение заданий парами студентов.

**Задания по теме:**

Задание 1 групповое обсуждение теоретических вопросов по теме занятия.

1. Оксид углерода. Распространенность отравлений, причины.
2. Токсичность. Токсикокинетика. Клиника отравлений и клиническая диагностика.
3. Метод гипербарической оксигенации в комплексе методов дезинтоксикационной терапии.
4. Качественный анализ. Химические методы обнаружения в крови карбоксигемоглобина.
5. Спектроскопический метод исследования карбоксигемоглобина в крови. Методика исследования.
6. Метод газожидкостной хроматографии в анализе оксида углерода.

Задание 2. (для 2-х студентов).

*Токсикологическая химия. Ситуационные задачи и упражнения. Под ред.Н.И. Калетиной.-М.-2007.-С.312. Задача № 7*.

На ХТА доставлены: кровь и моча ребенка.

Обстоятельства дела.

Семья с ребенком 8 лет участвовала в пикнике в горах. При возвра­щении домой люди попали в снежные заносы и вынуждены были нахо­диться в закрытом автомобиле с включенным мотором в течение 14 часов. После возвращения домой все чувствовали себя плохо. У взрослых кру­жилась голова, возникла рвота, мышечная слабость. У женщины на фо­не низкого давления появилась боль в сердце. Ребенок впал в кому и был доставлен в больницу.

**Информация.**

При осмотре в больнице у ребенка кожа лица была сине-багрового цвета, а видимые слизистые оболочки — малиново-красного оттенка. В пробах с танином и фероцианидом калия кровь ребенка сохраняла ро­зовый цвет.

Цель исследования: провести ХТА представленных биообъектов.

Приведите схему химико-токсикологического анализа представленных биообъектов, опираясь на методологию системного химико-токсикологи­ческого анализа (СХТА).

Лаборатория работает согласно принципам GLP и оснащена аналити­ческим оборудованием в соответствии с современными рекомендациями TIAFT.

ПРИМЕЧАНИЕ

При решении задачи следует**:**

**• представить информацию о** выборе биообъекта, используя знания фи­зико-химических свойств токсикантов, их токсикокинетики и мета­болизма;

• **представить информацию о** способе пробоподготовки и изолирова­ния (выделения) токсикантов, используя знания физико-химических свойств токсикантов и учитывая Ваш выбор последующих методов анализа;

• **выбрать** методы идентификации и количественного определения ток­сикантов, учитывая их чувствительность и специфичность, преиму­щества и недостатки;

• **обосновать** выбор способа количественного определения, поэтапно изложить схему и процедуру его проведения, привести математичес­кие формулы; если необходимо, то произвести вычисления;

• **представить** интерпретацию полученных количественных результатов;

• **дать** заключение об обнаружении токсикантов.

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272с.
4. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия/ М.Д. Швайкова. - М., «Медицина», 1975.-376 с.

**Контрольные вопросы:**

1. Химико-токсикологический анализ на группу веществ, не требующих специальных методов изолирования.
2. Оксид углерода. Распространенность отравлений, причины.
3. Токсичность. Токсикокинетика.
4. Клиника отравлений и клиническая диагностика.
5. Качественный анализ. Химические методы обнаружения в крови карбоксигемоглобина.
6. Спектроскопический метод исследования карбоксигемоглобина в крови. Принцип метода.
7. Метод газожидкостной хроматографии в анализе оксида углерода.

*ПРИЛОЖЕНИЕ*

Из ядовитых газообразных веществ особый токсикологический и судебно-медицинский ин­терес представляет СО — оксид углерода (II). Долгосрочные последствия отравления угарным газом нередко приводят к лет&чьному исходу. Исследователи обнаружили, что угарный газ повреждает белок миелин, входящий в состав оболочки нервных клеток. В ответ на отравле­ние СО в организме начинается синтез специализированных лимфоцитов, которые выводят поврежденный белок из организма. Проблема заключается в том. что с удалением измененных молекул миелина одновременно повреждаются и нормальные молекулы, тем самым запускает­ся своего рода цепная аутоиммунная реакция.

Оксид углерода (II) — бесцветный газ без запаха и вкуса. В воде почти не растворяется, го­рит синеватым пламенем до образования оксида углерода (IV) с выделением тепла.

Острые отравления окисью углерода занимают ведущее место среди ингаляционных отрав­лений, летальные исходы составляют 12,5% общего количества всех смертельных отравлений.

*Источники СО.* Оксид углерода встречается везде, где существуют условия для неполного сгорания веществ, содержащих углерод, входит в состав многих промышленных газов (домен­ный, генераторный, коксовый); широко применяется в современном органическом синтезе.

Важными источниками СО являются выхлопные газы автомобилей (содержание оксида уг­лерода 1 — 13%). дым от пожара и неверно эксплуатируемые нагревательные системы. Пары дихлорометана (детергентов и аэрозолей), в результате метаболизма которого неспецифическими оксидазами образуются угарный и углекислый газы, также могут приводить к отравлению СО

*Токсикокинетика и биотрансформация*

Единственным путем поступления в организм СО являются дыхательные пути. Токсичес­кий эффект для человека наблюдается при вдыхании воздуха с концентрацией СО 3 10' г/л в течение 1 ч.

Механизм токсического действия СО обусловлен образованием карбоксигемоглобина — НbСО (см. гл. 2.4). При острых отравлениях СО связывается преимущественно железом гемоглобина эритроцитов. При повторных или хронических отравлениях в плазме крови уве­личивается количество негемоглобинового железа за счет выхода его из тканей. Это железо также фиксирует поступающий СО. При действии даже весьма низких концентраций СО его присутствие обнаруживают в различных тканях организма, так как СО фиксируется имею­щимися в них железосодержащими ферментами, а в мышцах — еще и железом мпоглобина. Кроме того, присутствие СО в тканях связано с наличием в них крови, содержащей СО. По сравнению с гемоглобином сродство миоглобина к СО и О, приблизительно в 5 раз меньше. На распределение СО между кровью и мышцами влияют концентрация СО во вдыхаемом воздухе и продолжительность контакта. При смертельном отравлении у людей и содержании в крови 58—85% НbСО в скелетных мышцах было обнаружено 10—53%. в миокарде — 3—44% карбо-ксимиоглобина (МbСО). Концентрация МbСО в мышцах всегда значительно ниже концентра­ции НbСО в крови. Сопоставление концентраций НbСО и МbСО может помочь в установле­нии динамики отравления. Для установления коэффициента корреляции между количеством НЬСО и МbСО требуются дополнительные наблюдения и специальные исследования.

При отравлениях СО нарушается углеводный обмен. Увеличение уровня сахара в крови начинается с первых минут интоксикации и нарастает параллельно гипоксемии. Установлено, что эти изменения обусловлены нарушением центральной регуляции углеводного обмена под воздействием СО. что связано с усилением распада гликогена или нарушением утилизации глюкозы. Усиленный гликогенолиз приводит к развитию гипергликемии. Повышение содер­жания глюкозы отмечается не только в крови, но и в ткани мозга. Установлена зависимость между тяжестью интоксикации угарным газом и содержанием глюкозы в мозге.

Оксид углерода выводится из организма в основном через дыхательные пути в течение не­скольких часов. После прекращения вдыхания СО 60—70% яда выделяется у человека в тече­ние 1-го часа; за 4 ч выделение составит 96% абсорбированной организмом дозы. В ничтожном количестве оксид углерода выделяется через кожу — около 0.007 мл/ч. несколько больше — через ЖКТ и почки. СО с мочой выводится в виде комплексного соединения с железом.

Лабораторная диагностика отравлений оксидом углерода заключается в определении НbСО в крови. В то же время содержание НbСО в крови, которое определяется при поступлении больного в стационар, не может служить надежным критерием установления тяжести состояния больных. В большинстве случаев оно бывает очень низким, в то время как клиническая симп­томатика свидетельствует о тяжелой степени отравления. Подобное несоответствие можно объ­яснить тем, что со временем происходит диссоциация НbСО, поэтому большее диагностическое значение имеет его определение в крови, взятой непосредственно на месте происшествия.

*Методы определения оксида углерода (II) в биообъектах*

*Определение СО в крови*

Для определения СО в крови можно использовать различные методы, включая предвари­тельные пробы, спектрофотометрию, газовую хроматографию и специальные методы. Опреде­ление СО в крови проводят либо по СО, либо выделяют из пробы крови газобразную смесь СО, СО,. О,, N.. измеряют количество газа и тем или иным способом устанавливают содержа­ние в нем оксида углерода (II).

*Предварительные методы исследования (химические).* При выполнении нижеуказанных реак­ций параллельно исследуют два образца — кровь, не содержащую НbСО. и кровь пострадавшего при отравлении. В образцы добавляют одинаковые объемы реактивов и наблюдают за измене­нием окраски. Изменение окраски происходит только в образцах с нормальной кровью. Окраска образцов крови пострадавшего при отравлении не изменяется или изменяется незначительно.

*Экспресс-тесты,* или пробы, проводят непосредственно на месте происшествия или сразу после поступления пострадавшего в клинику. Цель — быстро установить наличие НbСО.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ЗАНЯТИЙ**

**(практические, семинарские, лабораторные)**

**Тема 2** - Решение ситуационной задачи:

- подготовка проб к анализу;

- идентификация в крови карбоксигемоглобина с использованием химических экспресс-методов;

- написание заключения аналитической диагностики.

**Цель:** ознакомить студентов с подготовкой проб к анализу и идентификацией в крови карбоксигемоглобина с использованием химических экспресс-методов.

**Задачи обучения:** научить студентов методам анализа карбоксигемоглобина в с использованием химических экспресс-методов.

**Форма проведения:** семинар, работа в малых группах и выполнение заданий парами студентов.

**Задания по теме:**

Задание 1 групповое обсуждение теоретических вопросов по теме занятия.

1. Определение СО в крови
2. Предварительные методы исследования (химические).
3. Экспресс-тесты на определение СО в крови
4. Другие химические пробы.

Задание 2. (для 2-х студентов).

*Токсикологическая химия. Ситуационные задачи и упражнения. Под ред.Н.И. Калетиной.-М.-2007.-С.312. Задача № 7*.

На ХТА доставлены: кровь и моча ребенка.

Обстоятельства дела.

Семья с ребенком 8 лет участвовала в пикнике в горах. При возвра­щении домой люди попали в снежные заносы и вынуждены были нахо­диться в закрытом автомобиле с включенным мотором в течение 14 часов. После возвращения домой все чувствовали себя плохо. У взрослых кру­жилась голова, возникла рвота, мышечная слабость. У женщины на фо­не низкого давления появилась боль в сердце. Ребенок впал в кому и был доставлен в больницу.

**Информация.**

При осмотре в больнице у ребенка кожа лица была сине-багрового цвета, а видимые слизистые оболочки — малиново-красного оттенка. В пробах с танином и фероцианидом калия кровь ребенка сохраняла ро­зовый цвет.

Цель исследования: провести ХТА представленных биообъектов с использованием химических экспресс-методов.

Приведите схему химико-токсикологического анализа представленных биообъектов, опираясь на методологию системного химико-токсикологи­ческого анализа (СХТА).

Лаборатория работает согласно принципам GLP и оснащена аналити­ческим оборудованием в соответствии с современными рекомендациями TIAFT.

ПРИМЕЧАНИЕ

При решении задачи следует:

**• представить информацию о** выборе биообъекта, используя знания фи­зико-химических свойств токсикантов, их токсикокинетики и мета­болизма;

• **представить информацию о** способе пробоподготовки и изолирова­ния (выделения) токсикантов, используя знания физико-химических свойств токсикантов и учитывая Ваш выбор последующих методов анализа;

• **выбрать** химические экспресс-методы определения ток­сикантов, учитывая их чувствительность и специфичность, преиму­щества и недостатки;

• **обосновать** выбор способа количественного определения, поэтапно изложить схему и процедуру его проведения, привести математичес­кие формулы; если необходимо, то произвести вычисления;

• **представить** интерпретацию полученных количественных результатов;

• **дать** заключение об обнаружении токсикантов.

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272с.
4. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия/ М.Д. Швайкова. - М., «Медицина», 1975.-376 с.

**Контрольные вопросы:**

1. Определение СО в крови
2. Предварительные методы исследования (химические).
3. Экспресс-тесты на определение СО в крови
4. Другие химические пробы.
5. Заключение об обнаружении токсикантов. Судебно-медицинская оценка результатов определения.

*ПРИЛОЖЕНИЕ*

1. *Определение СО в крови*

Для определения СО в крови можно использовать различные методы, включая предвари­тельные пробы, спектрофотометрию, газовую хроматографию и специальные методы. Опреде­ление СО в крови проводят либо по СО, либо выделяют из пробы крови газобразную смесь СО, СО,. О,, N.. измеряют количество газа и тем или иным способом устанавливают содержа­ние в нем оксида углерода (II).

*Предварительные методы исследования (химические).* При выполнении нижеуказанных реак­ций параллельно исследуют два образца — кровь, не содержащую НbСО. и кровь пострадавшего при отравлении. В образцы добавляют одинаковые объемы реактивов и наблюдают за измене­нием окраски. Изменение окраски происходит только в образцах с нормальной кровью. Окраска образцов крови пострадавшего при отравлении не изменяется или изменяется незначительно.

*Экспресс-тесты,* или пробы, проводят непосредственно на месте происшествия или сразу после поступления пострадавшего в клинику. Цель — быстро установить наличие НbСО.

*Тест 1*. К 15 мл воды добавляют 1—2 капли исследуемой крови и отдельно донорскую кровь, пробирки встряхивают. В норме проба светло-розового цвета, при наличии НЬСО — вишне­во-красного. Затем добавляют 5 капель 20% раствора гидроксида натрия. После энергичного встряхивания при наличии НЬСО в течение нескольких секунд сохраняется светло-розовый цвет (концентрация НbСО не менее 20%). Если светло-розовый цвет перейдет в соломенно-желтый, в крови нет НbСО или его содержится менее 20%. Проводят контрольную пробу с донорской кровью.

Метаболизм и определение токсикантов различных химических групп... 755

*Тест 2.* В две пробирки вносят по 10 мл дистиллированной воды, затем в первую — 5 капель анализируемой пробы (кровь) и 5 капель свежеприготовленного раствора сульфида аммония, во вторую — 5 капель донорской крови и 5 капель свежеприготовленного раствора сульфида аммония. После осторожного перемешивания добавляют в обе пробирки по 2—3 капли 30% раствора уксусной кислоты. Анализируемая проба при наличии НЬСО окрашивается в крас­ный цвет, контрольная проба (донорская) — в грязно-зеленый.

*Тест 3.* К 5 мл крови (анализируемой пробы и донорской), разбавленной в 100 раз дистил­лированной водой, добавляют 5 капель концентрированного раствора сульфида меди. Дли­тельно и энергично встряхивают. Кровь, содержащая НЬСО. красного цвета, не содержащая — зеленого.

*Тест 4.* К 1 капле крови (анализируемой пробы и донорской) добавляют 40 капель воды и 5 капель 40% раствора фенилгидразина. Кровь, содержащая НЬСО. светло-красная, не содер­жащая НЬСО — темно- или черно-красная.

*Тест 5.* К 5 мл крови (анализируемой пробы и донорской), разведенной 100 раз. добавляют 5 капель 1% раствора гексаиианоферрата (III) калия. Кровь, содержащая НЬСО, вишневого цвета, не содержащая — светло-коричневого (железо гемоглобина окисляется до Ре").

*Другие химические пробы.* Исследуемую кровь и контрольную кровь из печени животного в количестве 2—5 мл разбавляют 100 мл воды. При этом кровь, содержащая НЬСО. имеет ярко-красный цвет, контрольная кровь — буроватый оттенок.

Затем проводят следующие химические реакции.

• К разбавленным в соотношении 1:100 пробам испытуемой и контрольной крови прибав­ляют равные объемы 30% раствора гидроксида натрия. Кровь, содержащая оксид углерода, сохраняет розовую окраску, контрольная принимает зеленовато-черную окраску.

• К разбавленным в соотношении 1:4 пробам испытуемой и контрольной крови прибавляют приблизительно по 3 объема 1% раствора танина и взбалтывают. Кровь, содержащая оксид углерода, сохраняет розовый цвет; контрольная принимает серую окраску.

• К разбавленным в соотношении 1:20 пробам испытуемой и контрольной крови прибавляют равные объемы 20% раствора гексаиианоферрата (III) калия и 2 мл разведенной 1:2 уксус­ной кислоты. Кровь, содержащая оксид углерода, сохраняет розовый цвет, контрольная приобретает бурую окраску.

• Контрольная кровь, смешанная с 5 частями раствора основного ацетата свинца, принимает грязно-зеленую окраску, кровь, содержащая оксид углерода, сохраняет свой цвет.

• Контрольная кровь после разбавления формалином спустя короткое время принимает гряз­но-бурую окраску, кровь, содержащая оксид углерода, сохраняет красный цвет в течение нескольких недель.

Реакции можно проводить, смочив разведенной кровью белую фильтроватьную бумагу, на­нося затем на нее реактивы. Описанные реакции малопригодны для обнаружения малых ко­личеств НЬСО в крови.

*Судебно-медицинская оценка результатов количественного определения карбоксигемоглобина и карбоксимиоглобина*

• Содержание НbСО в крови зависит прежде всего от концентрации СО во вдыхаемом возду­хе и времени его воздействия.

• Концентрация НbСО тем выше, чем выше парциальное давление СО в альвеолярном воз­духе по сравнению с парциальным давлением О,.

• За один и тот же промежуток времени при прочих равных условиях СО поступает в орга­низм тем больше, чем больше минутный объем дыхания.

• Соответствие между концентрацией НЬСО и тяжестью отравления имеется не всегда. Это особенно отчетливо проявляется при групповых отравлениях.

• Смертельная концентрация НbСО в крови составляет в среднем около 60%, но может коле­баться от 40 до 80% и более, что обусловлено влиянием внешних условий и особенностями организма.

• Тяжесть острого отравления СО усиливается при низком барометрическом давлении, повы­шенной влажности, высокой или низкой температуре воздуха, усиленной мышечной работе.

• При смертельном отравлении порог насыщения НbСО у пожилых людей ниже. У женщин отравление протекает легче, чем у мужчин. Беременные женщины более чувствительны, чем небеременные. Лица, подвергавшиеся хроническому воздействию СО, тяжелее переносят острое отравление.

• Острое отравление проходит тяжелее у лиц, страдающих заболеваниями легких, сердца, нарушениями кровообращения, неврастенией, ожирением, анемией, перенесших черепно-мозговую травму, во время инфекционных заболеваний.

• Данные о влиянии алкогольной интоксикации на тяжесть отравления СО противоречивы.

• При сочетанном отравлении СО и оксидами азота, СО,, парами бензина, НСN (например, в результате пожара или технологического процесса) к смертельному исходу может привести относительно невысокая концентрация НbСО.

• Необходимо учитывать очень разную чувствительность отдельных лиц к действию СО. При групповых отравлениях у некоторых лиц, находящихся в коматозном состоянии, содержа­ние НЬСО бывает гораздо ниже, чем у лиц, перенесших тяжелое отравление и при этом чувствующих себя удовлетворительно.

• Изредка встречаются атипичные формы отравления, протекающие с быстрой потере)! созна­ния или тяжелыми расстройствами дыхания и сердечной деятельности (СО в крови 30%).

• Количественное содержание НbСО в крови, по-видимому, может зависеть от того, из како­го участка кровеносной системы взята для исследования кровь. При вскрытии трупа кровь для исследования надлежит брать из правого предсердия (при наличии в нем крови) или бедренной вены либо из другого магистрального сосуда, а также из грудной или брюшной полости (при наличии излившейся в нее крови).

• В некоторых случаях целесообразно измерять содержание НbСО в гематомах и кровоподте­ках, так как оно может служить одним из признаков определения времени их возникнове­ния. Считают, что гематомы, в которых содержание НbСО менее 10%. возникли до воздейс­твия СО. Если содержание НbСО в них превышает 20%, то образование гематом связано с отравлением СО.

• В воздухе промышленных городов постоянно содержится СО, вследствие чего в крови жи­телей обычно находится некоторое количество НbСО. Между концентрацией НbСО и степенью загрязнения воздушной среды СО отмечена прямая зависимость. Например, в крови регулировщиков уличного движения содержание НbСО может достигать 22%.

• При освидетельствовании лиц, перенесших отравление СО, нужно иметь в виду, что при интоксикации средней степени в течение первого часа выделяется около половины посту­пившего в организм СО. Полное освобождение организма от СО наступает спустя 10—12 ч, но может затягиваться и до 24 ч.

• При обнаружении в крови трупа менее 60% НbСО необходимо проанализировать патологоанатомические данные и обстоятельства отравления, чтобы обосновать заключение о причине смерти.

• При повышении поступления СО в организм соответственно увеличивается содержание СО в тканях.

• Необходимость в исследовании скелетных мышц трупа или его частей возникает в очень редких случаях (например, при гнилостных изменениях резко обескровленных частей тру­па), потому что для определения НbСО спектрофотометрическим методом необходим всего 1 мл крови из свежего или хранившегося до 10 дней биологического материала.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ЗАНЯТИЙ**

**(практические, семинарские, лабораторные)**

**Тема 3** - Решение экспертной задачи по проведению направленного, химико-токсикологического анализа на карбоксигемоглобин:

- подготовка проб к анализу;

- обнаружения в трупной крови карбоксигемоглобина с использованием химических и физико-химических методов анализа

**Цель:** ознакомить студентов со схемой направленного, химико-токсикологического анализа на карбоксигемоглобин.

**Задачи обучения:** научить студентов методам подготовки проб к анализу и обнаружения в трупной крови карбоксигемоглобина с использованием химических и физико-химических методов анализа.

**Форма проведения:** семинар, работа в малых группах и выполнение заданий парами студентов.

**Задания по теме:**

Задание 1 групповое обсуждение теоретических вопросов по теме занятия.

1. Методы определения оксида углерода (II) в биообъектах.
2. Подготовка проб к анализу
3. Предварительные методы исследования (химические)
4. Обнаружения в трупной крови карбоксигемоглобина с использованием химических методов анализа
5. Обнаружения в трупной крови карбоксигемоглобина с использованием физико-химических методов анализа

Задание 2. (для 2-х студентов).

*Токсикологическая химия. Ситуационные задачи и упражнения. Под ред.Н.И. Калетиной.-М.-2007.-С.314. Ситуационная задача № 9*

На ХТЭ доставлены: внутренние органы, моча и кровь трупа.

Обстоятельства дела.

Во время сильного пожара в дачном поселке пропал человек. На месте происшествия его останков не было обнаружено. Однако через 3 дня труп был найден в закрытом снаружи и слегка обгоревшем сарае.

**Информация.**

Патологоанатомом при осмотре трупа отмечены отек легких и мозга, слизь в бронхах, сине-багровый цвет кожи и малиново-красный оттенок слизистых оболочек.

При исследовании крови трупа был обнаружен токсикант. В пробах с основным ацетатом свинца и формалином кровь потерпевшего сохра­няла розовый цвет.

Цель исследования: провести направленный химико-токсикологического анализа на карбоксигемоглобин.представленных биообъектов.

Приведите схему химико-токсикологического анализа представленных биообъектов, опираясь на методологию системного химико-токсикологи­ческого анализа (СХТА).

Лаборатория работает согласно принципам GLP и оснащена аналити­ческим оборудованием в соответствии с современными рекомендациями TIAFT.

ПРИМЕЧАНИЕ

При решении задачи следует:

**• представить информацию о** выборе биообъекта, используя знания фи­зико-химических свойств токсикантов, их токсикокинетики и мета­болизма;

• **представить информацию о** способе подготовки проб к анализу и обнаружения в трупной крови карбоксигемоглобина с использованием химических и физико-химических методов анализа.и учитывая Ваш выбор последующих методов анализа;

• **выбрать** методы идентификации и количественного определения ток­сикантов, учитывая их чувствительность и специфичность, преиму­щества и недостатки;

• **обосновать** выбор способа количественного определения, поэтапно изложить схему и процедуру его проведения, привести математичес­кие формулы; если необходимо, то произвести вычисления;

• **представить** интерпретацию полученных количественных результатов;

• **дать** заключение об обнаружении токсикантов.

**Литература**

**Основная:**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология Е.А. Лужников.-М.,"Медицина", 1994. –189 с.
4. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272 с.

**Контрольные вопросы:**

1. Методы определения оксида углерода (II) в биообъектах.
2. Подготовка проб к анализу
3. Предварительные методы исследования (химические)
4. Обнаружения в трупной крови карбоксигемоглобина с использованием химических методов анализа
5. Обнаружения в трупной крови карбоксигемоглобина с использованием физико-химических методов анализа

*ПРИЛОЖЕНИЕ*

*Cпектроскопический метод обнаружения оксида углерода (I I) в крови ( Крамаренко В.Ф. Токс.химия.- Выша школа.-Киев.-1989.-С.415-424)*

В крови лиц, отравленных оксидом углерода (II), не весь гемоглобин превращается в карбоксигемоглобин. Смерть насту­пает значительно раньше, чем достигается полное превращение оксигемоглобина в карбоксигемоглобин.

Карбоксигемоглобин можно обнаружить в крови спектроско­пом, который является прибором для визуального спектрального определения ряда веществ, в том числе и карбоксигемоглобина.

При рассматривании крови спектроскопом наблюдаются линии и полосы, позволяющие сделать вывод о наличии или отсутствии карбоксигемоглобина.

Подлежащую исследованию кровь разбавляют водой до тех пор, пока не будет получен раствор, имеющий светло-розовую окраску. При спектроскопическом исследовании этого раствора четко видны соответствующие спектральные полосы.

Спектр оксигемоглобина крови ОНb имеет две полосы погло­щения между линиями Фраунгофера D и Е при длинах волн 577—589 и 536—556 нм. Спектр карбоксигемоглобина СОНb име­ет две полосы поглощения при длинах волн 564—579 и 523—536 нм.

После прибавления одного объема свежеприготовленного раствора сульфида аммония (NH4)2S или других восстановителей (дитионит натрия Na2S2O4-21-0 и др.) к четырем объемам вод­ного раствора исследуемой крови оксигемоглобин (ОНb) превра­щается в дезоксигемоглобин Нb, в спектре которого имеется одна широкая полоса поглощения при 543—596 нм. Карбоксигемогло­бин не восстанавливается сульфидом аммония и другими восста­новителями. Поэтому после прибавления восстановителей полосы поглощения карбоксигемоглобина не исчезают.

Таким образом, после прибавления раствора сульфида аммо­ния к крови, содержащей окси- и карбоксигемоглобин, сохраня­ются две полосы поглощения карбоксигемоглобина, но исчезают полосы поглощения оксигемоглобина, а вместо них появляется широкая полоса поглощения дезоксигемоглобина. По наличию соответствующих полос поглощения в спектре крови делают вы­вод об отравлении оксидом углерода (II).

Спектральный метод оправдывает себя при исследовании крови, содержащей 10—30 % карбоксигемоглобина.

*Оптические методы(Калетина Н.И.-Метаболизм и определение токсикантов.-М.-2007.-С.-753-759 )*

Объектами исследования на СО являются главным образом кровь пострадавшего и воздух производственных или жилых помещений, содержащий СО.

Диагностическое значение имеет определение НbСО в крови, взятой непосредственно на месте происшествия, так как при оказании пострадавшему первой помощи происходит час­тичная элиминация угарного газа и снижается содержание НbСО в крови. Спектрофотометрический метод определения СО наиболее распространен, потому что все гемоглобиновые структуры имеют абсорбцию в определенной части спектра.

*Количественное определение в крови НbСО спектрофотометрическим методом*

При добавлении восстановителя (натрия тиосульфата) к исследуемой крови окси- и метгемоглобин количественно образуют восстановленную форму гемоглобина. Последняя имеет спектр поглощения, представленный на рис. 1.

СО имеет большее сродство к гемоглобину, чем кислород, поэтому комплекс НbСО не можег быть разрушен тиосульфатом натрия. Таким образом, после обработки тиосульфатом натрия комплекс НbСО проявляется характерным спектром с двумя максимумами поглоще­ния (рис. 8-16, А). Максимальная разница оптической плотности между спектрами А и Б от­мечается при длине волны 540 нм, тогда как при длине волны 579 нм оптическая плотность практически одинакова. Процентное содержание СО в крови (см. рис. 1. А) может быть вычислено по формуле, исходя из значения оптической плотности «здоровой», не содержащей НbСО крови (см. рис. 1. Б), и исследуемого образца (см. рис. 1. В) после добавления тиосульфата натрия:

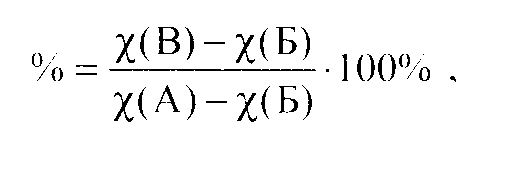
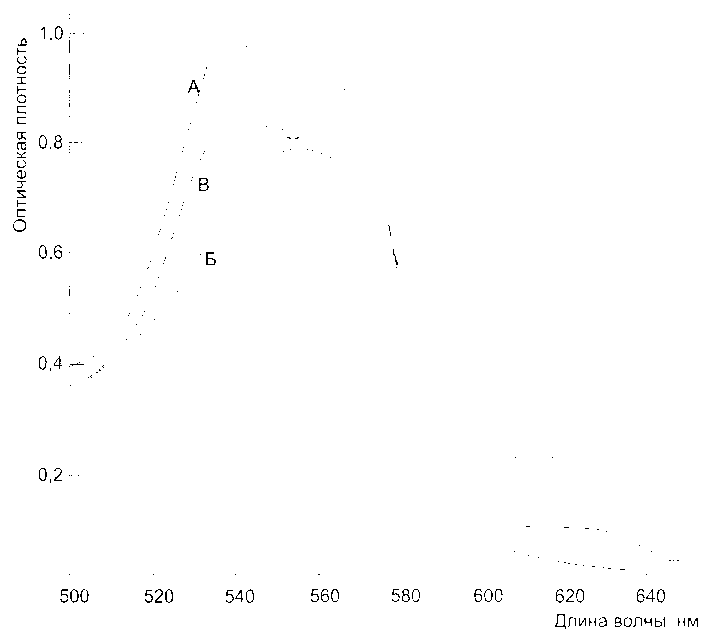


Рис. 1. Уф-спектры НЬСО (А), восстановленного гемоглобина (Б) и крови паписта при отравлении \ 1 арным I азом ( В).



*Интерпретация результатов*

• Содержание СО в крови < 5%: норма; для курящих до 10%.

• Содержание СО в крови 10—20%: интоксикация легкой степени.

• Содержание СО в крови 20—30%: интоксикация средней степени.

• Содержание СО в крови 30—40%: интоксикация средней степени, но возможен коллапс.

• Содержание СО в крови 40—50%: интоксикация средней степени, выраженные расстройс­тва дыхания и функций сердечно-сосудистой системы, часто коллапс, возможна смерть.

• Содержание СО в крови 50—60%: интоксикация сильной степени — кома, судороги, воз­можна смерть.

• Содержание *СО* в крови 60—90%: смерть

*Газохромотографический метод*

Газовая хроматография является достаточно простым и прямым методом определения об­щего количества СО в крови. Высвобождение СО из НbСО крови достигается обычно добав­лением растворов натрия карбоната или некоторых других веществ. Газовая фаза вводится в хроматограф, снабженный детектором по теплопроводности. Концентрация СО определяется по калибровочному графику после расчета площади пика. Результаты метода достоверны при концентрации НbСО 30—100%. Ошибка при использовании метода составляет 10%.

Другой вариант газохроматографического определения СО в крови основан на переведении его в метан или С02 за счет каталитического восстановления водородом или окисления на силикагеле с пятиокисью йода.

В первом случае после высвобождения СО из крови в реакторе-дозаторе гелием газовую смесь мгновенно выталкивают из реактора в хроматографическую колонку, где СО каталити­чески восстанавливается водородом до метана и регистрируется ПИД.

Во втором случае С02 и СО разделяются на одной колонке с силикагелем, а затем в ячейке с пятиокисью йода СО окисляется до СО, и последний регистрируется детектором. Разница ве­личин интенсивности пиков до и после окисления позволяет установить концентрацию СО.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ЗАНЯТИЙ**

**(практические, семинарские, лабораторные)**

**Тема 4** - Завершение решения экспертной задачи:

- определение в трупной крови концентрации карбоксигемоглобина методом

спектрофотометрии;

- написание экспертного заключения (заключение химико-токсикологической экспертизы).

**Цель:** ознакомить студентов с определением в трупной крови концентрации карбоксигемоглобина методом спектрофотометрии;

- написание экспертного заключения (заключение химичеко-токсикологической экспертизы).

**Задачи обучения:** научить студентовопределению в трупной крови концентрации карбоксигемоглобина методом спектрофотометрии и написанию экспертного заключения (заключение химико-токсикологической экспертизы).

**Форма проведения:** семинар, работа в малых группах и выполнение заданий парами студентов.

**Задания по теме:**

Задание 1 групповое обсуждение теоретических вопросов по теме занятия.

1. Особенности определения оксида углерода (II) в трупных биообъектах.
2. Подготовка проб к анализу
3. Предварительные методы исследования (химические)
4. Обнаружения в трупной крови карбоксигемоглобина с использованием химических методов анализа
5. Обнаружения в трупной крови карбоксигемоглобина с использованием физико-химических методов анализа

Задание 2. (для 2-х студентов).

*Токсикологическая химия. Ситуационные задачи и упражнения. Под ред.Н.И. Калетиной.-М.-2007.-С.314. Ситуационная задача № 9*

На ХТЭ доставлены: внутренние органы, моча и кровь трупа.

Обстоятельства дела.

Во время сильного пожара в дачном поселке пропал человек. На месте происшествия его останков не было обнаружено. Однако через 3 дня труп был найден в закрытом снаружи и слегка обгоревшем сарае.

**Информация.**

Патологоанатомом при осмотре трупа отмечены отек легких и мозга, слизь в бронхах, сине-багровый цвет кожи и малиново-красный оттенок слизистых оболочек.

При исследовании крови трупа был обнаружен токсикант. В пробах с основным ацетатом свинца и формалином кровь потерпевшего сохра­няла розовый цвет.

**Цель исследования:** провести ХТЭ представленных трупных биообъектов - определение в трупной крови концентрации карбоксигемоглобина методом спектрофотометрии.

Приведите схему химико-токсикологического анализа представленных биообъектов, опираясь на методологию системного химико-токсикологи­ческого анализа (СХТА).

Лаборатория работает согласно принципам GLP и оснащена аналити­ческим оборудованием в соответствии с современными рекомендациями TIAFT.

ПРИМЕЧАНИЕ

При решении задачи следует учесть информацию предыдущего занятия:

**• информацию о** выборе биообъекта, используя знания фи­зико-химических свойств токсикантов, их токсикокинетики и мета­болизма;

• **информацию о** способе пробоподготовки и изолирова­ния (выделения) токсикантов, используя знания физико-химических свойств токсикантов и учитывая Ваш выбор последующих методов анализа;

• **выбор** методов идентификации и количественного определения ток­сикантов, учитывая их чувствительность и специфичность, преиму­щества и недостатки;

• **обосновать** выбор способа количественного определения, поэтапно изложить схему и процедуру его проведения, привести математичес­кие формулы; если необходимо, то произвести вычисления;

• **представить** интерпретацию полученных количественных результатов;

• **дать** заключение об обнаружении токсикантов.

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272 с.
4. Руководство к практическим занятиям по токсикологической химии/ А.В. Белова.- М., "Медицина", 1976.-231с.

**Контрольные вопросы:**

1. Особенности определения оксида углерода (II) в трупных биообъектах.
2. Подготовка проб к анализу
3. Предварительные методы исследования (химические)
4. Обнаружения в трупной крови карбоксигемоглобина с использованием химических методов анализа
5. Обнаружения в трупной крови карбоксигемоглобина с использованием физико-химических методов анализа
6. Экспертное заключение (акта судебно-химического исследования).

*ПРИЛОЖЕНИЕ*

*Оптические методы (Калетина Н.И.-Метаболизм и определение токсикантов.-М.-2007.-С.-753-759 )*

Объектами исследования на СО являются главным образом кровь пострадавшего и воздух производственных или жилых помещений, содержащий СО.

Диагностическое значение имеет определение НbСО в крови, взятой непосредственно на месте происшествия, так как при оказании пострадавшему первой помощи происходит час­тичная элиминация угарного газа и снижается содержание НbСО в крови. Спектрофотометрический метод определения СО наиболее распространен, потому что все гемоглобиновые структуры имеют абсорбцию в определенной части спектра.

*Количественное определение в крови НbСО спектрофотометрическим методом*

При добавлении восстановителя (натрия тиосульфата) к исследуемой крови окси- и метгемоглобин количественно образуют восстановленную форму гемоглобина. Последняя имеет спектр поглощения, представленный на рис. 1.

СО имеет большее сродство к гемоглобину, чем кислород, поэтому комплекс НЬСО не можег быть разрушен тиосульфатом натрия. Таким образом, после обработки тиосульфатом натрия комплекс НbСО проявляется характерным спектром с двумя максимумами поглоще­ния (рис. 8-16, А). Максимальная разница оптической плотности между спектрами А и Б от­мечается при длине волны 540 нм, тогда как при длине волны 579 нм оптическая плотность практически одинакова. Процентное содержание СО в крови (см. рис. 1. А) может быть вычислено по формуле, исходя из значения оптической плотности «здоровой», не содержащей НЬСО крови (см. рис. 1. Б), и исследуемого образца (см. рис. 1. В) после добавления тиосульфата натрия:

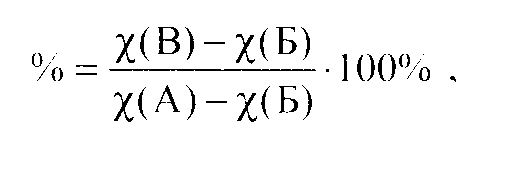
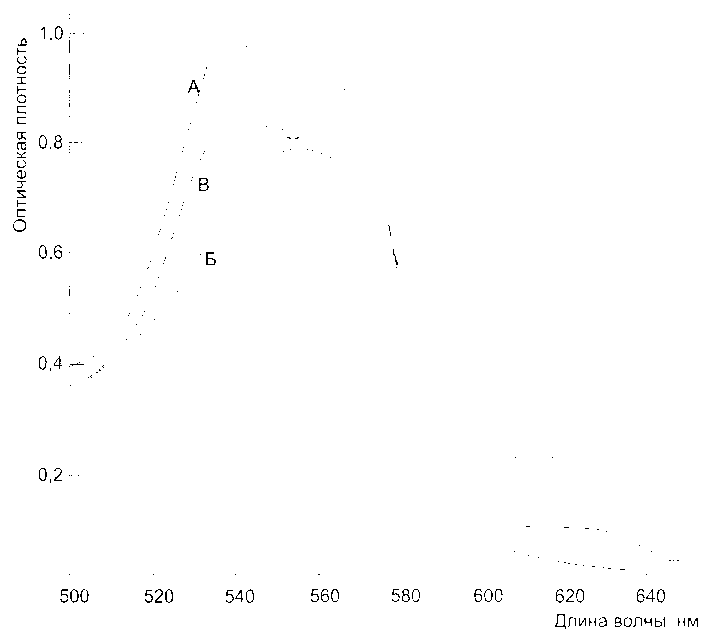


Рис. 1. Уф-спектры НЬСО (А), восстановленного гемоглобина (Б) и крови паписта при отравлении \ 1 арным I азом ( В).



*Интерпретация результатов*

• Содержание СО в крови < 5%: норма; для курящих до 10%.

• Содержание СО в крови 10—20%: интоксикация легкой степени.

• Содержание СО в крови 20—30%: интоксикация средней степени.

• Содержание СО в крови 30—40%: интоксикация средней степени, но возможен коллапс.

• Содержание СО в крови 40—50%: интоксикация средней степени, выраженные расстройс­тва дыхания и функций сердечно-сосудистой системы, часто коллапс, возможна смерть.

• Содержание СО в крови 50—60%: интоксикация сильной степени — кома, судороги, воз­можна смерть.

• Содержание *СО* в крови 60—90%: смерть

*Судебно-медицинская оценка результатов количественного определения карбоксигемоглобина и карбоксимиоглобина*

• Содержание НbСО в крови зависит прежде всего от концентрации СО во вдыхаемом возду­хе и времени его воздействия.

• Концентрация НbСО тем выше, чем выше парциальное давление СО в альвеолярном воз­духе по сравнению с парциальным давлением О,.

• За один и тот же промежуток времени при прочих равных условиях СО поступает в орга­низм тем больше, чем больше минутный объем дыхания.

• Соответствие между концентрацией НЬСО и тяжестью отравления имеется не всегда. Это особенно отчетливо проявляется при групповых отравлениях.

• Смертельная концентрация НbСО в крови составляет в среднем около 60%, но может коле­баться от 40 до 80% и более, что обусловлено влиянием внешних условий и особенностями организма.

• Тяжесть острого отравления СО усиливается при низком барометрическом давлении, повы­шенной влажности, высокой или низкой температуре воздуха, усиленной мышечной работе.

• При смертельном отравлении порог насыщения НbСО у пожилых людей ниже. У женщин отравление протекает легче, чем у мужчин. Беременные женщины более чувствительны, чем небеременные. Лица, подвергавшиеся хроническому воздействию СО, тяжелее переносят острое отравление.

• Острое отравление проходит тяжелее у лиц, страдающих заболеваниями легких, сердца, нарушениями кровообращения, неврастенией, ожирением, анемией, перенесших черепно-мозговую травму, во время инфекционных заболеваний.

• Данные о влиянии алкогольной интоксикации на тяжесть отравления СО противоречивы.

• При сочетанном отравлении СО и оксидами азота, СО,, парами бензина, НСN (например, в результате пожара или технологического процесса) к смертельному исходу может привести относительно невысокая концентрация НbСО.

• Необходимо учитывать очень разную чувствительность отдельных лиц к действию СО. При групповых отравлениях у некоторых лиц, находящихся в коматозном состоянии, содержа­ние НЬСО бывает гораздо ниже, чем у лиц, перенесших тяжелое отравление и при этом чувствующих себя удовлетворительно.

• Изредка встречаются атипичные формы отравления, протекающие с быстрой потере)! созна­ния или тяжелыми расстройствами дыхания и сердечной деятельности (СО в крови 30%).

• Количественное содержание НbСО в крови, по-видимому, может зависеть от того, из како­го участка кровеносной системы взята для исследования кровь. При вскрытии трупа кровь для исследования надлежит брать из правого предсердия (при наличии в нем крови) или бедренной вены либо из другого магистрального сосуда, а также из грудной или брюшной полости (при наличии излившейся в нее крови).

• В некоторых случаях целесообразно измерять содержание НbСО в гематомах и кровоподте­ках, так как оно может служить одним из признаков определения времени их возникнове­ния. Считают, что гематомы, в которых содержание НbСО менее 10%. возникли до воздейс­твия СО. Если содержание НbСО в них превышает 20%, то образование гематом связано с отравлением СО.

• В воздухе промышленных городов постоянно содержится СО, вследствие чего в крови жи­телей обычно находится некоторое количество НbСО. Между концентрацией НbСО и степенью загрязнения воздушной среды СО отмечена прямая зависимость. Например, в крови регулировщиков уличного движения содержание НbСО может достигать 22%.

• При освидетельствовании лиц, перенесших отравление СО, нужно иметь в виду, что при интоксикации средней степени в течение первого часа выделяется около половины посту­пившего в организм СО. Полное освобождение организма от СО наступает спустя 10—12 ч, но может затягиваться и до 24 ч.

• При обнаружении в крови трупа менее 60% НbСО необходимо проанализировать патологоанатомические данные и обстоятельства отравления, чтобы обосновать заключение о причине смерти.

• При повышении поступления СО в организм соответственно увеличивается содержание СО в тканях.

• Необходимость в исследовании скелетных мышц трупа или его частей возникает в очень редких случаях (например, при гнилостных изменениях резко обескровленных частей тру­па), потому что для определения НbСО спектрофотометрическим методом необходим всего 1 мл крови из свежего или хранившегося до 10 дней биологического материала

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**Кредит № 1**

**1. Тема 1 –** **Понятие о ядах и отравлениях.     Классификация токсических агентов. Токсичность. Рецепторы токсичности.     Взаимодействие химических веществ с рецепторами токсичности.**

**2. Цель:** Изучить материал по механизмам формирования токсических эффектов (равновесные процессы) и типам взаимодействий в системе токсикант-рецептор.

**3. Задачи обучения:** студент должен знать весь объем изучаемой темы, уметь систематизировать материал и представить аргументированное заключение по заданию.

**4. Форма проведения:** групповое обсуждение спрезентацией.

**5. Задания по теме:**

1. Механизмы формирования токсических эффектов (равновесные процессы).

2. Типы взаимодействий в системе токсикант-рецептор.

**6. Раздаточный материал:** информационный материал по теме.

**7. Литература**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Вергейчик Т.Х. Токсиколгическая химия. – М.: МЕД-пресс информ, 2009

**8. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.) письменный опрос по следующим вопросам:

1. Дать определение понятиям яд и отравление (острое, хроническое), токсичность.

2. Перечислить факторы, определяющие токсичность.

3. Влияние различных факторов на проявление токсического эффекта.

4. Что следует понимать, говоря о связи: *структура-токсичность*?

5. Рецепторы. Клеточная локализация рецепторов и их сопряженность с биоструктурами.

6. Типы классификаций токсичных агентов: химическая, основанная на происхождении ядов, отражающая их практическое использование, гигиеническая, основанная на патофизиологическом действии ядов, токсикологическая, по избирательной токсичности, по методу изолирования их из биологического материала.

7. Взаимодействие химических веществ с рецепторами токсичности.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

,

1. **Тема 2 –** **Физико-химические характеристики токсиканта и биологической среды, влияющие на механизмы токсичности**

**2. Цель:** Изучить материал по физико-химическим характеристикам токсиканта и биологической среды, влияющим на механизмы токсичности.

**3. Задачи обучения:** Студент должен знать весь объем изучаемой темы, уметь систематизировать материал и представить аргументированное заключение по заданию.

**4. Форма проведения:** групповое обсуждение с презентацией.

**5. Задания по теме:**

1. Физико-химические характеристики токсиканта и биологической среды, влияющие на механизмы токсичности.

2. Корреляция структуры ксенобиотика и его токсичности. Топологические индексы.

**6. Раздаточный материал:** информационный материал по теме.

**7. Литература:**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3.Вергейчик Т.Х. Токсиколгическая химия. – М.: МЕД-пресс информ, 2009

**8. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.) письменный опрос по следующим вопросам:

1. Межфазные переходы **тв↔ж**, диаграммы рН-растворимость.

2. Межфазные равновесия **ж1↔ж2**, диаграммы рН-растворимость.

3. Влияние кислотно-основной природы ксенобиотиков и рН биосред на межфазные равновесия **ж1↔ж2**.

4. Влияние окислительно-восстановительного потенциала Е0 и рН среды на токсичность ксенобиотика. Диаграммы рН-потенциал для биосред и токсикантов.

5. Корреляция структуры ксенобиотика и его токсичности. Топологические индексы.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**1. Тема 3 –** **Молекулярные аспекты токсикологии: от генома к метаболому. Токсикогенетика. Нарушение регуляции экспрессии генов. Генный полиморфизм и проблемы токсикологии: побочные эффекты лекарственных препаратов. Технология микрочипов.**

**2. Цель:** Изучить некоторые аспекты молекулярной токсикологии: от генома к метаболому.

**3. Задачи обучения:** Студент должен знать весь объем изучаемой темы, уметь систематизировать материал и представить аргументированное заключение по заданию.

**4. Форма проведения:** групповое обсуждение с презентацией.

**5. Задания по теме:**

1. Генный полиморфизм и проблемы токсикологии: побочные эффекты лекарственных препаратов.

2. Новые высокопроизводительные технологии, применяемые в генетической токсикологии.

**6. Раздаточный материал:** информационный материал по теме.

**7. Литература**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

**3.** Вергейчик Т.Х. Токсиколгическая химия. – М.: МЕД-пресс информ, 2009

**8. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.) письменный опрос по следующим вопросам:

1. Генетическая токсикология.

2. Определение экспрессии генов как диагностический и прогностический тест.

3. Соотношение эспрессии генов и фенотипа.

4. Генная мутация. Механизм индуцирования генетических изменений.

5. Два вида процессов, помогающие клетке устранять повреждения своей ДНК.

6. Возникновение генных мутаций.

7. Методы обнаружения генных мутаций.

8. Дайте определения понятиям «метаболом» и «метабономика»?

9. Применение ЯМР в метаболических исследованиях.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**1. Тема 4 –** **Объекты исследования (вещественные доказательства) - внутренние органы трупов людей и животных, пищевые продукты, выделения людей, одежда, вода, воздух и другие объекты внешней среды. Правила изъятия, направления и приема вещественных доказательств на химико-токсикологическое исследование.**

**2. Цель:** Изучить некоторые организационные вопросы проведения химико-токсикологической экспертизы и общие вопросы химико-токсикологического анализа.

**3. Задачи обучения:** Студент должен знать весь объем изучаемой темы, уметь систематизировать материал и представить аргументированное заключение по заданию.

**4. Форма проведения:** групповое обсуждение с презентацией.

**5. Задания по теме**

1. Объекты исследования (вещественные доказательства).

2.Правила изъятия, направления и приема вещественных доказательств на химико-токсикологическое исследование.

**6. Раздаточный материал:** информационный материал по теме.

**7. Литература**

1. Байзолданов Т. Токсикологическая химия ядовитых веществ, изолируемых методом

экстракции. – Алматы, 2002.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

**8. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.) письменный опрос по следующим вопросам:

1. Объекты химико-токсикологического анализа (вещественные доказательства).

2. Правила изъятия вещественных доказательств на химико-токсикологическое исследование.

3. Правила направления вещественных доказательств на химико-токсикологическое исследование.

4. Правила приема, хранения, выдачи документов и вещественных.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**1. Тема 5 – Рубежный контроль: коллоквиум**

**2. Цель:** Закрепить знания и умения по теме: «Введение в дисциплину. Основные направления и особенности химико-токсикологического анализа. Организация проведения судебно-медицинской экспертизы в РК. Биохимическая токсикология».

**3. Задачи обучения:** Выявить те моменты по теме: «Введение в дисциплину. Основные направления и особенности химико-токсикологического анализа. Организация проведения судебно-медицинской экспертизы в РК. Биохимическая токсикология», которые требуется доучить для полноты усвоения.

**4. Форма проведения:** письменный опрос и при необходимости устный опрос после проверки письменных ответов.

**5. Задания по теме:**

- повторить весь материал по данной теме,

- хорошо подготовиться к коллоквиуму.

**6. Раздаточный материал:** информационный материал по теме.

**7. Литература:**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Байзолданов Т. Токсикологическая химия ядовитых веществ, изолируемых методом

экстракции. – Алматы, 2002.

4. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. – Киев: Высшая школа, 1989.

5. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия. – М.: Медицина,1975.

6. Белова А.В. Руководство к практическим занятиям по токсикологической химии. - М.:

Медицина,1976.

**8. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.) письменный опрос и при необходимости устный опрос после проверки письменных ответов по следующим вопросам:

1. Токсикология и токсикологическая химия. Предмет и задачи.

2. Особенности и основные направления использования химико-токсикологического анализа.

3. Этапы становления и развития токсикологической химии.

4. Объекты исследования. Выбор. Правила отбора и направления объектов на анализ. Условия

транспортировки и хранения.

5. Организационная структура судебно-медицинской экспертизы в РК.

6. Правовые и методологические основы судебно-химической экспертизы.

7. Основные документы, регламентирующие работу в области судебно-химической экспертизы. 8. Оценка заключений.

9. Общие закономерности распределения веществ в организме. Факторы, влияющие на

распределение.

10. Основные токсико-кинетические параметры распределения. Математические модели,

характеризующие протекание фармакокинетических процессов.

11. Токсикокинетические особенности пероральных, ингаляционных, перкутанных отравлений.

12. Основные пути биотрансформации чужеродных соединений.

13. Факторы, влияющие на метаболизм чужеродных соединений. Представление о вторичном

метаболизме у микроорганизмов, растений, животных.

14.Экскреция чужеродных соединений и их метаболитов. Влияние физико-химических свойств

токсических веществ и факторов среды на скорость и характер их выведения из организма.

15. Общая характеристика токсического действия. Избирательная токсичность. Рецепторы

токсичности. Формирование токсического эффекта.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**Кредит № 2**

**1. Тема 1 –** **Аналитическая токсикология: способы пробоподготовки биообъктов, предварительные испытания анализируемой пробы и методы изолирования токсикантов из биологического материала.**

**2. Цель:** Изучить основной материал по методологии химико-токсикологического анализа.

**3. Задачи обучения:** Студент должен знать весь объем изучаемой темы, уметь систематизировать материал и представить аргументированное заключение по заданию.

**4. Форма проведения:** групповое обсуждение с презентацией.

**5. Задания по теме:**

1. Особенности химико-токсикологического анализа при проведении химико-токсикологической экспертизы.

2. Предварительные испытания анализируемой пробы.

3. Пробоподготовка.

**6. Раздаточный материал:** информационный материал по теме.

**7. Литература**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Байзолданов Т. Токсикологическая химия ядовитых веществ, изолируемых методом

экстракции. – Алматы, 2002.

4. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. – Киев: Высшая школа, 1989.

5. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия. – М.: Медицина,1975.

**8. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.) письменный опрос по следующим вопросам:

1. Цель судебно-химического анализа.

2. патоморфологическая судебно-медицинская диагностика и идентификация специфических посмертных признаков.

3. Особенности химико-токсикологических исследований.

4. Этапы химико-токсикологического исследования.

5. Предварительные испытания жидкости неизвестного состава.

6. Предварительные испытания порошка неизвестного состава.

7. Предварительные испытания таблеток неизвестных лекарственных средств.

8. Предварительные испытания тканей и жидкостей человека.

9. Лиофилизация. Удаление белков, липидов.

10. Парофазная, жидкофазная и твердофазная экстракции.

11. Общая схема пробоподготовки биоматериала для анализа.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**1. Тема 2 –** **Методы разделения, обнаружения, идентификации токсикантов (на примере лекарственных и наркотических веществ). Понятие «скрининга» при исследовании на неизвестный яд.**

**2. Цель:** Изучить материал по предварительному ХТА биологических жидкостей на основе хроматографии в тонких слоях и химических реакций.

**3. Задачи обучения:** Студент должен знать и уметь применять на практике материал по предварительному ХТА биологических жидкостей на основе хроматографии в тонких слоях и химических реакций.

**4. Форма проведения:** групповое обсуждение с презентацией.

**5. Задания по теме:**

1. Схема предварительных тестов.

2. Схема изолирования лекарственных соединений (жидкостно-жидкостная экстракция).

3. Схема хроматографического исследования в общих и частных системах растворителей.

**6. Раздаточный материал:** информационный материал по теме.

**7. Литература**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Еремин С.К., Изотов Б.Н., Веселовская Н.В. Анализ наркотических средств. – М.: Мысль,

1993.

**8. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.) письменный опрос по следующим вопросам:

1. Из каких этапов состоит общая схема предварительного исследования лекарственных ядов

методом ТСХ?

2. Хроматографическое исследование лекарственных ядов в общих системах растворителей.

3. Хроматографическое исследование веществ кислого, нейтрального и слабоосновного характера.

4. Хроматографическое исследование веществ основного характера.

5. Предварительные тесты на производные фенотиазина, эфедрина и эфедрона.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**1. Тема 3 –** **Методы количественного определения токсикантов (на примере лекарственных и наркотических веществ). Основы метрологии.**

**2. Цель:** Изучить основы метрологии и методику количественного определения

барбитуратов методом УФ-спектрофотометрии.

**3. Задачи обучения:** студент должен знать весь объем изучаемой темы, уметь систематизировать материал и представить аргументированное заключение по заданию.

**4. Форма проведения:**

- групповое обсуждение с презентацией.

**5. Задания по теме:**

1. Приготовление стандартного раствора барбитуратов.

2. Определение удельного коэффициента поглощения.

3. Определение содержания барбитурата по DрН 10 - DрН 2.

4. Определение содержания барбитурата по DрН 13 - DрН 10.

**6. Раздаточный материал:** информационный материал по теме.

**7. Литература:**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Белова А.В. Руководство к практическим занятиям по токсикологической химии. - М.:

Медицина,1976.

**8. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.) письменный опрос по следующим вопросам:

1. Метрология. Случайные и систематические погрешности.

2. Методы, применяемые для оценки систематической погрешности.

3. Повторяемость и его использование в анализе.

4. Внутрилабораторная прецизионность.

5. Воспроизводимость и правильность результатов анализа.

6. Точность и предел обнаружения.

7. Принцип метода спектрофотометрии в УФ-области спектра.

8. Удельный и молярный коэффициенты светопоглощения.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**1. Тема 4 –** **Методы оценки лекарственной патологии.**

**2. Цель:** Усвоить материал по основным задачам классической и лекарственной токсикологии.

**3. Задачи обучения:** студент должен знать весь объем изучаемой темы, уметь систематизировать материал и представить аргументированное заключение по заданию.

**4. Форма проведения:**

- групповое обсуждение с презентацией.

**5. Задания по теме:**

1. Особенности исследования токсичности новых лекарственных средств.

2. Экстраполяция на человека данных, полученных в токсикологических экспериментах на животных.

3. Полипрогмазия. Токсикологическое взаимодействие лекарств на доклиническом этапе.

**6. Раздаточный материал:** информационный материал по теме.

**7. Литература**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

**8. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.)

1. Общая характеристика отравлений лекарственными веществами.

2. Экспериментальные животные при изучении токсичности лекарств.

3. Общие принципы исследования токсичности лекарственных веществ:

- острая токсичность,

- хроническая токсичность,

- влияние изучаемого вещества на отдельные органы и системы организма.

4. Оценка безопасности лекарственных средств при доклинических токсикологических исследованиях.

5. Опасность комбинированного применения лекарственных средств.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**1. Тема 5 – Рубежный контроль: коллоквиум**

**2. Цель:** Закрепить знания и умения по теме: «Химико-токсикологический анализ (судебно-химический) на группу веществ изолируемых экстракцией и сорбцией. Лекарственные вещества».

**3. Задачи обучения:** Выявить те моменты по теме: «Химико-токсикологический анализ (судебно-химический) на группу веществ изолируемых экстракцией и сорбцией. Лекарственные вещества», которые требуется доучить для полноты усвоения.

**4. Форма проведения:** письменный опрос и при необходимости устный опрос после проверки письменных ответов.

**5. Задания по теме:**

- повторить весь материал по данной теме,

- хорошо подготовиться к коллоквиуму.

**6. Раздаточный материал:** информационный материал по теме.

**7. Литература:**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Еремин С.К., Изотов Б.Н., Веселовская Н.В. Анализ наркотических средств. – М.: Мысль,

1993.

4. Белова А.В. Руководство к практическим занятиям по токсикологической химии. - М.:

Медицина,1976.

**8. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.) письменный опрос по следующим вопросам:

1. Физико-химические характеристики лекарственных веществ. Использование при решении вопросов биохимической и аналитической токсикологии.

2. Современные методы изолирования (выделения) лекарственных и наркотических веществ из тканей, органов (общие и частные методы). Их характеристика и сравнительная оценка.

3. Факторы, определяющие эффективность выделения токсических веществ из биологических объектов.

4. Выбор оптимальных условий экстракции. Способы и методы очистки водных извлечений и экстрактов.

5. Основы скрининг-анализа лекарственных веществ при проведении судебно-химической экспертизы. Принципы комбинированного использования химических и физико-химических методов обнаружения. Подтверждающий анализ.

6. Интерпретация результатов ТСХ-скрининга.

7. Общая характеристика современных методов анализа лекарственных и наркотических веществ, используемых при проведении судебно-химической экспертизы. Пределы обнаружения, специфичность. Значение в программе комплексного использования методов.

8. Хроматографические методы исследования.

9. Спектральные методы. Спектрофотометрия в УФ и видимой областях спектра.

10. Флуоресценция и фосфоресценция.

11. Масс-спектрометрия.

12. Иммунологические методы анализа. Гомогенный и гетерогенный иммуноанализ.

13. Перспективы использования ГХ, ВЭЖХ методов при проведении химико-токсикологического анализа на лекарственные соединения.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**Кредит № 3**

**Тема 1 –** Острые отравления - актуальная проблема современной медицины. Распространенность. Характер и причины отравлений. Особенности отравлений в детском и подростковом возрасте. Основные и дополнительные факторы, определяющие развитие отравлений. Методы детоксикации.

**Цель:** Ознакомление студентовс характером и причинами острых отравлений и методами детоксикации организма.

**Задачи обучения:** формирование знаний по причинам острых отравлений и знание методов детоксикации организма.

**Форма проведения:** групповое обсуждение с презентацией

**Задания по теме:**

1. Факторы, определяющие развитие отравлений.
2. Методы детоксикации организма.

**Раздаточный материал**

1. Стадии острых отравлений

Острые отравления целесообразно рассматривать как «хими­ческую травму», развивающуюся вследствие попадания в орга­низм токсической дозы чужеродного химического вещества. Последствия, связанные со специфическим воздействием на организм токсичного вещества, относятся к токсикогенному эффекту «химической травмы». Он носит характер патогенной реакции и наиболее ярко проявляется в I клинической стадии острых отравлений — *токсикогенной,* когда токсический агент находится в организме в дозе, способной вызывать специфи­ческое действие. Одновременно могут включаться патологичес­кие механизмы, лишенные «химической» специфичности. Ядо­витое вещество играет роль пускового фактора. Общий токсический эффект является резуль­татом специфического токсического действия и неспецифи­ческих реакций организма — соматогенного.

**Общая классификация факторов, определяющих развитие отравлений**

I. Основные факторы, относящиеся к ядам:

* физико-химические свойства;
* токсическая доза и концентрация в биосредах;
* характер связи с рецепторами токсичности;
* особенности распределения в биосредах;
* степень химической чистоты и наличие примесей;
* устойчивость и характер изменений при хранении.

II. Дополнительные факторы, относящиеся к конкретной «токси­ческой ситуации»:

* способ, вид и скорость поступления в организм;
* возможность кумуляции и привыкание к ядам;
* совместное действие с другими токсичными и лекарственными
* веществами.

III. Основные факторы, характеризующие пострадавшего: видовая чувствительность;

* масса тела, питание и характер физической нагрузки;
* пол;
* возрастные особенности;
* индивидуальная вариабельность и наследственность;
* влияние биоритмов и т.д.;
* возможность развития аллергии и токсикомании.

1. Дополнительные факторы, влияющие на пострадавшего:
   * температура и влажность окружающего воздуха;
   * барометрическое давление;
   * шум и вибрация;
   * лучистая энергия и т.д.
2. Распределение токсичных веществ в организме зависит от трех основных факторов: пространственного, временного и концентрационного (рис. 1).

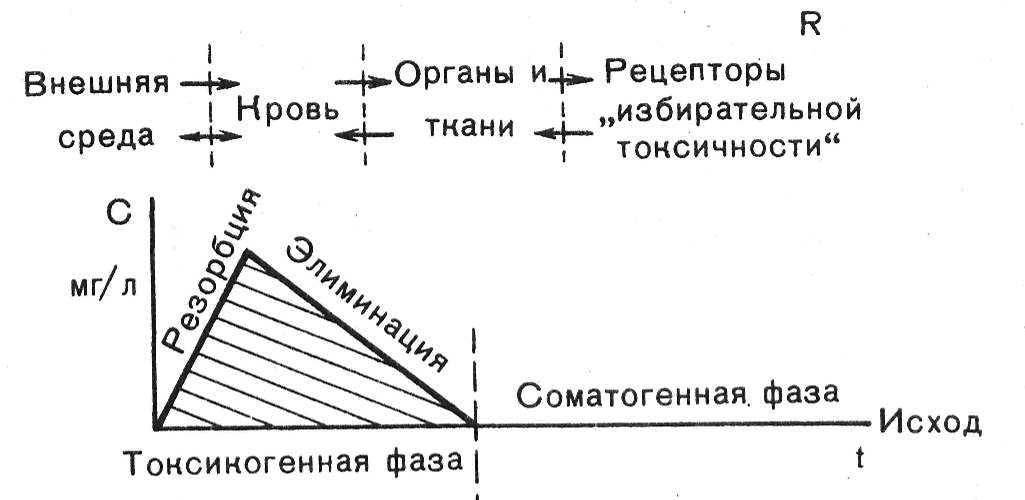


Рис. 1. Основные факторы, определяющие развитие острого отравле­ния.

R — пространственный; С — концентрационный; t — временной.

*Пространственный фактор* определяет пути наружного поступ­ления и распространения яда. Под *временным фактором* подразумеваются скорость поступ­ления яда в организм и скорость его выведения из организма, т.е. он отражает связь между временем действия яда и его ток­сическим эффектом.  *Концентрационный фактор,* т.е. концентрация яда в биоло­гических средах, в частности в крови, считается основным в клинической токсикологии. Определение этого фактора позво­ляет различать токсикогенную и соматогенную фазы отравления и оценить эффективность дезинтоксикационной терапии**.**

Исследование динамики концентрационного фактора помо­гает обнаружить в токсикогенной фазе отравлений два ос­новных периода: период резорбции, продолжающийся до момента достижения максимальной концентрации токсич­ного вещества в крови, и период элиминации — от этого момента до полного очищения крови от яда.



1. Биотрансформация ядов в организме

Очищение организма от чужеродных веществ включает раз­личные виды детоксикации. Он состоит из трех основных частей: метаболического превращения, почечной экскреции и внепочечного очищения. *Метаболические превращения (биотрансформация)* занимают особое место в детоксикации чужеродных токсичных ве­ществ, поскольку они являются как бы подготовительным этапом для их удаления из организма.

Биотрансформация в основном происходит в два этапа:

* первый этап — ре­акции гидроксилирования (окисление, восстановление, гидролиз), протекающие с затратой необходимой для этого энергии;
* второй этап — реакции конъюгации (со­единение с белками, аминокислотами, глюкуроновой и серной кислотами), не требующие использования основных энергетических ресурсов клетки.

Смысл всех этих реакций заключается в образовании нетоксичных, хорошо раствори­мых в воде соединений. Особенно важным для клинической токсикологии является изучение метаболических процессов, в результате которых не­токсичное или малотоксичное вещество превращается в со­единение более токсичное, чем исходное. Это может осу­ществиться как в процессе разложения вещества, так и в процессе синтеза. Такое явление называется *летальным синтезом.*

1. Выведение ядов из организма

Пути и способы естественного выведения чужеродных соеди­нений из организма различны. Выделение токсичных веществ через почки происходит с помощью двух основных механизмов — пассивной фильтра­ции и активного транспорта.

1. Особенности диагностики острых экзогенных отравлений.

Диагностика отравлений направлена на установление хими­ческой этиологии заболеваний, развивающихся в результате воздействия чужеродных токсичных веществ на организм чело­века. Ее составными частями являются три основных вида ди­агностических мероприятий:

1. клиническая диагностика, основанная на данных анам­неза, результатах осмотра места происшествия и изучения клинической картины заболевания; она проводится врачом, оказывающим больному помощь на догоспитальном этапе или в стационаре;
2. лабораторная токсикологическая диагностика, направлен­ная на качественное (идентификация) и количественное определение токсичных веществ в биологических средах организма (кровь, моча, цереброспинальная жидкость и т.д.); ее проводят химики-эксперты;
3. патоморфологическая диагностика.
4. Лабораторная диагностика

Лабораторная токсикологическая диагностика отравлений имеет три основных направления:

1. специфические токси­кологические исследования (качественные и количествен­ные) для экстренного обнаружения токсичных веществ в биологических средах организма;
2. специфические биохи­мические исследования с целью определения характерных для данной патологии изменений биохимического состава кро­ви;
3. неспецифические биохимические исследования для диагностики степени тяжести токсического поражения функ­ции печени, почек и других органов и систем.

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. -М.,"Медицина", 1994. –189с.
4. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272с.

**Контрольные вопросы**

1. Острые отравления - актуальная проблема современной медицины.
2. Распространенность. Характер и причины отравлений.
3. Особенности отравлений в детском и подростковом возрасте.
4. Основные и дополнительные факторы, определяющие развитие отравлений.
5. Методы детоксикации.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**Тема 2 –** Теоретические основы пробоподгoтовки при исследовании биожидкостей. Жидкость - жидкостная экстракция. Твёр­до-жидкостная экстракция (сорбция) на модифицированных полимерах. Способы и методы очистки.

**Цель:** Ознакомление студентов со способами прободготовки биообъекта и интерпретацией результатов анализа.

**Задачи обучения:** научить студентов методам скрининга токсичных агентов, способам их изолирования и очистки.

**Форма проведения:** групповое обсуждение с презентацией

**Задания по теме:**

1. Скрининг токсичных агентов.
2. Методы изолирования токсикантов.

**Раздаточный материал**

1. Скрининг токсичных агентов.

Существует два направления скрининга токсичных агентов. Одно из них — прямое обна­ружение (без изолирования и очистки) в образце специфического агента или класса соеди­нений хромогенными, микрокристаллоскопическими, химическими, иммунохимическими и другими методами. Другой путь — это изолирование вещества из биологической матрицы с последующим исследованием концентрированного экстракта.

В большинстве методов иссле­дования пробоподготовка необходима. Существуют два методологических подхода к подготовке проб: выделение аналита с полным разрушением матрицы (при анализе неоргани­ческих веществ); выделение аналита с частичным разложением или без разложения матрицы (при анализе органических веществ).

Основная цель пробоподготовки — отделение анализируемого вещества (выделение, изоли­рование) от основной массы экзогенных веществ и биоматрицы — достигается выполнением ряда важных процедур. К ним относятся: удаление возможных загрязнений, увеличение кон­центрации аналита, превращение аналита в форму, пригодную для экстракции, разделение и некоторые другие.

В ХТА биообъектов основная и наиболее важная (а в некоторых случаях и решающая) ста­дия состоит в подготовке образца к исследованию. Анализируемые биообъекты, содержащие токсичные вещества, делятся на:

• биожидкости (моча, плазма, сыворотка, слюна, слезы, спинномозговая жидкость, лимфа, сперма и др.);

• органы и ткани (мышечные и жировые ткани, волосы, ткань зубов, хрусталика глаза, мозга, печени, почки, легких, яичников и т.д.);.

• небиологические образцы (вещественные доказательства, например древесина, чернила, спиртовые и водные настойки, разнообразные пищевые продукты и др.).

Не только каждая из этих групп, но и каждый биообъект группы имеет морфологические особенности и требует особой аналитической процедуры пробоподготовки. Способы изоли­рования токсикантов из мочи, крови и тканей значительно различаются. Пробоподготовка включает определенные этапы, некоторые из которых выполняются или опус­каются в зависимости от конкретной аналитической задачи и природы токсиканта.

Этапы пробоподготовки:

• предварительная обработка;

• гидролиз конъюгированных метаболитов;

• экстракция (или другой вид извлечения, например озоление или перегонка с водяным па­ром, микродиффузия или диализ и т.д.);

• очистка;

• дериватизапия.

Способы *предварительной обработки* образцов зависят от выбора методов исследования, природы токсиканта, типа биообъекта, других факторов (см. далее) и включают фильтрацию, центрифугирование, ультразвуковую обработку, разведение, депротеинизацию (цельной крови, плазмы), ферментативную обработку (ткани), гомогенизацию (ткани). *Гидролиз конъюгированных метаболитов* проводится с целью получения свободных метабо­литов н возможности их дальнейшего исследования. *Жидкость-жидкостная и твердофазная экстракция.* Экстракцией могут быть изолированы токсичные вещества, относящиеся к различным классам и группам химических соединений, в том числе нелетучие органические вещества: наркотики, ядовитые, сильнодействующие ле­карственные вещества, пестициды и др. *Твердофазная экстракция* обеспечивает концентрирование анализируемого соединения и удаление фоновых веществ с использованием специальных сорбентов. *Очистка* требуется только после проведения жидкость-жидкостной экстракции. Дериватизация – реакция получения производных искомого токсиканта путем преобразования полярных групп в неполярные без изменения основной структуры молекулы.

1. Частные случаи изолирования.
2. **Изолирование летучих ядов***. Перегонка с водяным паром -* основана на низких

температурах кипения этих веществ, что и предусматривает методы изолирования — простая перегонка (дистилляция), перегонка с водяным паром, микродиффузия, экстракция и сорбция. Для изолирования летучих веществ в биообъектах (например, содер­жимом желудка) или в пищевых продуктах, анализируемых в качестве вещественных доказа­тельств, используют *метод микродиффузии,* основанный на законе Рауля. *Возгонка* — процесс перевода твердого вещества в парообразное состояние, минуя жидкую фазу. *Простая перегонка (дистилляция -* используется для изолирования жидких токсичных вешеств из биологических жидкостей или водных растворов.

1. **Изолирование металлических ядов.** Часто для определения элементов используют кровь,

мочу, волосы, ткани органов, например костную. Концентрации элементов в моче и крови указывают на недавнее прямое или косвенное воздействие токсиканта, либо нарушение металолигандного гомеостаза вследствие других причин. Сложность определения микроэлементов в биосистемах связана с чрезвычайно низкими концентрациями элементов в тканях и биожидкостях при условии их постоянного присутствия в организме, необходимого для обеспечения жизнедеятельности. Определение собственно хи­мических элементов брутто проводят после полной деструкции органической матрицы. Пробоподготовка к определению элементов в биообъекте состоит из 2 этапов: извлечения элементов из биологических проб путем деструкции биомолекул и перевода их в форму, удоб­ную для выполнения определения, обычно в раствор. Стадия пробоподготовки. которая называется минерализацией, одна из самых ответственных. Цель минерализации — ликвидировать органическую матрицу, не потерян при этом опре­деляемые элементы. Традиционный (*сухой*) способ – *озоление* - минерализации — прокаливание в муфель­ных печах (нагревание возможно до температуры 1150 СС). *Мокрое озоление.* наиболее распространенный способ минерализации, это обработка образца концен­трированными кислотами-окислителями, например азотной, серной, иногда хлорной.

3). **С позиций ХТА общие подходы к преданалитической пробоподготовке определяются:**

• типом анализа (направленный или ненаправленный. КТА или допинг-контроль и т.д.):

• типом биологической матрицы образца (биологические жидкости, ткани органов и др.);

• физико-химическими свойствами анализируемых веществ для выбора способа их изолиро­вания (экстракция, сорбция, перегонка с водяным паром, дистилляция, возгонка и др.):

• частными задачами ХТА (изолирование летучих и металлических ядов, пестицидов и др.):

• техникой проведения процедуры (лиофилизация, диализ и др.).

В практической деятельности химик-токсиколог при выборе наиболее рациональной техни­ки изолирования (схемы изолирования), как правило, должен учитывать все 5 позиций.

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. -М.,"Медицина", 1994. –189с.
4. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272с.

**Контрольные вопросы**

1. Основные направления скрининга токсичных агентов.
2. В чем суть методологического подхода к подготовке проб?
3. Этапы пробоподготовки, дать характеристику.
4. Частные случаи изолирования: изолирование летучих ядов
5. Методика изолирования металлических ядов.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**Тема 3 –** Современные методы анализа, применяемые в аналитической диагностике острых отравлений. Хроматографические методы определения токсичных веществ.

**Цель:** Ознакомление студентов с методами анализа, применяемых в аналитической диагностике острых отравлений.

**Задачи обучения:** научить студентов методам анализа, применяемых при диагностике острых отравлений, а также хроматографическим методам определения токсичных веществ.

**Форма проведения:** групповое обсуждение с презентацией

**Задания по теме:**

1. Схема химико-токсикологического анализа при диагностике острых отравлений.
2. Методология хроматографических методов определения токсичных веществ.

**Раздаточный материал**

1. При острых отравлениях необходимо немедленно оказать медицинскую помощь пострадавшему, начиная с догоспитального этапа и продолжая в стационаре токсико­логического или реанимационного профиля. В тех случаях, когда клинические проявления на ранних стадиях развития интоксикации не позволяют установить причину отравления, проводят качественные и количественные иссле­дования в возможно короткие сроки (максимум в течение 1—2 ч после поступления больного в стационар). Успех проведения ХТА при диагностике острых отравлений зависит от качества и скорости обмена информацией между клиницистом и химиком. Объем и глубина проведения ХТА в большинстве случаев определяется потребностями клиницистов. Подробное изучение клинической картины отрав­ления, характерных симптомов отравления отдельными ядами является одним из основных условий адекватного выбора методов ХТА. Поэтому химик-токсиколог должен знать главные симптомы острых отравлений различными токсикантами.

2. Кликико-токсикологический анализ (КТА) проводят в следующих случаях.

* Для установления различия между опьянением и отравлением.
* Для установления информации о пациенте при отсутствии таковой (например, частота и ин­тенсивность потребления наркотиков, алкоголя, случаи интоксикации в прошлом и т.д.). При комплексных отравлениях, например наркотиком и алкоголем или метанолом и этано­лом и др.
* При отравлении без выраженной клинической картины, например при отравлении параце­тамолом.
* При судебных разбирательствах. По специальному запросу.
* В научно-исследовательских и учебных целях, при сборе статистических данных и т.п. Когда метод и интенсивность лечения зависят от концентрации токсиканта в организме. Когда прогноз лечения зависит от концентрации токсиканта в плазме крови, например при отравлении пестицидами (паракватом).
* При необходимости отличить терапевтические и токсичные концентрации вещества в орга­низме.
* При комплексных интоксикациях, например интоксикациях наркотиками и этанолом. При токсикологическом мониторинге.
* При отсутствии утвержденного метода количественного определения, например при иссле­довании отравлений растительными сборами.

Объектами КТА при острых отравлениях обычно являются кровь, сыворотка или плазма, моча, содержимое желудка, слюна.

1. При экспресс-диагностике острых отравлений применяют различные методы.

• Иммунохроматографические и иммуноферментные.

• Ферментативные:

— определение активности алкогольдегидрогеназы по скорости окисления

этанола до ацет­альдегида (см. гл. 8.1);

— определение активности ацетилхолинэстеразы (см. гл. 8.4) и др.

• Спектофотометрическое определение общей концентрации пептонов, низкомолекулярных белков.

• Цветные реакции непосредственно с биообъектами:

— определение фенотиазинов в моче по реакции с FPN-реактивом [хлорид

железа (III) в смеси перхлорной и азотистой кислотами];

— определение салицилатов, параквата, цианидов и других токсикантов в

моче;

— определение оксида углерода (II) в цельной крови.

• Биохимические:

— определение глюкозы в плазме крови.

1. Хроматографические методы (ХТ) определения токсичных веществ. Хроматография – физико-химический метод разделения веществ или частиц , основанный на различии в скорости их перемещения в системе несмешивающихся и движущихся относительно друг друга фаз.

Классификация хроматографических методов:

* По агрегатному состоянию фаз хроматографической системы (газовая, газоадсорбционная, газожидкостная, газомезофазная, жидкостная, жидкостно-адсорбционная, жидкостно-жидкостная, противоточная жидкостная, мицелярная, сверхкритическая флюидная, полифазная).
* По способу перемещения сорбента (вытеснительная, фронтальная, элюентная, изократическая, градиаетная, с программированием температуры, с программированием давления, с программированием расхода подвижной фазы и хромадистилляция).
* По конфигурации разделяющей системы (планарная, тонкослойная, бумажная, циркуляционная, многоколоночная, мультихроматография, многомерная, перколяционная).
* По механизму разделения (адсорбцтонная, распределительная, эксклюзивная, аффинная,лигандообменная,иннообменная, ион-парная,гидродинамическая, фракционирование, гидрофобная, гидрофильная,, критическая, аналитическая, препаративная, обращенная газовая,обращенная ситовая, энантиоселективная).
* По цели (аналитическая, препаративная, обращенная газовая, обращенная ситовая)
* По химическому превращению сорбата (реакционная, пиролитическая, осадочная)
* По способу детектирования (радиохроматография, хромато-масс-спектрометрия, ХТ с непрямым детектированием).

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. -М.,"Медицина", 1994. –189с.
4. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272с.

**Контрольные вопросы**

1. Методы анализа, применяемые в аналитической диагностике острых отравлений.
2. Когда проводят клинико-токсикологический анализ?
3. Объекты клинико-токсикологическогоанализа.
4. Методы анализа, применяемые при экспресс-диагностике острых отравлений.
5. Классификация хроматографических методов определения токсичных веществ.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**Тема 4 –** Атомно-абсорбционная спектрометрия, атомно-эмиссионная спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой в химико-токсикологическом анализе.

**Цель:** Ознакомление студентов с атомной спектрометрией и ядерными методами в элементном анализе токсикантов.

**Задачи обучения:** научить студентов методам атомно-абсорбционной спектрометрии, атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой в химико-токсикологическом анализе.

**Форма проведения:** групповое обсуждение с презентацией

**Задания по теме:**

1. Атомно-абсорбционная спектрометрия
2. Атомно-эмиссионный анализ

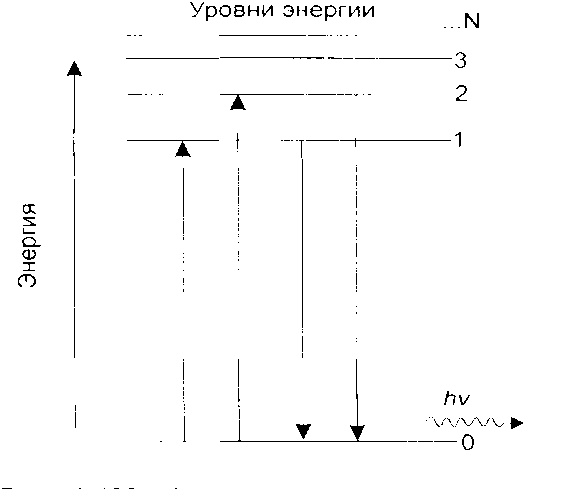
**Раздаточный материал**

1. Обобщенная схема возникновения аналитических сигналов в методах атомной спектромет­рии, обусловленных осуществлением соответствующих строго определенных энергетических переходов, приведена на рис. 1. Сначала воздействием высоких температур вещество пре­вращают в атомный пар. т.е. превращают в свободные атомы соответствующих химических элементов. Этот процесс называют атомизацией. Далее при столкновении с частицами плазмы\* (атомы, ионы, радикалы, электроны, находя­щиеся во всех энергетических состояниях) атомы переходят в возбужденное состояние. Один из электронов, находящийся на основном уровне, переходит в возбужденное состояние — на другой уровень, которому соответствует большая энергия.

Это состояние неустойчиво, поэтому через очень малое время (~10-9 с) атом возвращается в исходное состояние: электрон вновь переходит на основной уровень, испуская квант энергии, отвечающий разности энергий на двух уровнях. Это можно записать в виде формулы Планка:



где h — постоянная Планка: v и λ- частота и длина волны спектральной линии, отвечающей данному электронному переходу в соответствующей спектральной области. Линии, для ко­торых переход заканчивается на основном уровне, обычно наиболее интенсивные и чувствительные. Их часто называют *резонансными.* Так возбуждаются эмиссионные спектры атомов в атомно-эмиссионном методе и фотометрии пламени.

 Рис. 6-128. Электронные переходы между основным (0) и возбужденными (I. 2) уров­нями — причина происхождения атомных спектров.

2. В *атомно-абсорбционном анализе* вещество также подвергают атомизации. но таким образом, что воз­буждения атомов не происходит. В этом состоянии, которое называют атомным паром, атомы способ­ны поглощать кванты проходящего через него ре­зонансного излучения. В результате интенсивность излучения уменьшается и ее можно измерить. По­глощая свой «родной» квант, атом переходит в воз­бужденное состояние и далее в основное, однако здесь соответствующая энергия деградирует в коле­бательную форму — в тепло. Индивидуальность линейчатых атомных спект­ров всецело определяется строением внешней элек­тронной оболочки атомов и ее заполнением элект­ронами. В теории принято характеризовать энергию электрона на каждом уровне с помощью аппарата квантовых чисел и соответствующей символики. Это позволяет описывать электронные переходы, приводящие к возникновению спектров. В методах атомной спектрометрии могут осущест­вляться только электронные переходы с изменением орбитального квантового числа. Соот­ветствующий переход иногда обозначают термином «оптический электрон».

Атомно-абсорбционный и атомно-эмиссионный методы характеризуются низкими предела­ми обнаружения, особенно при использовании индуктивно связанной плазмы (ИСП) и элект­ротермической атомизации.

*3. Атомно-эмиссионный анализ* позволяет определять до 70 элементов, в основном металлы. Для этого анализируемую пробу вводят в источник возбуждения (плазма электрического дуго­вого разряда, высоковольтная искра, газовое пламя, индукционно-связанная плазма-ИСП), где она испаряется и переходит в атомарное состояние. Атомы возбуждаются и, возвращаясь в основное состояние, испускают кванты. Суммарное излучение разлагается в линейчатый спектр. Регистрируют наличие, поло­жение и интенсивность спектральных линий, отвечающих разрешенным правилами квантовой механики переходам внешних валентных электронов того или иного элемента. Функцией при­роды атомов является длина волны спектральной линии в оптической области 200—800 нм. функцией количества — интенсивность этих линий. Схема техники измерения приведена на рис. 2.

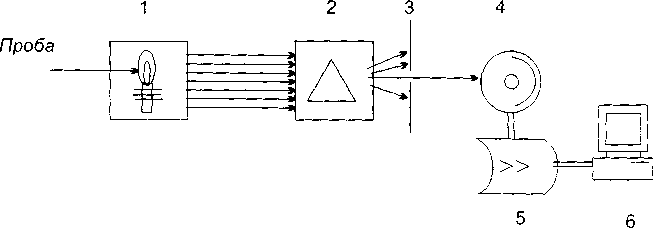


Рис. 2. Блок-схема измерений в атомно-эмиссионном методе

1 — источник возбуждения: электрическая дуга, искра; индуктивно-связанная плазма инертного газа;

2 — монохроматор: призма [оптическое стекло, кварц (для УФ)]; дифракционная решетка: 3 — выходная щель; 4 — приемник излучения: фотоэлектронный умножитель, диодная матрица: 5 — усилитель-преоб­разователь; 6 — отсчетное устройство.

В атомно-эмиссионной фотометрии пламени:

I — газовое пламя; 2 — интерференционный светофильтр (другие монохроматоры).

Основная область применения атомно-эмиссионного анализа — определение металлов в различных объектах.

*Атомно-эмиссионный анализ с ИСП.* Метод применяют для определения элементов в раство­рах. Основное преимущество — возможность определять из одной пробы большое количест­во элементов параллельно или последовательно в зависимости от конструкции прибора.

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. -М.,"Медицина", 1994. –189с.
4. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272с.

**Контрольные вопросы**

1. Схема возникновения аналитических сигналов в методах атомной спектромет­рии,
2. Особенности атомно-абсорбционная спектрометрия
3. Метод атомно-эмиссионная спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой в химико-токсикологическом анализе.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**Тема 5 – Рубежный контроль: коллоквиум**

**Цель:** студент должен знать основные принципы, порядок организации, проведения химико-токсикологической экспертизы и аналитической диагностики острых отравлений.

**Задачи обучения:** научить студентов методам изолирования и химико-токсикологического анализа токсикантов при острых отравлениях организма

**Форма проведения:** ответы на вопросы по вариантам заданий.

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. -М.,"Медицина", 1994. –189с.
4. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272с.

**Контрольные вопросы**

1. Острые отравления - актуальная проблема современной медицины. Распространенность. Характер и причины отравлений.
2. Особенности отравлений в детском и подростковом возрасте.
3. Основные и дополнительные факторы, определяющие развитие отравлений.
4. Клиническая токсикология, задачи и основные разделы.
5. Организация оказания специализированной помощи при острых отравлениях.
6. Методы дезинтоксикационной терапии.
7. Значение антидотной терапии острых отравлений
8. Какими документами регламентируется аналитическая диагностика острых отравлений?
9. Основные направления скрининга токсичных агентов.
10. Методы анализа, применяемые в аналитической диагностике острых отравлений.
11. Когда проводят клинико-токсикологический анализ? Объекты клинико-токсикологическогоанализа.
12. В чем суть методологического подхода к подготовке проб?
13. Этапы пробоподготовки, дать характеристику.
14. Частные случаи изолирования: изолирование летучих ядов
15. Методика изолирования металлических ядов.
16. Методы анализа, применяемые при экспресс-диагностике острых отравлений.
17. Классификация хроматографических методов определения токсичных веществ.
18. Схема возникновения аналитических сигналов в методах атомной спектромет­рии.
19. Особенности атомно-абсорбционная спектрометрия
20. Метод атомно-эмиссионная спектрометрия с индуктивно-связанной плазмой в химико-токсикологическом анализе.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**Кредит № 4**

**1. Тема 1 – Девиантность общества и девиантное поведение.**

**2. Цель:** Знать материал по масштабам, характеру и тенденции злоупотребления наркотиками.

**3. Задачи обучения:** студент должен знать весь объем изучаемой темы, уметь систематизировать материал и представить аргументированное заключение по заданию.

**4. Форма проведения:**

- групповое обсуждение с презентацией.

**5. Задания по теме**

1. Масштабы злоупотребления наркотиками.

2. Характер и тенденции злоупотребления наркотиками.

**6. Раздаточный материал:** информационный материал по теме.

**7. Литература**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. СD – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

**8. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.) письменный опрос по следующим вопросам:

1. Злоупотребление наркотиками одна из важнейших проблем современного общества.

2. Злоупотребление:

- каннабисом и его препаратами,

- стимуляторами амфетаминового ряда,

- кокаином,

- героином.

3. Наиболее известные мотивы возникновения наркомании и токсикомании.

4. Социальные девиации и девиантное поведение.

5. Влияние трех составляющих (внутренней объективной причины, внутренней субъективной причины и внешней причины) на девиантный поступок человека.

6. Три основные группы факторов порождающих наркоманию (девиантное отклонение).

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**1. Тема 2 – Определение и хранение веществ и субстанций, находящихся на особом контроле.**

**2. Цель:** Знать основные законодательные материалы по о**пределению и хранению веществ и субстанций, находящихся на особом контроле.**

**3. Задачи обучения:** студент должен знать весь объем изучаемой темы, уметь систематизировать материал и представить аргументированное заключение по заданию.

**4. Форма проведения:**

- групповое обсуждение с презентацией.

**5. Задания по теме:**

**6. Раздаточный материал:** информационный материал по теме.

**7. Литература:**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Закон РК от 10 июля 1998 г. № 279.

**8. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.)

1. Список наркотических средств и психотропных веществ, использование которых в медицинских целях запрещено.

2. Список наркотических средств и психотропных веществ, используемых в медицинских целях и находящихся под строгим контролем.

3. Список наркотических средств и психотропных веществ, используемых в медицинских целях и находящихся под контролем.

4. Список прекурсоров (химических и растительных веществ, часто используемых при незаконном изготовлении наркотических средств и психотропных веществ), находящихся под контролем.

5. Список лекарственных средств, содержащих наркотические средства, психотропные вещества и прекурсоры, подлежащих контролю в РК и разрешенных к применению в ветеринарии.

6. Список многокомпонентных лекарственных препаратов, содержащих наркотические средства, психотропные вещества и прекурсоры, исключенных из под контроля в РК.

7. Хранение наркотических средств, психотропных веществ и прекурсоров.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**1. Тема 3 –** **Выбор биообъектов. Способы выделения и пробоподготовки образцов.**

**2. Цель:** Знать и уметь использовать на практике взаимосвязь между такими этапами химико-токсикологического анализа как – отбор пробы, ее подготовкой к анализу и выбором методов анализа.

**3. Задачи обучения:** Студент должен знать весь объем изучаемой темы, уметь систематизировать материал и представить аргументированное заключение по заданию.

**4. Форма проведения:**

- групповое обсуждение с презентацией.

**5. Задания по теме:**

1.Выбор биообъектов для ХТА.

2. Способы выделения наркотических веществ.

3. Способы пробоподготовки образцов.

**6. Раздаточный материал:** информационный материал по теме.

**7. Литература:**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Байзолданов Т. Токсикологическая химия ядовитых веществ, изолируемых методом

экстракции. – Алматы, 2002.

3. Еремин С.К., Изотов Б.Н., Веселовская Н.В. Анализ наркотических средств. – М.: Мысль,

1993.

**8. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.) письменный опрос по следующим вопросам:

1. Зависимость выбора биообъекта от свойств наркотического вещества.

2. Общая схема пробоподготовки биоматериала для анализа.

3. Методика жидкофазной экстракции морфина, фенобарбитала, диазепама из печени трупа (с последующим ПФИА).

4. Методика пробоподготовки волос и ногтей для анализа методом ПФИА при определении опиатов.

5. Схема пробоподготовки жидкостей с небольшим содержанием биологического материала (моча, промывные воды желудка, вода, вино, пиво, спирты, минеральная вода).

6. Схема пробоподготовки жидкостей с заметным содержанием биологического материала (кровь, содержимое желудка, кишечника, чай, кофе, молоко, сиропы, супы).

7. Схема пробоподготовки твердых веществ, являющихся простыми соединениями или простыми смесями (таблетки, капсулы, сахар, соли, остатки «неизвестного» порошка и т.д.).

8. Схема пробоподготовки твердых веществ сложного смесевого состава (цветы, хлеб, жиры, масла, биологические (мускулы, мозг, печень, почки) и растительные ткани).

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**1. Тема 4 –** **Аналитические методы установления факта потребления наркоти­ческих средств или токсических веществ. Особенности интерпретации результатов количественного определения наркотиков.**

**2. Цель:** Знать и уметь использовать метод газожидкостной хроматографии в анализе наркотических средств и взаимосвязь между содержанием токсиканта в анализируемом биообъекте и интерпретацией результатов анализа.

**3. Задачи обучения:** Освоить метод газожидкостной хроматографии в анализе наркотических средств и взаимосвязь между содержанием токсиканта в анализируемом биообъекте и интерпретацией результатов анализа.

**4. Форма проведения:**

- групповое обсуждение с презентацией.

**5. Задания по теме:**

1. Газохроматографический скрининг наркотических и других одурманивающих средств в моче.

2. Особенности ГЖХ-анализа фенилалкиламинов в моче.

3. Взаимосвязь между содержанием токсиканта в анализируемом биообъекте и интерпретацией результатов анализа.

**6. Раздаточный материал:** информационный материал по теме.

**7. Литература:**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Еремин С.К., Изотов Б.Н., Веселовская Н.В. Анализ наркотических средств. – М.: Мысль,

1993.

**8. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.) письменный опрос по следующим вопросам:

1. Выделение наркотических и одурманивающих веществ жидкость-жидкостной экстракцией

2. Выделение наркотических и одурманивающих веществ из мочи сорбцией.

3. Идентификация хроматографических пиков.

4. Особенности ГЖХ-анализа фенилалкиламинов в моче.

5. Кровь, как лучший биологический объект для обнаружения, количественного определения и интерпретации концентраций токсичного агента.

6. Моча, как наиболее распространенный объект исследования на наличие токсичных веществ.

7. Слюна, желчь, стекловидное тело, содержимое желудка, органы и ткани, волосы, ногти, как объекты ХТА на наличие наркотических и одурманивающих веществ.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**1. Тема 5 – Рубежный контроль: коллоквиум**

**2. Цель:** Закрепить знания и умения по теме: «Аналитическая диагностика наркоманий и токсикомании».

**3. Задачи обучения:** Выявить те моменты по теме: «Аналитическая диагностика наркоманий и токсикомании», которые требуется доучить для полноты усвоения.

**4. Форма проведения:** письменный опрос и при необходимости устный опрос после проверки письменных ответов.

**5. Задания по теме:**

- повторить весь материал по данной теме,

- хорошо подготовиться к коллоквиуму.

**6. Раздаточный материал:** информационный материал по теме.

**7. Литература:**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Байзолданов Т. Токсикологическая химия ядовитых веществ, изолируемых методом

экстракции. – Алматы, 2002.

**8. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.) письменный опрос и при необходимости устный опрос после проверки письменных ответов по следующим вопросам:

1. Введение в наркологию. Организация службы аналитической диагностики наркомании, токсикомании.

2. Основные документы, регламентирующие деятельность химико-токсикологических лабораторий.

3. Задачи химико-токсикологической службы при оказании наркологической помощи.

4. Объекты исследования на наркотические вещества. Подготовка проб.

5. Направленный анализ отдельных групп наркотических веществ.

6. Выбор методов анализа. Комплексный подход при выборе методов.

7. Методы предварительного и подтверждающего исследования. Рациональное сочетание методов.

8. Иммунные методы анализа.

9. Проблема скрининг-анализа наркотических веществ.

10. Интерпретация результатов химико-токсикологического анализа.

11. Составление заключения.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**Кредит № 5**

**Тема 1.** Биологическая опасность: экопатогены, опасные биологические агенты,  биорегуляторы. Природные токсины. Пестициды. Классификация пестицидов. Метаболизм и токсикокинетика.

**Цель:** Ознакомление студентов сприродными токсинами и пестицидами, их классификацией, метаболизмом и токсикокинетикой.

**Задачи обучения:** формирование знаний у студентов по природным токсинам и пестицидам.

**Форма проведения:** групповое обсуждение с презентацией.

**Задания по теме:**

1. Составить схему классификации пестицидов по назначению, способу

проникновения и характеру дейс­твия по токсичности.

**Раздаточный материал**

1. Биологическая опасность – отрицательное воздействие биологических патогенов любого уровня и происхождения (от прионов до многоклеточных организмов), создающих опасность и медико-социальный, технологической, сельскохозяйственной и коммунальной сферах. *Экопатогены* – совокупность факторов природного и техногенного происхождения, наносыщих ущерб объектам окружающей среды. *Опасные биологические объекты-* патогенные микроорганизмы, токсины и паразитические организмы, вызывающие заболевания человека, животных растений, разрушение материалов, резкое ухудшение качества окружающей среды. *Биорегуляторы –* вещества биологического происхождения, существенно влияющие на протекающие в организме процессы. *Токсины* – высокотоксичные продукты микроорганизмов, природные яды животного или растительного происхождения либо их аналоги, полученные методами химического синтеза, белки обладающие высокой биологической активностью и чрезвычайно токсичные для высших животных (цирин, дифтерийный токсин, ботулинический токсин и др.).

2. Пестициды. Термин «пестицид» охватывает широкое разнообразие веществ, имеющих свойство уничтожать нежелательные формы жизни. Потенциальная опасность для живой природы и людей, непредотвратимость циркуляции пестицидов в биосфере и в связи с этим контакт большого количества людей с ними отличают пестициды от прочих химических веществ, используемых человеком. В мире используется более 1500 пестицидов. Про­фессиональные воздействия (производство, загрузка, применение, сбор урожая и обработка зерновых культур) и отравления при использовании продуктов питания, содержащих остаточные количества пестицидов вследствие незаконного их использования или неправильного употреб­ления, могут регулироваться законодательством. Термин «остаточные количества пестицидов» применяется для оценки содержания пестицидов в продуктах растительного и животно­го происхождения после определенного периода. Остаточные количе­ства пестицидов должны быть ниже допустимой остаточной концентра­ции (ДОК) в пищевых и фуражных продуктах, почве и других природных объектах. Пестициды можно классифицировать по видам вредителей, на кото­рые они воздействуют. Например, акарициды — вещества для борьбы с клещами, инсектициды — для уничтожения насекомых, фунгициды — для уничтожения грибов, гербициды — для уничтожения сорных расте­ний.

В соответствии с химической классификацией пестициды делят на 3 класса:

• неорганические соединения — соединения меди, мышьяка (арсениты и арсенаты);

• органические соединения (синтезированные и природного проис­хождения);

• металлоорганические соединения (органические соединения рту­ти и олова).

Органические синтетические пестициды — самый многочисленный класс, включающий:

• галогенсодержащие углеводороды (хлорорганические: ДДТ и его аналоги, ГХЦГ, гептахлор и др.);

• амины и соли четвертичных аммониевых оснований (дикват, паракват);

• органические соединения фосфора (фосфорорганические препа­раты — ФОП или фосфорорганические соединения — ФОС: метафос, карбофос, фоксим и др.);

• кетоны, спирты, нитрофенол ы, простые эфиры (динитрокрезол — ДНО К, нитрофен);

• алифатические, ароматические, ациклические кислоты и их про­изводные (пиретроиды): перметрин, дельтаметриф, фенвшгерат;

• арилоксиалканкарбоновые кислоты и их производные: 2,4-Д гер­бицид (2,4-дихлорфеноксиуксусная кислота);

• производные карбаминовой, тио- и дитиокарбаминовых кислот: карбарил и др.;

• производные мочевины, тиомочевины и сернистой кислоты.

3. Диапазон токсичности пестицидов для людей довольно большой. Даже в пределах од­ного класса пестицидов токсичность их может значительно различаться. Метаболиты многих пестицидов являются более токсичными веществами, чем исходные соединения. Некоторые пестициды не проявляют высокой токсичности, но входящие в состав выпускаемых препаратов различные наполнители и растворители могут быть ядовитыми и служить главной причиной симптомов отравлений. Представители одного и того же класса пестицидов имеют сходные свойства и часто один и го г же механизм действия. Источником отравлений людей и животных могут быть как сами пестициды. Частая причина отравлений — несоблюдение правил безо­пасности при работе с пестицидами в быту и на производстве (случайные, профессиональные, бытовые отравления). Встречаются суицидальные отравления пестицидами. У лип, занятых в производстве пестицидов или постоянно использующих их, возможно хроническое отравле­ние, прежде всего из-за способности пестицидов к кумуляции. При остром отравлении в первую очередь проявляются специфические симптомы отрав­ления, зависящие от вида и функциональной роли определенных рецепторов токсичности, с которыми взаимодействует пестицид или его метаболит. При хронической интоксикации проявлению специфических симпто­мов токсического поражения предшествует длительный период общесоматических расстройств (головная боль, головокружение, ломота в суставах, тошнота, рвота).

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. -М.,"Медицина", 1994. –189с.
4. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272с.

**Контрольные вопросы**

1. Общее представление о пестицидах, их значение, токсичность, строение и свойства.
2. Классификация пестицидов.
3. Сохраняемость пестицидов в организме, трупном материале и окружающей среде.
4. Симптомы при остром отравлении пестицидами.
5. Симптомы при хронической интоксикации пестицидами.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**Тема 2.** Методы анализа пестицидов: энзиматический, химический, хроматографический».

**Цель:** Ознакомление студентов с основными методами анализа пестицидов.

**Задачи обучения:** формирование знаний у студентов по современным методам анализа пестицидов.

**Форма проведения:** групповое обсуждение с презентацией.

**Задания по теме:**

1. Составить схему анализа пестицидов, включая проподготовку, энзиматический, химический и хроматографический методы анализа.

**Раздаточный материал**

1. Антихолинэстеразные препараты.Холинэстеразная проба. Известно большое

количество химических соединений, способных подавлять активность холинзстеразы (ХЭ). К соединениям, обладающим таким свойством, относятся пестициды из группы ФОС и производных карбаминовой кислоты. Ведущим звеном в механизме действия этих веществ на организм человека и животных является нарушение ка­талитической функции фермента ХЭ во всех органах и структурах, имеющих холинергическую иннервацию, прежде всего в ЦНС. Поэтому фосфорорганические пестициды (ФОН) и карбамагы относят к нервным или синаптическим ядам. Способность этих соединений снижать активность ацетилхолинэстеразы можно использовать для аналитических целей. *Холинэстеразная проба* является общей для обнаружения большинства органических ядохимикатов, которые понижают активность ацетилхолинэстеразы. Ацетилхолин под влиянием ацетилхолинэстеразы разлагается с образованием уксусной кислоты, в результате этого изменяется рН смеси ацетилхолинэстеразы и ацетилхолина. Эти изменения можно зафиксировать с помощью раствора бромтимолового синего или других индикаторов. При изменении рН среды (от нейтральной до кислой) синяя окраска бромтимолового синего переходит в желтую. Если к смеси растворов ацетилхолина и бромтимолового синего прибавить ацетилхолинэстеразу и фос­форсодержащее органическое соединение, являющееся ингиби­тором ацетилхолинэстеразы, то ацетилхолин не разлагается ацетилхолинэстеразой и окраска индикатора не изменяется. При выполнении холинэстеразной пробы к смеси реагирующих ве­ществ можно прибавлять не ацетилхолинэстеразу, а плазму крови или лошадиную сыворотку, содержащую этот фермент. В этом случае плазма крови или сыворотка служит источником ацетилхолинэстеразы.

1. Для обнаружения пестицидов применяют химические цветные реакции,

холинэстеразную пробу и метод хроматографии. Объектами химико-токсикологического анализа могут быть не только органы трупов и биологические жидкости, но и ядо­химикаты в виде порошков, растворов, эмульсий и т. д. Прежде чем приступить к анализу соответствующих объектов на наличие ядохимикатов, необходимо установить принадлежность их к опре­деленному классу химических соединений. Для установления принадлежности исследуемых веществ к фосфорсодержащим органическим соединениям проводят холинэстеразную пробу и определяют наличие фосфора в этих соединениях. Чтобы определить наличие фосфора в исследуемых соединениях вначале их подвергают минерализации. Затем в минерализатах определяют соединения фосфора с помощью соответствующих реакций.

1. Предварительное исследование пестицидов проводят хроматографическими методами (ТСХ и ГХ) или ИХМ. ТСХ применяют для скрининга и идентификации пестицидов в коммерчес­ких препаратах, добавленных к напиткам или пищевым продуктам, биологических жидкостях (содержимое желудка, моча) и тканях. Исследования образцов крови, объектов окружающей среды на наличие остаточных коли­честв пестицидов требуют применения более чувствительной техники ГХ. Наличие в молекулах пестицидов атомов фосфора, галогенов, сурьмы или мышьяка позволяет использовать возмож­ности селективных газохроматографических детекторов (АФД, ЭЗД, пламенно-фотометричес­кий — ПФД). а также газохроматографических систем, способных одновременно получать сигналы от нескольких из указанных детекторов или оборудованных современными устройс­твами для переключения потоков между хроматографическими колонками разной полярности (многомерная хроматография). Арбитражным методом при определении пестицидов считают ГХ-МС. Однако с развитием аналитической техники все большее значение приобретает ВЭЖХ с масс-селективным детектированием (ВЭЖХ-МС), особенно при определении термолабильных водорастворимых вешеств (см. электронное приложение). В последние годы разрабатывается скрининговый анализ пестицидов с использованием ИХМ. Лидирующее положение среди ИХМ определения пестицидов занимает гетерогенный твердофазный иммуноферментный анализ (ИФА), технология ЕП5А. Метод поляризацион­ного флюоресцентного иммуноанализа **(**ПФИА)также успешно применяется для определения пестицидов.

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. -М.,"Медицина", 1994. –189с.
4. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272с.

**Контрольные вопросы**

1. Требования к химико-токсикологическому анализу.
2. Подготовка проб. Выбор методов. Особенность энзиматического метода анализа пестицидов.
3. Методология химического анализа пестицидов.
4. Хроматографические методы анализа пестицидов.
5. Направленность анализа в зависимости от клинических данных.
6. Принцип рационального сочетания методов.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**Тема 3.** Особенности ХТА ядохимикатов из группы хлорорганические соединения, фенолов, карбаминовой кислоты.

**Цель:** Ознакомление студентов с особенностями химико-токсикологического анализа пестицидов из группы хлорорганических соединений, фенолов и карбаминовой кислоты.

**Задачи обучения:** формирование знаний у студентов по химико-токсикологическому анализу пестицидов из группы хлорорганических соединений, фенолов и карбаминовой кислоты.

**Форма проведения:** групповое обсуждение с презентацией.

**Задания по теме:**

1. Составить схему химико-токсикологического анализа хлорорганических пестицидов.
2. Перечислите особенности химико-токсикологического анализа фенолов и соединений карбаминовой кислоты.

**Раздаточный материал**

1. Хлорорганические пестициды (ХОП). Хлорпроизводные алифатических,

алициклических, ароматических углеводородов составляют большую группу пестицидов, применяемых в сельском хозяйстве. Малая летучесть, химическая стабильность, высокая липофильность и медленное выведение, постоянство содержания в окружающей среде, способность к биоконцентрированию в пищевой цепи способ­ствуют сохранению в организме человека определенного уровня этих пестицидов.

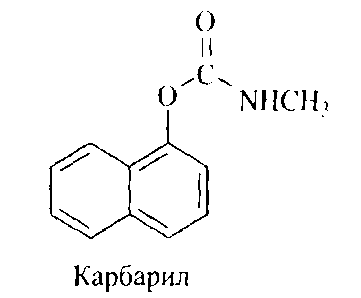
ХОП условно делят на 4 группы:

* ДДТ и его аналоги;
* Гексахлорциклогексан (ГХЦГ);
* Циклодиены и их производные;
* Токсафен и его производные.

Для определения применяют ГЖХ, ХГ-МС, ТСХ, УФ-спектрофотометрию.

1. Эфиры карбаминовой кислоты (карбаматы). В качестве пестицидов нашли

применение сложные эфиры карбаминовой кислоты – H2N-COOH. Они легко проникают через неповрежэденную кожу, слизистые оболочки, дыхательные пути и пищеварительный тракт Воздействие происходит ингшаляционным путем и через кожу., перорально – при суицидальных попытках и случайном приеме внутрь. один из них — **карбарил** (севин), α-нафтил-N-метилкарбамат:



Производные подвергаются окислению либо гидролизуются и выводятся в свободном и конъюгированном виде., быстро выводятся с мочой. Карбарил биотрансформируется путем окисления, гидролиза и конъюгации., снижает активность ХЭ.

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. -М.,"Медицина", 1994. –189с.
4. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272с.

**Контрольные вопросы**

1. Хлорорганические пестициды, классификация, характеристика.
2. Особенностями химико-токсикологического анализа хлорорганических пестицидов.
3. Пестицидов из группы карбаминовой кислоты, характеристика, токсичность
4. Особенностями химико-токсикологического анализа пестицидов из группы карбаминовой кислоты.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**Тема 4.** Химико-токсикологическая характеристика кислот, щелочей солей щелочных металлов. Применение диализа и перспективы использования мембранной фильтрации для изолирования (выделения) веществ данной группы.

**Цель:** Ознакомление студентов с химико-токсикологическими характеристиками кислот, щелочей и солей щелочных металлов.

**Задачи обучения:** научить студентов методам изолирования кислот, щелочей солей щелочных металлов.

**Форма проведения:** групповое обсуждение с презентацией.

**Задания по теме:**

1. Составить схему изолирования и химико-токсикологического анализа кислот.
2. Составить схему изолирования и химико-токсикологического анализа щелочей.

**Раздаточный материал**

1. Методы изолирования кислот, щелочей солей щелочных металлов. Объектами

исследования на наличие этой группы веществ являются содержимое желудка, рвотные массы, остатки пищи, части одежды и др. При исследовании на соли к перечислен­ным объектам следует отнести также печень. Исследуемый объект смешивают с небольшим количеством дистиллированной воды до об­разования густой кашицы, способной фильтроваться, и смесь через 1—2 ч фильтруют. Для отделения белковых веществ смесь (даже до фильтрования) или фильтрат подвергают диализу. Диализ проводят 2—3 раза по 4—6 ч. Слитые вместе диализаты выпаривают на водяной бане до объема 5—10 мл и исследуют на наличие кислот, щелочей и солей. Перспективен для этих целей электродиализ.

1. Минеральные кислоты. Ориентировочные указания о возможности присутствия минеральных кислот могут быть получены при исследовании объекта или водной вытяжки из него с помощью индикаторов (лакмус, конго, универсальный). В кислой среде наблюдается посинение конго. Изменение окраски индикаторов при контакте с объектом приводит к необходимости проведения иссле­дований на отдельные кислоты. Обнаружение свободных кислот может быть осуществлено лишь в результате их перегонки. Некоторые кислоты перегоняются при очень высокой температуре, поэтому часто применяют их восстановление в более летучие соединения. Так, серную кислоту переводят в сернистую, летучую в виде ангидрида SO2, азотную кислоту — в оксиды азота. При наличии свободной серной кислоты при простой перегонке вследствие постоянного присутствия хлоридов из объекта исследования перегоняется и хлористый водород:

NaCl + H2SO4→НС1 + NaHSO4.

Поэтому исследование на наличие кислот необходимо начинать с серной кислоты.

3.Основания - щелочи - NaOH, КОН и Са(ОН)2; слабое основание -NH4OH. Наиболее часто отравления

вызываются нашатырным спиртом, в редких случаях — каус­тической содой. Щелочи попадают в организм в основном перорально при авариях на производстве, в трубопроводах; возможно ингаляционное воздействие аммиака. Нашатырный спирт (NH4OH) — 10% водный раствор аммиака (NH,); технический раствор аммиака содержит 28—29% NH3, смешивается с водой, обладает резким запахом, рН 1% вод­ного раствора 11,7. Каустическая сода (гидроксид натрия, NaOH) — твердое белое вещество, температура плав­ления 320 "С, Т. кип. 1390 °С. Растворимость в воде 42% при 0 °С, рН 1% водного раствора 13,0. Отравления гидроксидом калия отмечаются редко. Негашеная и гашеная известь, несмотря на ее доступность, редко встречается в качестве токсикантов. Для обнаружения щелочей (при щелочной реакции на лакмус) к вытяжке прибавляют не­сколько капель спиртового раствора фенолфталеина, а затем избыток хлорида бария, сохране­ние розовой окраски наблюдается в присутствии NaOH, КОН, NH4OH и Са(ОН). Необходимо предварительно убедиться, что лабораторная посуда щелочно-устойчива.

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. -М.,"Медицина", 1994. –189с.
4. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272с.

**Контрольные вопросы**

1. Химико-токсикологическая характеристика кислот.
2. Химико-токсикологическая характеристика щелочей.
3. Химико-токсикологическая характеристика солей щелочных металлов.
4. Применение диализа для изолирования веществ этой группы.
5. Использование мембранной фильтрации для выделения веществ данной группы.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**Тема 5. Рубежный контроль: коллоквиум**

**Цель:** выявить знания у студентов по указанным разделам: студент должен знать химико-токсикологический анализ на группу веществ, изолируемых экстракцией неполярными органическими растворителями (пестициды) и на группу веществ, изолируемых экстракцией водой в сочетании с диализом

**Задачи обучения:** научить студентов методам изолирования и ,химико-токсикологического анализа пестицидов и группу веществ, изолируемых экстракцией водой в сочетании с диализом.

**Форма проведения:** ответы на вопросы по вариантам заданий.

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. -М.,"Медицина", 1994. –189с.
4. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272с.

**Контрольные вопросы**

1. Биологическая опасность: экопатогены, опасные биологические агенты,  биорегуляторы. Природные токсины.
2. Пестициды, классификация. Метаболизм и токсикокинетика.
3. Пестициды. Общая характеристика группы.
4. Токсичность пестицидов.
5. Методы химико-токсикологического анализа пестицидов.
6. Клиника отравлений пестицидами. Клиническая диагностика.
7. Методы детоксикации организма при отравлении пестицидами.
8. Особенности изолирования и очистки фосфорорганических пестицидов.
9. Особенности изолирования и очистки хлорорганических производных.
10. Особенности изолирования и очистки производных карбаминовой кислоты.
11. Характеристика, методы обнаружения и количественного определения фосфорорганических пестицидов (хлорофос, дихлофос, карбофос, метафос, характеристика.).
12. Методы обнаружения и количественного определения хлорорганических пестицидов (ДДТ, гексахлороциклогексан).
13. Методы обнаружения и количественного определения производных карбаминовой кислоты (карбарил).
14. Предварительные методы анализа пестицидов.
15. Энзим этический метод анализа пестицидов, его значение.
16. Реакции окрашивания и их сочетание с тонкослойной хроматографией.
17. Перспективы использования газожидкостной хроматографии с селективными детекторами для определения пестицидов в биологических объектах.
18. Определение ФОП в моче.
19. Использование газо-жидкостной хроматографии с селективными детекторами для определения ФОС при судебно-химической экспертизе трупного материала.
20. Химические методы анализа пестицидов.
21. Общая характеристика веществ, изолируемых экстракцией водой в сочетании с диализом.
22. Токсичность веществ, изолируемых экстракцией водой в сочетании с диализом.
23. Обоснование выбора объекта исследования веществ, изолируемых экстракцией водой в сочетании с диализом.
24. Способы определения рН среды объекта исследования при исследовании веществ, изолируемых экстракцией водой в сочетании с диализом.
25. Мембранная фильтрация и диализ веществ, изолируемых экстракцией водой.
26. Особенности изолирования, анализа и токсикологическое значение кислот.
27. Особенности изолирования, анализа и токсикологическое значение щелочей.
28. Химико-токсикологический анализ на группу щелочей солей щелочных металлов.
29. Схема изолирования и обнаружения нитритов и нитратов в растительных объектах.

30.Составление экспертного заключения - акта судебно-химического исследования веществ, изолируемых экстракцией водой в сочетании с диализом.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**Кредит № 6**

**Тема 1 –**  Группа веществ, изолируемых из биологических объектов минера­лизацией. Экология окружающей среды и распространенность отравлений соединениями тяжелых металлов и мышьяка. Общая характеристика группы. Физико-химические свойства и механизмы токсичности. Вопросы токсикокинетики (всасывание, распределение, выведение).

**Цель:** Ознакомление студентов с группой веществ, изолируемых из биологических объектов минера­лизацией их свойствами и механизмами токсичности.

**Задачи обучения:** сформировать у студентов знания о токсичности «металлических ядов».

**Форма проведения:** углубленное изучение темы и групповое обсуждение с презентацией.

**Задания по теме:**  презентация по теме

1. Характеристика группы веществ, изолируемых из биологических объектов минера­лизацией
2. Токсикокинетика металлических ядов: всасывание, распределение, выведение.

**Раздаточный материал**

Механизмы токсичности металлов. Токсическое воздействие неорганических веществ проявляется как общими неспецифическими, так и специфическими признаками. Имеется много общего в механизмах токсичности разнообразных ме­таллических токсикантов. Прежде всего это касается механизмов транс­порта металлов. Для проявления токсических свойств ион металла дол­жен пересечь биологическую мембрану и проникнуть внутрь клетки. Если элемент находится в химической форме, растворимой в липидах (например, мышьяк или ртуть в виде алкильных производных), то диффузия через липидные слои клеточной мембраны происходит бес­препятственно. При связывании металла с белком, например кадмия с металлотионеином, металл попадает в клетку путем эндоцитоза, вклю­чающего пиноцитоз и фагоцитоз. Некоторые ионы могут транспортироваться в свободной форме (на­пример, ионы свинца) через кальциевые каналы. Транспорт ионов может осуществляться в виде комплексов с эндо­генными лигандами по специфическим транспортным системам, предназначенным непосредственно для их переноса. Токсичные элементы, как и избыточные количества необходимых элементов, могут вызывать необратимые смещения динамических рав­новесий в биологических системах, приводящие к развитию патологии или к смерти. Повреждающее действие химического агента проявляет­ся на различных структурных уровнях, начиная с молекулярного. Наи­более важными аномальными эффектами неорганических веществ на молекулярном уровне являются ингибирование ферментов, необрати­мые конформационные изменения макромолекул (белков, нуклеино­вых кислот) и как следствие изменение скорости биосинтеза, биотранс­формации, а также возникновение мутаций. Действие неорганических ядов на молекулярном уровне вызывает изменения на клеточном уровне, которые выражаются в дефиците жиз­ненно важных метаболитов, нарушении структуры и проницаемости клеточных мембран. Механизмы токсичности ионов металлов в биосредах во многом оп­ределяются их химической формой, в которой токсичный элемент име­ет характерную степень окисления. Зависимость токсичности соедине­ния от степени окисления элемента при различных значениях рН физиологических сред демонстрируют диаграммы рН — потенциал. Механизмы токсичности ионов металлов определяются также про­цессами комплексообразования. Существует несколько видов взаимо­действия металла с белком. Роль переносчиков играют также аминокислоты и пептиды, образу­ющие комплексные соединения с ионами металлов. Токсичность металлов проявляется при их взаимодействии с клеточ­ными мишенями. Такими мишенями чаще всего являются молекуляр­ные структуры, участвующие в специфических биохимических превра­щениях, и мембраны субклеточных структур. Токсичные металлы могут разрушать структуру и функцию ряда органелл. Многие металлы канцерогенны для людей и животных. Различные химические формы мышьяка, соединения хрома (VI), никеля (II) из­вестны как канцерогены человека; соединения бериллия, кадмия, пла­тины — возможные канцерогены. Канцерогенность может быть связа­на с процессами взаимодействия иона металла с ДНК клеток. Токсичность металлов может проявляться нарушением функций ор­ганов и систем. Нервная система является мишенью практически для всех токсич­ных металлов, особенно для органических производных металлов. Есть данные, свидетельствующие о токсическом действии металлов на репродуктивную систему человека, поскольку мужские и женские репродуктивные органы находятся под сложным нейроэндокринным контролем. При профессиональном воздействии металлической пыли дыха­тельная система становится одной из главных мишеней токсичности.

***Молекулярными мишенями***воздействия ионных или атомных форм металлов служат:

• гемсодержащие белки и ферменты:

• системы пероксидного и свободнорадикального окисления липидов и белков;

• системы антиоксидантной зашиты;

• ферменты транспорта электронов и синтеза АТФ;

• белки клеточных мембран и ионные каналы мембран.

**Факторы, влияющие на токсичность металлов:**

• способность токсиканта конкурентно взаимодействовать с эссенцнальными элементами;

• способность к образованию металл-белковых комплексов с различными кинетическими и

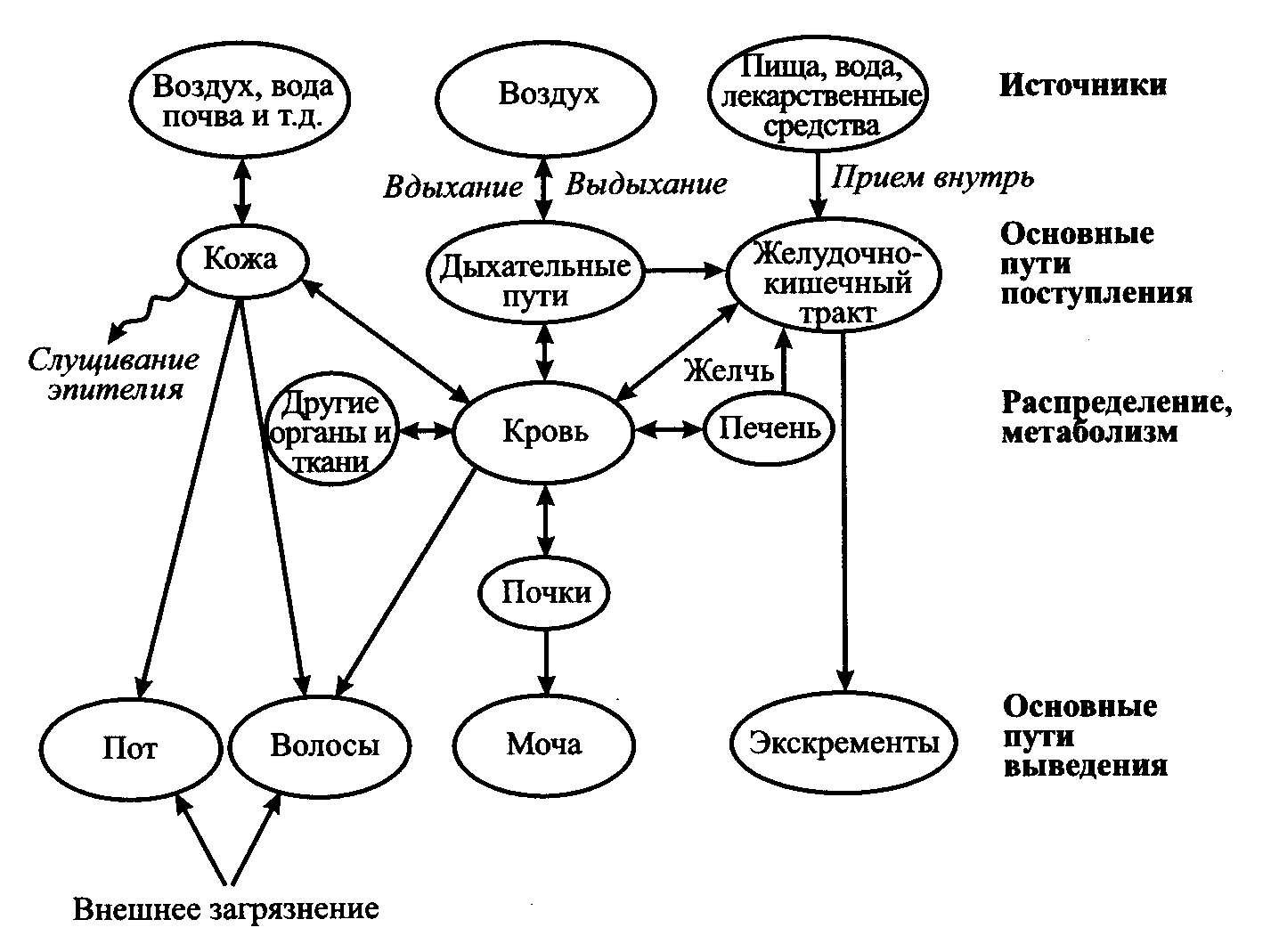
термодинамическими характеристиками;

• возможность длительного воздействия на структуру-мишень:

• наличие различных химических форм металла;

• состояние иммунного статуса организма.

Токсические эффекты металлов обусловлены несколькими механизмами действия.



**Рис. 1.** Распределение металлических ядов после поступления в организм.

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. -М.,"Медицина", 1994. –189с.
4. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272с.

**Контрольные вопросы**

1. Общая характеристика группы веществ.
2. Токсичность. Вопросы токсикокинетики.
3. Физико-химические свойства и механизмы токсичности.
4. Вопросы токсикокинетики «металлических ядов»:
5. всасывание,
6. распределение,
7. выведение.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**Тема 2 –**  Основные сведения о микроэлементах. Важнейшие эссенциальные и условно-эссенциальные микроэлементы. Токсичные микроэлементы. Содержание микроэлементов в организме человека в норме в различные периоды жизни.

**Цель:** Ознакомление студентов с содержанием микроэлементов в организме человека, а также с понятием токсичности микроэлементов.

**Задачи обучения:** дать студентам знания о микроэлементах в организме человека.

**Форма проведения:** групповое обсуждение с презентацией.

**Задания по теме:** презентация по теме

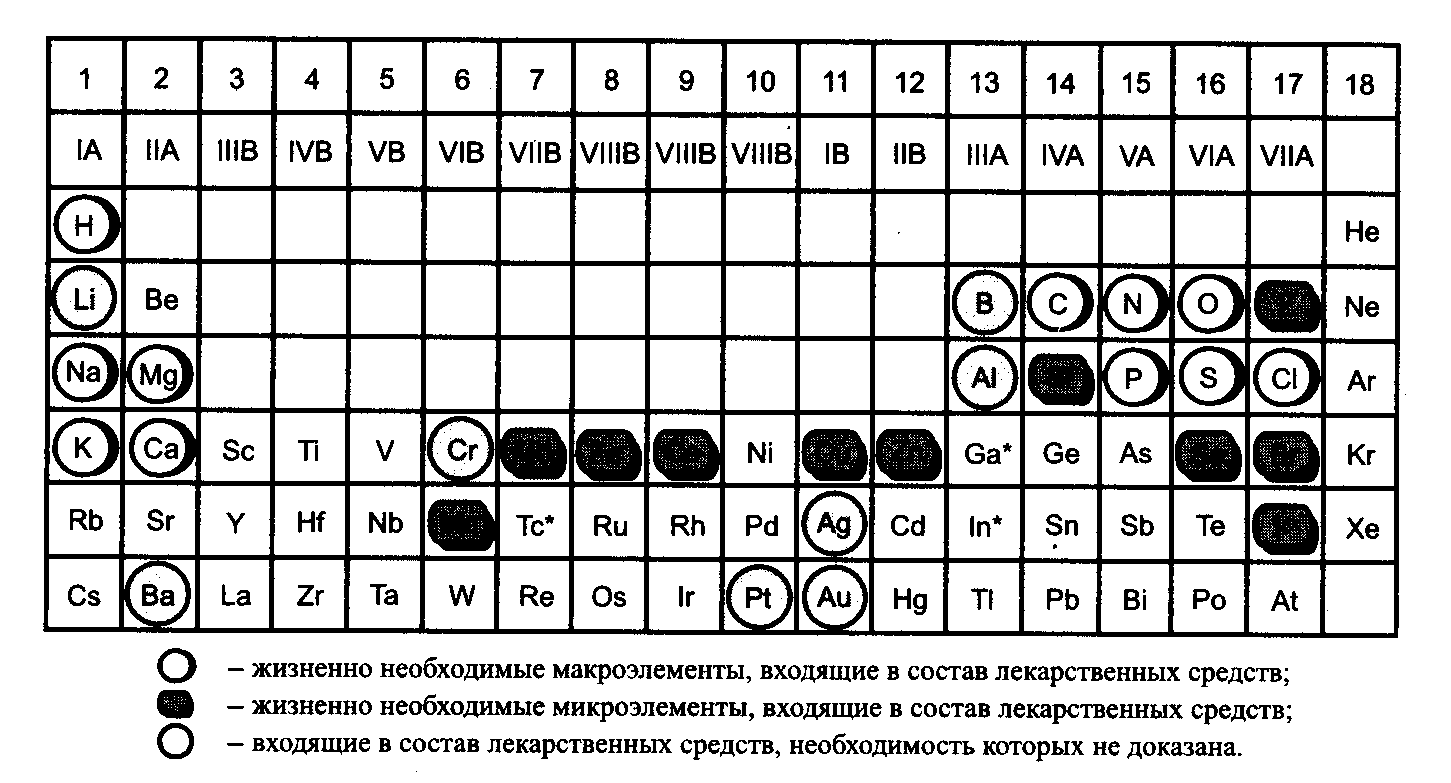
1. Основные сведения о микроэлементах.
2. Токсичные микроэлементы.

**Раздаточный материал**

В организме человека в настоящее время обнаружен 81 элемент Пе­риодической системы элементов Д.И. Менделеева. Элементы-органогены (С, Н, О, N, P, S), основные компоненты тка­ней организма, по массе составляют 97,4%. Их содержание в организме, как и содержание ионов Са2+, Mg2+, Na+, Сl, превышает 10-2 %. Это макроэлементы. Содержание микроэлементов в различных органах и тканях организ­ма колеблется на уровне 10-5—10-2%. Если содержание элемента в орга­низме ниже 10-5% , он относится к ультрамикроэлементам. К *необходимым (эссенциалъным, незаменимым) микроэлементам* отно­сятся металлы d-блока Периодической системы элементов: медь, цинк, железо, кобальт, молибден, марганец. Эти биогенные элементы называ­ют металлами жизни, или жизненно необходимыми микроэлементами. Жизненно необходимые элементы присутствуют в организме чело­века в постоянных концентрациях (химический гомеостаз), снижение их содержания изменяет элементный профиль в целом и приводит к по­явлению характерных симптомов недостаточности. Некоторые металлы (V, Ni, Сг) присутствуют в организме в микро- или ультрамикроколичествах, но их биологическая роль до конца не вы­яснена, поэтому их называют *условно необходимыми.*



**Рис. 1.** Распределение металлов в окружающей среде.

Организм — динамическая полилигандная и полиметаллическая система, для функциони­рования которой необходимо поддержание металлолигандного гомеостаза (МЛГ). 

**Рис.** 2**.** Элементы Периодической системы элементов Д.И. Менделеева, обнаруженные в организме человека и/или используемые в качестве лекарственных средств.

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. -М.,"Медицина", 1994. –189с.
4. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272с.

**Контрольные вопросы**

1. Основные сведения о микроэлементах.
2. Важнейшие эссенциальные и условно-эссенциальные микроэлементы.
3. Токсичные микроэлементы.
4. Содержание микроэлементов в организме человека в норме в различные периоды жизни.
5. Вопросы токсикокинетики. Механизмы токсичности
6. Факторы, влияющие на токсичность металлов.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**Тема 3 –**  Вопросы аналитической диагностики острых и хронических металлотоксикозов в медицинской, судебно-медицинской и фармацевтической деятельности.

**Цель:** Ознакомление студентов с группой веществ, изолируемых из биологических объектов минера­лизацией их свойствами и механизмами токсичности.

**Задачи обучения:** научить студентов методам изолирования «металлических ядов» из биологических объектов.

**Форма проведения:** групповое обсуждение вопросов по теме с презентацией.

**Задания по теме:** презентация по теме.

* 1. Загрязнение окружающей среды, актуальность
  2. Критерии для оценки клинической ценности лабораторных тестов.

**Раздаточный материал**

*Аналитическая диагностика профессиональных и экологически зависимых заболеваний, вызванных действием металлов и металлосодержащих соединений*

Загрязнение окружающей среды способствует возникновению профессиональных, профес­сионально обусловленных и экологически зависимых заболеваний. Актуальность определения токсичных химических веществ в биологических средах возрастает по мере ухудшения эколо­гической ситуации. Интенсивное развитие промышленности привело к серьезному загрязне­нию производственной и окружающей человека среды токсичными веществами, которые могут поступать в организм человека с продуктами питания, вдыхаемым воздухом и водой. Внедрение в промышленность новых токсичных веществ на фоне ухудшения экологической обстановки, особенно в условиях аварийных ситуаций, требует использования экспрессных и надежных методов определения токсикантов в биосубстратах человека. Несмотря на то, что профессиональные заболевания встречаются реже, чем другие болезни, социальное значение их велико, так как они поражают значительное число лиц трудоспособного возраста, нередко протекают тяжело и являются причиной потери трудоспособности. В нашей стране уровень профзаболеваний остается высоким, однако преобладают стертые формы течения болезни.

Раннее выявление признаков воздействия на организм человека неблагоприятных факторов окружающей среды связано с повышением чувствительности и селективности валидных мето­дов оценки уровня токсикантов в корректных диагностических биосубстратах. Такие методы широко применяются в различных странах мира и являются частью системы наблюдений за показателями состояния здоровья населения, выбранными в качестве индикаторов для оцен­ки воздействия неблагоприятных факторов окружающей среды. Достоверность лабораторных результатов обеспечивается выполнением комплекса организационных мероприятий и соблю­дением принципов GLP, надлежащей лабораторной практики (НАП).

Обязатель­ной составной частью определения являются межлабораторный контроль и интеркаллибровка (интеркаллибрация) результатов лабораторных исследований, использование стандартных образцов, соблюдение единого протокола по отбору, транспортировке, подготовке и анализу образцов диагностических биосубстратов.

Разработка критериев, позволяющих объективно диагностировать профессиональную пато­логию в преморбидный период, оценивать течение профессиональных и экологически зависи­мых заболеваний, эффективность лечебных мероприятий, в первую очередь связана с приро­дой токсиканта и особенностями (механизмами) его токсического действия.

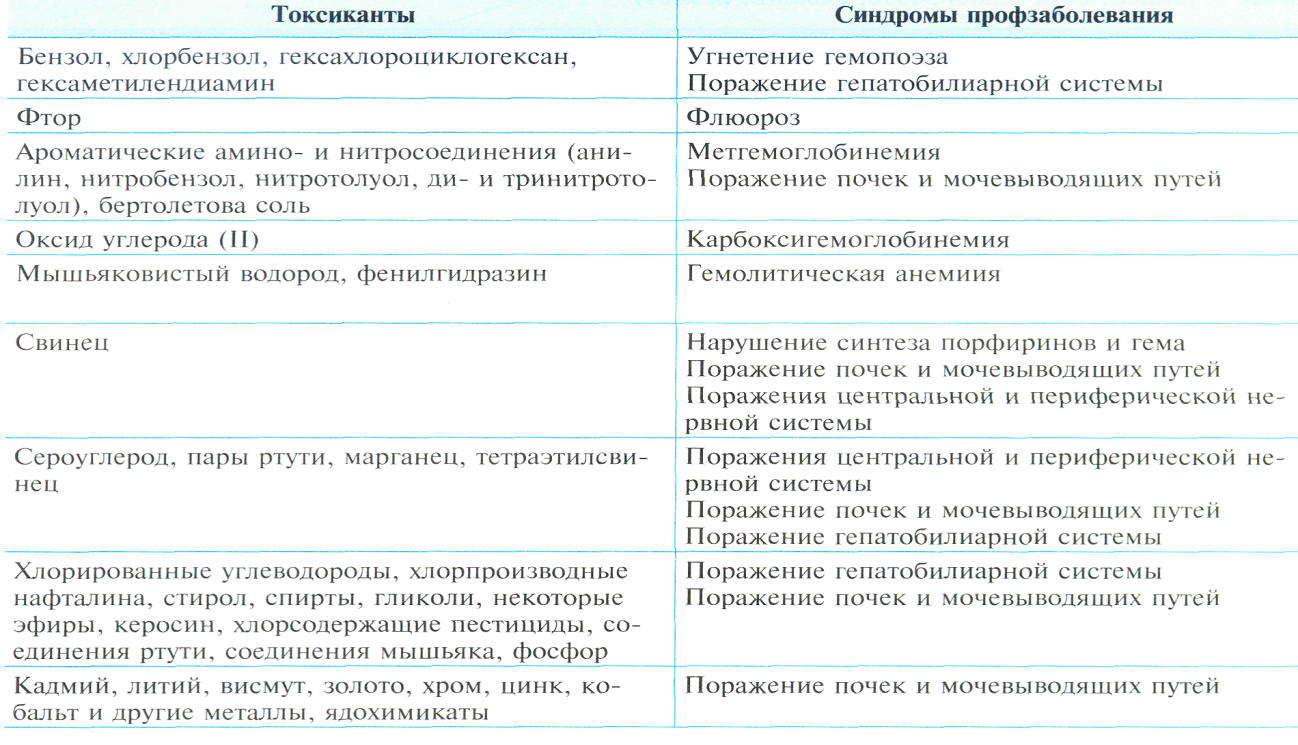
В табл. 1 приведены некоторые токсиканты, под воздействием которых могут возникнуть профзаболевания.

Определение токсикантов в биосубстратах используют в качестве биомаркеров экспозиции (воздействия). При диагностике профессиональ­ных заболеваний невозможно ограничиться определением только биомаркеров экспозиции. На практике наблюдают случаи, когда при повышенном содержании токсиканта в биосредах человек практически здоров (или симптомы болезни не диагносцируются имеющимися у врача методами?!) и наоборот, например не учитывается синдром повышенной химической чувстви­тельности, обусловленный генетическими особенностями конкретного человека.

Во всех развитых странах в профпатологии особое внимание уделяется донозологической диагностике и генетической экспертизе для выявления синдрома повышенной химической чувствительности.

Кроме количественных показателей биомаркеров экспозиции необходимо иметь объектив­ную информацию о степени выраженности эффекта. Для этого проводят определение тех ха­рактерных изменений на молекулярном и клеточном уровнях, которые вызваны поступлением токсиканта в организм.

Таблица 1.Токсиканты, вызывающие профзаболевания



Интерпретация результатов обследования пациента — как диагноз профессионально обус­ловленного или экологически зависимого заболевания — возможна (согласно действующему законодательству РФ) лишь в том случае, если установлена связь произошедших изменений в организме с концентрацией токсиканта, определенной в биосубстратах больного.

Выбор того или иного диагностического биосубстрата в отечественных гигиенических ис­следованиях часто обусловливается аналитическими возможностями лаборатории и простотой взятия пробы биологического образца.

Для оценки клинической ценности лабораторных тестов приняты следующие критерии: диагностическая информативность, диагностическая чувствительность, патогномичность и диагностическая специфичность метода определения.

Информацию о диагностической ценности лабораторного теста получают в результате изу­чения зависимостей доза—эффект, доза—ответ, выраженность воздействия — эффект и выра­женность воздействия — ответ **в** эксперименте на животных. Результаты, полученные при об­следовании рабочих, контактирующих с токсикантом в производственных условиях, являются наиболее ценными. В качестве дозы используют концентрацию токсиканта в биологическом материале, для оценки эффекта или ответа применяют наблюдаемые специалистами измене­ния, происходящие в организме при контакте человека с фактором токсичности. Для уста­новления ранних изменений используют лабораторные иммунологические, биохимические, гематологические и другие показатели.

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. -М.,"Медицина", 1994. –189с.
4. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272с.

**Контрольные вопросы**

1. Аналитическая диагностика профессиональных и экологически зависимых заболеваний, вызванных действием металлов и металлосодержащих соединений
2. Раннее выявление признаков воздействия на организм человека неблагоприятных факторов окружающей среды
3. Обеспечение достоверность лабораторных результатов
4. Обязатель­ная составная часть диагностики - межлабораторный контроль и интеркаллибровка, значение.
5. Токсиканты, под воздействием которых могут возникнуть профзаболевания.
6. Диагностика профессиональ­ных заболеваний.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**Тема 4 –**  Атомно-абсорбционная и атомно-эмиссионная спектроскопии в химико-токсикологическом анализе «металлических ядов» в минерализатах органов и биожидкостей.

**Цель:** Ознакомление студентов с современными методами химико-токсикологического анализа - атомно-абсорбционным и атомно-эмиссионной спектроскопии «металлических ядов» в минерализатах органов и биожидкостей.

**Задачи обучения:** научить студентов методам атомно-абсорбционной и атомно-эмиссионной спектроскопии «металлических ядов».

**Форма проведения:** групповое обсуждение с презентацией.

**Задания по теме** презентация по теме

1. Атомно-абсорбционный метод анализа «металлических ядов» в минерализатах органов и биожидкостей.
2. Атомно-эмиссионной спектроскопий анализ.

.

**Раздаточный материал**

*Атомная спектрометрия и ядерные методы в элементном анализе токсикантов.*

Обобщенная схема возникновения аналитических сигналов в методах атомной спектромет­рии, обусловленных осуществлением соответствующих строго определенных энергетических переходов, приведена на рис. 1. Сначала воздействием высоких температур вещество пре­вращают в атомный пар. т.е. превращают в свободные атомы соответствующих химических элементов. Этот процесс называют атомизацией.

Далее при столкновении с частицами плазмы\* (атомы, ионы, радикалы, электроны, находя­щиеся во всех энергетических состояниях) атомы переходят в возбужденное состояние. Один из электронов, находящийся на основном уровне, переходит в возбужденное состояние — на другой уровень, которому соответствует большая энергия.

Это состояние неустойчиво, поэтому через очень малое время (~10-9 с) атом возвращается в исходное состояние: электрон вновь переходит на основной уровень, испуская квант энергии, отвечающий разности энергий на двух уровнях. Это можно записать в виде формулы Планка:



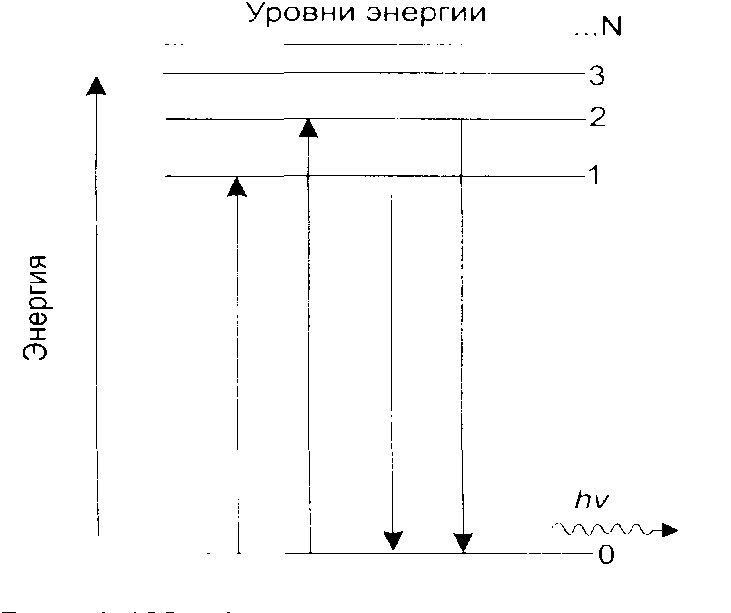
где h — постоянная Планка: v и λ- частота и длина волны спектральной линии, отвечающей данному электронному переходу в соответствующей спектральной области. Линии, для ко­торых переход заканчивается на основном уровне, обычно наиболее интенсивные и чувствительные. Их часто называют *резонансными.* Так возбуждаются эмиссионные спектры атомов в атомно-эмиссионном методе и фотометрии пламени.

В *атомно-абсорбционном анализе* вещество также подвергают атомизации. но таким образом, что воз­буждения атомов не происходит. В этом состоянии, которое называют атомным паром, атомы способ­ны поглощать кванты проходящего через него ре­зонансного излучения. В результате интенсивность излучения уменьшается и ее можно измерить. По­глощая свой «родной» квант, атом переходит в воз­бужденное состояние и далее в основное, однако здесь соответствующая энергия деградирует в коле­бательную форму — в тепло.

Индивидуальность линейчатых атомных спект­ров всецело определяется строением внешней элек­тронной оболочки атомов и ее заполнением элект­ронами. В теории принято характеризовать энергию электрона на каждом уровне с помощью аппарата квантовых чисел и соответствующей символики. Это позволяет описывать электронные переходы, приводящие к возникновению спектров. В методах атомной спектрометрии могут осущест­вляться только электронные переходы с изменением орбитального квантового числа. Соот­ветствующий переход иногда обозначают термином «оптический электрон».

Атомно-абсорбционный и атомно-эмиссионный методы характеризуются низкими предела­ми обнаружения, особенно при использовании индуктивно связанной плазмы (ИСП) и элект­ротермической атомизации

Рис. 1 Электронные переходы между основным (0) и возбужденными (I. 2) уров­нями — причина происхождения атомных спектров.



*Атомно-эмиссионный анализ* позволяет определять до 70 элементов, в основном металлы. Для этого анализируемую пробу вводят в источник возбуждения (плазма электрического дуго­вого разряда, высоковольтная искра, газовое пламя, ИСП), где она испаряется и переходит в атомарное состояние. Атомы возбуждаются и, возвращаясь в основное состояние, испускают кванты. Суммарное излучение разлагается в линейчатый спектр. Регистрируют наличие, поло­жение и интенсивность спектральных линий, отвечающих разрешенным правилами квантовой механики переходам внешних валентных электронов того или иного элемента. Функцией при­роды атомов является длина волны спектральной линии в оптической области 200—800 нм. функцией количества — интенсивность этих линий. Схема техники измерения приведена на рис. 6-129.

Важнейший параметр источника возбуждения — температура. Температура электрической дуги постоянного или переменного тока достигает 4000—7000 °К. конденсированной электри­ческой искры — 7000—10 000 °К, в канале разряда — до 3 104°К. Эти источники не отличаются высокой стабильностью. ИСП — напротив, современный высокостабильный источник воз­буждения, устойчиво поддерживающий температуру 6000—10 000 °К. Если работают с электри­ческой дугой, то используют электроды из спектрально чистого графита, а порошкообразные пробы вводят в канаты электрода. ИСП-спектрометрия — «растворный» метод: раствор про­бы распыляют аргоном в горящую плазму. Существенным может быть эффект матрицы — влияние прочих элементов пробы на интенсивность излучения исследуемого элемента. Для возбуждения каждого элемента существует оптимальная температура, при которой атомизаиия достаточна, но ионизации элемента в плазме не происходит — спектр иона существенно отли­чается от спектра атома.

Монохроматор необходим для разложения суммарного излучения пробы в спектр и выде­ления нужных спектральных линий. Эмиссионные спектры атомов особенно богаты большим числом линий. Так. например, в интервале 200—800 нм в спектре атома водорода 54 линии, калия — 99. меди — 530. железа — 3257. Безусловно, существуют проблемы с распознаванием спектральных линий искомого элемента из-за их совпадения и наложения. Поэтому требова­ния к монохроматору высокие. В современных приборах это дифракционная решетка с особым профилем полос, нанесенных на дифракционный элемент. При качественном обнаружении элемента в его спектре нужно отыскать не менее 3 характерных линии, обычно это наибо­лее чувствительные резонансные линии. Фотоэлектрическая регистрация спектральных линий ныне общепринята как наиболее удачная, при этом соответствующий электрический сигнал легко обрабатывается и регистрируется. Прежние виды регистрации — визуальная (отсюда и термин спектроскопия) и фотографическая (работа на спектрографах) ныне утратили свое значение.

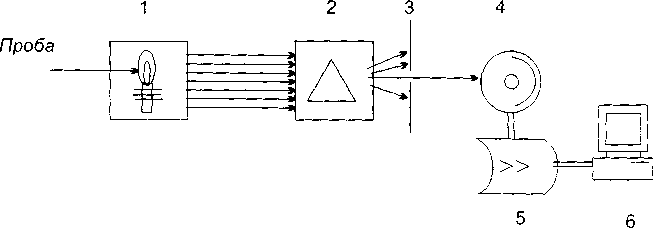


Рис. 2. Блок-схема измерений в атомно-эмиссионном методе

1 — источник возбуждения: электрическая дуга, искра; индуктивно-связанная плазма инертного газа;

2 — монохроматор: призма [оптическое стекло, кварц (для УФ)]; дифракционная решетка: 3 — выходная щель; 4 — приемник излучения: фотоэлектронный умножитель, диодная матрица: 5 — усилитель-преоб­разователь; 6 — отсчетное устройство.

В атомно-эмиссионной фотометрии пламени:

I — газовое пламя; 2 — интерференционный светофильтр (другие монохроматоры).

Основная область применения атомно-эмиссионного анализа — определение металлов в различных объектах. При определении неметаллов наилучшие линии — резонансные — нахо­дятся в труднодоступной вакуумной УФ-области. Влияние матрицы учитывают тщательным выбором спектральных линий и соответствующей химической обработкой пробы. Поэтому в конкретных условиях не всегда можно выбрать наиболее чувствительные резонансные линии определяемого элемента. Приходится работать по другим, существенно менее чувствительным линиям.

*Атомно-элшссионный анализ с ИСП.* Метод применяют для определения элементов в раство­рах. Основное преимущество — возможность определять из одной пробы большое количест­во элементов параллельно или последовательно в зависимости от конструкции прибора. Для возбуждения спектров здесь используют аргоновую ИСП, получаемую в особом устройстве, называемом горелкой. Температура достигает 8000— 10 000 °К и поддерживается с высокой точностью, вследствие чего условия возбуждения атом­ных спектров очень хорошо воспроизводятся, что существенно улучшает точность определе­ний. Высокая температура плазмы устраняет многие химические помехи, связанные, напри­мер, с неполной минерализацией матрицы при исследовании биологических проб — при таких температурах атомизация всегда протекает практически полностью. Достигаемые пределы обнару­жения — низки и обычно составляют десятые и даже сотые доли микрограммов на 1 мл. Это одни из лучших современных методов, применяемых для анализа биологических проб, что подтверждает также и наличие официальных методик и нормативных документов.

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. -М.,"Медицина", 1994. –189с.
4. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272с.

**Контрольные вопросы**

1. Атомно-абсорбционный метод анализа «металлических ядов» в минерализатах органов и биожидкостей.
2. Процесс - атомизации.
3. Характеристика атомно-абсорбционного и атомно-эмиссионного методов анализа элементов.
4. Основная область применения атомно-эмиссионного анализа.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**Тема 5 –**  **Рубежный контроль: коллоквиум**

**Цель:** выявить знания у студентов по указанным разделам

**Задачи обучения:** сформировать у студентов знания по группе веществ, изолируемых из биологических объектов минера­лизацией и особенностями химико-токсикологического анализа, научить документировать проведение лабораторных и экспертных исследований, составлять экспертное заключение.

**Форма проведения:** ответы на вопросы по вариантам заданий.

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. -М.,"Медицина", 1994. –189с.
4. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272с.

**Контрольные вопросы**

1. Особенности химико-токсикологический анализ на группу веществ, изолируемых минерализацией.

2. «Металлические яды». Общая характеристика группы веществ.

3. Токсичность. Вопросы токсикокинетики.

4. Характеристика современных общих и частных методов минерализации.

5. Дробный метод анализа. Сущность метода.

6. Особенности дробного метода анализа.. Методология проведения анализа.

7. Органические реагенты в дробном методе анализа.

8. Дробный анализ на отдельные ионы.

9. Частный метод обнаружения и определения иона ртути.

10. Современные методы разделения и определения ионов металлов.

11. Количественный анализ «металлических ядов».

12. Составление заключения.

13. Экология окружающей среды и распространенность отравлений соединениями тяжелых металлов и мышьяка.

14. Общая характеристика группы. Физико-химические свойства и механизмы токсичности. Вопросы токсикокинетики (всасывание, распределение, выведение).

15. Методы изолирования соединений тяжелых металлов и мышьяка из биологических объектов.

16. Дробный метод обнаружения и определения ртути.

17. Методики обнаружения соединений бария, свинца, висмута, марганца, меди, серебра, сурьмы, таллия, хрома, цинка, мышьяка.

18. Атомно-абсорбционная и атомно-эмиссионная спектроскопии в химико-токсикологическом анализе «металлических ядов» в минерализатах органов и биожидкостей.

19. Решение практических задач по проведению ненаправленного химико-токсикологическог анализа на «металлические яды».

20. Написание экспертного заключения (заключение химико-токсикологического исследования).

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**Кредит № 7**

**1. Тема 1 –** **Общая характеристика группы веществ, изолируемых дистилляцией. Токсичность, распространенность отравлений. Теоретическое обоснование изолирования «летучих ядов». Сравнительная оценка современных методов изолирования (дистилляция с водяным паром, простая и азеотропная перегонка, другие виды дистилляции).**

**2. Цель:** Знать общую характеристику «летучих ядов», их токсичность, распространенность отравлений ими. Теоретическое обоснование метода изолирования данной группы веществ и сравнительную оценку современных методов изолирования (дистилляция с водяным паром, простая и азеотропная перегонка, другие виды дистилляции).

**3. Задачи обучения:** Студент должен знать весь объем изучаемой темы, уметь систематизировать материал и представить аргументированное заключение по заданию.

**4. Форма проведения:**

- групповое обсуждение с презентацией.

**5. Задания по теме:**

1. Общая характеристика «летучих ядов».

2. Галогенпроизводные углеводородов (хлороформ, хлоралгидрат, четыреххлористый углерод, дихлорэтан и др.), их токсичность, распространенность отравлений ими.

3. Ароматические углеводороды (бензол, толуол, ксилолы и этилбензол), их токсичность, распространенность отравлений ими.

4. Этиленгликоль и ацетон, их токсичность, распространенность отравлений ими.

5. Теоретическое обоснование метода изолирования «летучих ядов» и сравнительная оценка современных методов изолирования (дистилляция с водяным паром, простая и азеотропная перегонка, другие виды дистилляции).

**6. Раздаточный материал:** информационный материал по теме.

**7. Литература:**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. Стр.314-331.

**8. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.) письменный опрос по следующим вопросам:

1. Общая характеристика «летучих ядов».

2. Галогенпроизводные углеводородов (хлороформ, хлоралгидрат, четыреххлористый углерод, дихлорэтан и др.), их токсичность, распространенность отравлений ими.

3. Ароматические углеводороды (бензол, толуол, ксилолы и этилбензол), их токсичность, распространенность отравлений ими.

4. Этиленгликоль, формальдегид и ацетон, их токсичность, распространенность отравлений ими.

5. Метиловый, пропиловые, бутиловые и амиловые спирты, их токсичность, распространенность отравлений ими.

6. Теоретическое обоснование метода изолирования «летучих ядов» и сравнительная оценка современных методов изолирования (дистилляция с водяным паром, простая и азеотропная перегонка, другие виды дистилляции).

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**1. Тема 2 –** **Химический метод исследования дистиллятов. Общая схема анализа. Типы используемых реакций, их чувствительность и специфичность. Достоинства и недостатки химического метода.**

**2. Цель:** Знать и уметь применять общую схему анализа дистиллятов химическим методом с учетом чувствительности и специфичности используемых типов реакций.

**3. Задачи обучения:** Студент должен знать весь объем изучаемой темы, уметь систематизировать материал и представить аргументированное заключение по заданию.

**4. Форма проведения:**

- групповое обсуждение с презентацией.

**5. Задания по теме:**

1. Общая схема анализа «летучих ядов» химическим методом.

2. Специфичность и чувствительность используемых типов реакций.

**6. Раздаточный материал:** информационный материал по теме.

**7. Литература:**

1. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. – Киев: Высшая школа, 1989.

2. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия. – М.: Медицина,1975.

3. Белова А.В. Руководство к практическим занятиям по токсикологической химии. - М.:

Медицина,1976.

**8. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.) письменный опрос по следующим вопросам:

1. Химизм реакций, применяемых для обнаружения галогенпроизводных углеводородов, с указанием условий протекания реакций и наблюдаемых эффектов.

2. Химизм реакций, применяемых для обнаружения формальдегида, с указанием условий протекания реакций и наблюдаемых эффектов.

4. Химизм реакций, применяемых для обнаружения метилового и этилового спиртов, с указанием условий протекания реакций и наблюдаемых эффектов.

5. Химизм реакций, применяемых для обнаружения фенола, с указанием условий протекания реакций и наблюдаемых эффектов.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**1. Тема 3 –** **Газохроматографический метод исследования как современный высокоэффективный метод разделения, идентификации и количественного определения «летучих ядов». Перспективы использования газовой хроматографии в «скрининг» - анализе «летучих ядов».**

**2. Цель:** Студент должен знать и уметь применять газохроматографический метод идентификации и количественного определения «летучих ядов».

**3. Задачи обучения:** студент должен знать весь объем изучаемой темы, уметь систематизировать материал и представить аргументированное заключение по заданию.

**4. Форма проведения:** групповое обсуждение спрезентацией.

**5. Задания по теме:**

1. Краткая характеристика метода газовой хроматографии.

2. Качественный анализ «летучих ядов» методом газовой хроматографии.

3. Количественное определение «летучих ядов» методом газовой хроматографии.

**6. Раздаточный материал:** информационный материал по теме.

**7. Литература:**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. Стр.750-752

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Еремин С.К., Изотов Б.Н., Веселовская Н.В. Анализ наркотических средств. – М.: Мысль,

1993. стр.37-46.

**8. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.) письменный опрос по следующим вопросам:

1. Схема газохроматографического скрининга на «летучие яды».

2. Условия газохроматографического разделения на газовом хроматографе с ПИД.

3. Условия газохроматографического разделения при проведении исследования методом ГХ-МС.

4. Качественный анализ «летучих ядов» методом газовой хроматографии.

5. Количественное определение «летучих ядов» методом газовой хроматографии.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**1. Тема 4 –** **Экспертиза алкогольного опьянения с применением современных физико-химических методов анализа. Влияние продуктов метаболизма алкоголя и эндогенных соединений на результаты анализа. Документация анализа.**

**2. Цель:** Студент должен знать и уметь проводить экспертизу алкогольной интоксикации методом с применением современных физико-химических методов анализа и составлять заключение экспертизы.

**3. Задачи обучения:** студент должен знать весь объем изучаемой темы, уметь систематизировать материал и представить аргументированное заключение по заданию.

**4. Форма проведения:** групповое обсуждение спрезентацией.

**5. Задания по теме:**

1. Методы определения этанола у живых лиц.

2. Определение этанола в биологических жидкостях.

3. Особенности метода равновесной паровой фазы (парофазного анализа).

**6. Раздаточный материал:** информационный материал по теме.

**7. Литература:**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. Стр.708-722

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

**8. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.) письменный опрос по следующим вопросам:

1. Определения алкоголя в крови и моче.

2. Определение этанола в слюне и в выдыхаемом воздухе.

3. Особенности метода равновесной паровой фазы (парофазного анализа).

4. Биомаркеры потребления этанола и методы их определения.

5. Особенности посмертного перераспределения этилового спирта.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**1. Тема 5 – Рубежный контроль: коллоквиум**

**2. Цель:** Закрепить знания и умения по теме: «Химико-токсикологический анализ на группу веществ, изолируемых дистилляцией. «Летучие яды»».

**3. Задачи обучения:** Выявить те моменты по теме: «Химико-токсикологический анализ на группу веществ, изолируемых дистилляцией. «Летучие яды»», которые требуется доучить для полноты усвоения.

**4. Форма проведения:** письменный опрос и при необходимости устный опрос после проверки письменных ответов.

**5. Задания по теме:**

- повторить весь материал по данной теме,

- хорошо подготовиться к коллоквиуму.

**6. Раздаточный материал:** информационный материал по теме.

**7. Литература:**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. Стр.750-752

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Еремин С.К., Изотов Б.Н., Веселовская Н.В. Анализ наркотических средств. – М.: Мысль,

1993.

4. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. – Киев: Высшая школа, 1989.

5. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия. – М.: Медицина,1975.

6. Белова А.В. Руководство к практическим занятиям по токсикологической химии. - М.:

Медицина,1976.

**8. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.) письменный опрос по следующим вопросам:

1. Общая характеристика группы веществ, изолируемых методом дистилляции.

2. Токсичность, распространенность отравлений «летучими ядами».

3. Характеристика и сравнительная оценка современных методов изолирования (дистилляция с водяным паром, простая и азеотропная перегонка, другие виды дистилляции).

4. Химический метод анализа на «летучие яды».

5. Газохроматографический метод исследования как современный высокоэффективный метод разделения, идентификации и количественного определения «летучих» ядов.

6. Количественный анализ методом внутренней нормализации.

7. Ненаправленный анализ на «летучие яды» с использованием химического и газохроматографического анализа (многокомпонентного и капиллярного).

8. Экспертиза алкогольного опьянения с применением современных физико-химических методов анализа.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**Кредит № 8**

**Тема 1 –** ХТА группы веществ, не требующих специальных методов изолирования. Оксид углерода. Свойства, причины, распространенность отравлений, механизм токсического действия. Дифференциальная диагностика и общие принципы дезинтоксикационной терапии. Токсикокинетика.

**Цель:** ознакомление студентов с химико-токсикологическим анализом группы веществ, не требующих специальных методов изолирования: оксидом углерода.

**Задачи обучения:** научить студентов методам химико-токсикологического анализа - оксида углерода, сформировать знания по дифференциальной диагностике и общим принципам дезинтоксикационной терапии.

**Форма проведения:** групповое обсуждение с презентацией, обсуждение результатов проведения индивидуальных занятий

**Задания по теме:**

* 1. Оксид углерода, механизм токсического действия.
  2. Дифференциальная диагностика и общие принципы дезинтоксикационной терапии.

**Раздаточный материал**

Монооксид углерода (угарный газ) встречается везде, где существуют условия для неполного сгорания веществ, содер­жащих углерод. Он входит в состав многих промышленных га­зов (доменный, генераторный, коксовый); содержание моно­оксида углерода в выхлопных газах двигателей внутреннего сгорания колеблется в пределах от 1 до 13 %.

Монооксид углерода широко применяется как одно из ис­ходных соединений современной промышленности органичес­кого синтеза. Кроме того, монооксид углерода выделяется в больших количествах при пожарах, при горении почти всех полимеров.

Монооксид углерода СО — бесцветный газ без запаха и вку­са. Молекулярная масса 28,01. Температура кипения 190 °С, плотность 0,97. В воде почти не растворяется, горит синева­тым пламенем. Смесь оксида углерода (II) с воздухом может быть взрыво­опасной. При комнатной температуре взрывоопасны смеси, содер­жащие от 16 до 73 % оксида углерода (II).

Отравления монооксидом углерода происходят:

— при вдыхании значительных количеств угарного газа, содержащегося в выхлопных газах автотранспорта; у лиц, нахо­дящихся длительное время в закрытых гаражах и в автомобиле с работающим двигателем;

— при «угорании» в быту в помещениях с неисправным печ­ным отоплением, в котельных бытовых и производственных зданий и т.д.;

— при пожарах у лиц, находящихся в горящих, задымлен­ных помещениях (закрытые комнаты и квартиры), в вагонах транспорта, в лифтах и т.д.

Острые отравления угарным газом — наиболее часто встречающийся вид ингаляционных отравлений, летальность 17,5 % от общего числа отравлений.

Предельно допустимая концентрация монооксида углерода в воздухе рабочих помещений — 20 мг/м3, при более высоких концентрациях работа без специальных респираторов запреща­ется.

*Классификация отравлений*

1. При *легкой степени* отравления состояние пострадавших, у которых не отмечалось потери сознания в зоне с повы­шенной концентрацией монооксида углерода, как пра­вило, удовлетворительное. Клинически преобладают об­щемозговые расстройства, незначительно ускорены пульс и частота дыхания.

2. При *средней степени* отравления отмечаются кратко­временная потеря сознания (тяжелая степень гипоксии), нарастание общемозговых и психических расстройств, по­явление стволово-мозжечковых, пирамидных и экстрапи­рамидных симптомов.

3. При *тяжелой степени* отравления наблюдается коматоз­ное состояние с выраженными расстройствами дыхания и сердечно-сосудистой системы, с возможным развитием кожно-трофических расстройств и нарушением функции почек.

Токсическое действие монооксида углерода на организм ос­новано на реакции взаимодействия с гемоглобином крови и образованием патологического пигмента карбоксигемоглобина, неспособного переносить кислород. Возникающая гипоксия носит гемический (транспортный) характер. Кроме того, монооксид углерода соединяется с тканевым дыхатель­ным ферментом, содержащим Fe2+. Диссоциация моноок­сида углерода этого комплекса происходит очень медленно, что вызывает нарушение тканевого дыхания и окислитель­но-восстановительных процессов. Таким образом, гипоксия имеет отчасти тканевый характер.

Оксид углерода (II) проникает в кровь через дыхательные пути, а затем с гемоглобином крови образует довольно прочное соединение — карбоксигемоглобин (СОНb). Сродство оксида углерода (II) к гемоглобину в 300 раз больше, чем сродство кислорода к указанному оксиду.

В крови лиц, отравленных оксидом углерода (II), содержится гемоглобин и его соединения, к числу которых относятся: ге­моглобин, не связанный с кислородом и оксидом углерода (II), или так называемый *дезоксигемоглобин* (Нb), *оксигемоглобин* (ОНb) — гемоглобин, связанный с кислородом, и *карбоксигемо­глобин* (СОНb)—гемоглобин, связанный с оксидом углерода (II). Кроме того, в крови может содержаться некоторое количеcтво *мет гемоглобина* (MtHb). При отравлениях метгемоглобин не связывается с оксидом углерода (II).

В тканях мышц лиц, отравленных оксидом углерода (II), содержится дезоксимиоглобин (МНb), оксимиоглобин (ОМНb) и карбоксимиоглобин (СОМНb).

Обнаружение карбоксигемоглобина в крови является доказа­тельством отравления оксидом углерода (II). Для обнаружения и количественного определения карбоксигемоглобина используют­ся: спектроскопические, спектрофотометрические, фотоколориме­трические, газо-хроматографические, химические и другие ме­тоды.

Спектрофотометрические и газо-хроматографические методы применяются главным образом для количественного определения карбоксигемоглобина в крови.

*Токсикокинетика и биотрансформация*

Единственным путем поступления в организм СО являются дыхательные пути. Токсичес­кий эффект для человека наблюдается при вдыхании воздуха с концентрацией СО 3∙10-3 г/л в течение 1 ч.

Механизм токсического действия СО обусловлен образованием карбоксигемоглобина — НbСО (см. гл. 2.4). При острых отравлениях СО связывается преимущественно железом гемоглобина эритроцитов. При повторных или хронических отравлениях в плазме крови уве­личивается количество негемоглобинового железа за счет выхода его из тканей. Это железо также фиксирует поступающий СО. При действии даже весьма низких концентраций СО его присутствие обнаруживают в различных тканях организма, так как СО фиксируется имею­щимися в них железосодержащими ферментами, а в мышцах — еще и железом гемоглобина. Кроме того, присутствие СО в тканях связано с наличием в них крови, содержащей СО. По сравнению с гемоглобином сродство миоглобина к СО и О, приблизительно в 5 раз меньше. На распределение СО между кровью и мышцами влияют концентрация СО во вдыхаемом воздухе и продолжительность контакта. При смертельном отравлении у людей и содержании в крови 58—85% НbСО в скелетных мышцах было обнаружено 10—53%. в миокарде — 3—44% карбоксимиоглобина (МbСО). Концентрация МbСО в мышцах всегда значительно ниже концентра­ции НbСО в крови. Сопоставление концентраций НbСО и МbСО может помочь в установле­нии динамики отравления. Для установления коэффициента корреляции между количеством НЬСО и МbСО требуются дополнительные наблюдения и специальные исследования.

При отравлениях СО нарушается углеводный обмен. Увеличение уровня сахара в крови начинается с первых минут интоксикации и нарастает параллельно гипоксемии. Установлено, что эти изменения обусловлены нарушением центральной регуляции углеводного обмена под воздействием СО, что связано с усилением распада гликогена или нарушением утилизации глюкозы. Усиленный гликогенолиз приводит к развитию гипергликемии. Повышение содер­жания глюкозы отмечается не только в крови, но и в ткани мозга. Установлена зависимость между тяжестью интоксикации угарным газом и содержанием глюкозы в мозге.

Оксид углерода выводится из организма в основном через дыхательные пути в течение не­скольких часов. После прекращения вдыхания СО 60—70% яда выделяется у человека в тече­ние 1-го часа; за 4 ч выделение составит 96% абсорбированной организмом дозы. В ничтожном количестве оксид углерода выделяется через кожу — около 0.007 мл/ч. несколько больше — через ЖКТ и почки. СО с мочой выводится в виде комплексного соединения с железом.

Лабораторная диагностика отравлений оксидом углерода заключается в определении НbСО в крови. В то же время содержание НbСО в крови, которое определяется при поступлении больного в стационар, не может служить надежным критерием установления тяжести состояния больных. В большинстве случаев оно бывает очень низким, в то время как клиническая симп­томатика свидетельствует о тяжелой степени отравления. Подобное несоответствие можно объ­яснить тем, что со временем происходит диссоциация НbСО, поэтому большее диагностическое значение имеет его определение в крови, взятой непосредственно на месте происшествия.

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. -М.,"Медицина", 1994. –189с.

**Контрольные вопросы**

1. Вредные пары и газы. Оксид углерода.
2. Распространенность отравлений, причины. Токсичность.
3. Токсикокинетика.
4. Клиника отравлений и клиническая диагностика.
5. Метод гипербарической оксигенации в комплексе методов дезинтоксикационной терапии.
6. Качественный анализ. Химические экспресс-методы обнаружения в крови карбоксигемоглобина.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**Тема 2 –**  Принцип химического метода анализа карбоксигемоглобина.

**Цель:** Ознакомление студентов с химическими метода анализа карбоксигемоглобина.

**Задачи обучения:** сформировать у студентов знания по методам химического анализа карбоксигемоглобина.

**Форма проведения:** групповое обсуждение с презентацией, обсуждение результатов проведения индивидуальных занятий

**Задания по теме –** презентация химических методов анализа карбоксигемоглобина

1. Методы определения оксида углерода (II) в биообъектах.

2. Определение СО в крови

**Раздаточный материал**

*Методы определения оксида углерода (II) в биообъектах*

*Определение СО в крови*

Для определения СО в крови можно использовать различные методы, включая предвари­тельные пробы, спектрофотометрию, газовую хроматографию и специальные методы. Опреде­ление СО в крови проводят либо по СО, либо выделяют из пробы крови газобразную смесь СО, СО,. О,, N.. измеряют количество газа и тем или иным способом устанавливают содержа­ние в нем оксида углерода (II).

*Предварительные методы исследования (химические).* При выполнении нижеуказанных реак­ций параллельно исследуют два образца — кровь, не содержащую НЬСО и кровь пострадавшего при отравлении. В образцы добавляют одинаковые объемы реактивов и наблюдают за измене­нием окраски. Изменение окраски происходит только в образцах с нормальной кровью. Окраска образцов крови пострадавшего при отравлении не изменяется или изменяется незначительно.

*Экспресс-тесты,* или пробы, проводят непосредственно на месте происшествия или сразу после поступления пострадавшего в клинику. Цель — быстро установить наличие НЬСО.

*Тест* /. К 15 мл воды добавляют 1—2 капли исследуемой крови и отдельно донорскую кровь, пробирки встряхивают. В норме проба светло-розового цвета, при наличии НЬСО — вишне­во-красного. Затем добавляют 5 капель 20% раствора гидроксида натрия. После энергичного встряхивания при наличии НЬСО в течение нескольких секунд сохраняется светло-розовый цвет (концентрация НЬСО не менее 20%). Если светло-розовый цвет перейдет в соломенно-желтый, в крови нет НЬСО или его содержится менее 20%. Проводят контрольную пробу с донорской кровью.

*Тест 2.* В две пробирки вносят по 10 мл дистиллированной воды, затем в первую — 5 капель анализируемой пробы (кровь) и 5 капель свежеприготовленного раствора сульфида аммония, во вторую — 5 капель донорской крови и 5 капель свежеприготовленного раствора сульфида аммония. После осторожного перемешивания добавляют в обе пробирки по 2—3 капли 30% раствора уксусной кислоты. Анализируемая проба при наличии НЬСО окрашивается в крас­ный цвет, контрольная проба (донорская) — в грязно-зеленый.

*Тест 3.* К 5 мл крови (анализируемой пробы и донорской), разбавленной в 100 раз дистил­лированной водой, добавляют 5 капель концентрированного раствора сульфида меди. Дли­тельно и энергично встряхивают. Кровь, содержащая НЬСО. красного цвета, не содержащая — зеленого.

*Тест 4.* К 1 капле крови (анализируемой пробы и донорской) добавляют 40 капель воды и 5 капель 40% раствора фенилгидразина. Кровь, содержащая НЬСО. светло-красная, не содер­жащая НЬСО — темно- или черно-красная.

*Тест 5.* К 5 мл крови (анализируемой пробы и донорской), разведенной 100 раз добавляют 5 капель 1% раствора гексаиианоферрата (III) калия. Кровь, содержащая НЬСО, вишневого цвета, не содержащая — светло-коричневого (железо гемоглобина окисляется до Ре").

*Другие химические пробы.* Исследуемую кровь и контрольную кровь из печени животного в количестве 2—5 мл разбавляют 100 мл воды. При этом кровь, содержащая НЬСО. имеет ярко-красный цвет, контрольная кровь — буроватый оттенок.

Затем проводят следующие химические реакции.

• К разбавленным в соотношении 1:100 пробам испытуемой и контрольной крови прибав­ляют равные объемы 30% раствора гидроксида натрия. Кровь, содержащая оксид углерода, сохраняет розовую окраску, контрольная принимает зеленовато-черную окраску.

• К разбавленным в соотношении 1:4 пробам испытуемой и контрольной крови прибавляют приблизительно по 3 объема 1% раствора танина и взбалтывают. Кровь, содержащая оксид углерода, сохраняет розовый цвет; контрольная принимает серую окраску.

• К разбавленным в соотношении 1:20 пробам испытуемой и контрольной крови прибавляют равные объемы 20% раствора гексанианоферрата (III) калия и 2 мл разведенной 1:2 уксус­ной кислоты. Кровь, содержащая оксид углерода, сохраняет розовый цвет, контрольная приобретает бурую окраску.

• Контрольная кровь, смешанная с 5 частями раствора основного ацетата свинца, принимает грязно-зеленую окраску, кровь, содержащая оксид углерода, сохраняет свой цвет.

• Контрольная кровь после разбавления формалином спустя короткое время принимает гряз­но-бурую окраску, кровь, содержащая оксид углерода, сохраняет красный цвет в течение нескольких недель.

Реакции можно проводить, смочив разведенной кровью белую фильтровальную бумагу, на­нося затем на нее реактивы. Описанные реакции малопригодны для обнаружения малых ко­личеств НbСО в крови.

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. -М.,"Медицина", 1994. –189с.

**Контрольные вопросы**

1. Качественный анализ СО в крови.
2. Химические экспресс-методы обнаружения в крови карбоксигемоглобина.
3. Спектроскопический метод исследования карбоксигемоглобина в крови.
4. Принцип метода. Методика исследования.
5. Метод газожидкостной хроматографии в анализе оксида углерода.
6. Оценка результатов количественного определения химико-токсикологического анализа.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**Тема 3 –**  Спектроскопический и спектрофотометрический методы анализа карбоксигемоглобина в крови. Принцип метода.

**Цель:** Ознакомление студентов со спектроскопическими и спектрофотометрическими методами анализа карбоксигемоглобина в крови.

**Задачи обучения:** сформировать у студентов знания по спектроскопическому и спектрофотометрическому методам анализа карбоксигемоглобина в крови.

**Форма проведения:** углубленное изучение темы и групповое обсуждение с презентацией.

**Задания по теме –** презентация спектроскопическихи спектрофотометрических методов анализа карбоксигемоглобина в крови.

**Раздаточный материал**

*Спектроскопический метод обнаружения оксида углерода (II) в крови* (*Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия.- Выша школа.-Киев.-1989.-С.415-424)*

В крови лиц, отравленных оксидом углерода (II), не весь гемоглобин превращается в карбоксигемоглобин. Смерть насту­пает значительно раньше, чем достигается полное превращение оксигемоглобина в карбоксигемоглобин.

Карбоксигемоглобин можно обнаружить в крови спектроско­пом, который является прибором для визуального спектрального определения ряда веществ, в том числе и карбоксигемоглобина.

При рассматривании крови спектроскопом наблюдаются линии и полосы, позволяющие сделать вывод о наличии или отсутствии карбоксигемоглобина.

Подлежащую исследованию кровь разбавляют водой до тех пор, пока не будет получен раствор, имеющий светло-розовую окраску. При спектроскопическом исследовании этого раствора четко видны соответствующие спектральные полосы.

Спектр оксигемоглобина крови ОНЬ имеет две полосы погло­щения между линиями Фраунгофера D и Е при длинах волн 577—589 и 536—556 нм. Спектр карбоксигемоглобина СОНЬ име­ет две полосы поглощения при длинах волн 564—579 и 523—536 нм.

После прибавления одного объема свежеприготовленного раствора сульфида аммония (NH4)2S или других восстановителей (дитионит натрия Na2S2O4-21-^0 и др.) к четырем объемам вод­ного раствора исследуемой крови оксигемоглобин (ОНЬ) превра­щается в дезоксигемоглобин НЬ, в спектре которого имеется одна широкая полоса поглощения при 543—596 нм. Карбоксигемогло­бин не восстанавливается сульфидом аммония и другими восста­новителями. Поэтому после прибавления восстановителей полосы поглощения карбоксигемоглобина не исчезают.

Таким образом, после прибавления раствора сульфида аммо­ния к крови, содержащей окси- и карбоксигемоглобин, сохраня­ются две полосы поглощения карбоксигемоглобина, но исчезают полосы поглощения оксигемоглобина, а вместо них появляется широкая полоса поглощения дезоксигемоглобина. По наличию соответствующих полос поглощения в спектре крови делают вы­вод об отравлении оксидом углерода (II).

Спектральный метод оправдывает себя при исследовании крови, содержащей 10—30 % карбоксигемоглобина.

*Оптические методы* (*Калетина Н.И.-Метаболизм и определение токсиканто.-М.-ГЭОТАР-Медиа.-2008.-С. 753-759)*

Объектами исследования на СО являются главным образом кровь пострадавшего и воздух производственных или жилых помещений, содержащий СО.

Диагностическое значение имеет определение НЬСО в крови, взятой непосредственно на месте происшествия, так как при оказании пострадавшему первой помощи происходит час­тичная элиминация угарного газа и снижается содержание НЬСО в крови. Спектрофотометрический метод определения СО наиболее распространен, потому что все гемоглобиновые структуры имеют абсорбцию в определенной части спектра.

*Метод Рооке* является наиболее подходящим при определении низких концентраций НЬСО. Он основан на сравнении спектров поглощения восстановленного гидросульфитом натрия НЬ и НЬСО. который не реагирует с гидросульфитом натрия. Спектры снимают после разбавления крови (0.1 мл) раствором аммиака (50 мл). Измеряют абсорбцию НЬ и НЬСО при 420 и 432 нм. Предварительно определяют молярный коэффициент экстинкции при 420 и 432 нм. При 420 нм абсорбция НЬСО в 2 раза превышает абсорбцию НЬ. а при 432 нм абсорбция НЬ почти в 3 раза больше абсорбции НЬСО. Разница между абсорбцией НЬ и НЬСО при 420 и 432 нм ис­пользуется при расчете содержания НЬСО по определенной формуле. Метод Рооке несколько громоздок в подготовительной части и математических расчетах, но полученные результаты обычно точны и воспроизводимы.

*Спектроскопический метод.* В основу спектроскопического (микроспектрального) анализа положено свойство гемоглобина и его производных поглощать свет определенной длины вол­ны, поэтому при прохождении луча света через растворы, содержащие гемоглобин пли его про­изводные, в спектре появляются темные полосы поглощения, расположенные в определенной части спектра для каждого производного гемоглобина.

В судебно-медицинской практике для этого пользуются микроспектроскопами — прибора­ми, представляющими собой спектроскоп, соединенный с окуляром.

Оксигемоглобин (НЬО) имеет в видимой части спектра две полосы поглощения при λ 589— 577 и λ556—536 нм, восстановленный гемоглобин (НЬ) имеет одну полосу поглощения при λ 596—543 нм, НЬСО — 2 полосы при λ579—564 и λ 536—523 нм.

Кровь для исследования разбавляют водой до тех пор. пока не будут видны при спектро­скопическом исследовании две полосы поглощения в желтой и зеленой частях спектра, между линиями Фраунгофера О и Е. Эти линии соответствуют НЬО. При добавлении к жидкости свежеприготовленного (Гм'Н4),8 происходит восстановление НЬО в редуцированный гемогло­бин; спустя некоторое время вместо двух полос поглощения появляется одна более широкая полоса, лежащая между двумя ранее бывшими полосами. При спектроскопическом исследо­вании крови, содержащей СО, также видны две полосы поглощения, принадлежащие НЬСО. При сравнении полученного спектра НЬСО со спектром НЬО оказывается, что эти полосы по своему расположению не совпадают. Добавление сульфида аммония не вызывает восстановле­ния НЬСО. и две полосы поглощения НЬСО не исчезают.

При отравлениях не происходит полного насыщения крови СО так как смерть наступает раньше, чем оно произойдет. Поэтому в крови трупа наряду с НЬСО имеется некоторое количес­тво НЬО. После добавления сульфида аммонии при сохранившихся двух полосах НЬСО между ними появляется большее или меньшее затемнение — полоса восстановленного гемоглобина.

*Количественное определение в крови НЬСО колориметрическим методом (модифицированный метод Вольфа).* Этот метод основан на том, что при рН 4,95. температуре 55—60 "С, за 10— 15 мин НЬО. в отличие от НЬСО, выпадает в осадок. Для осаждения НЬСО требуется больше времени. Таким образом, эти два вещества отделяют и НЬСО определяют колориметрически. Строят калибровочную кривую, используя растворы разной степени разведения из образца крови с известным содержанием гемоглобина. Исследуемый образец крови разбавляют 50— 100 раз измеряют светопоглощение и по калибровочной кривой находят концентрацию гемог­лобина. Процент насыщения гемоглобина СО определяют по соответствующей формуле.

Следует отметить, что метод Вольфа можно использовать для определения СО только в самое ближайшее время после смерти от отравления СО, так как при длительном посмертном сроке белковая часть молекулы меняется, что влияет на растворимость гемопротеинов окси - и НЬСО.

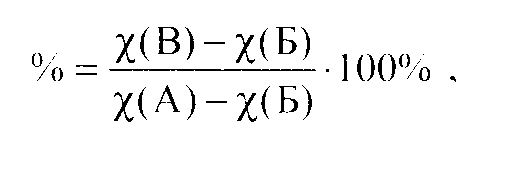
*Спектрофотометрическии метод Фревурста — Майнеке* основан на определении поглоще­ния света определенной длины волны *(X* 575 или 578 нм) раствором гемолизованной крови до и после восстановления НЬО гидросульфитом натрия. При 100% насыщении крови СО вели­чина поглощения света после добавления гидросульфита натрия не меняется. При неполном насыщении или отсутствии СО она уменьшается. По степени этого уменьшения определяют процент НЬСО в исследуемом образце.

Клинические химические лаборатории обычно оснащены автоматизированными дифферен­циальными спектрофотометрами (СО-оксимеграми). которые одновременно измеряют опти­ческую плотность гемолизированной крови на 4 и более длинах волн для определения общего гемоглобина, процентного содержания НЬО, НЬСО, метгемоглобина и сульфагемоглобина (см. гл. 2.4).

*Количественное определение в крови НЬСО спектрофотометрическим методом*

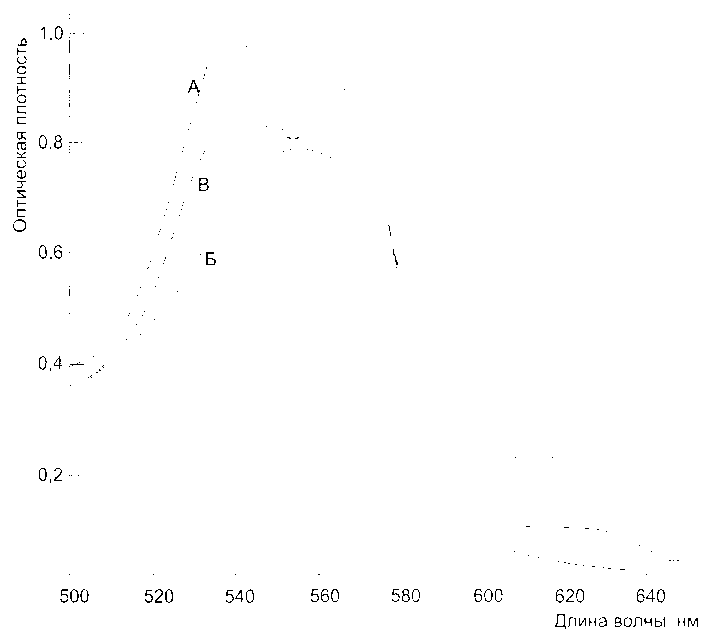
При добавлении восстановителя (натрия тиосульфата) к исследуемой крови окси- и мет-гемог.тобин количественно образуют восстановленную форму гемоглобина. Последняя имеет спектр поглощения, представленный на рис. 8-16, Б.

СО имеет большее сродство к гемоглобину, чем кислород, поэтому комплекс НЬСО не можег быть разрушен тиосульфатом натрия. Таким образом, после обработки тиосульфатом натрия комплекс НЬСО проявляется характерным спектром с двумя максимумами поглоще­ния (рис. 8-16, А). Максимальная разница оптической плотности между спектрами А и Б от­мечается при длине волны 540 нм, тогда как при длине волны 579 нм оптическая плотность практически одинакова. Процентное содержание СО в крови (см. рис. 8-16. А) может быть вычислено по формуле, исходя из значения оптической плотности «здоровой», не содержащей НЬСО крови (см. рис. 8-16. Б), и исследуемого образца (см. рис. 8-16. В) после добавления тиосульфата натрия:



где *х —* оптическая плотность.

**Рис. 8-16.** Уф-спектры НЬСО (А), восстановленного гемоглобина (Б) и крови паписта при отравлении угарным газом ( В).



*Интерпретация результатов*

• Содержание СО в крови < 5%: норма; для курящих до 10%.

• Содержание СО в крови 10—20%: интоксикация легкой степени.

• Содержание СО в крови 20—30%: интоксикация средней степени.

• Содержание СО в крови 30—40%: интоксикация средней степени, но возможен коллапс.

• Содержание СО в крови 40—50%: интоксикация средней степени, выраженные расстройс­тва дыхания и функций сердечно-сосудистой системы, часто коллапс, возможна смерть.

• Содержание СО в крови 50—60%: интоксикация сильной степени — кома, судороги, воз­можна смерть.

• Содержание *СО* в крови 60—90%: смерть (см. также гл. 2.4.3).

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. -М.,"Медицина", 1994. –189с.

**Контрольные вопросы**

1. Оптические методы обнаружения оксида углерода (II) в крови.
2. Спектроскопический метод обнаружения оксида углерода (II) в крови.
3. Метод Рооке - при определении низких концентраций НbСО.
4. Количественное определение в крови НbСО колориметрическим методом (модифицированный метод Вольфа).
5. Спектрофотометрический метод Фревурста — Майнеке

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**Тема 4 –**  Метод газожидкостной хроматографии в анализе оксида углерода. Оценка результатов количественного определения ХТА. Документация анализа.

**Цель:** Ознакомление студентов с

**Задачи обучения:** сформировать у студентов знания по методам химического анализа карбоксигемоглобина.

**Форма проведения:** групповое обсуждение с презентацией, обсуждение результатов проведения индивидуальных занятий

**Задания по теме:** презентацияметода газожидкостной хроматографии в анализе оксида углерода.

**Раздаточный материал**

*Газохромотографический метод*

Газовая хроматография является достаточно простым и прямым методом определения об­щего количества СО в крови. Высвобождение СО из НЬСО крови достигается обычно добав­лением растворов натрия карбоната или некоторых других веществ. Газовая фаза вводится в хроматограф, снабженный детектором по теплопроводности. Концентрация СО определяется по калибровочному графику после расчета площади пика. Результаты метода достоверны при концентрации НЬСО 30—100%. Ошибка при использовании метода составляет 10%.

Другой вариант газохроматографического определения СО в крови основан на переведении его в метан или С02 за счет каталитического восстановления водородом или окисления на силикагеле с пятиокисью йода.

В первом случае после высвобождения СО из крови в реакторе-дозаторе гелием газовую смесь мгновенно выталкивают из реактора в хроматографическую колонку, где СО каталити­чески восстанавливается водородом до метана и регистрируется ПИД.

Во втором случае С02 и СО разделяются на одной колонке с силикагелем, а затем в ячейке с пятиокисью йода СО окисляется до СО, и последний регистрируется детектором. Разница ве­личин интенсивности пиков до и после окисления позволяет установить концентрацию СО.

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. -М.,"Медицина", 1994. –189с.

**Контрольные вопросы**

1. Оптические методы обнаружения оксида углерода (II) в крови.
2. Метод газожидкостной хроматографии в анализе оксида углерода.
3. Оценка результатов количественного определения химико-токсикологического анализа.
4. Документация анализа.
5. Составление заключения.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ ПОД РУКОВОДСТВОМ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ**

**Тема 5 –**  **Рубежный контроль: коллоквиум**

**Цель:** выявить знания у студентов по указанным разделам

**Задачи обучения:** сформировать у студентов знания по организационно-правовым и методологическим основам проведения химико-токсиколгической экспертизы и аналитической диагностики при острых отравлениях СО и особенностям химико-токсикологического анализа, научить документировать проведение лабораторных и экспертных исследований, составлять экспертное заключение.

**Форма проведения:** ответы на вопросы по вариантам заданий.

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Лужников Е.А. Клиническая токсикология. -М.,"Медицина", 1994. –189с.

**Контрольные вопросы**

1. Химико-токсикологический анализ на группу веществ, не требующих специальных методов изолирования. Вредные пары и газы. Оксид углерода.
2. Организационно-правовые и методологические основы проведения судебно-химической экспертизы и аналитической диагностики при острых отравлениях СО.
3. Распространенность отравлений, причины.
4. Токсичность.
5. Биохимическая токсикологии (токсикокинетика, токсикодинамика и биотрансформация СО в организме).
6. Клиника отравлений и клиническая диагностика.
7. Метод гипербарической оксигенации в комплексе методов дезинтоксикационной терапии.
8. Качественный анализ.
9. Химические экспресс-методы обнаружения в крови карбоксигемоглобина.
10. Спектроскопический метод исследования карбоксигемоглобина в крови. Принцип метода. Методика исследования.
11. Метод газожидкостной хроматографии в анализе оксида углерода.
12. Оценка результатов количественного определения химико-токсикологического анализа.
13. Документация анализа.
14. Составление заключения.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

**Кредит № 1**

**1. Тема 1 –** **Роль отечественных ученых в создании теории и методов анализа ядовитых и сильнодействующих веществ органической и неорганической природы в объектах биологического происхождения.**

**2. Цель:** Знать о роли отечественных ученых в создании теории и методов анализа ядовитых и сильнодействующих веществ органической и неорганической природы в объектах биологического происхождения.

**3. Задания:**

1. Изучить вопросы темы и провести дополнительный поиск информации.

2. Представить реферат.

3. Сделать доклад по данной теме.

4. Представить презентацию по теме.

**4. Форма выполнения:** доклад, реферат, презентации.

**5. Критерии выполнения** (требования к выполнению задания)

1. Изучение материала темы по всем вопросам для самоподготовки.

2. Использование для самоподготовки дополнительной литературы.

3. Хороший уровень знания материала при опросе.

4. Правильное и полное выполнение всех заданий СРС.

5. Самостоятельное выполнение заданий.

6. Умение систематизировать материал и представить аргументированное заключение.

**6. Сроки сдачи:** Согласно календарно тематическому плану.

**7. Критерии оценки:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Традиционная оценка | Критерий | Балл |
| «5» | Полное выполнение всех требований соответствующей формы СРС | 9-10 |
| «4» | Допущены незначительные ошибки, неточное выполнение задания | 7,5-8,9 |
| «3» | Допущены значительные ошибки, неполное выполнение заданий | 5-7,4 |
| «2» | Допущены принципиальные ошибки, невыполнение заданий, несоответствие критериям СРС | 0,1 – 4,9 |
|  | Отсутствие СРС | 0 |

**8. Литература:**

1. Авторефераты диссертаций на соискание ученой степени доктора фармацевтических наук по шифру специальности 15.00.02-Фармацевтическая химия и фармакогнозия: К.У.Ушбаев, Т.Б.Байзолданов, Э.М.Бисенбаев.

2. Авторефераты диссертаций на соискание ученой степени кандидата фармацевтических наук по шифру специальности 15.00.02-Фармацевтическая химия и фармакогнозия: Ф.Д.Даулетбакова, Байзолданов Т.Б., Г.М.Саякова, К.С.Утежанов, Г.С.Бралинова, Р.А.Калелова и др.

3. Публикации вышеперечисленных отечественных ученых.

**9. Контроль** (**вопросы**):

1. Роль Ушбаева К.У. в создании теории и методов анализа ядовитых и сильнодействующих веществ органической природы в объектах биологического происхождения.

2. Роль Бисенбаева Э.М. Роль Даулетбаковой Ф.Д. в создании теории и методов анализа ядовитых и сильнодействующих веществ органической природы в объектах биологического происхождения.

3. Роль Байзолданова Т.Б. в создании теории и методов анализа ядовитых и сильнодействующих веществ органической природы в объектах биологического происхождения.

4. Роль Даулетбаковой Ф.Д. в создании теории и методов анализа ядовитых и сильнодействующих веществ органической природы в объектах биологического происхождения.

5. Роль К.С.Утежанова в создании теории и методов анализа ядовитых и сильнодействующих веществ органической природы в объектах биологического происхождения.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

**1. Тема 2 –** **Физико-химические характеристики токсических веществ. При­менение при изучении вопросов биохимической и аналитической токсикологии.**

**2. Цель:** Знать общие закономерности влияния физико-химических характеристик токсичных веществ и биологической среды на механизм токсичности.

**3. Задания:**

1. Изучить вопросы темы и провести дополнительный поиск информации.

2. Представить реферат.

3. Сделать доклад по данной теме.

4. Представить презентацию по теме.

**4. Форма выполнения:** доклад, реферат, презентации.

**5. Критерии выполнения** (требования к выполнению задания)

1. Изучение материала темы по всем вопросам для самоподготовки.

2. Использование для самоподготовки дополнительной литературы.

3. Хороший уровень знания материала при опросе.

4. Правильное и полное выполнение всех заданий СРС.

5. Самостоятельное выполнение заданий.

6. Умение систематизировать материал и представить аргументированное заключение.

**6. Сроки сдачи:** Согласно календарно тематическому плану.

**7. Критерии оценки:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Традиционная оценка | Критерий | Балл |
| «5» | Полное выполнение всех требований соответствующей формы СРС | 9-10 |
| «4» | Допущены незначительные ошибки, неточное выполнение задания | 7,5-8,9 |
| «3» | Допущены значительные ошибки, неполное выполнение заданий | 5-7,4 |
| «2» | Допущены принципиальные ошибки, невыполнение заданий, несоответствие критериям СРС | 0,1 – 4,9 |
|  | Отсутствие СРС | 0 |

**8. Литература:**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Вергейчик Т.Х. Токсиколгическая химия. – М.: МЕД-пресс информ, 2009

**9. Контроль** **(вопросы):**

1. Влияние растворимости ксенобиотика в биологических средах на его токсичность:

- межфазные переходы тв↔ж, диаграммы рН-растворимость;

- межфазные равновесия ж1↔ж2, коэффициент распределения;

- влияние кислотно-основной природы ксенобиотиков и рН биосред на межфазные равновесия ж1↔ж2;

- влияние окислительно-восстановительного потенциала Е0 и рН среды на токсичность ксенобиотика. Диаграммы рН-потенциал для биосред и токсикантов.

2. Корреляция структуры ксенобиотика и его токсичности. Топологические индексы.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

**1. Тема 3 –** **Методы изолирования лекарственных и наркотических веществ из биологических жидкостей при проведении ХТА с диагностической целью.**

**2. Цель:** Знать методы изолирования лекарственных и наркотических веществ из биологических жидкостей при проведении ХТА с диагностической целью.

**3. Задания:**

1. Изучить вопросы темы и провести дополнительный поиск информации.

2. Представить реферат.

3. Сделать доклад по данной теме.

4. Представить презентацию по теме.

**4. Форма выполнения:** доклад, реферат, презентации.

**5. Критерии выполнения** (требования к выполнению задания)

1. Изучение материала темы по всем вопросам для самоподготовки.

2. Использование для самоподготовки дополнительной литературы.

3. Хороший уровень знания материала при опросе.

4. Правильное и полное выполнение всех заданий СРС.

5. Самостоятельное выполнение заданий.

6. Умение систематизировать материал и представить аргументированное заключение.

**6. Сроки сдачи:** Согласно календарно тематическому плану.

**7. Критерии оценки:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Традиционная оценка | Критерий | Балл |
| «5» | Полное выполнение всех требований соответствующей формы СРС | 9-10 |
| «4» | Допущены незначительные ошибки, неточное выполнение задания | 7,5-8,9 |
| «3» | Допущены значительные ошибки, неполное выполнение заданий | 5-7,4 |
| «2» | Допущены принципиальные ошибки, невыполнение заданий, несоответствие критериям СРС | 0,1 – 4,9 |
|  | Отсутствие СРС | 0 |

**8. Литература:**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Еремин С.К., Изотов Б.Н., Веселовская Н.В. Анализ наркотических средств. – М.: Мысль,

1993.

4. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. – Киев: Высшая школа, 1989.

5. Вергейчик Т.Х. Токсиколгическая химия. – М.: МЕД-пресс информ, 2009

6.Симонов Б.А., Изотов Б.Н., Фесенко А.В. Наркотики. Методы выделения на коже в ее придатках и выделениях. М.: «Анахарсис», 2000

**9. Контроль** **(вопросы):**

1. Методы изолирования лекарственных и наркотических веществ из крови.

2. Методы изолирования лекарственных и наркотических веществ из мочи.

3. Методы изолирования лекарственных и наркотических веществ из спинномозговой жидкости.

4. Методы изолирования лекарственных и наркотических веществ из слюны.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ**

**САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

**Кредит № 2**

**1. Тема 1 –** **Основы проведения направленного и общего (ненаправленного) анализа. Использование скрининговых методов при исследовании на неизвестное лекарственное вещество (ТСХ-скрининг).**

**2. Цель:** Знать основы проведения направленного и ненаправленного ХТА лекарственных веществ с помощью ТСХ-скрининга.

**3. Задания:**

1. Изучить вопросы темы и провести дополнительный поиск информации.

2. Представить реферат.

3. Сделать доклад по данной теме.

4. Представить презентацию по теме.

**4. Форма выполнения:** доклад, реферат, презентации.

**5. Критерии выполнения** (требования к выполнению задания)

1. Изучение материала темы по всем вопросам для самоподготовки.

2. Использование для самоподготовки дополнительной литературы.

3. Хороший уровень знания материала при опросе.

4. Правильное и полное выполнение всех заданий СРС.

5. Самостоятельное выполнение заданий.

6. Умение систематизировать материал и представить аргументированное заключение.

**6. Сроки сдачи:** Согласно календарно тематическому плану.

**7. Критерии оценки:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Традиционная оценка | Критерий | Балл |
| «5» | Полное выполнение всех требований соответствующей формы СРС | 9-10 |
| «4» | Допущены незначительные ошибки, неточное выполнение задания | 7,5-8,9 |
| «3» | Допущены значительные ошибки, неполное выполнение заданий | 5-7,4 |
| «2» | Допущены принципиальные ошибки, невыполнение заданий, несоответствие критериям СРС | 0,1 – 4,9 |
|  | Отсутствие СРС | 0 |

**8. Литература:**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Еремин С.К., Изотов Б.Н., Веселовская Н.В. Анализ наркотических средств. – М.: Мысль,

1993.

**9. Контроль** (вопросы, тесты, задачи и пр.)

Требования, которые необходимо выполнить для получения истинных значений Rf.

2. Зависимость выбора наилучшей системы для конкретной задачи от поставленной цели исследования.

3. Реагенты, используемые в скрининге для обнаружения веществ нейтрального, кислого и основного характера.

4. ТСХ-анализ растительного сырья, содержащего наркотические вещества.

5. ТСХ-анализ биологических объектов.

6. ТСХ скрининг мочи.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

**1. Тема 2 –** **Иммунные методы при проведении химико-токсикологической экспер­тизы и аналитической диагностики острых отравлений и наркоманий.**

**2. Цель:** Знать теоретические основы иммунных методов анализа, применяемых при проведении химико-токсикологической экспер­тизы и аналитической диагностики острых отравлений и наркоманий.

**3. Задания:**

1. Изучить вопросы темы и провести дополнительный поиск информации.

2. Представить реферат.

3. Сделать доклад по данной теме.

4. Представить презентацию по теме.

**4. Форма выполнения:** доклад, реферат, презентации.

**5. Критерии выполнения** (требования к выполнению задания)

1. Изучение материала темы по всем вопросам для самоподготовки.

2. Использование для самоподготовки дополнительной литературы.

3. Хороший уровень знания материала при опросе.

4. Правильное и полное выполнение всех заданий СРС.

5. Самостоятельное выполнение заданий.

6. Умение систематизировать материал и представить аргументированное заключение.

**6. Сроки сдачи:** Согласно календарно тематическому плану.

**7. Критерии оценки:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Традиционная оценка | Критерий | Балл |
| «5» | Полное выполнение всех требований соответствующей формы СРС | 9-10 |
| «4» | Допущены незначительные ошибки, неточное выполнение задания | 7,5-8,9 |
| «3» | Допущены значительные ошибки, неполное выполнение заданий | 5-7,4 |
| «2» | Допущены принципиальные ошибки, невыполнение заданий, несоответствие критериям СРС | 0,1 – 4,9 |
|  | Отсутствие СРС | 0 |

**8. Литература:**

1. Еремин С.К., Изотов Б.Н., Веселовская Н.В. Анализ наркотических средств. – М.: Мысль,

1993.

2. Вергейчик Т.Х. Токсиколгическая химия. – М.: МЕД-пресс информ, 2009

**9. Контроль** **(вопросы):**

1. Общая характеристика иммунохимических методов анализа.

2. Радиоиммунный анализ (РИА), его достоинства и недостатки.

3. Иммуноферментный анализ (ИФА). Стадии гомогенного и гетерогенного ИФА.

4. Поляризационный флуороиммуноанализ (ПФИА).

5. Иммунохроматографический анализ.

6. Особенности применения иммунохимических методов анализа в токсикологической химии.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

**1. Тема 3 –** **Методы абсорбционной спектроскопии. Анализ «лекарственных ядов» по электронным спектрам поглощения и его значимость в схеме исследования.**

**2. Цель:** Знать теоретические основы методов абсорбционной спектроскопии, применяемых в анализе «лекарственных ядов» по электронным спектрам поглощения и его значимость в схеме исследования.

**3. Задания:**

1. Изучить вопросы темы и провести дополнительный поиск информации.

2. Представить реферат.

3. Сделать доклад по данной теме.

4. Представить презентацию по теме.

**4. Форма выполнения:** доклад, реферат, презентации.

**5. Критерии выполнения** (требования к выполнению задания)

1. Изучение материала темы по всем вопросам для самоподготовки.

2. Использование для самоподготовки дополнительной литературы.

3. Хороший уровень знания материала при опросе.

4. Правильное и полное выполнение всех заданий СРС.

5. Самостоятельное выполнение заданий.

6. Умение систематизировать материал и представить аргументированное заключение.

**6. Сроки сдачи:** Согласно календарно тематическому плану.

**7. Критерии оценки:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Традиционная оценка | Критерий | Балл |
| «5» | Полное выполнение всех требований соответствующей формы СРС | 9-10 |
| «4» | Допущены незначительные ошибки, неточное выполнение задания | 7,5-8,9 |
| «3» | Допущены значительные ошибки, неполное выполнение заданий | 5-7,4 |
| «2» | Допущены принципиальные ошибки, невыполнение заданий, несоответствие критериям СРС | 0,1 – 4,9 |
|  | Отсутствие СРС | 0 |

**8. Литература:**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. Стр.750-752

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Еремин С.К., Изотов Б.Н., Веселовская Н.В. Анализ наркотических средств. – М.: Мысль,

1993.

4. Вергейчик Т.Х. Токсиколгическая химия. – М.: МЕД-пресс информ, 2009

**9. Контроль** **(вопросы):**

1. Классификация методов абсорбционной спектроскопии.

2. Спектроскопия в видимой и УФ-области спектра.

3. Факторы, влияющие на линейность закона Бугера-Ламберта-Бера.

4. Спектрофотометрия как метод установления структуры вещества.

5. Дифференциальная спектрофотометрия.

6. Классификация «лекарственных ядов» в зависимости от электронных спектров поглощения.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ**

**САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

**Кредит № 3**

**Тема 1 –** Масс-спектрометрия элементного анализа. Применение в ХТА токсичных веществ.

**Цель:** ознакомить с особенностями масс-спектрометрическим методом элементного анализа и его применение в ХТА токсичных веществ.

**Задания:** изучить литературу по теме

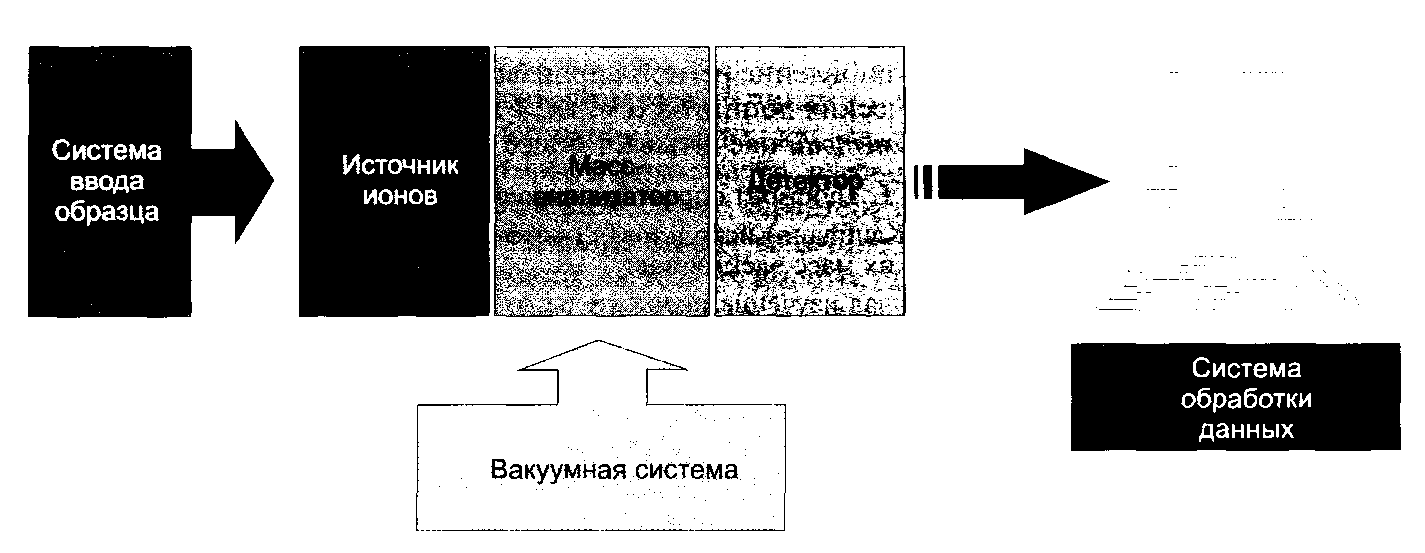
1. *Метод масс-спектрометрии*

Метод масс-спектрометрии, в сочетании с хроматографическими методами занимает одно из ключевых положений в ХТА и позволяет проводить идентификацию неизвестных веществ и их количественное определение в широком диапазоне концентраций. Прибор, осуществляющий измерение отношения массы фрагмента молекулы к его заряду, называется масс-спектрометр. Попадая в него, анализируемые молекулы, последовательно ионизируются, получившиеся ионы разделяются в зависимости от присущих им отношений массы к заряду и детектируются.. Результатом этих процессов является масс-спектр, который несет в себе информацию о молекулярной массе аналита и его структуре. Таким образом, масс-спектр представляет собой совокупность данных об образующихся при определенных условиях ионизации в результате распада конкретного вещества ионах и их интенсивности.

1. Применение метода масс-спектрометрии в ХТА токсичных веществ.

Современное оборудование позволяет использовать метод для решения ряда задач ХТА и криминалистического исследования наркотиков, лекарств и других объектов.

**Рис. 1** Принципиальная блок-схема масс-спектрометра.



**Форма выполнения:** самостоятельное изучение темы, реферат

**Критерии выполнения:**

* работа с литературой по вопросам, предусмотренным данной темой
* подготовка реферата и сдача по графику
* получение максимального балла

**Сроки сдачи:** 2-я неделя

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272 с.
4. Вергейчик Т.Х. Токсиколгическая химия. – М.: МЕД-пресс информ, 2009

**Контроль (вопросы)**

1. Принцип работы масс-спектрометра.
2. Оборудование для проведения исследований методом масс-спектрометрии
3. Назовите критерии идентификации, на основании которых аналитики выдают свои заключения.
4. Применение в химико-токсикологическом анализе токсичных веществ

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

**Тема 2 –** Спектрофотометрия (прямая, дифференциальная). Применение в ХТА токсичных веществ.

**Цель:** ознакомиться с особенностями прямого и дифференциального спектрофотометрического методов анализа и их применением в ХТА токсичных веществ.

**Задания:**

1. В настоящее время *спектрофотометрия* в УФ- и видимой области спектра (УВИ спектроскопия) заняла достойное место среди других методов исследования веществ. Получены и собраны значительные базы УВИ-спектров лекарственных веществ, наркотиков и других биологически активных соединений. УФ-спектроскопия получила широкое распространение в фармацевтических, токсикологических, криминалистических и других исследованиях. УФ-спектроскопия — раздел оптической спектроскопии, включающий получение, иссле­дование и применение спектров испускания, поглощения и отражения в УФ-области. УФ-спектроскопия при длине волны менее 185 нм называется вакуумной. Спектроскопия в видимой области света связана с исследованием взаимодействия веществ с электромагнитным излучением, имеющим длину волны 400—700 нм. Поглощение в УФ- и видимой области является результатом переходов энергии, в которые вовлечены глав­ным образом валентные электроны. Спектром поглощения вещества называется кривая зависимости его способности к светопоглощению (функция поглощения) от длины волны или волнового числа. Это специфическая характеристика вещества. Измерения чаше всего проводят для растворов, хотя их можно проводить и для веществ, находящихся в парообразном и твердом состоянии.

Провести полную идентификацию вещества на основе только результатов УФ спектроско­пии без привлечения дополнительных данных об аналите практически невозможно. С другой стороны, наличие максимумов поглощения у исследуемого вещества может пригодиться для предварительной идентификации. В ХТА УФ-спектроскопия расценивается как метод, имею­щий отрицательное судебно-химическое значение. При подозрении, что в исследуемом образце присутствует вещество, способное интенсивно поглощать в УФ- или видимой области света, обычно проводят регистрацию спектров в кислой и щелочной водных средах, а также в органическом растворителе, например в метаноле или этаноле. Полученные значения максимумов поглощения сравниваются с библиотечными зна­чениями.

*Количественный анализ.* Количественный спектрофотометрический анализ поглощающего свет вещества сводится к определению его концентрации в растворе по установленной опти­ческой плотности испытуемого раствора и раствора стандарта с известной концентрацией при определенной длине волны, обычно соответствующей максимуму поглощения этого вещест­ва.

1. Кроме метода непосредственной спектрометрии большое распростране­ние получил *метод дифференциальной спектрофотометрии.* При методе дифференциальной спектрофотометрии – происходит измерение светопоглошения анализируемого раствора относительно среды сравнения, оптическая плотность которой зна­чительно больше 0. *Дифференциальный метод анализа* используют для повышения точности спектрофотометрических и фотоколориметрических измерений при определении высоких концентраций веществ (от 10 до 100%). Сущность метода заключается в измерении светопоглошения анализируемого раствора относительно раствора сравнения, содержащего определенное количество испытуе­мого вещества: это приводит к изменению рабочей области шкалы прибора и снижению отно­сительной ошибки анализа до 0,5—1%. Дифференциальная спектрофотометрия повышает требования к используемому оборудо­ванию, качеству кювет и квалификации сотрудников, проводящих измерения. Используют различные варианты дифференциальной спектрофотометрии.

**Форма выполнения:** самостоятельное изучение темы, реферат

**Критерии выполнения:**

* работа с литературой по вопросам, предусмотренным данной темой
* подготовка реферата и сдача по графику
* получение максимального балла

**Сроки сдачи:** 2-я неделя

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272 с.
4. Вергейчик Т.Х. Токсиколгическая химия. – М.: МЕД-пресс информ, 2009

**Контроль (вопросы)**

1. Сущность спектрофотометрия метода анализа веществ.
2. Виды спектрофотометрия - прямая и дифференциальная.
3. Характеристики УФ-спектроскопического метода анализа.
4. Метод дифференциальной спектрофотометрии, характеристика, использование ХТА токсичных веществ.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

**Тема 3 –** Аналитическая диагностика наркоманий и токсикоманий. Введе­ние в проблему.

**Цель:** ознакомиться с особенностями аналитической диагностики наркоманий и токсикоманий.

**Задания:**

1. *Особенности химико-токсикологического анализа* при определении наркотиков.

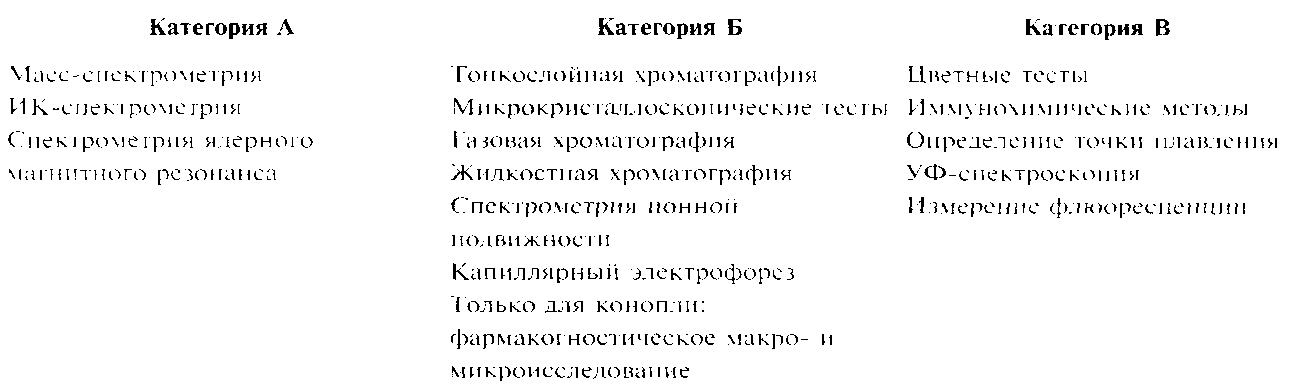
Определение наркотических, психотропных и сильнодействующих веществ в биологических пробах проводят с целью установления факта их употребления. Для определения наркотических и психотропных веществ чаще всего используется моча..Для установления факта определения наркотика, спустя 2 недели или месяцы, следует провести исследование волос и ногтей.

Подавляющее большинство химико-токсикологических исследований на наличие наркотиков у живых лиц носит ненаправленный характер. Из поступающей сопроводительной информации известны, как правило, две позиции: выявлены (невыявлены) наркологом клинические признаки наркотического опъянения; какое средство было изъято, если этот факт имел место.

В соответствии с требованиями надежности, достоверности и доказательности результатов анализов, а также рекомендациями ВОЗ и общепринятыми мировыми стандартами, лабораторное исследование на наличие наркотических веществ должно состоять из двух этапов: предварительного (скринингового) и подтверждающего.

1. *Согласно международным правилам, методы опре­деления наркотиков* разделяют

на 3 категории.



Предлагаются следующие варианты их использования:

• А + (А или В. или С):

• В + В + (В иди С).

Комбинированные методы (ГХ-МС) рассматриваются как два раздельных метода. В лабораториях применяют различные комбинации методов категории А. В, С.

В лабораториях применяют различные комбинации методов категории А. В, С.

Ограничения на применение мочи и крови в качестве объектов исследования на присутс­твие физиологически активных веществ в организме человека:

• *быстрое разложение,* как самих образцов, так и исследуемых веществ, что обусловливает необходимость проведения исследований в возможно короткие сроки после их отбора:

• *сложности в интерпретации результатов* при обнаружении веществ в количествах, близких к пределу их обнаружения;

• *узкий временной интервал,* в течение которого возможно обнаружение вещества;

• *высокая вероятность ложноположителъного результата* в случае случайного или предумыш­ленного загрязнения образца.

1. *Особенности анализа объектов небиологического происхождения на наличие наркотиков.* Разнообразие видов и форм контролируемых веществ, а также действия их производителей (противозаконного рода деятельность), направленные на маски­ровку и сокрытие своей продукции, обусловливают специфические аспекты криминалистичес­кого анализа. Применяемые экспертами методы исследования делятся на предварительные и подтвержда­ющие

**Форма выполнения:** самостоятельное изучение темы, реферат

**Критерии выполнения:**

* работа с литературой по вопросам, предусмотренным данной темой
* подготовка реферата и сдача по графику
* получение максимального балла

**Сроки сдачи:** 2-я неделя

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272 с.
4. Вергейчик Т.Х. Токсиколгическая химия. – М.: МЕД-пресс информ, 2009
5. Симонов Б.А., Изотов Б.Н., Фесенко А.В. Наркотики. Методы выделения на коже в ее придатках и выделениях. М.: «Анахарсис», 2000

**Контроль (вопросы)**

1. Укажите особенности химико-токсикологического анализа при определении наркотиков.
2. Классификация методов опре­деления наркотиков.
3. Какие объекты применяются в качестве объектов исследования на присутс­твие физиологически активных веществ в организме человека?
4. Особенности анализа объектов небиологического происхождения на наличие наркотиков.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

**Кредит № 4**

**1. Тема 1 –** **Химико-токсикологический анализ галлюциногенов: ЛСД и псилоцина (псилоцибина).**

**2. Цель:** Изучить вопросы темы и провести дополнительный поиск информации

**3. Задания:**

1. Изучить вопросы темы и провести дополнительный поиск информации.

2. Представить реферат.

3. Сделать доклад по данной теме.

4. Представить презентацию по теме.

**4. Форма выполнения:** доклад, реферат, презентации.

**5. Критерии выполнения** (требования к выполнению задания)

1. Изучение материала темы по всем вопросам для самоподготовки.

2. Использование для самоподготовки дополнительной литературы.

3. Хороший уровень знания материала при опросе.

4. Правильное и полное выполнение всех заданий СРС.

5. Самостоятельное выполнение заданий.

6. Умение систематизировать материал и представить аргументированное заключение.

**6. Сроки сдачи:** Согласно календарно тематическому плану.

**7. Критерии оценки:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Традиционная оценка | Критерий | Балл |
| «5» | Полное выполнение всех требований соответствующей формы СРС | 9-10 |
| «4» | Допущены незначительные ошибки, неточное выполнение задания | 7,5-8,9 |
| «3» | Допущены значительные ошибки, неполное выполнение заданий | 5-7,4 |
| «2» | Допущены принципиальные ошибки, невыполнение заданий, несоответствие критериям СРС | 0,1 – 4,9 |
|  | Отсутствие СРС | 0 |

**8. Литература:**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Вергейчик Т.Х. Токсиколгическая химия. – М.: МЕД-пресс информ, 2009

4.Симонов Б.А., Изотов Б.Н., Фесенко А.В. Наркотики. Методы выделения на коже в ее придатках и выделениях. М.: «Анахарсис», 2000

**9. Контроль** **(вопросы):**

1. Способы применения.

2. Фармакология и токсикология.

3. Токсикокинетика и биотрансформация.

4. Методы исследования вещественных доказательств.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

**1. Тема 2 –** **Химико-токсикологическое исследование кокаина.**

**2. Цель:** Знать теоретические основы химико-токсикологического исследования кокаина.

**3. Задания:**

1. Изучить вопросы темы и провести дополнительный поиск информации.

2. Представить реферат.

3. Сделать доклад по данной теме.

4. Представить презентацию по теме.

**4. Форма выполнения:** доклад, реферат, презентации.

**5. Критерии выполнения** (требования к выполнению задания)

1. Изучение материала темы по всем вопросам для самоподготовки.

2. Использование для самоподготовки дополнительной литературы.

3. Хороший уровень знания материала при опросе.

4. Правильное и полное выполнение всех заданий СРС.

5. Самостоятельное выполнение заданий.

6. Умение систематизировать материал и представить аргументированное заключение.

**6. Сроки сдачи:** Согласно календарно тематическому плану.

**7. Критерии оценки:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Традиционная оценка | Критерий | Балл |
| «5» | Полное выполнение всех требований соответствующей формы СРС | 9-10 |
| «4» | Допущены незначительные ошибки, неточное выполнение задания | 7,5-8,9 |
| «3» | Допущены значительные ошибки, неполное выполнение заданий | 5-7,4 |
| «2» | Допущены принципиальные ошибки, невыполнение заданий, несоответствие критериям СРС | 0,1 – 4,9 |
|  | Отсутствие СРС | 0 |

**8. Литература:**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Еремин С.К., Изотов Б.Н., Веселовская Н.В. Анализ наркотических средств. – М.: Мысль,

1993.

**9. Контроль** **(вопросы):**

1. Наркотические средства кока.

2. Фармакология и токсикология кокаина.

3. Токсикокинетика и биотрансформация.

4. Методы определения кокаина.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

**1. Тема 3 –** **Методы изолирования пестицидов из объектов биоло­гической природы и прочих объектов исследования. Клиника отравлений. Клиническая диагностика. Методы детоксикации организма. Аналитическая диагностика.**

**2. Цель:** Знать теоретические основы ХТА пестицидов в различных объектах исследования; клинику отравлений; клиническую диагностику и методы детоксикации организма.

**3. Задания:**

1. Изучить вопросы темы и провести дополнительный поиск информации.

2. Представить реферат.

3. Сделать доклад по данной теме.

4. Представить презентацию по теме.

**4. Форма выполнения:** доклад, реферат, презентации.

**5. Критерии выполнения** (требования к выполнению задания)

1. Изучение материала темы по всем вопросам для самоподготовки.

2. Использование для самоподготовки дополнительной литературы.

3. Хороший уровень знания материала при опросе.

4. Правильное и полное выполнение всех заданий СРС.

5. Самостоятельное выполнение заданий.

6. Умение систематизировать материал и представить аргументированное заключение.

**6. Сроки сдачи:** Согласно календарно тематическому плану.

**7. Критерии оценки:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Традиционная оценка | Критерий | Балл |
| «5» | Полное выполнение всех требований соответствующей формы СРС | 9-10 |
| «4» | Допущены незначительные ошибки, неточное выполнение задания | 7,5-8,9 |
| «3» | Допущены значительные ошибки, неполное выполнение заданий | 5-7,4 |
| «2» | Допущены принципиальные ошибки, невыполнение заданий, несоответствие критериям СРС | 0,1 – 4,9 |
|  | Отсутствие СРС | 0 |

**8. Литература:**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Лужников Е.А.Клиническая токсикология. – М.: Медицина, 1999.

4. Вергейчик Т.Х. Токсиколгическая химия. – М.: МЕД-пресс информ, 2009

5.Байзолданов Т.Б. Токсикологическая химия ядовитых веществ, изолируемых методом экстракции. Алматы, 2002

**9. Контроль** **(вопросы):**

1. Методы изолирования пестицидов из объектов исследования.

2. Клиническая картина острых отравлений ФОВ.

3. Особенности перорального отравления ФОВ.

4. Дифференциальная диагностика острых отравлений ФОВ.

5. Хронические отравления ФОВ.

6. Методы детоксикации организма.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

**Кредит № 5**

**Тема 1 –** Использование газо-жидкостной хроматографии с селективными детекторами для определения ФОС при судебно-химической экспертизе трупного материала.

**Цель:** ознакомиться с методом газо-жидкостной хроматографии с селективными детекторами для определения ФОС при судебно-химической экспертизе трупного материала.

**Задания:**

1. *Фосфорорганические пестициды.*

ФОП представляют собой твердые кристаллические вещества, бесцветные или желтовато-ко­ричневые, часто маслянистые жидкости. Многие из них имеют неприятный специфический запах, низкое давление пара, малорастворимы в воде, хорошо — в липидах. Большинство ФОП, за исключением дихлорфоса, имеет сравнительно низкую летучесть, в воде подвергается гидролизу, образуя неядовитые соединения, опасность отравления которыми значительно меньше по сравнению с хлорорганическими пестицидами, которые более продолжительно воздействуют на организм.

1. *Газовая хроматография.*

Метод обладает высокой чувствительностью, поэтому широко и успешно применяется для обнаружения и количественного определения микроколичеств пестицидов в пищевых про­дуктах растительного и животного происхождения, различных объектах окружающей среды, технических препаратах, биообразцах. Эффективность газовой хро­матографии определяется типом и режимом работы детектора, характером разделительной ко­лонки, свойствами хроматографируемых соединений, используемой аппаратурой. Исследование проводят на капиллярных колонках с различающимися по полярности не­подвижными жидкими фазами. Выбор неподвижной жидкой фазы для решения каждой кон­кретной задачи требует индивидуального подхода. Выбор детектора зависит от цели анализа и условий его выполнения. *Газовая хроматография с масс-селективным детектором*. Системы ГХ-МС сопровождаются библиотеками, которые содержат спектры многих пес­тицидов, их метаболитов и продуктов разложения. В настоящее время разработано несколь­ко комплексных систем обнаружения и количественного определения различных пестицидов методом ГХ-МС. Многие из них используют самые современные методы математической об­работки получаемой информации

**Форма выполнения:** самостоятельное изучение темы, реферат

**Критерии выполнения:**

* работа с литературой по вопросам, предусмотренным данной темой
* подготовка реферата и сдача по графику
* получение максимального балла

**Сроки сдачи:** 2-я неделя

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272 с.
4. Вергейчик Т.Х. Токсиколгическая химия. – М.: МЕД-пресс информ, 2009
5. Байзолданов Т.Б. Токсикологическая химия ядовитых веществ, изолируемых методом экстракции. Алматы, 2002

**Контроль (вопросы)**

1. Фосфорорганические пестициды, характеристика группы, токсичность.
2. Особенности изолирования и очистки,
3. Методов обнаружения ФОС.
4. Количественное определение ФОС.
5. Методом газо-жидкостной хроматографии с селективными детекторами для определения ФОС при судебно-химической экспертизе трупного материала.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

**Тема 2 –** Металло-лигандный гомеостаз: рекомбинационный принцип и принцип антагонистической регуляции в механизмах действия микроэлементов.

**Цель:** ознакомиться с металло-лигандным гомеостазом организма и его значением.

**Задания:**

1. Организм — динамическая полилигандная и полиметаллическая система, для

функциони­рования которой необходимо поддержание *металлолигандного гомеостаза* (МЛГ).

Обмен, циркуляция, депонирование ионов металлов во многом объясняются их участием в процессах комплексообразования с природными эндогенными лигандами (нуклеиновые кис­лоты, углеводы, аминокислотами, пептиды, белки, витамины, гормоны) и экзогенными лиган­дами (лекарственные препараты, пищевые продукты и др.). Бывают обстоятельства, при которых частота, интенсивность или продолжительность воз­действия соединений металлов превосходят емкость адаптационных механизмов. Тогда встает вопрос об экспертной оценке степени токсичности металлов. При определении токсичности металлов и других элементов (например, селена, мышьяка) нужно учитывать уникальные и разнообразные физические и химические свойства этой группы токсикантов. Существование элементов в окружающей среде, растительных и животных организмах в различных химических формах (элементная, ионная, ковалентная. в частности координационная) влияет на их химические и токсические свойства.

1. В природе распространены координированные влияния элементов.

Существуют пары и триады элементов, которые оказывают синергическое и антагонистическое влияние на различные биохимические процессы и физиологические показатели. Например, повышенный уровень Cu и Mn - антагонистов Mo – способствует развитию выраженной формы его дефицита, а дефицит Mo рассматривают как один из факторов предрасположенности к раку. Сочетанное действие элементов может быть опосредовано через процессы фосфорилирования в стенке кишечника или влияние на активность пищеварительных ферментов. Возможно также и непрямое взаимодействие, например путем мтимуляции размножения и активности микрофлоры в желудке и кишечнике. Синергические механизмы функционируют на уровне тканевого и клеточного метаболизма. Нарушение МЛГ вызывает превалирование или дефицит ионов металлов, увеличение или снижение концентрации лигандов. МЛГ опирается на принцип рекомбинационных преобразований, или единства в многообразии.

**Форма выполнения:** самостоятельное изучение темы, реферат

**Критерии выполнения:**

* работа с литературой по вопросам, предусмотренным данной темой
* подготовка реферата и сдача по графику
* получение максимального балла

**Сроки сдачи:** 2-я неделя

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272 с.
4. Вергейчик Т.Х. Токсиколгическая химия. – М.: МЕД-пресс информ, 2009

**Контроль (вопросы)**

1. Главные факторы токсичности металлов, их биологические мишени.
2. Сущность металлолигандного гомеостаза (МЛГ).
3. Что собой представляют природными эндогенными лиганды.
4. Что относится к экзогенным лиган­дам?
5. Принцип рекомбинационных преобразований.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

**Тема 3 –** Клинико- токсикологические и судебно-химические проблемы, обусловленные дефицитом, избытком и дисбалансом МЭ.

**Цель:** ознакомиться с клинико- токсикологическими и судебно-химическими проблемами металлических элементов.

**Задания:**

1. *Роль и значение макро- и мик­роэлементов в организме*.

Обсуждая роль и значение макро- и мик­роэлементов в регулировании жизненных функций организма, следует говорить как о металлах, так и неметаллах. При определении токсичности металлов и других элементов (например, селена, мышьяка) нужно учитывать уникальные и разнообразные физические и химические свойства этой группы токсикантов. Металлы не подвержены деградации естественным путем, что приводит к более выраженному их воздействию, чем у других, менее устойчивых токсичных веществ органичес­кой природы. Способность соединений металлов к ионизации в растворах влияет на абсорб­цию, распределение и выведение токсикантов. Химическое состояние и степень окисления металла в соединениях значительно влияют на их токсичность. С другой стороны, условия внешней среды (рН, температура, наличие лигандов и т.д.) обусловливают форму нахождения металла в био- и экосистемах. С другой стороны, условия внешней среды (рН, температура, наличие лигандов и т.д.) обусловливают форму нахождения металла в био- и экосистемах. Соли металлов (ион­ная форма металлов) имеют токсические свойства, которые отличаются от таковых у металла, связанного в комплекс. Комплексы металлов в зависимости от геометрии молекул, природы лигандов, устойчивости и других факторов могут вести себя по-разному, что влияет на их аб­сорбцию и распределение в организме. Количественные изменения компонентов *металлома* — продуктов взаимодействия ионных и атомных форм металлов с нуклеотидами и нуклеозидами, белками и аминокислотами, углеводами и высшими жирными кислотами, гормонами и простагландинами, во многом, остаются неизвестными. Металл в живой клетке может находиться в виде кластера или комплекса, а также в ионной или молекулярной форме. Определение фор­мы нахождения металлов, биологически активных амфотерных элементов (например, селена) в клетке и среди субклеточных структур, а также их биомаркеров (метаболитов органической природы) становится реальностью в связи с внедрением новых технологий — метаболомики и метабономики и тандемных или комплексных аналитических систем ВЭЖХ-ИСП-МС, КЭ-ИСП-МС-ЯМР или ВЭЖХ-ИСП-МС-ЯМР. Переход металла из одной формы в другую в условиях окружающей среды обусловлен био­геохимическими циклами. В природе распространены координированные влияния элементов. Существуют пары и триады элементов, которые оказывают синергическое или антагонистическое влияние на раз­личные биохимические процессы и физиологические показатели (рис. 8-36), например, пары Ре/Мп, Ре/2п, 2п/Си, Сё/Си, Си/Мо и др., триады (I2, Са, РСу ). (Мо. Си, S042).

1. В организме человека обнаружено более 80 химических элементов.

Экспериментальные наблюдения показывают 3 большие проблемы патологии: элементная недостаточность, элементная интоксикация и элементный дисбаланс. Нарушения МЛГ вызывает превалирование или дефицит ионов металлов, увеличение или снижение концентрации лигандов. К трансформации свойств системы приводят не только количественные изменения ее элементов, но и их перегруппировка на всех уровнях – от молекулярного до организменного. Большинство лекарственных веществ содержат электронодонорные группы и являются активными лигандами. *Устойчивость комплекса* характеризуется константой устойчивости, что позволяет прогнозировать направление лагандообменных процессов (прочный комплекс имеет наименьшую константу нестойкости). *Стабильность биокомплекса* определяется многими факторами: комплементарность, стереоселективность, природа микроэлементов и лигандов, меж-и внутримолекулярные стабилизирующие и дестабилизирующие взаимодействия и др. Химические агенты, и в частности соединения металлов, способны нарушать регуляцию апоптоза клеток. Соединения металлов различной природы, обладающие как прямым, так непрямым генотоксическим свойством, могут быть использованы, могут быть использованы при скрытой форме биотеррористических актов.

Восстановление МЭ – трудная задача. В настоящее время большое внимание уделяется борьбе с дефицитом в организме отдельных микроэлементов, в первую очередь йода, селена, цинка и железа.

**Форма выполнения:** самостоятельное изучение темы, реферат

**Критерии выполнения:**

* работа с литературой по вопросам, предусмотренным данной темой
* подготовка реферата и сдача по графику
* получение максимального балла

**Сроки сдачи:** 2-я неделя

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272 с.
4. Вергейчик Т.Х. Токсиколгическая химия. – М.: МЕД-пресс информ, 2009

**Контроль (вопросы)**

1. Роль и значение макро- и мик­роэлементов в организме человека.
2. Синергическое и антагонистическое влияние элементов на различные биохимические процессы и физиологические показатели.
3. Взаимодействие элементов в организме. Влияние МЭ на процесс апоптоза.
4. Факторы, влияющие на токсичность металлов.
5. Оценка элементного статуса человека.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ**

**САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

**Кредит № 6**

**Тема 1 –** Идентификация  личности  по оценке элементного  статуса (криминалистические исследования).

**Цель:** ознакомить с современными методами исследования микроэлементов в биообъектах как методов аналитической диагностики при идентификация  личности.

**Задания:** изучить литературу по теме

*Идентификация  личности  по оценке элементного  статуса.*

В настоящее время в научном сообществе формируется новая нозологическая единица и учебная дисциплина – микроэлементология, которая, в свою очередь, подразделяется на общую и частную (биологическую, медицинскую, токсикологическую, агрономическую, химическую и т.д.). Менее века прошло с того дня, когда профессор Московского университета В.И. Вернадский сделал доклад на XII съезде врачей о связи химического строения земной коры, «рассеянных элементов» и состояния здоровья человека. Микроэлементозы человека, за исключением наследственных форм, имеют экзогенную природу, однако интенсивность и особенности реагирования организма индивидуальны и связаны с генетическими механизмами металло - лигандного гомеостаза /МЛГ/, что в значительной степени объясняет различный ответ организма на дефицит, избыток и дисбаланс МЭ. Специалисты в области микроэлементологии должны владеть современными методами исследования - многоэлементными методами системного анализа МЭ в биообъектах.

В настоящее время для определения элементов в биомедицинских образцах все большее распространение получают методы атомно-эмиссионной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой (АЭС-ИСП) и масс-спектроскопии с индуктивно-связанной плазмой (ИСП-МС), которые позволяют вместе и по отдельности одновременно определить в одной пробе 60 и более макро-, микро- и ультрамикроэлементов, что очень важно при оценке взаимодействия и взаимовлияния одних элементов с другими в организме человека. Таким образом, понятия дефицит, избыток и дисбаланс МЭ должны иметь строго аналитический характер. Основная проблема в настоящее время заключается в выборе алгоритмов правильной интерпретации результатов определения с учетом не только абсолютных количеств МЭ, но и их соотношений, а также содержания клинически важных биолигандов/ биомаркеров, или молекулярных индикаторов дисбаланса МЭ/, определения ионогенной или координированной формы нахождения МЭ. Исследования в области молекулярной медицины свидетельствуют о значительных изменениях в обмене и содержании микроэлементов/ МЭ/ на клеточном, тканевом и организменном уровнях при различной патологии.

Избыток или дефицит поступления в организм микроэлементов среды обитания оказывает влияние на их накопление в биосредах и, следовательно, позволяет использовать их количественные значения в качестве маркеров экспозиции и в донозологической диагностике техногенных микроэлементозов и экологически обусловленных заболеваний. Несмотря на зависимость от различных факторов и опосредованный характер большинства биопроцессов, протекающих в организме при участии металлов, аналитические возможности современных методов анализа позволяют количественно оценить действие МЭ.

**Форма выполнения:** самостоятельное изучение темы, реферат

**Критерии выполнения:**

* работа с литературой по вопросам, предусмотренным данной темой
* подготовка реферата и сдача по графику
* получение максимального балла

**Сроки сдачи:** 2-я неделя

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272 с.
4. Вергейчик Т.Х. Токсиколгическая химия. – М.: МЕД-пресс информ, 2009

**Контроль (вопросы)**

1. Основные сведения о микроэлементах. Важнейшие эссенциальные и условно-эссенциальные микроэлементы. Токсичные микроэлементы. Содержание микроэлементов в организме человека в норме в различные периоды жизни.
2. Металло-лигандный гомеостаз. Участие микроэлементов в гомеостатических функциях организма.
3. Перенасыщение организма микроэлементами в условиях природных и техногенных локусов.
4. Патология микроэлементного обмена. Нарушение баланса микроэлементов.
5. Сравнительная характеристика современных методов исследования микроэлементов в биообъектах (особенности, трудности, преимущества, недостатки, перспективы развития.) как методов аналитической диагностики
6. Вопросы аналитической диагностики острых и хронических металлотоксикозов в медицинской, судебно- медицинской и фармацевтической деятельности.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

**Тема 2 –** Перспективы использования атомно-абсорбционной спектроскопии при определении металлических ядов в минерализатах и в биологических жидкостях.

**Цель:** ознакомить с перспективами использования атомно-абсорбционной спектроскопии при определении металлических ядов

**Задания:** изучить литературу по теме

*Атомная спектрометрия и ядерные методы в элементном анализе токсикантов.*

В *атомно-абсорбционном анализе* вещество также подвергают атомизации. но таким образом, что воз­буждения атомов не происходит. В этом состоянии, которое называют атомным паром, атомы способ­ны поглощать кванты проходящего через него ре­зонансного излучения. В результате интенсивность излучения уменьшается и ее можно измерить. По­глощая свой «родной» квант, атом переходит в воз­бужденное состояние и далее в основное, однако здесь соответствующая энергия деградирует в коле­бательную форму — в тепло.

Индивидуальность линейчатых атомных спект­ров всецело определяется строением внешней элек­тронной оболочки атомов и ее заполнением элект­ронами. В теории принято характеризовать энергию электрона на каждом уровне с помощью аппарата квантовых чисел и соответствующей символики. Это позволяет описывать электронные переходы, приводящие к возникновению спектров. В методах атомной спектрометрии могут осущест­вляться только электронные переходы с изменением орбитального квантового числа. Соот­ветствующий переход иногда обозначают термином «оптический электрон».

Атомно-абсорбционный и атомно-эмиссионный методы характеризуются низкими предела­ми обнаружения, особенно при использовании индуктивно связанной плазмы (ИСП) и элект­ротермической атомизации.

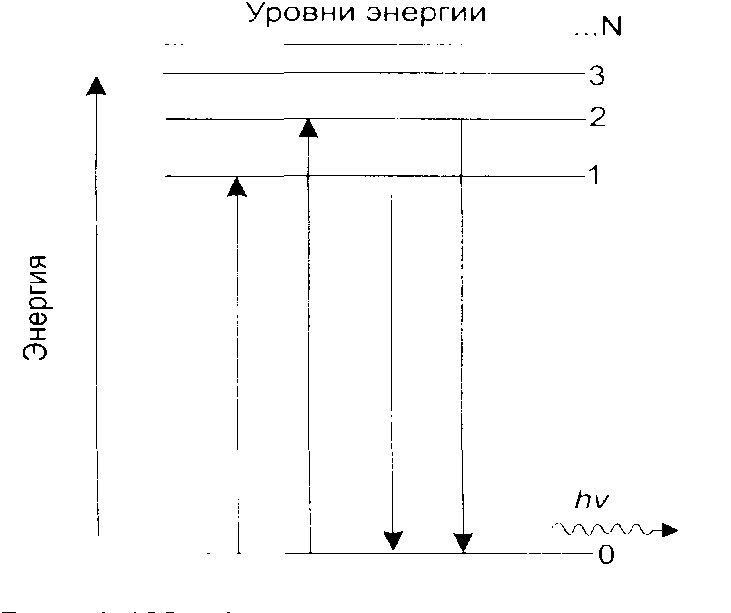
****

Рис.. Электронные переходы между основным (0) и возбужденными (I. 2) уров­нями — причина происхождения атомных спектров.

**Форма выполнения:** самостоятельное изучение темы, реферат

**Критерии выполнения:**

* работа с литературой по вопросам, предусмотренным данной темой
* подготовка реферата и сдача по графику
* получение максимального балла

**Сроки сдачи: 2-я неделя**

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272 с.
4. Вергейчик Т.Х. Токсиколгическая химия. – М.: МЕД-пресс информ, 2009

**Контроль (вопросы)**

1. Атомная спектрометрия и ядерные методы анализа.Общая характеристика
2. Использование атомно-абсорбционной спектроскопии при определении металлических ядов в минерализатах при элементном анализе токсикантов.
3. Использование метода при определении металлических ядов в биологических жидкостях.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

**Тема 3 –** Рентгено-флуоресцентный анализ. Применение в анализе микроэлементов.

**Цель:** ознакомить с рентгеновскими методами анализа микроэлементов.

**Задания:** изучить литературу по теме

В методах *рентгеновской спектрометрии* регистрируют сигналы, отвечающие электронным переходам между внутренними энергетическими уровнями атомов. Энергия квантов здесь су­щественно больше, а длина волны меньше и составляет 0,001 — 10 нм. В рентгеновской области традиционно используют и внесистемные единицы измерения длин волн — ангстремы (0,01 нм — 100 А°). В отличие от оптической спектрометрии, в рентгеновской осуществляются электрон­ные переходы с изменением главного квантового числа, которым соответствует существенно большая энергия квантов рентгеновского излучения — 4 — 11 эВ.

*Рентгеновский эмиссионный* и *флюоресцентный* анализ позволяет идентифицировать и коли­чественно определять элементы с порядковым номером больше 13, возможен локальный ана­лиз с разрешением до 10 мкм, что удобно при исследовании тонких пленок, некоторых твердых биологических проб. Для определения кристаллической структуры вещества — идентификации кристаллов — изучают дифракцию рентгеновских лучей. Флюоресцентный метод можно ис­пользовать для количественного определения.

В рентгенофлюоресцентном методе флюоресцентное рентгеновское излучение инициируют, вызывая первичное, при котором осуществляются электронные переходы во внутренних элек­тронных оболочках с изменением главного квантового числа. Положение счетчика квантов можно изменять и таким образом регистрировать отдельные спектральные линии, отвечающие идентифицируемым элементам. Количество зарегистрированных импульсов пропорционально количеству атомов определяемого элемента, что и является основой количественного анализа.

**Форма выполнения:** самостоятельное изучение темы, реферат

**Критерии выполнения:**

* работа с литературой по вопросам, предусмотренным данной темой
* подготовка реферата и сдача по графику
* получение максимального балла

**Сроки сдачи:** 2-я неделя

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272 с.
4. Вергейчик Т.Х. Токсиколгическая химия. – М.: МЕД-пресс информ, 2009

**Контроль (вопросы)**

1. Общая характеристика рентгеновских методов анализа
2. Метод рентгеновской спектрометрии.
3. Рентгеновский эмиссионный и флюоресцентный анализ микроэлементов, характеристика.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ**

**САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

**Кредит № 7**

**1. Тема 1 –** **Токсикологическое значение и химико-токсикологическое исследование этиленгликоля.**

**2. Цель:** Знать токсикологическое значение и химико-токсикологическое исследование этиленгликоля.

**3. Задания:**

1. Изучить вопросы темы и провести дополнительный поиск информации.

2. Представить реферат.

3. Сделать доклад по данной теме.

4. Представить презентацию по теме.

**4. Форма выполнения:** доклад, реферат, презентации.

**5. Критерии выполнения** (требования к выполнению задания)

1. Изучение материала темы по всем вопросам для самоподготовки.

2. Использование для самоподготовки дополнительной литературы.

3. Хороший уровень знания материала при опросе.

4. Правильное и полное выполнение всех заданий СРС.

5. Самостоятельное выполнение заданий.

6. Умение систематизировать материал и представить аргументированное заключение.

**6. Сроки сдачи:** Согласно календарно тематическому плану.

**7. Критерии оценки:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Традиционная оценка | Критерий | Балл |
| «5» | Полное выполнение всех требований соответствующей формы СРС | 9-10 |
| «4» | Допущены незначительные ошибки, неточное выполнение задания | 7,5-8,9 |
| «3» | Допущены значительные ошибки, неполное выполнение заданий | 5-7,4 |
| «2» | Допущены принципиальные ошибки, невыполнение заданий, несоответствие критериям СРС | 0,1 – 4,9 |
|  | Отсутствие СРС | 0 |

**8. Литература:**

1. Калетина Н.И. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008.

2. Плетенева Т.В. Токсикологическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006.

3. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. – Киев: Высшая школа, 1989.

4. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия. – М.: Медицина,1975.

5. Белова А.В. Руководство к практическим занятиям по токсикологической химии. - М.:

Медицина,1976.

6.Вергейчик Т.Х. Токсиколгическая химия. – М.: МЕД-пресс информ, 2009

**9. Контроль (вопросы):**

1. Токсикологическое значение этиленгликоля.

2. Биотрансформация этиленгликоля.

3. Клиническая картина отравления этиленгликолем.

4. Объекты исследования при отравлении этиленгликолем.

5. Методы детоксикации при отравлении этиленгликолем.

6. Методы обнаружения и количественного определения этиленгликоля.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

**1. Тема 2 –** **Фотометрический метод определения цианидов.**

**2. Цель:** Знать теоретические основы фотометрического метода определения цианидов.

**3. Задания:**

1. Изучить вопросы темы и провести дополнительный поиск информации.

2. Представить реферат.

3. Сделать доклад по данной теме.

4. Представить презентацию по теме.

**4. Форма выполнения:** доклад, реферат, презентации.

**5. Критерии выполнения** (требования к выполнению задания)

1. Изучение материала темы по всем вопросам для самоподготовки.

2. Использование для самоподготовки дополнительной литературы.

3. Хороший уровень знания материала при опросе.

4. Правильное и полное выполнение всех заданий СРС.

5. Самостоятельное выполнение заданий.

6. Умение систематизировать материал и представить аргументированное заключение.

**6. Сроки сдачи:** Согласно календарно тематическому плану.

**7. Критерии оценки:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Традиционная оценка | Критерий | Балл |
| «5» | Полное выполнение всех требований соответствующей формы СРС | 9-10 |
| «4» | Допущены незначительные ошибки, неточное выполнение задания | 7,5-8,9 |
| «3» | Допущены значительные ошибки, неполное выполнение заданий | 5-7,4 |
| «2» | Допущены принципиальные ошибки, невыполнение заданий, несоответствие критериям СРС | 0,1 – 4,9 |
|  | Отсутствие СРС | 0 |

**8. Литература**

**9. Контроль**  **(вопросы):**

1. На чем основан фотометрический метод определения цианидов.

2. Выбор светофильтра.

3. Выбор кюветы.

4. Построение калибровочного графика.

5. Расчет количественного содержания цианидав по калибровочному графику.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

**1. Тема 3 –** **Токсикологическое значение и химико-токсикологический анализ тетраэтилсвинца.**

**2. Цель:** Знать токсикологическое значение и химико-токсикологический анализ тетраэтилсвинца.

**3. Задания:**

1. Изучить вопросы темы и провести дополнительный поиск информации.

2. Представить реферат.

3. Сделать доклад по данной теме.

4. Представить презентацию по теме.

**4. Форма выполнения:** доклад, реферат, презентации.

**5. Критерии выполнения** (требования к выполнению задания)

1. Изучение материала темы по всем вопросам для самоподготовки.

2. Использование для самоподготовки дополнительной литературы.

3. Хороший уровень знания материала при опросе.

4. Правильное и полное выполнение всех заданий СРС.

5. Самостоятельное выполнение заданий.

6. Умение систематизировать материал и представить аргументированное заключение.

**6. Сроки сдачи:** Согласно календарно тематическому плану.

**7. Критерии оценки:**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Традиционная оценка | Критерий | Балл |
| «5» | Полное выполнение всех требований соответствующей формы СРС | 9-10 |
| «4» | Допущены незначительные ошибки, неточное выполнение задания | 7,5-8,9 |
| «3» | Допущены значительные ошибки, неполное выполнение заданий | 5-7,4 |
| «2» | Допущены принципиальные ошибки, невыполнение заданий, несоответствие критериям СРС | 0,1 – 4,9 |
|  | Отсутствие СРС | 0 |

**8. Литература:**

1. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия. – Киев: Высшая школа, 1989.

2. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия. – М.: Медицина,1975.

3. Белова А.В. Руководство к практическим занятиям по токсикологической химии. - М.:

Медицина,1976.

**9. Контроль**  **(вопросы):**

1. Общие свойства тетраэтилсвинца.

2. Токсикологическое значение тетраэтилсвинца.

3. Клиническая картина отравления тетраэтилсвинцом.

4. Объекты исследования при отравлении тетраэтилсвинцом.

5. Изолирование тетраэтилсвинца из органов трупов, растительных объектов и бензинов.

6. Методы обнаружения и количественного определения тетраэтилсвинца.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

**Кредит № 8**

**Тема 1 –** Яды животного и растительного происхождения. Механизмы действия зоотоксинов. Химико-токсикологический анализ.

**Цель:** ознакомить с химико-токсикологическим анализом ядов животного и растительного происхождения.

**Задания:** изучить литературу по теме

*Природные токсины: источники, классификация, токсические и фармакологические эффекты, методы определения*

Ключевые моменты:

* Некоторые токсины животных с повышенной опасностью для человека
* Использование зоотоксинов для лечения нервных, иммунных, гематологических заболеваний
* Химико-токсикологическая диагностика отравлений грибами.

По своей химической структуре токсины весьма разнородны: это алифатические, аромати­ческие и гетероциклические соединения, относящиеся к алкалоидам, стероидам, полипепти­дам и другим группам биологически активных веществ.

Источниками токсинов могут быть и простые микроорганизмы, и сложно организованные позвоночные. Действие токсинов может вызывать острое или хроническое отравления, пора­жая при этом едва ли не все системы организма. Огромное количество соединений, которые подходят под определение природных токсинов, используется в лечебных целях. Классически­ми примерами являются эрготамин, салициловая кислота, сердечные гликозиды (дигоксин), антибиотики (пенициллин, циклоспорин), токсин ботулизма, который применяется при ле­чении блефароспазмов.

Разнообразная клиническая картина отравлений токсинами, с одной стороны, и часто очень сложная, лабильная их структура, с другой стороны, ограничивают возможности токсикологи­ческих и аналитических исследований при идентификации токсинов.

Многочисленные химических классы соединений, встречающиеся среди токсинов, позво­ляют рационально их систематизировать только на основе биологической классификации.

К организмам, продуцирующим токсины, относятся:

• бактерии;

• грибы;

• высшие растения;

• беспозвоночные;

• позвоночные.

**Токсины бактериального происхождения**

Среди множества токсинов, продуцируемых патогенными бактериями, внимание токсико­логов-аналитиков привлечено к 3 наиболее сильным бактериальным токсинам: тетанус-ток­син, токсин ботулизма и веротоксин.

**Микотоксины –** токсичные вещества, выделяемые различными видами грибов.

**Фитотоксины –** содержатся в различных растениях.

**Зоотоксины -** многие зоотоксины обладают высокой токсичностью и представляют реальную опасность для человека и животных.

Таблица 1. Сравнительная токсичность некоторых широко известных токсинов

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Токсин и его источник** |  | **LD50 (мыши), мг/кг** |
| Мускарин (алкалоид мухоморов) | 1 |  |
| Зоман (боевое отравляющее вещество) | 0,1 |  |
| Нейротоксин кобры | 0,075 |  |
| Нейротоксин скорпиона | 0,009 |  |
| Сакситоксин (из динофлагеллат) | 0,008 |  |
| Тетродотоксин (из рыбы фугу) | 0,008 |  |
| Батрахотоксин (кожный яд амфибий) | 0,002 |  |

Примечание. Для сравнения — LD50 цианида калия составляет 10 мг/кг

В этом разделе обсуждаются только некоторые из них, имеющие клинико-токсикологическое и криминалистическое значение.

Первично-ядовитые животные вырабатывают ядовитый секрет в специальных железах, различаются по способам выработки и применения яда. Вторично-ядо­витые животные используют яды других организмов (например, насекомые, обитающие на ядовитых растениях).

Активно-ядовитые животные имеют специальный аппарат, который у вооруженных живот­ных снабжен ранящим устройством (зубы у змей, жало у насекомых, колючки у рыб). Невоору­женные животные лишены ранящего приспособления (кожные железы амфибий) и оказывают токсическое действие при трансдермальном контакте.

Пассивно-ядовитые животные накапливают ядовитые продукты метаболизма в различных органах и тканях и представляют опасность только при попадании в пищеварительный тракт другого организма.

Действие зоотоксинов может быть местным (в месте его первичного воздействия) или резорбтивным.

**Форма выполнения:** самостоятельное изучение темы, реферат

**Критерии выполнения:**

* работа с литературой по вопросам, предусмотренным данной темой
* подготовка реферата и сдача по графику
* получение максимального балла

**Сроки сдачи: 2-я неделя**

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272 с.

**Контроль (вопросы)**

1. Природные токсины: источники, классификация,
2. Токсические и фармакологические эффекты природных токсинов
3. Организмы, продуцирующие токсины, классификация.
4. Зоотоксины, их характеристика.
5. Особенности химико-токсикологического анализа.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

**Тема 2 –** Токсическое действие радиации.

**Цель:** ознакомить с токсическое действие радиации на организм.

**Задания:** изучить литературу по теме

*Токсическое действие радиации*

Ключевые моменты:

• Явление радиоактивности, основные характеристики радиоактив­ного распада.

• Взаимодействие ионизирующего излучения с веществом.

• Методы измерения ионизирующего излучения.

• Механизмы воздействия ионизирующего излучения на биологи­ческую ткань.

• Медицинские последствия радиационного воздействия.

• Нормы радиационной безопасности.

• Естественный радиационный фон.

• Техногенный радиационный фон.

• Медицинское облучение.

• Проблема радиационного риска.

Радиоактивные материалы входят во все объекты природной среды планеты. В организме человека присутствуют незначительные количе­ства радиоактивных веществ. Естественный радиационный фон являет­ся постоянным фактором развития живых организмов. Однако природа не наделила человека органами чувств, способных реагировать на иони­зирующее излучение.

Со дня открытия явления радиоактивности прошло немногим более 100 лет. В 1896 г. французский ученый Анри Беккерель обнаружил на фотопластинках следы неизвестного излучения. Он предположил, что излучение это исходит от урана, содержащегося в минерале, кусками которого были придавлены фотопластинки. Глубокие и тщательные ис­следования этого явления выполнили супруги Мари и Пьер Кюри, ко­торые и ввели в обиход слово «радиоактивность».

Термин «ионизирующее излучение» (радиация) означает вид излуче­ния, который при прохождении через вещество вызывает образование ионов. Ионизирующее излучение (ИИ) может возникать в установках, созданных человеком (например: рентгеновские трубки, ускорители, реакторы), либо при распаде радиоактивных элементов (явление радио­активности) естественного и искусственного происхождения. Обладая высокой начальной энергией, ИИ при прохождении через вещество су­щественно изменяет состояние атома: происходит отрыв электрона от атома (ионизация) или перевод электрона с ближайшей к ядру оболоч­ки на более удаленную (возбуждение). Единицей энергии ИИ обычно служит электрон-вольт (эВ). Численно он равен энергии, приобретае­мой электроном при прохождении электрического поля с градиентом напряжения в 1 Вольт. Основными характеристиками радиоактивного вещества являются его *активность и мощность дозы излучения.* Активность радиоактивного вещества (радиоактивность, активность) — это число спонтанных рас­падов радионуклида в единицу времени. Единицами измерения радио­активности вещества являются *беккерель (Бк)* в Международной систе­ме единиц СИ и *кюри (Ки* — внесистемная единица): 1 Бк = 1 распад/с; 1 Ки = 3,7 • 1010 распад/с; 1 Ки = 3,7 • 1010 Бк.

**Форма выполнения:** самостоятельное изучение темы, реферат

**Критерии выполнения:**

* работа с литературой по вопросам, предусмотренным данной темой
* подготовка реферата и сдача по графику
* получение максимального балла

**Сроки сдачи:** 2-я неделя

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272 с.

**Контроль (вопросы)**

1. Явление радиоактивности, основные характеристики радиоактив­ного распада.
2. Взаимодействие ионизирующего излучения с веществом.
3. Методы измерения ионизирующего излучения.
4. Механизмы воздействия ионизирующего излучения на биологи­ческую ткань.
5. Медицинские последствия радиационного воздействия.
6. Нормы радиационной безопасности.
7. Медицинское облучение.
8. Проблема радиационного риска.

**МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

**ДЛЯ САМОСТОЯТЕЛЬНОЙ РАБОТЫ**

**Тема 3 –** Особенности химико-токсикологического анализа соединений фтора.

**Цель:** ознакомить с химико-токсикологического анализа соединений фтора.

**Задания:** изучить литературу по теме

*Химико-токсикологические характеристики фтора и его соединений*

Фтор — химический элемент VI1А группы Периодической системы Д.И. Менделеева, относится к галогенам, легчайший из них. Известно более 100 фторсодержащих минералов, важнейшие из них флюорит (плавиковый шпат) СаF2.  фторапатитСа5(Р04)зF, криолит NaзАlF6.

Отравления соединениями фтора возможны в условиях производст­ва. Главным потребителем фторсодержащих минералов является ме­таллургическая и химическая промышленность. Плавиковый шпат ис­пользуется при промышленном производстве плавиковой (40% водный раствор НР) и фтороводородной (более разбавленные раство­ры) кислот:

Фторорганические производные — фторуглероды — применяют­ся в качестве хладагентов, аэрозолей, пластических масс, диэлектри­ков, смазочных масел, смачивателей, огнетушащих жидкостей, рас­творителей, теплоносителей, лекарственных средств (см. ч. 4, гл. 3). Газообразные фторуглероды — идеальные хладагенты: они нетоксич­ны, не имеют запаха, стабильны, не вызывают коррозии аппаратуры и негорючи.

Фтор входит в состав синтетических высокомолекулярных соеди­нений, наиболее важным из них является тефлон. Эти вещества прак­тически нетоксичны, так как термостабильны и негорючи, нераство­римы в органических растворителях, очень устойчивы к химическим воздействиям.

Из неорганических фторидов наибольшее значение имеет фторид натрия, который используется для получения «молочного» стекла, для консервирования древесины и в инсектицидных композициях.

Разнообразие химических соединений фтора объясняет различие в молекулярных механизмах и клинических проявлениях токсичности.

**Форма выполнения:** самостоятельное изучение темы, реферат

**Критерии выполнения:**

* работа с литературой по вопросам, предусмотренным данной темой
* подготовка реферата и сдача по графику
* получение максимального балла

**Сроки сдачи:** 2-я неделя

**Литература**

1. Токсикологическая химия: метаболизм и анализ токсикантов: учебное пособие + СD/ под ред. Н.И. Калетиной. – М., 2008. – 1016 с. Переплет.
2. Токсикологическая химия: учебник / под ред. Т.В. Плетеневой. – 2-ое изд. – М., 2008. – 512 с. Переплет.
3. Крамаренко В. Ф. Токсикологическая химия / В. Ф. Крамаренко. - Киев, «Высшая школа», 1989.- 272 с.

**Контроль (вопросы)**

1. Фтор и его соединения.
2. Токсичность соединений фтора
3. Причины избытка и основные проявления фтора.
4. Качественное обнаружение соединений фтора.
5. Методы количественного определения.