

**ГОУ ВПО Российско-Армянский (Славянский)  
университет**

  
**Утверждено**  
**Директор Института**  
**«11» 06 2024, протокол № 12**

**УЧЕБНО-МЕТОДИЧЕСКИЙ КОМПЛЕКС ДИСЦИПЛИНЫ**

**Наименование дисциплины: Токсикологическая химия**

**Автор Маргарян Карине Сергеевна, д.х.н., профессор**

**Направление подготовки: Фармация**

**Наименование образовательной программы: 33.05.01 Фармация**

# 1. АННОТАЦИЯ

## 1.1. Краткое описание содержания данной дисциплины;

Примерная программа по дисциплине “Токсикологическая химия” разработана в соответствии с государственным образовательным стандартом высшего профессионального образования по специальности - фармация.

Токсикологическая химия является одной из специальных фармацевтических дисциплин, занимающихся изучением свойств ядовитых и сильнодействующих веществ, поведением их в организме человека и трупe, разработкой способов выделения и методов определения токсических соединений и метаболитов в биологических объектах.

Овладение теоретическими и практическими основами токсикологической химии необходимо провизору для последующей специализации в области судебно-химической экспертизы, клинической токсикологии, наркологии, криминалистики, клинической фармации и экологии.

Характерной особенностью современной токсикологической химии является значительное расширение арсенала потенциально опасных для человека и животных химических соединений, увеличение объема информации, касающейся их свойств, механизмов взаимодействия с биосистемами и методов их аналитической токсикологии. В этой связи особенно важно в преподавании курса токсикологической химии выделить основные общетеоретические положения и закономерности биохимической и аналитической токсикологии, оставив детали, особенно прикладного характера, на последующую последипломную подготовку. Такой подход позволит будущему провизору находить и критически оценивать новую информацию в области токсикологической химии, а также применять эту информацию для решения практических задач.

Основными разделами токсикологической химии являются биохимическая и аналитическая токсикология, базирующаяся на химической термодинамике, кинетике, основных типах реакций и т.п., формирующих фундаментальную подготовку провизора.

При рассмотрении основ биохимической токсикологии в курсе токсикологической химии необходимо уделить особое внимание главным путям и механизмам транспорта, количественным закономерностям, определяющим зависимость между химическими свойствами и биологической активностью веществ, химическим превращениям, связанным с первичным и вторичным метаболизмом чужеродных соединений.

Информация о физико-химических свойствах токсических веществ позволит правильно ориентироваться в степени их токсичности, многообразии химических превращений, происходящих с токсическим веществом в организме, и оценивать токсическую ситуацию, связанную с поступлением токсического вещества в организм человека или животного.

Аналитическая токсикология основывается на различных принципах, часто из областей науки, далеких от нее. Однако разные методы и направления химического анализа объединены общей целью, в результате чего все они, начиная от химического равновесия и кинетики, химического разделения и измерения до иммунохимии, подводятся под общий фундамент.

Основным в аналитической токсикологии остается рассмотрение положений, связанных с подготовкой проб, включающих выделение (изолирование), очистку и концентрирование токсических соединений из разнообразных биологических объектов, а также правильное использование возможностей различных методов анализа, их рациональное сочетание и умение интерпретировать результаты.

Количественному анализу необходимо уделить внимание в теоретической части курса. При этом должна быть рассмотрена не только сущность методов определения, но и способ измерения, а также расчетов с учетом особенностей анализируемой биопробы.

В примерной программе рассматриваются вопросы аналитической диагностики острых отравлений, так как проблема острых отравлений поставила перед органами здравоохранения ряд весьма сложных задач, среди которых основные – диагностика и лечение «химических болезней». В свою очередь это потребовало специальной подготовки медицинского персонала различных специальностей, в частности, врача-лаборанта аналитической диагностики, основной задачей которого является разработка и практическое использование экспресс-методов химико-токсикологического анализа биологических жидкостей с целью диагностики отравлений и коррекции методов их лечения.

В связи с актуальностью проблемы наркомании, токсикомании, алкоголизма на современном этапе в программу включены вопросы аналитической диагностики средств, вызывающих одурманивание. Рассматриваются вопросы идентификации отдельных групп наркотических веществ, включая подготовку проб, выбор методов анализа и особенности интерпретации результатов исследования. Обсуждаются новые методы химико-токсикологического анализа для решения задач аналитической диагностики наркотических веществ.

Для освоения курса токсикологической химии студент должен иметь достаточный уровень базисных знаний по химическим и профильным дисциплинам, поэтому в программе сформулированы основные знания по этим предметам, необходимые для изучения дисциплины.

В примерной программе приведен перечень практических навыков, которыми должен овладеть студент по завершению курса токсикологической химии. Учитывая особенности и сложности химико-токсикологического анализа, на лабораторных занятиях необходимо вначале предусмотреть демонстрацию тех или иных приемов и навыков, а затем отработать их под контролем преподавателя.

После завершения той или иной темы целесообразно проведение деловых игр, оформление результатов химико-токсикологического анализа в виде акта судебно-химического исследования или заключения по проведенному анализу при решении вопросов диагностики острых отравлений или злоупотреблении наркотическими и одурманивающими средствами.

Контроль знаний студентов может осуществляться путем исследования как традиционных форм (тесты, ситуационные задачи, опрос и т.д.), так и с помощью технических средств обучения (компьютерный контроль в диалоговом режиме).

Токсикологическая химия изучается в течение двух семестров (7-го и 8-го) 4-го курса. Распределение часов лекционных и лабораторных занятий проводится согласно учебному плану. 8-й семестр заканчивается экзаменом по всему курсу токсикологической химии.

В ориентировочных тематических планах лекций и лабораторных занятий указываются основные вопросы, которые должны излагаться в соответствии с учебной программой.

Кафедры вправе предлагать студентам, проявившим интерес к токсикологической химии и желающим специализироваться в данной области, темы дипломных работ и при их успешном выполнении последующее обучение в интернатуре.

Специфика токсикологической химии позволяет предлагать равноценные варианты в последовательности изложения материала. Поэтому примерную программу следует рассматривать как документ, регламентирующий содержание курса и в то же время оставляющий кафедрам возможность выбора последовательности его изложения.

**1.2. Трудоемкость в академических кредитах и часах, формы итогового контроля (экзамен/зачет);**

Общий объем составляет 3 академических кредита, 108 академических часов. Итоговый контроль – зачет (7семестр); 5 академических кредитов, 108 академических часов. Итоговый контроль – экзамен (8семестр)

**1.3. Взаимосвязь дисциплины с другими дисциплинами учебного плана специальности (направления)**

- биохимия (основные закономерности метаболизма лекарственных средств, биохимические основы индивидуальной variability метаболизма лекарств, клеточные мембраны, их свойства, механизм транспорта чужеродных соединений);
- фармакология (основы математического моделирования фармакокинетических процессов, принципы действия лекарственных средств, их взаимодействие с рецепторами, фармакодинамика, фармакокинетика, побочные действия лекарств, отравления лекарствами, лекарственная зависимость и злоупотребление лекарствами);
- фармакогнозия (ядовитые лекарственные растения, лекарственные растения, содержащие алкалоиды, гликозиды, токсины животного происхождения, элементы фармакогностического анализа);

**1.4. Результаты освоения программы дисциплины:**

<b>Код компетенции</b>	<b>Наименование компетенции</b>	<b>Код индикатора достижения компетенций</b>	<b>Наименование индикатора достижений компетенций</b>
ОПК-2	Способен применять знания о морфофункциональных особенностях, физиологических состояниях и патологических процессах в организме человека для решения профессиональных задач	ОПК-2.1	Знать морфофункциональные особенности, физиологические состояния в организме здорового человека; основные механизмы адаптации и защиты здорового организма при воздействии факторов среды; принципы взаимоотношений организма

			человека с внешней средой; физиологические основы психической деятельности; принципы моделирования физиологических функций
		ОПК2.2	Уметь измерять важнейшие показатели жизнедеятельности человека в покое и при нагрузке; анализировать результаты экспериментального исследования физиологических функций в норме
		ОПК2.3	Владеть практическим опытом измерения основных функциональных характеристик организма (пульс, артериальное давление и т.д.), санитарно-просветительной работы
ПК-8	готовностью к своевременному выявлению фальсифицированных, недоброкачественных и контрафактных лекарственных средств	ПК-8.1	Знать организационно-распорядительную документацию в соответствии с государственными стандартами
		ПК-8.2	Уметь реализовывать лекарственные средства, фармацевтические товары и инструменты медицинской техники, выполнять их предпродажную подготовку, с учетом особенностей потребительских свойств
		ПК-8.3	Владеть принципами использования нормативной,

			справочной и научной литературы для выявления фальсифицированных, недоброкачественных и контрафактных лекарственных средств
ПК-10	способностью к проведению экспертизы лекарственных средств с помощью химических, биологических, физико-химических и иных методов	ПК-10.1	Знать различные виды хроматографии при анализе лекарственных веществ и интерпретировать ее результаты
		ПК-10.2	Уметь готовить реактивы, эталонные, титрованные и испытательные растворы, проводить их контроль
		ПК-10.3	Владеть навыками определения общих показателей качества лекарственных веществ: растворимость, температура плавления, плотность, кислотность и щелочность, прозрачность, цветность, потеря в массе при высушивании

## 2. УЧЕБНАЯ ПРОГРАММА

### 2.1. Цели и задачи дисциплины

Целями и задачами изучения дисциплины «Токсикологическая химия» для специальности – Фармация является обеспечение необходимой информацией для формирования у студента на основе современных научных достижений токсикологической химии необходимых знаний по методологии системного химико-токсикологического анализа с учетом его дальнейшего обучения и подготовки к профессиональной деятельности по специальностям: «Фармация», «Судебно-медицинская экспертиза» и «Клиническая лабораторная диагностика».

**2.2. Трудоемкость дисциплины и виды учебной работы (в академических часах и зачетных единицах) (удалить строки, которые не будут применены в рамках дисциплины)**

Виды учебной работы	Всего, в акад. часах	Распределение по семестрам					
		<u>7</u> сем	<u>8</u> сем	— сем	— сем.	— сем	— сем.
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>	<b>8</b>
<b>1.Общая трудоемкость изучения дисциплины по семестрам, в т. ч.:</b>	<b>288</b>	<b>108</b>	<b>180</b>				
1.1.Аудиторные занятия, в т. ч.:	<b>138</b>	<b>52</b>	<b>86</b>				
1.1.1.Лекции	<b>36</b>	<b>18</b>	<b>18</b>				
1.1.2.Практические занятия, в т. ч.	<b>102</b>	<b>34</b>	<b>68</b>				
1.1.3.Лабораторные работы	<b>34</b>		<b>34</b>				
1.2.Самостоятельная работа, в т. ч.:	<b>89</b>	<b>56</b>	<b>33</b>				
1.2.1. Подготовка к экзаменам							
Итоговый контроль (Экзамен, Зачет, диф. зачет - указать)	<b>27</b>	зачет	Экзамен 27				

**2.3. Содержание дисциплины**

**2.3.1. Тематический план и трудоемкость аудиторных занятий (модули, разделы дисциплины и виды занятий) по рабочему учебному плану**

Разделы и темы дисциплины	Всего часов	Лекции, часов	Практ. занятия, часов	Лабор., часов
Введение. Химико-токсикологический анализ. Основные направления. Организация проведения судебно-химической и судебно-медицинской экспертизы.	<b>10</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>2</b>
Биохимическая токсикология. Токсикоки-нетика. Биотрансформация токсических веществ.	<b>10</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>2</b>
Аналитическая диагностика острых отравлений лекарственными веществами	<b>10</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>2</b>
Аналитическая диагностика наркотических и других одурманивающих веществ	<b>10</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>2</b>
Качественные и количественные определение Летучих ядов в крови и в воздухе	<b>10</b>	<b>2</b>	<b>6</b>	<b>2</b>

Химико-токсикологический анализ веществ, изолируемых дистилляцией. «Летучие» яды	12	2	8	2
Химико-токсикологический анализ веществ, изолируемых минерализацией. «Металлические» яды	10	2	6	2
Химико-токсикологический анализ веществ, изолируемых экстракцией водой в сочетании с диализом. Кислоты, щелочи, нитраты, нитриты	10	2	6	2
Химико-токсикологический анализ веществ, требующих особых методов изолирования. Соединения фтора. Анализ веществ, не требующих особых методов изолирования. Вредные пары и газы. Оксид углерода	12	2	8	2
Кардиотоксичность. Характеристика поражений сердечно-сосудистой системы лекарственными препаратами.	12	2	8	2
Селективные и неселективные бета-блокаторы, антидоты, принимаемые при интоксикации блокаторами.	14	4	8	2
Блокаторы кальциевых каналов. Классификация. Сравнительная характеристика, структурные изменения влияющий на селективность. Несовместимые комбинации, интоксикационные проявления и прицепы выбора антидот	16	4	8	4
Сердечные гликозиды, интоксикация сердечными гликозидами, антидоты, принимаемые при отравлении. Классификация антидотов.	10	2	6	2
Антиаритмические препараты. Классификация антиаритмических средств. Действия, выполняемые при интоксикации этих средств.	10	2	6	2
Трициклические антидепрессанты и нейролептики. Создания новый препаратов на основе их метаболитов.	16	4	8	4
<b>ИТОГО</b>		<b>36</b>	<b>102</b>	<b>34</b>

### 2.3.2. Краткое содержание разделов дисциплины в виде тематического плана

#### 1. Введение. Организация проведения судебно-медицинской экспертизы

1.1. Токсикология и токсикологическая химия. Предмет и задачи. Взаимосвязь с другими дисциплинами (медицинскими - судебной медициной, клинической токсикологией,

наркологией; медико-биологическими, фармацевтическими). Токсикологическая химия как специальная фармацевтическая дисциплина. Особенности. Значение в системе подготовки провизора. Основные разделы токсикологической химии (аналитическая токсикология, биохимическая токсикология). Основные направления использования химико-токсикологического анализа: судебно-химическая экспертиза, аналитическая диагностика острых отравлений и наркоманий.

1.2. Этапы становления и развития токсикологической химии. Первые химические школы в России и выдающиеся ученые, внесшие свой вклад в развитие токсикологической химии. Преподавание вопросов токсикологической химии на разных этапах развития фармации. Выделение токсикологической химии в самостоятельную фармацевтическую дисциплину. Создание кафедр токсикологической химии.

1.3. Организационная структура судебно-медицинской экспертизы. Постановления и приказы, связанные с организацией судебно-медицинской, судебно-химической экспертиз. Правовые и методологические основы судебно-химической экспертизы. Основные документы, регламентирующие работу в области судебно-химической экспертизы. Постановление о назначении экспертизы, сопроводительные документы. Значение данных дознания, истории болезни и результатов судебно-медицинского исследования трупа для судебно-химической экспертизы. Объекты исследования (вещественные доказательства) - внутренние органы трупов людей и животных, пищевые продукты, выделения людей, одежда, вода, воздух и другие объекты внешней среды. Правила судебно-химического исследования в судебно-химических отделениях судебно-медицинских лабораторий, бюро судебно-медицинской экспертизы органов здравоохранения.

1.4. Понятие яд. Общая характеристика веществ, вызывающих отравление (фармацевтические препараты, средства химической защиты растений, промышленные яды, средства бытовой химии, яды растительного и животного происхождения). Классификация токсических веществ.

1.5. Физико-химические характеристики лекарственных веществ. Применение при решении вопросов биохимической и аналитической токсикологии, включая вопросы межфазового распределения веществ на этапах проникновения через мембраны организма, извлечения веществ из объектов биологического происхождения.

Химия кислотно-основных равновесий. Константы ионизации, диссоциации кислот и оснований. Константы кислотности слабых оснований. Показатели ионизации. Сила кислот и

оснований. Влияние растворителей. Степень ионизации. Зависимость от pH среды. Растворимость лекарственных и наркотических веществ. Коэффициенты распределения. Растворимость неэлектролитов. Растворимость ионных соединений. Спектральные характеристики лекарственных и наркотических веществ.

## **2. Биохимическая токсикология**

2.1. Токсикокинетика чужеродных соединений. Общие закономерности распределения веществ в организме. Факторы, влияющие на распределение. Основные токсикокинетические параметры распределения. Связывание с белками сыворотки крови. Связывание с компонентами органов и тканей. Типы связей. Константы диссоциации лигандпротеинового комплекса. Число основных центров связывания. Уравнение Хью-Клотца и Скэтчарда. Процент связывания с белками сыворотки крови. Влияние различных факторов на связывание чужеродных соединений. Объем распределения. Взаимосвязь с физико-химическими характеристиками веществ. Транспорт чужеродных соединений через мембраны организма. Типы мембран. Термодинамика процесса переноса веществ. Термодинамическое равновесие. Биологическая мембрана и среда. Мембранная проницаемость и коэффициент распределения. Природные и синтетические соединения, влияющие на проницаемость искусственных и биологических мембран. Транспорт веществ, способных к ионизации. Механизмы транспорта через мембрану. Скорость диффузии и первый закон Фика. Всасывание чужеродных соединений как транспорт через биологические мембраны. Математические модели, характеризующие протекание фармако-кинетических процессов. Токсикокинетические особенности пероральных, ингаляционных, перкутаных отравлений.

Биотрансформация чужеродных соединений в организме. Этапы биотрансформации. Образование фармакологически активных метаболитов. Инактивация. Метаболизм и токсичность. Основные пути биотрансформации чужеродных соединений. Метаболические превращения, катализируемые микросомальными ферментами печени. Алифатическое и ароматическое гидроксирование. Эпоксидирование. N-гидроксирование, N-, S-окисление. Дезалкилирование. Дезаминирование. Десульфирование и прочие реакции микросомального окисления. Реакции восстановления микросомальными ферментами. Восстановление нитросоединений, азосоединений. Восстановительное дегалогенирование. Другие метаболические превращения. Немикросомальное окисление. Окислительное

дезаминирование. Окисление спиртов, альдегидов. Ароматизация алициклических соединений. Процессы немикросомального метаболического восстановления.

Реакции гидролиза с участием микросомальных и немикросомальных ферментов. Прочие превращения. Реакции конъюгирования. Образование конъюгатов с глюкуроновой кислотой. Сложные эфиры с серной и фосфорной кислотой. Метилирование. Ацетилирование. Пептидная конъюгация. Прочие реакции.

Факторы, влияющие на метаболизм чужеродных соединений. Генетические факторы и внутривидовые различия. Индукция метаболизирующих ферментов, угнетение метаболизма. Возрастные особенности, длительное применение лекарств, патологические состояния и прочие. Метаболиты и токсичность.

Представление о вторичном метаболизме у микроорганизмов, растений, животных. Образование вторичных соединений (аминов и т.п.) в процессе гниения тканей и органов. Метаболизм токсических веществ под действием бактерий. Основные реакции вторичного метаболизма (декарбоксилирование, дезаминирование, ароматическое гидроксילирование и др.).

Экскреция чужеродных соединений и их метаболитов. Выведение токсических соединений через почки. Реабсорбция и выведение. Форсированный диурез как один из эффективных методов лечения больных с острыми отравлениями при управлении процессами реабсорбции. Выведение чужеродных соединений с желчью. Другие пути выведения, включая специфические (волосы, ногти). Влияние физико-химических свойств токсических веществ и факторов среды на скорость и характер их выведения из организма. Кинетика выведения. Период полувыведения.

Общая характеристика токсического действия. Формирование эффекта как фактор взаимодействия яда, организма и окружающей среды. Понятие о рецепторах токсичности. Избирательная токсичность. Токсические дозы и токсические концентрации вещества в крови. Корреляция взаимосвязи уровня вещества в крови с токсическим эффектом.

### **3. Аналитическая диагностика острых отравлений лекарственными веществами**

3.1. Введение в клиническую токсикологию. Содержание предмета, задачи и основные разделы. Распространенность острых отравлений, характер и причины. Особенности отравлений в детском возрасте. Организация оказания специализированной помощи при острых отравлениях. Диагностика острых экзогенных отравлений. Основные методы организации детоксикации при острых отравлениях. Методы усиления естественных путей

детоксикации. Методы искусственной детоксикации – интракорпоральные методы (перитонеальный диализ, кишечный диализ, детоксикационная сорбция; экстракорпоральные методы – гемодиализ, гемосорбция, плазмасорбция, лимфофорез и лимфосорбция, обменное замещение крови, плазмофорез). Антидотная детоксикация.

Химико-токсикологические лаборатории Центров по лечению острых отравлений, больниц. Задачи. Основные документы, регламентирующие деятельность химико-токсикологических лабораторий. Права и обязанности врачей-лаборантов химико-токсикологических лабораторий.

3.2. Особенности проведения химико-токсикологического анализа в условиях оказания экстренной медицинской помощи больным с острыми отравлениями. Требования к химико-токсикологическому анализу. Специфика анализа. Выбор методов анализа. Методология в зависимости от имеющихся клинических данных. Методы предварительного и подтверждающего анализа. Хроматографические методы исследования. Тонкослойная, газожидкостная и высокоэффективная жидкостная хроматография. Спектральные методы анализа. Иммунологические методы и т.д. Комплексное использование методов для надежной диагностики.

Характеристика биологических объектов. Отбор и подготовка проб к анализу. Жидкостно-жидкостная экстракция.

Твердо-жидкостная экстракция (сорбция) на модифицированных полимерах и силикагелях как наиболее эффективный способ концентрирования анализируемых соединений из водных экстрактов, биологических жидкостей. Закономерности сорбции лекарственных соединений из водных сред. Характеристики сорбентов. Физико-химические константы сорбции. Оптимальные условия сорбции и десорбции. Влияние связывания токсических веществ с альбуминами плазмы крови на эффективность сорбции. Количественная оценка, способы концентрирования твердо-фазной экстракцией. Подготовка проб крови при извлечении токсических веществ сорбцией. Подготовка проб мочи при извлечении токсических веществ сорбцией. Автоматизирование процесса твердо-жидкостной экстракции. Сочетание методов концентрирования с методами очистки и анализа.

Особенности изолирования ряда лекарственных веществ, находящихся в объектах исследования в виде глюкуронидов (на примере морфина). Кислотный гидролиз объектов. Оптимальные условия проведения гидролиза и изолирования анализируемых веществ.

Изолирование лекарственных веществ при проведении скрининг-анализа.

Основы построения направленного и общего (ненаправленного) химико-токсикологического анализа. Ознакомление с клиническими данными, предварительным диагнозом отравления. Определение круга анализируемых веществ. Составление плана исследования. Проведение анализа на основе комплексного использования методов. Воспроизводимость методов применительно к исследованию биологических жидкостей (на примере метода тонкослойной хроматографии). Интерпретация результатов исследования. Составление заключения.

3.3. Количественный анализ. Объекты исследования. Выбор методов. Спектральные методы анализа на примере производных барбитуровой кислоты и 1,4-бензодиазепина. Значение данных количественного определения токсических веществ в крови больных с острыми отравлениями для врачей токсикологов.

#### **4. Аналитическая диагностика наркотических и других одурманивающих веществ**

4.1. Введение в проблему. Организация службы аналитической диагностики наркоманий, токсикоманий. Терминология (наркомания, токсикомания, наркотическое средство, злоупотребление алкоголем, психотропные вещества и др.) Списки наркотических веществ, ядовитых и сильнодействующих веществ. Эпидемиология алкоголизма, наркомании, токсикомании. Организация наркологической помощи населению и формы борьбы с наркоманией. Основные документы, регламентирующие деятельность химико-токсикологических лабораторий. Объекты исследования. Задачи химико-токсикологической службы при оказании наркологической помощи.

4.2. Особенности химико-токсикологического анализа средств, вызывающих одурманивание. Требования к анализу. Основные этапы анализа. Физико-химические свойства и фармакокинетика средств, вызывающих одурманивание. Характеристика биологических объектов. Отбор и подготовка проб к анализу. Выбор методов. Методы анализа на коже и её придатках и выделениях. Экспрессное тестирование наркотических и одурманивающих веществ.

4.3. Идентификация отдельных групп наркотических веществ (опиаты, фенилалкиламины, каннабиноиды и другие наркотические вещества).

Интерпретация результатов анализа биологических объектов на содержание веществ, вызывающих одурманивание.

Новые методы химико-токсикологического анализа для решения задач аналитической диагностики наркотических веществ на факт немеди-цинского употребления наркотических средств и психотропных веществ. Иммунохимические методы анализа.

## 5. Качественные и количественные определение Летучих ядов в крови и в воздухе

Отравление с цианидами и CO (2), Карбоксигемоглобинемия и метгемоглобинемия. Методы обнаружения Карбоксигемоглобина с микродифузионным аппаратом и методы детоксикации при отравлении с цианидам, применения метиленового синего.

## 6. Химико-токсикологический анализ веществ, изолируемых дистилляцией. «Летучие яды»

6.1. Перечень наиболее важных в токсикологическом отношении групп веществ. Общая характеристика группы. Алифатические спирты (алканолы). Метиловый спирт. Этиловый спирт. Спирты (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>). Диолы (этиленгликоль). Алкилгалогениды (хлороформ, хлоралгидрат, четырех-хлористый углерод, дихлорэтан). Альдегиды, одноатомные фенолы и их производные (фенол, крезолы), кетоны (ацетон). Карбоновые кислоты (уксусная кислота). Синильная кислота и её производные.

6.2. Свойства. Применение. Токсичность. Распространенность отравлений. Токсикокинетика. Метаболизм. Клиника отравлений. Клиническая диагностика.

6.3. Изолирование «летучих ядов» из биологических объектов. Объекты исследования. Современные методы изолирования, их характеристика, сравнительная оценка (дистилляция с водяным паром, простая и азеотропная перегонка, другие виды дистилляции). Особенности перегонки с водяным паром для отдельных соединений. Подготовка проб для газохроматографического анализа.

6.4. Методы анализа «летучих ядов». Газохроматографический метод исследования как высокоэффективный метод разделения, идентификации и количественного определения «летучих ядов». Основные хроматографические параметры. Типы колонок. Неподвижные жидкие фазы. Твердые носители. Детекторы. Качественный анализ. Условия анализа. Определение параметров качественного анализа (времени удерживания «летучих ядов»).

Химические методы анализа «летучих ядов». Достоинства, недостатки. Типы химических реакций, предел обнаружения, специфичность.

Количественный анализ «летучих ядов». Определение «летучих ядов» методом газожидкостной хроматографии. Метод абсолютной калибровки, внутреннего стандарта. Воспроизводимость методов качественного анализа применительно к исследованию

различных биологических объектов (органов, тканей, загнившему трупному материалу, биологическим жидкостям больных с острыми отравлениями). Влияние различных факторов на результаты анализа (наличие в биологических образцах эндогенных соединений, процессов гнилостного разложения тканей и органов, метаболических превращений анализируемых веществ).

6.5. Основы построения общего (ненаправленного) анализа «летучих ядов». Схема исследования фракций дистиллята, полученных в результате извлечения «летучих ядов» из биологических объектов. Использование химических реакций при обнаружении «летучих ядов». Реакции, имеющие отрицательное судебно-химическое значение.

Исследование первой фракции дистиллята на синильную кислоту при использовании комплекса химических реакций (образование берлинской лазури, образование полиметинового красителя, реакции бензоиновой конденсации, микрокристаллоскопические реакции). Предел обнаружения. Оценка результатов реакции. Особенности подготовки проб при определении микрограммовых количеств синильной кислоты (перегонка с водяным паром в сочетании с азотацией азотом, суховоздушная дистилляция и др.). Фотометрический метод количественного определения синильной кислоты на фоне реакции образования полиметинового красителя при определении микрограммовых количеств синильной кислоты. Исследование второй фракции дистиллята на «летучие яды».

Использование газохроматографического метода анализа в программе аналитического скрининга «летучих ядов».

6.6. Экспертиза алкогольной интоксикации. Этиловый спирт. Свойства, механизм действия на организм человека. Токсичность.

Проблемы и распространенность алкоголизма. Экспертиза алко-гольного опьянения. Клиника отравлений этиловым спиртом. Клиническая диагностика опьянения.

Токсикокинетика. Всасывание алкоголя. Распределение в организме, биотрансформация, экскреция. Экспертная оценка содержания этилового спирта при химико-токсикологическом исследовании различных внутренних органов (крови, мочи и спинномозговой жидкости, прочее). Объекты исследования. Правила отбора проб у живых лиц, трупного материала.

Методы анализа, применяемые в химико-токсикологическом анализе наркотического опьянения и судебно-химической экспертизе (качественно-количественные). Предварительные качественные пробы на этиловый алкоголь при исследовании

выдыхаемого воздуха и биологических жидкостей. Химические и современные биохимические методы исследования.

Газохроматографический метод исследования этилового спирта. Качественный анализ. Количественное определение.

## **7. Химико-токсикологический анализ веществ, изолируемых минерализацией. «Металлические яды»**

7.1. Экология окружающей среды и распространенность отравлений соединениями тяжелых металлов и мышьяка. Перечень «металлических ядов», подлежащих судебно-химическому исследованию. Токсичность и физико-химические свойства.

7.2. Токсикокинетика. Всасывание соединений тяжелых металлов, распределение, механизм связывания в организме, выделение. Клиника отравлений, клиническая диагностика.

7.3. Изолирование «металлических ядов» из биологических объектов. Объекты исследования. Правила отбора и направления объектов на анализ. Условия транспортировки и хранения. Консервирование объектов. Первичная подготовка. Методы изолирования соединений тяжелых металлов и мышьяка из биологических образцов (сухое озоление, влажное озоление, другие методы). Общие и частные методы изолирования. Сущность методов. Достоинства и недостатки. Выбор метода и условий изолирования. Техника проведения минерализации концентрированными кислотами. Подготовка минерализата к исследованию.

7.4. Методы анализа тяжелых металлов. Дробный метод анализа. Сущность метода. Особенности. Принципы и способы разделения ионов металлов (жидкость-жидкостная экстракция хелатов металлов, ионных ассоциатов, реакции осаждения, комплексообразования и пр.). Органические реагенты в дробном методе анализа. Характеристика реагентов, условия проведения реакций, химизм. Методология дробного метода анализа металлов. Комплексное использование химических и микрокристаллических реакций. Дробный анализ на отдельные ионы. Количественное определение.

Современные методы разделения и определения ионов металлов. Использование атомно-абсорбционной спектроскопии и других спектральных методов при определении «металлических ядов».

Интерпретация результатов химико-токсикологического анализа с учетом естественного содержания металлов в организме.

#### **8. Химико-токсикологический анализ веществ, изолируемых экстракцией водой в сочетании с диализом**

Общая характеристика группы. Распространенность отравлений, причины. Токсичность. Клиника отравлений и клиническая диагностика.

Объекты исследования. Предварительные пробы на наличие анализируемых соединений. Подготовка биологических образцов к исследованию. Изолирование. Диализ. Перспективы использования мембранной фильтрации (фильтры из нитроцеллюлозы, мембранная фильтрация).

Особенности химико-токсикологического анализа кислот (серной, азотной, соляной), щелочей (гидроксиды натрия, калия и аммония), нитратов и нитритов. Сохраняемость в трупном материале.

#### **9. Химико-токсикологический анализ веществ, требующих особых методов изолирования. Соединения фтора. Анализ веществ, не требующих особых методов изолирования. Вредные пары и газы. Оксид углерода**

Распространенность отравлений, причины. Токсичность. Классификация отравлений по степени тяжести. Механизм токсического действия. Дифференциальная диагностика отравлений оксидом углерода.

Токсикокинетика. Всасывание, распределение, выведение из организма. Клиника отравлений и клиническая диагностика. Метод гипербарической оксигенации в комплексе методов дезинтоксикационной терапии.

Объекты исследования. Правила отбора пробы.

Качественный анализ. Химические экспресс-методы обнаружения в крови карбоксигемоглобина.

Количественное определение карбоксигемоглобина в крови. Спектроскопический метод исследования. Принцип метода. Методика исследования. Метод газожидкостной хроматографии в анализе оксида углерода. Оценка результатов количественного определения.

#### **10. Кардиотоксичность. Характеристика поражений сердечно-сосудистой системы**

лекарственными препаратами.

Кардиотоксичность. Характеристика поражений сердечно - сосудистой системы лекарственными препаратами и их классификация. Нарушения, которые вызваны лекарствами вследствие прямого или опосредованного (например, путем участия вегетативной нервной системы) действия и нарушения, которые обусловлены гиперактивными реакциями сердца к определенным лекарствам.

11. Селективные и неселективные бета-блокаторы, антидоты, принимаемые при интоксикации блокаторами.

Селективные и неселективные бета-блокаторы, Кардиодепрессивный эффект этих средств и их классификация. Пропранолол, соталол, лабеталол, бисапролол, метапролол и т.д. Антидоты применяемые при интоксикации бета блокаторами. Структурные характеристики бета агонистов и бета антагонистов. Связь структура-активность. Блокаторы в внутренней симпатомиметической активности (ВСМА). Несовместимое сочетание бета-блокаторов с некоторыми сердечными препаратами. Гибридные препараты на основе бета блокаторов: каршедиллол, лабеталол, пиндолол и т.д. Применяемые антидоты при разных степени интоксикации. Нитраты и нитраты.

12. Блокаторы кальциевых каналов. Классификация. Сравнительная характеристика, структурные изменения влияющие на селективность. Несовместимые комбинации, интоксикационные проявления и приемы выбора антидот

Блокаторы кальциевых каналов. Классификация. Производные дигидопирина, фениллкамина, бензотиазепина. Структурные изменения, влияющие на их селективность. Механизм токсического действия кальциевых блокаторов. Метаболические закономерности. Несовместимые комбинации кальциевых блокаторов и интоксикационные проявления. Принципы выбора антидот.

13. Сердечные гликозиды, интоксикация сердечными гликозидами, антидоты, принимаемые при отравлении. Классификация антидотов.

Сердечные гликозиды. Классификация по химической структуре. Отдельные представители гликозидов ряда дигиталиса и строфантина. Метаболические особенности СГ и их кардиотоксичные проявления. Интоксикация сердечными гликозидами. Антидоты,

применяемые при интоксикации СГ.

14. Антиаритмические препараты. Классификация антиаритмических средств. Действия, выполняемые при интоксикации этих средств.

Антиаритмики. Классификация антиаритмических средств. Блокаторы натриевых каналов: хинидин, прокаинамид, дезопирамид, лидокаин, фенитоин, токаирид. Блокаторы калиевых каналов: амиодарон, орнид. Блокаторы кальциевых каналов: дилтиазем, верапамил. Бета блокаторы как антиаритмики: пропранолол, соталол. Специфичность их метаболизма. Противосудорожные препараты, относящейся к антиаритмическим средством: фенитоин, карбамазепин.

15. Трициклические антидепрессанты и нейролептики. Создания новый препаратов на основе их метаболитов.

Нейролептики. Классификация по химической структуре. Производные фенотиазина, бутирофенона, тиоксантена. Типические и атипические антипсихотики: амимазин, галоперидол, хлорпротикен. Метаболические особенности антипсихотиков. Препараты, используемые при сердечных аритмии, вызванных нейролептиками.

Трициклические антидепрессанты. Кардиотоксичные проявление при лечение антидепрессантами. Метаболические особенности. Создание новых антидепрессантов на основе исследования их метаболитов.

### **2.3.3. Краткое содержание семинарских/практических занятий/лабораторного практикума**

Игровой метод в обучении фармацевтической химии. Решение ситуационных задач.

Взаимодействие лекарственных веществ (химическая, биохимическая и физическая несовместимость ЛП). Решение ситуационных задач.

### **2.3.4. Материально-техническое обеспечение дисциплины**

Компьютер.

Интернет.

Компьютерный проектор.

Использование компьютерной техники (компьютерные классы), использование лабораторий, больниц, диспансеров и бюро судебно-медицинской экспертизы.

#### 2.4. Модульная структура дисциплины с распределением весов по формам контролей

Формы контролей	Вес формы (форм) текущего контроля в результирующей оценке текущего контроля (по модулям)		Вес формы промежуточного контроля в итоговой оценке промежуточного контроля		Вес итоговой оценки промежуточного контроля в результирующей оценке промежуточных контролей		Вес итоговой оценки промежуточного контроля в результирующей оценке промежуточных контролей (семестровой оценке)	Весы результирующей оценки промежуточных контролей и оценки итогового контроля в результирующей оценке итогового контроля
	M1 <sup>1</sup>	M2	M1	M2	M1	M2		
<b>Вид учебной работы/контроля</b>	M1 <sup>1</sup>	M2	M1	M2	M1	M2		
Контрольная работа <i>(при наличии)</i>								
Устный опрос <i>(при наличии)</i>								
Тест <i>(при наличии)</i>								
Лабораторные работы <i>(при наличии)</i>								
Письменные домашние задания <i>(при наличии)</i>								
Реферат <i>(при наличии)</i>								
Эссе <i>(при наличии)</i>								
Проект <i>(при наличии)</i>								
<i>Другие формы (при наличии)</i>								
Весы результирующих оценок текущих контролей в итоговых оценках промежуточных контролей								
Весы оценок промежуточных контролей в итоговых оценках промежуточных контролей								

<sup>1</sup> Учебный Модуль

Вес итоговой оценки 1-го промежуточного контроля в результирующей оценке промежуточных контролей								
Вес итоговой оценки 2-го промежуточного контроля в результирующей оценке промежуточных контролей								
Вес результирующей оценки промежуточных контролей в результирующей оценке итогового контроля								
<b>Вес итогового контроля (Экзамен/зачет) в результирующей оценке итогового контроля</b>								
	$\Sigma = 1$							

### 3. Теоретический блок *(указываются материалы, необходимые для освоения учебной программы дисциплины)*

#### 3.1. Материалы по теоретической части курса

##### 3.1.1. Учебник(и);

- Маргарян Карине С.Токсикологическая химия. Учебник для студентов вузов-Ер, 2008. 512стр.
- Маргарян Карине С. Токсикология. ЕГМУ Учебник для студентов вузов, 2015, 680стр.
- Э. Альберт. Избирательная токсичность. (перевод с английского) М-Медицина 1989, 400стр.
- С.А. Куценко, Основы токсикологии СПб. 000 фолиант-2004, 715стр.
- Т. Х. Вергейчик, Учебник для студентов фармацевтических вузов и факультетов, Москва, 2009, 399стр.
- **Лужников Е.А.** Клиническая токсикология. М., «Медицина», 1998.
- **Симонов Е.А., Изотов Б.Н., Фесенко А.В.** Наркотики: методы анализа на коже, в её придатках и выделениях. М.: «Анахарсис», 2001.

### 3.1.2. Учебное(ые) пособие(я);

- Маргарян Карине С. Согбатьян Лилит Т. Учебно-методическое пособие для фармацевтов по Токсикологической химии. 2018. 79 стр.

### 3.1.3. др. варианты материалов, необходимых для освоения учебной программы дисциплины.

Ознакомление с оборудованием в лабораториях и на практике, показ таблиц, плакатов, слайдов, кинофильмов, диапозитивов и др.

## 4. Фонды оценочных средств.

### 4.1. Планы практических и семинарских занятий

1. Клиническая классификация отравлений, основана на особенности клинического течения отравления, его тяжести и осложнениях: острые и хронические отравления. Клиническая кривая накопления и элиминации токсиканта. Периоды отравления. Антидотная терапия. Классификация противоядий и механизмы их действия. Специфическо-химические и специфическо-нехимические, биохимические, фармакологические, иммунологические противоядия.
2. Токсикокинетические закономерности ксенобиотиков. Поступление, абсорбция, распределение и выведение ядов. Барьеры препятствующие распределению ксенобиотиков.
3. Токсодинамические закономерности ксенобиотиков. Стадии биотрансформации. Гидроксилирование алициклических и ароматических соединений. Эпоксидирование, N-гидроксилирование, N-окисление S окисление, N-деалкилирование, S-деалкилирование, дезаминирование, десульфирование.
4. Восстановление нитро- и азосоединений. Восстановление гидроксамовых кислот. Восстановительное дегалогенирование, C-гидроксилирование. Метаболизм цианогенных гликозидов, индоловых производных и пепаратов, содержащих S-S мостик.
5. Вторая стадия метаболизма. Реакции конъюгирования: сульфатирование, метилирование, N-ацетилирование. Конъюгация с глутатионом и цистеином.
6. нейротоксичность. Характеристика нейротоксикантов и нейротоксических процессов. Конвульсанты. Игбиторы синтеза ГАМК. Седативные гипнотические средств: барбитураты, бензодиазепины. Психодислептики, галлюциногены. Блокаторы ионных каналов: сакситохин, тетродотоксин.
7. Нефротоксичность. Отдельные представители нефротоксикантов. Антибиотики:

Пеницилины, цефалоспорины, тетрациклины, сульфаниламиды, диуретики, анальгетики (анальгетический нефрит). Бытовые нефротоксиканты: метанол, хлороформ, этиленгликоль.

8. Кардиотоксичность: бета-блокаторы, блокаторы кальциевых каналов, сердечные гликозиды, антиаритмики, нейролептики, трициклические антидепрессанты.

9. Металлические яды.( As, Hg, , Pb. Al, Ni, Ba и их соединения)

10. Ядовитые газы. Оксид углерода/II/, цианиды, аммиак и его производные, озон, фозген, фтор и его соединения.

#### **4.2. Планы лабораторных работ и практикумов**

Осуществлять токсикологический анализ следующих веществ.

- 1.Альдегиды и кетоны.
- 2.спирты (метанол, этнол, этандиол).
3. галогенпроизводные углеводородов ( хлороформ )
- 4.Барбитураты.
5. Психостимуляторы (кофеин).

#### **4.3. Материалы по практической части курса**

##### **4.3.1. Учебно-методические пособия;**

Маргарян Карине С. Согбатьян Лилит Т. Учебно-методическое пособие для фармацевтов по Токсикологической химии. 2018. 79 стр.

#### **4.4. Вопросы и задания для самостоятельной работы студентов**

- 1.В ходе подготовки к домашнему заданию изучить основную литературу, ознакомиться с дополнительной литературой, рекомендованной преподавателем.
2. В ходе подготовки к практикуму развивать умение анализировать ситуационные задачи, относящейся к проблемам возникающей физической, химической и фармакологической несовместимости препаратов , при комбинированной терапии.
3. В ходе подготовки специалистов фармацевтов внедрять деловые игры, в ходе которого рождаются плодотворные соревнования , подчиненное социально-значимой идее-успешности общего действия и достижения поставленной цели, которое трудно, а чаще всего невозможно создать на обычном практическом занятии. В ходе игры воспитывается личная ответственность за порученное дело.

#### 4.5. Тематика рефератов, эссе и других форм самостоятельных работ

1. Атипические и типические антипсихотики. Антипсихотики третьего поколения.
2. Аминогликозиды. Механизм нефротоксического действия.
3. Вещества дерматотоксического действия. Химический и контактный дерматит.
4. Вещества пульмонотоксического действия. Токсичный отек легких.

#### 4.6. Образцы вариантов контрольных работ, тестов и/или других форм текущих и промежуточных контролей

##### **Методика решения и ответы к образцам тестовых заданий**

Предлагаемые тесты делятся на три типа по степени сложности. В случае первого типа правильный считается только один из выбранных ответов.

2.1/ Какие амины склонны к метаболическому дезалкилированию:

- а) вторичные амины
- б) арилзамещенные первичные амины
- в) анилин
- г) кадаверин

Right answer а)

В случае второго типа тестов требуется искать единственный неверный ответ.

3.2/ В процессе биотрансформации S-окислению подвергаются все перечисленные, КРОМЕ:

- а) хлорпромазин
- б) тиоридазин
- в) омепразол
- г) нитрозоамины

Right answer г)

В третьем типе тестов необходимо выбрать комбинацию правильных ответов.

4.3/ Окислению ароматических соединений характерны следующие метаболические направления:

1. образование фенола от бензил спирта
2. образование эпоксида и дальнейшее внутримолекулярное переобразование до фенола
3. гидроксирование до двухатомных фенолов
4. образование восстановленных метаболитов

а) 1.2.3.

б) 1.4.

в) 2.3.4.

г) 2.4.

Right answer a)

## 5. Методический блок

### 5.1. Методика преподавания

5.1.1. Методические рекомендации для студентов по подготовке к семинарским, практическим или лабораторным занятиям, по организации самостоятельной работы студентов при изучении конкретной дисциплины.

В состав обучения входит лекционный курс, практические и лабораторные занятия и контрольные работы в виде тестовых и ситуационных задач.

1. В ходе **лекционных занятий** для студентов вузов, обучающихся по специальности „Фармация,, обсуждаются задачи судебнохимического, клинического, наркологического и экотоксикологического направлений токсикологической химии. На основе токсикодинамических и токсикокинетических закономерностей представляется материал о свойствах поведения в организме человека химических веществ (биохимическая токсикология), способов их изолирования и определения (аналитическая токсикология), при острых и хронических отравлениях.

Представляя препараты различных фармакотерапевтических групп по избирательной токсичности, представляются механизмы их токсического действия, метаболические изменения, происходящие в организме, типы взаимодействия в системе токсикант-рецептор и вопросы, касающиеся к правильному выбору антидотов при отравлениях.

2. В процессе проведения **лабораторных работ**, студенты овладевают техникой проведения опытов, знакомятся со свойствами важнейших токсических веществ. При анализе различных объектов (биоматериалов, лекарственных средств, вещественных доказательств отравлений), рассматриваются теоретические основы примеров использования современных физико-химических методов.

3. В ходе **практических занятий** осуждается не только лекционный материал, а излагаются еще ситуационные задачи, решение которых возможно только в результате сочетании полученных знаний в области фармакологии и токсикологии. На основе двух контрольных работ создается среноговая оценка.

4. Последним этапом оценки знаний студента является экзаменационный процесс, который оценивается на основе среднегодовой оценки и оценки за экзамен.