

Министерство образования и науки Российской Федерации

Воронежский государственный университет

"Токсикологическая химия" (О П Д.Ф.06)

программа курса

по специальности 060108 – Фармация

Воронеж - 2004

Утверждено научно-методическим советом фармацевтического факультета, протокол №3 от 11.05.2004 г.

Составители: асс. Евстигнеева В.П.
асс., к.б.н. Шкутина И.В.
асс., к.ф.н. Брежнева Т.А.
проф., д.ф.н. Сливкин А.И.
проф., д.х.н. Селеменев В.Ф.

Пособие подготовлено на кафедре аналитической химии химического факультета Воронежского государственного университета

Рекомендуется для студентов 4 и 5 курсов дневного отделения фармацевтического факультета.

ПОЯСНИТЕЛЬНАЯ ЗАПИСКА

Программа по дисциплине “Токсикологическая химия” (О П Д.Ф.06) разработана в соответствии с Государственным образовательным стандартом высшего профессионального образования по специальности 060108 – фармация.

Токсикологическая химия является одной из специальных фармацевтических дисциплин, занимающихся изучением свойств ядовитых и сильнодействующих веществ, поведением их в организме человека и трупе, химических превращениях токсикологических веществ в организме, разработкой способов выделения, методов обнаружения и количественного 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, клинической фармации, наркологии, санитарной химии, криминалистики и экологии.

Основными разделами токсикологической химии являются биохимическая и аналитическая токсикология. При рассмотрении основ биохимической токсикологии в курсе токсикологической химии особое внимание уделяется главным путям и механизмам транспорта, распределения, выделения токсичных веществ, количественным закономерностям, определяющим зависимость между химическими свойствами и биологической активностью веществ. Информация о физико-химических характеристиках токсических веществ позволит правильно ориентироваться в степени их токсичности, в многообразных химических превращениях, происходящих с токсическим веществом в организме.

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.

Особое внимание в теоретической части курса уделяется количественному анализу. При этом должна быть рассмотрена не только сущность определения, но и метод измерения, а также способ расчетов с учетом особенностей анализируемой биопробы. Рассматриваются современные физико-химические методы анализа, применяемые для количественного определения лекарственных веществ.

В программе освещены 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 для решения задач аналитической диагностики наркотических веществ. Обсуждаются новые методы химико-токсикологического анализа для решения задач аналитической диагностики наркотических веществ.

В тематических планах лекций и лабораторных занятий указываются основные вопросы, которые должны излагаться в соответствии с учебной программой. В программу включен перечень теоретических и практических навыков, которыми должен овладеть студент по завершению курса токсикологической химии. В конце программы приводится список литературы по рассматриваемой дисциплине.

Токсикологическая химия изучается в течение двух семестров (8-го и 9-го) 4-го и 5-го курсов. Распределение часов лекционных и лабораторных занятий проводится согласно учебному плану (см. таблицу). 9-й семестр заканчивается экзаменом по всему курсу токсикологической химии.

ОБЪЕМ ДИСЦИПЛИНЫ И ВИДЫ УЧЕБНОЙ РАБОТЫ

№ п/п	Вид учебной работы	Всего часов	Семестры
1.	Общая трудоемкость дисциплины: из них	219 140 79	8 9
2.	Аудиторные занятия: из них	146 95 51	8 9
3.	Лекции: из них	36 19 17	8 9
4.	Лабораторные занятия: из них	110 76 34	8 9
5.	Самостоятельная работа: из них	73 45 28	8 9
6.	Вид итогового контроля	зачет экзамен	8 9

РАЗДЕЛЫ ДИСЦИПЛИНЫ И ВИДЫ ЗАНЯТИЙ

№ п/п	Название темы	Лекции (час.)	Лаборат. занятия (час.)
1.	Введение. Химико-токсикологический анализ. Основные направления. Организация проведения судебно-химической и судебно-медицинской экспертизы в РФ.	2	4
2.	Биохимическая токсикология. Токсикокинетика. Биотрансформация токсических веществ.	4	8
3.	Химико-токсикологический анализ на группу веществ, изолируемых экстракцией и сорбцией. Лекарственные вещества.	7	40
4.	Аналитическая диагностика острых отравлений лекарственными веществами.	3	12
5.	Аналитическая диагностика наркотических и других одурманивающих средств.	3	12
6.	Химико-токсикологический анализ, на группу веществ, изолируемых минерализацией. “Металлические яды”.	6	20
7.	Химико-токсикологический анализ на группу веществ, изолируемых дистилляцией. “Летучие яды”.	6	14
8.	Химико-токсикологический анализ веществ, изолируемых экстракцией. Пестициды.	2	–
9.	Химико-токсикологический анализ веществ, изолируемых экстракцией водой в сочетании с диализом. Кислоты, щелочи, нитраты, нитриты.	2	–
10.	Химико-токсикологический анализ веществ, требующих особых методов изолирования. Соединения фтора. Анализ веществ, не требующих особых методов изолирования. Вредные пары и газы. Оксид углерода.	1	–

СОДЕРЖАНИЕ РАЗДЕЛОВ ДИСЦИПЛИНЫ

1. Введение в токсикологическую химию. Организация проведения судебно-медицинской экспертизы в Российской Федерации

1.1. Токсикология и токсикологическая химия. Предмет и задачи. Взаимосвязь с другими дисциплинами (медицинскими – судебной медициной, клинической токсикологией, наркологией; медико-биологическими и фармацевтическими). Токсикологическая химия как специальная фармацевтическая дисциплина. Особенности. Значение в системе подготовки провизоров. 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. Выделение токсикологической химии в самостоятельную фармацевтическую дисциплину. Выдающиеся ученые, внесшие свой вклад в развитие токсикологической химии.

1.3. Организационная структура судебно-медицинской экспертизы в РФ. Правовые и методологические основы судебно-химической экспертизы. Основные документы, регламентирующие работу в области судебно-химической экспертизы. 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 и отравлений. Факторы, влияющие на токсичность химических соединений.

1.5. Особенности химико-токсикологического анализа. Объекты исследования (вещественные доказательства). Правила отбора проб и направления на анализ. Осмотр объектов исследования и определение некоторых свойств. Предварительные пробы в химико-токсикологическом анализе.

1.6. Аналитическая токсикология как раздел токсикологической химии. Проблемы взаимодействия человека с окружающей средой. Аналитический контроль за состоянием окружающей среды и воздействием ее загрязнения на организм человека.

2. Биохимическая токсикология

2.1. Биохимическая токсикология как раздел токсикологической химии. Общая характеристика токсического действия. Формирование эффекта как фактор взаимодействия яда, организма и окружающей среды. Понятие о рецепторах токсичности. Токсические дозы и токсические концентрации

вещества в крови. Корреляция взаимосвязи уровня вещества в крови с токсическим эффектом. Избирательная токсичность. Особенность отравлений в детском возрасте.

2.2. Токсикокинетика чужеродных соединений. Пути поступления ядов в организм. Всасывание чужеродных веществ как транспорт через биологические мембраны. Типы мембран. Механизмы транспорта чужеродных веществ через мембраны организма. Общие закономерности распределения веществ в организме. Факторы, влияющие на распределение. Основные токсикокинетические параметры распределения. Связывание ядов с белками сыворотки крови, компонентами органов и тканей. Типы связей. Влияние различных факторов на связывание чужеродных соединений. Объем распределения, взаимосвязь с физико-химическими характеристиками веществ. Математические модели, характеризующие протекание фармакокинетических процессов. Токсикокинетические особенности пероральных, ингаляционных и перкутанных отравлений.

2.3. Биотрансформация чужеродных соединений в организме. Образование фармакологически активных метаболитов. Факторы, влияющие на метаболизм чужеродных соединений (генетические факторы и внутривидовые различия, возрастные особенности, длительное применение лекарств, паталогические состояния и прочие). Индукция метаболизирующих ферментов, угнетение метаболизма. Метаболиты и токсичность.

Основные пути биотрансформации чужеродных соединений. Метаболические превращения, катализируемые микросомальными и немикросомальными ферментами. Реакции микросомального окисления (алифатическое и ароматическое гидроксирование, эпоксилирование, дезаминирование, N-,O-,S-деалкилирование, металлоалкановое деалкилирование, N-окисление, N-гидроксирование, сульфоксидирование, десульфурация, дегалогенирование). Немикросомальное окисление (моно- и диаминоокисление, спиртовое и альдегидное дегидрирование). Реакции микросомального восстановления (нитровосстановление, азовосстановление, восстановительное дегалогенирование). Процессы немикросомального метаболического восстановления. Реакции гидролиза с участием микросомальных и немикросомальных ферментов.

Реакции конъюгации. Образование конъюгатов с глюкуроновой кислотой. Сложные эфиры с серной и фосфорной кислотой. Метилирование, ацетилирование, пептидная конъюгация.

Представление о вторичном метаболизме. Образование вторичных соединений в процессе гниения тканей и органов. Основные реакции вторичного метаболизма (декарбоксилирование, дезаминирование, ароматическое гидроксирование и др.).

2.4. Экскреция чужеродных соединений и их метаболитов. Реабсорбция и выведение. Выведение токсичных соединений через почки, 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.

3. Химико-токсикологический анализ (судебно-химический) на группу веществ, изолируемых экстракцией и сорбцией. Лекарственные вещества

3.1. Классификация наиболее важных в токсикологическом отношении групп соединений. Алкалоиды. Производные пиридина и пиперидина (пахикарпин, анабазин, никотин). Производные тропана (атропин, скополамин, кокаин). Производные хинолина (хинин). Производные изохинолина (наркотин, папаверин, морфин, кодеин и их синтетические аналоги – промедол, этилморфина гидрохлорид, диацетилморфин). Производные индола (стрихнин). Производные пурина (кофеин).

Производные барбитуровой кислоты (фенобарбитал, барбитал, бутобарбитал, этаминал натрия).

Производные 1,4-бензодиазепина (хлордиазепоксид, диазепам, оксазепам, нитразепам).

Производные п-аминобензойной кислоты (новокаин, новокаиамид).

Производные пиразолона (анальгин, антипирин).

Производные фенотиазина (аминазин, дипразин, левомепромазин, тиоридазин).

Каннабиноиды (каннабидиол, каннабиол, тетрагидроканнабинол, тетрагидроканнабиоловая кислота).

Фенилалкиламины (эфедрин, эфедрон, амфетамин, метамфетамин).

Общая характеристика группы. Распространенность и причины отравлений. Токсические дозы и токсические концентрации. Клиника отравлений и клиническая диагностика.

Химическая структура, физико-химические характеристики. Химия кислотно-основных равновесий. Сила кислот и оснований. Степень ионизации, зависимость от pH среды. Влияние растворителей. Растворимость наркотических и лекарственных веществ. Коэффициенты распределения. Токсикокинетика лекарственных и наркотических веществ.

3.2. Изолирование лекарственных соединений из биологических объектов. Выбор объектов исследования. Характеристика объектов исследования (внутренние органы, ткани, кровь, моча, лимфа, слюна, волосы, ногти, диализаты, промывные воды и т.п.). Правила отбора и направления объектов на анализ. Условия транспортировки и хранения, консервирование. Операции по подготовке объектов к исследованию (измельчение, лиофилизация, замораживание, депротенизирование, удаление липидов).

Методы изолирования. Выбор метода. Методы изолирования при проведении общего (ненаправленного) анализа. Частные методы изолирования. Особенности изолирования лекарственных веществ, подвергающихся в организме интенсивному метаболизму (на примере производных 1,4-бензодиазепина). Кислотный гидролиз объектов. Оптимальные условия проведения гидролиза и изолирования анализируемых веществ.

Факторы, определяющие эффективность выделения токсических веществ из биологических объектов. Твердо-жидкостная экстракция (сорбция) на

модифицированных полимерах и силикагелях как наиболее эффективный способ концентрирования анализируемых соединений из водных сред. Характеристика сорбентов. Оптимальные условия сорбции и десорбции. Количественная оценка, способы концентрирования твердофазной экстракцией. Подготовка проб крови и мочи при извлечении токсических веществ сорбцией. Автоматизирование процесса твердо-жидкостной экстракции. Сочетание методов концентрирования с методами очистки и анализа.

Жидкость-жидкостная экстракция. Разделение методом экстракции, основанное на различии ионных форм веществ, их растворимости или коэффициентов распределения, а также кислотно-основных и других химических свойств. Термодинамика процесса. Константа и коэффициент распределения. Свойства и экстрагирующая способность растворителей. Выбор оптимальных условий экстракции. Способы и методы очистки водных извлечений и экстрактов.

3.3. Основы проведения общего (ненаправленного) анализа лекарственных веществ. ТСХ-скрининг. Применение метода ТСХ-скрининга в анализе лекарственных веществ. Поэтапное хроматографическое разделение токсических веществ в образцах. Комбинированное использование систем растворителей. Общие и частные системы растворителей. Сорбенты, применяемые для хроматографического разделения. Интерпретация результатов скрининга.

3.4. Общая характеристика методов анализа. Методы обнаружения и определения лекарственных веществ при проведении судебно-химической экспертизы. Принципы комбинированного использования химических реагентов и физико-химических методов обнаружения. Подтверждающий анализ. Количественный анализ. Обзор современных физико-химических методов анализа, применяемых для количественного определения лекарственных веществ.

Химические методы, их достоинства и недостатки. Типы основных реакций, химизм. Пределы обнаружения и специфичность химических реакций при проведении экспресс-тестов в сочетании с хроматографическими методами. Осадочные реакции. Микрористаллоскопические реакции. Биологические методы. Фармакологические испытания.

Хроматографические методы исследования (методы тонкослойной хроматографии, газожидкостной хроматографии, высокоэффективной жидкостной хроматографии).

Спектральные методы. Спектрометрия в УФ- и видимой области спектра. Флуоресценция и фосфоресценция. Метод экстракционной фотометрии. Масс-спектрометрия.

Хромато-масс-спектрометрия. Подготовка пробы к ГХ/МС. Дериватизация.

Иммунохимические методы анализа. Гомогенный и гетерогенный иммуноанализ.

Комплексный подход при использовании различных методов анализа. Принципы рационального сочетания методов.

Воспроизводимость методов качественного и количественного анализа применительно к исследованию различных биологических объектов (органов, тканей, загнившему трупному материалу, биологическим жидкостям больных с острыми отравлениями химической этиологии). Влияние различных факторов на результаты анализа (наличие в биологических образцах эндогенных соединений, процессов гнилостного разложения тканей и органов, метаболических превращений лекарственных и наркотических веществ). Интерпретация результатов качественного и количественного анализа. Информативность данных количественного анализа для судебно-медицинской экспертизы и клинических токсикологов.

3.5. Химико–токсикологический анализ отдельных групп лекарственных веществ. Химико-токсикологический анализ веществ кислого, нейтрального, слабоосновного характера (производные барбитуровой кислоты, салициловой кислоты, производные пиразолона и др.)

Химико-токсикологический анализ веществ основного характера (алкалоиды, производные фенотиазина, пиперидина и др).

Направленный анализ на вещества, подвергающиеся в организме интенсивному метаболизму (на примере производных 1,4-бензодиазепина).

4. Аналитическая диагностика острых отравлений лекарственными веществами

4.1. 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.

4.2. Особенности проведения химико-токсикологического анализа в условиях оказания экстренной медицинской помощи больным с острыми отравлениями. Требования к химико-токсикологическому анализу. Выбор методов анализа. Характеристика биологических объектов. Отбор и подготовка проб к анализу.

Жидкость-жидкостная экстракция. Твердофазная экстракция. 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. Составление плана исследования. Воспроизводимость методов применительно к исследованию биологических жидкостей (на примере метода тонкослойной хроматографии).

4.3. Методы предварительного и подтверждающего анализа. Хроматографические методы исследования (тонкослойная, газожидкостная и высокоэффективная жидкостная хроматография). Спектральные методы анализа. Хромато-масс-спектрометрия. Иммунохимические методы. Проведение анализа на основе комплексного использования методов. Интерпретация результатов исследования, составление заключения. Значение данных количественного определения токсических веществ в крови больных с острыми отравлениями для врачей-токсикологов.

5. Аналитическая диагностика наркотических и других одурманивающих веществ

5.1. Организация службы аналитической диагностики наркоманий, токсикоманий. Терминология (наркомания, токсикомания, наркотическое средство, злоупотребление алкоголем, психотропные вещества и др.). Списки наркотических веществ, ядовитых и сильнодействующих. Эпидемиология алкоголизма, наркомании, токсикомании. Организация наркологической помощи населению и формы борьбы с наркоманией. Ответственность за правонарушения, связанные с наркоманией. Правовые меры по обеспечению сохранности наркотических средств. Основные документы, регламентирующие деятельность химико-токсикологических лабораторий. Объекты исследования. Задачи химико-токсикологической службы при оказании наркологической помощи.

5.2. 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 ее придатках и выделениях. Экспрессное тестирование наркотических и одурманивающих веществ.

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

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

Иммунохимические методы анализа. Хромато-масс-спектрометрия. Интерпретация результатов анализа биологических объектов на содержание веществ, вызывающих одурманивание.

6. Химико-токсикологический анализ веществ, изолируемых экстракцией и сорбцией. Пестициды

6.1. Общее представление о пестицидах, их значение, токсичность. Причины и распространенность отравлений. Охрана окружающей среды при использовании пестицидов. Классификация пестицидов (по направлению использования, по характеру и механизму действия, химическая классификация). Клиника отравлений и клиническая диагностика. Методы детоксикации организма.

6.2. Подготовка биологических образцов к анализу. Правила отбора, направления на анализ. Изолирование пестицидов из объектов исследования. Способы и методы очистки извлечений, концентрирование.

6.3. Общая характеристика современных методов анализа пестицидов. Биологические методы исследования и их значение. Хроматографические методы. Тонкослойная хроматография. Общие и частные химические реагенты. Метод газожидкостной хроматографии при использовании селективных детекторов (на примере фосфорорганических веществ). Особенности подготовки проб. Условия проведения анализа, предел обнаружения. Элементный анализ, включая подготовку пробы к анализу. Анализ на функциональные группы. Химические методы анализа. Микрорентгенофлуоресцентный анализ. Достоинства и недостатки. Химические реакции и реагенты, используемые при обнаружении пестицидов в сочетании с хроматографическими методами.

Методы количественного анализа. Фотоколориметрический метод количественного определения пестицидов. Газохроматографический метод при использовании селективных детекторов. Метод хромато-масс-спектрометрия. Корреляция взаимосвязи уровня вещества в крови с токсическим эффектом.

6.4. Химико-токсикологический анализ отдельных групп пестицидов. Химико-токсикологический анализ пестицидов, производных фосфорной кислоты (метафос), тиофосфорной (трихлорметафос-3), дитиофосфорной (карбофос), фосфонофой (хлорофос) кислот. Строение и свойства. Токсичность. Всасывание, распределение, метаболизм пестицидов. Химико-токсикологический анализ (нативных веществ и метаболитов) при использовании предварительных и подтверждающих методов анализа. Количественное определение.

Химико-токсикологический анализ пестицидов группы хлороорганических производных (гексахлорциклогексан, гептахлор) и производные карбаминовой кислоты (севин).

Органические соединения ртути (алкилртутные соли). Классификация. Применение. Токсичность. Распространенность отравлений, причины. Физико-

химические свойства. Особенности токсикокинетики. Объекты исследования. Изолирование этилртукурхлорида из объектов исследования. Качественный и количественный анализ.

Химико-токсикологический анализ синтетических пиретроидов.

7. Химико-токсикологический анализ веществ, изолируемых дистилляцией. “Летучие яды”

7.1. Вещества, подлежащие анализу при общем ненаправленном исследовании. Вещества, анализируемые при специальных заданиях. Общая характеристика группы. Алифатические спирты (алканолы). Метилловый спирт. Этиловый спирт. Спирты (С₃-С₅). Диолы (этиленгликоль). Алкилгалогениды (хлороформ, хлоралгидрат, четыреххлористый углерод, дихлорэтан). Альдегиды, одноатомные фенолы и их производные (фенол, крезол), кетоны (ацетон). Карбоновые кислоты (уксусная кислота). Синильная кислота и ее производные. Свойства. Применение. Токсичность. Распространенность отравлений. Токсикокинетика. Метаболизм. Клиника отравлений и клиническая диагностика.

7.2. Подготовка биологических образцов к анализу. Правила отбора, направления объектов на анализ. Условия транспортировки и хранения. Консервирование. Первичная обработка пробы. Подготовка проб для газохроматографического анализа.

Методы изолирования “летучих ядов” из биологических объектов (дистилляция с водяным паром, простая и азеотропная перегонка, другие виды дистилляции). Характеристика методов, сравнительная оценка Особенности перегонки с водяным паром для отдельных соединений.

7.4. Методы анализа “летучих ядов”. Основы построения ненаправленного химико-токсикологического анализа “летучих ядов” при комбинированном использовании химических методов и газохроматографического метода анализа. Схема исследования фракций дистиллята, полученных в результате извлечения токсичных веществ из биологических объектов.

Качественный химико-токсикологический анализ. Химические методы анализа. Типы химических реакций, предел обнаружения, специфичность. Обработка результатов качественного анализа.

Газохроматографический метод исследования как высокоэффективный метод разделения, идентификации и количественного определения “летучих ядов”. Основные хроматографические параметры. Влияние различных факторов на результаты анализа (наличие в биологических образцах эндогенных соединений, процессов гнилостного разложения тканей и органов, метаболических превращений анализируемых веществ).

Количественный анализ “летучих ядов”. Определение “летучих ядов” методом газожидкостной хроматографии. Метод абсолютной калибровки,

внутренней нормализации, внутреннего стандарта. Обработка результатов количественного анализа.

7.5. Экспертиза алкогольной интоксикации. Этиловый спирт. Свойства, механизм действия на организм человека. Токсичность. Распространенность отравлений. Проблемы и распространенность алкоголизма. Экспертиза алкогольного 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.

8. Химико-токсикологический анализ веществ, изолируемых минерализацией. “Металлические яды”

8.1. Экология окружающей среды и распространенность отравлений соединениями тяжелых металлов и мышьяка. Перечень “металлических ядов”, подлежащих судебно-химическому исследованию. Токсичность и физико-химические свойства. Токсикокинетика соединений тяжелых металлов (всасывание, распределение, механизм связывания в организме, выделение). Клиника отравлений и клиническая диагностика.

8.3. 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. Техника проведения минерализации концентрированными кислотами. Подготовка минерализата к исследованию.

8.4. Качественный анализ “металлических ядов”. Дробный метод анализа. Сущность метода, особенности. Принципы и способы разделения ионов металлов (жидкость-жидкостная экстракция хелатов металлов, ионных ассоциатов, реакции осаждения, комплексообразования и др.). Неорганические и 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. Частный метод определения и обнаружения иона ртути.

8.5. Количественный анализ “металлических ядов”. Характеристика методов. Использование атомно-абсорбционной спектроскопии и других спектральных методов при определении “металлических ядов”. Современные методы разделения и определения ионов металлов (хроматография в тонком слое сорбента, ионообменная хроматография, газовая хроматография, электрофорез). Интерпретация результатов химико-токсикологического анализа с учетом естественного содержания металлов в организме.

9. 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.

10. Химико-токсикологический анализ веществ, требующих особых методов изолирования (соединения фтора). Анализ веществ, не требующих особых методов изолирования (оксид углерода (II))

Токсикология, изолирование и химико-токсикологический анализ соединений фтора.

Оксид углерода (II). Распространенность отравлений, причины. Токсичность. Классификация отравлений по степени тяжести. Механизм токсического действия. Токсикокинетика (всасывание, распределение, выведение из организма). Клиника отравлений и клиническая диагностика. Метод гипербарической оксигенации в комплексе методов дезинтоксикационной терапии. Объекты исследования. Правила отбора проб.

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

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

**Тематический план лекционных занятий
по курсу "Токсикологическая химия"
(8 семестр, продолжительность занятий –2 часа)**

Лекция 1. Введение в токсикологическую химию. Основные разделы токсикологической химии. Основные направления химико-токсикологического анализа. Организация проведения судебно-химической и судебно-медицинской экспертиз в РФ. Правовые и методологические основы судебно-химической экспертизы.

Лекция 2. Классификация ядов и отравлений. Общая характеристика токсического действия. Формирование токсического эффекта. Физико-химические характеристики токсических веществ. Токсикокинетика чужеродных соединений. Общие закономерности распределения веществ в организме. Основные токсикокинетические параметры распределения.

Лекция 3. Биотрансформация чужеродных соединений в организме. Этапы и основные пути биотрансформации. Факторы, влияющие на метаболизм чужеродных соединений. Метаболиты и их токсичность. Представление о вторичном метаболизме.

Лекция 4. Химико-токсикологический анализ на группу веществ, изолируемых экстракцией и сорбцией (лекарственные и наркотические вещества). Общая характеристика группы. Методы изолирования лекарственных веществ из биологических объектов. Сравнительная характеристика общих и частных методов. Теоретические основы. Способы и методы очистки.

Лекции 5,6. Основы проведения направленного и общего (ненаправленного) анализа. Использование скрининговых методов при исследовании на неизвестное лекарственное вещество (ТСХ-скрининг). Методы обнаружения и определения лекарственных веществ при проведении судебно-химической экспертизы (барбитураты, алкалоиды, производные фенотиазина, 1,4-бензодиазепина).

Лекция 7. Аналитическая диагностика острых отравлений. Оказание специализированной помощи больным с острыми отравлениями. Особенности химико-токсикологического анализа при проведении аналитической диагностики острых отравлений.

Лекция 8. Аналитическая диагностика наркоманий и токсикоманий. Особенности химико-токсикологического анализа средств, вызывающих одурманивание. Идентификация отдельных групп наркотических веществ (опиаты, каннабиноиды, фенилалкиламины). Организация наркологической помощи населению и некоторые формы борьбы с наркоманией.

Лекции 9,10. Современные химические и физико-химические методы анализа (качественного и количественного) при проведении судебно-химической экспертизы и аналитической диагностики острых отравлений и наркоманий. Иммунохимические методы анализа. Хромато-масс-спектральное определение наркотических и сильнодействующих веществ в биообъектах.

**Тематический план лекционных занятий
по курсу "Токсикологическая химия"
(9 семестр, продолжительность занятий –2 часа)**

Лекция 1. Группа веществ, изолируемых из биологического материала 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).

Лекция 2. Методы изолирования соединений тяжелых металлов и мышьяка из биологических объектов. Особенности изолирования и определения неорганических и органических соединений ртути. Принципы и способы разделения ионов металлов.

Лекция 3. Дробный метод анализа “металлических ядов”. Методы количественного определения “металлических ядов”.

Лекция 4. Группа веществ, изолируемых дистилляцией. Общая характеристика группы. Методы изолирования. Особенности перегонки с водяным паром для отдельных соединений.

Лекция 5. Методология общего ненаправленного анализа дистиллятов на “летучие яды” (аналитический скрининг). Химический метод анализа летучих ядов. Количественный анализ “летучих ядов”. Газохроматографический метод анализа “летучих ядов” в программе аналитического скрининга.

Лекция 6. Проблема экспертизы алкогольного опьянения. Токсикокинетика этилового спирта. Количественная диагностика опьянения. Методы анализа, применяемые в наркологии и судебно-химической экспертизе. Газохроматографический метод исследования этилового спирта.

Лекция 7. Химико-токсикологический анализ на группу веществ, изолируемых экстракцией органическими растворителями (пестициды). Общая характеристика группы. Методы изолирования из объектов биологической природы и прочих объектов исследования. Методы определения пестицидов, представляющих наибольший интерес в химико-токсикологическом отношении. Клиника отравлений и клиническая диагностика.

Лекция 8. Химико-токсикологический анализ на группу веществ, изолируемых экстракцией водой в сочетании с диализом. Особенности химико-токсикологического анализа.

Лекция 9. Токсикология и химико-токсикологический анализ соединений фтора. Вредные пары и газы. Оксид углерода. Свойства, причины, распространенность отравлений, механизм токсического действия. Дифференциальная диагностика и общие принципы дезинтоксикационной терапии. Методы химико - токсикологического анализа.

**Тематический план лабораторных и семинарских занятий
по курсу "Токсикологическая химия"
(8 семестр, продолжительность занятий – 4 часа)**

1. Химико-токсикологический анализ. Основные направления использования. Организация проведения судебно-химической экспертизы. Правовые и методологические основы. Основные документы, регламентирующие работу в области судебно-химической экспертизы.
2. Физико-химические характеристики лекарственных веществ. Применение в биохимической и аналитической токсикологии. Токсикокинетика и биотрансформация лекарственных веществ, токсикокинетические параметры. Общая характеристика токсического действия.
3. Контрольная работа по теме: "Биохимическая токсикология".
4. Химико-токсикологический анализ на группу веществ, изолируемых экстракцией и сорбцией. Подготовка биологических образцов к исследованию. Изолирование лекарственных и наркотических веществ из биологического материала методом твердо-жидкостной экстракции.
5. Изолирование лекарственных и наркотических веществ (кислого и основного характера) из биологического материала методом жидкость-жидкостной экстракции.
6. Основы проведения общего (ненаправленного) анализа лекарственных веществ. ТСХ-скрининг лекарственных веществ.
7. Химико-токсикологический анализ (качественный и количественный) веществ кислого и основного характера. Методы обнаружения и определения лекарственных веществ при проведении судебно-химического анализа. Документация судебно-химического анализа.
8. Химико-токсикологический анализ на производные барбитуровой и парааминобензойной кислот.
- 9,10. Химико-токсикологический анализ на производные 1,4-бензодиазепина (по нативным веществам и метаболитам).
11. Химико-токсикологический анализ на производные фенотиазина и пиперидина.
12. Контрольная работа по теме: "Химико-токсикологический анализ на группу веществ, изолируемых экстракцией и сорбцией."
13. Аналитическая диагностика острых отравлений. Особенности анализа и интерпретации результатов исследования при проведении аналитической диагностики острых отравлений и наркотического опьянения.
14. Аналитическая диагностика наркотического опьянения. Качественный анализ отдельных групп наркотических веществ. Каннабиноиды.
15. Анализ отдельных групп наркотических веществ. Фенилалкиламины.
- 16,17. Иммунохимические методы анализа и метод хромато-масс-спектрометрии при проведении судебно-химической экспертизы и аналитической диагностики острых отравлений и наркоманий.

18. Контрольная работа по темам: “Аналитическая диагностика острых отравлений лекарственными веществами” и “Аналитическая диагностика наркотических и других одурманивающих веществ.”

19. Зачетное занятие.

**Тематический план лабораторных и семинарских занятий
по курсу "Токсикологическая химия"
(9 семестр, продолжительность занятий –4 часа)**

1. Химико-токсикологический анализ на группу веществ, изолируемых минерализацией. Подготовка биологических образцов к исследованию. Методы изолирования. Техника минерализации концентрированными серной и азотной кислотами. Денитрация минерализата.

2,3. Подготовка минерализата к исследованию. Освоение аналитических приемов разделения ионов при использовании дитизона и солей диэтилдитиокарбаминовой кислоты. Схема дробного анализа. Решение практической задачи по обнаружению в минерализате “металлических ядов”.

4. Методы количественного определения “металлических ядов”. Количественное определение ионов металлов фотоэлектроколориметрическим и атомно-абсорбционным методами.

5. Контрольная работа по теме: “Группа веществ, изолируемых минерализацией”.

6. Химико-токсикологический анализ на группу веществ, изолируемых дистилляцией. Подготовка биологических образцов к исследованию. Решение практической задачи по обнаружению в дистилляте “летучих ядов”.

7. Метод газожидкостной хроматографии в программе аналитического скрининга. Экспертиза алкогольных интоксикаций.

8. Контрольная работа по теме: “Группа веществ, изолируемых дистилляцией”.

9. Защита курсовых работ. Зачетное занятие.

ТРЕБОВАНИЯ К УРОВНЮ ОСВОЕНИЯ СОДЕРЖАНИЯ ДИСЦИПЛИНЫ

Студент должен знать и уметь использовать:

- правовые основы проведения судебной и наркологической экспертизы;
- принципы обеспечения качества лабораторной (аналитической) диагностики и судебной экспертизы;
- вопросы биохимической токсикологии;
- классификацию наркотических средств, психотропных и других токсических веществ и их физико-химические характеристики;
- методологию проведения химико-токсикологического анализа с учетом особенностей судебной экспертизы, аналитической диагностики наркоманий и острых отравлений химической этиологии;
- методы изолирования токсических веществ из объектов биологического и другого происхождения при проведении различных видов химико-токсикологического анализа;
- методы обнаружения и определения токсических веществ органического и неорганического происхождения.

Студент должен уметь:

- 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.

Студент должен иметь навыки:

- работы с биологическими объектами, “вещественными доказательствами” для подготовки их к исследованию;
- изолирования различных токсических веществ из объектов биологического и небиологического происхождения;
- проведения скрининг-анализа;

- использования химических, биологических, инструментальных методов анализа для идентификации и определения токсических, наркотических веществ и их метаболитов;
- использования экспрессных методов анализа для проведения аналитической диагностики наркомании, токсикомании, острых отравлений;
- документирования химико-токсикологических исследований.

РЕКОМЕНДУЕМАЯ ЛИТЕРАТУРА

Основная

1. Еремин С.К. Анализ наркотических средств : руководство по химико-токсикологическому анализу наркотических и других одурманивающих веществ / С.К. Еремин, Б.Н. Изотов, Н.В. Веселовская. – М. : Мысль, 1993.
2. Изотов Б.Н. Ненаправленный анализ на вещества, изолируемые экстракцией полярными растворителями / Б.Н. Изотов. – М. : Медицина, 1996.
3. Веселовская Н.В. Наркотики. Свойства, действие. Фармакокинетика. Метаболизм / Н.В. Веселовская, А.Е. Коваленко, И.П. Папазов и др. – М., 2002.
4. Химико-токсикологический анализ веществ, вызывающих одурманивание: методические указания. – М. : МЗ СССР, 1989.
5. Лужников Е.А. Клиническая токсикология / Е.А. Лужников. – М. : Медицина, 1999.
6. Крамаренко В.Ф. Токсикологическая химия / В.Ф. Крамаренко. – Киев : Высшая школа, 1989.

Дополнительная

1. Основы аналитической токсикологии : международная программа по химической безопасности. – М. : Медицина, 1997.
2. Клиническая токсикология детей и подростков : в 2-х т. / под ред. И.В. Марковой, В.В. Афанасьева, Э.К. Цыбулькина, М.В. Неженцева. – С.-Пб. : Интермедика, 1998.
3. Альберт А. Избирательная токсичность : в 2-х т. / А.Альберт. – М. : Медицина, 1989.
4. Руководство по судебно-медицинской экспертизе отравлений / под ред. Р.В. Бережного. – М. : Медицина, 1981.
5. Энциклопедия клинических лабораторных тестов / под ред. Н.Тица. – М. : “Лабинформ”, 1997.
6. Золотов Ю.А. Химические тест – методы анализа / Ю.А. Золотов, В.М. Иванов, В.Г. Амелин. – М. : Едиториал УРСС, 2002.
7. Белова А.В. Руководство к практическим занятиям по токсикологической химии / А.В. Белова. – М. : Медицина, 1978.
8. Крамаренко В.Ф. Химико-токсикологический анализ : практикум / В.Ф. Крамаренко. – Киев : Высшая школа, 1982.

9. Швайкова М.Д. Токсикологическая химия / М.Д. Швайкова. – М. : Медицина, 1975.
10. Симонов Е.А. Наркотики. Методы анализа на коже в ее придатках и выделениях / Е.А. Симонов, Б.Н. Изотов, А.В. Фесенко – М. : Анахарсис, 2000.
11. Шабанов П.В. Руководство по наркологии / П.В. Шабанов. – С.-Пб. : “Лань”, 1998.
12. Петрова В.И. Наркотики и яды / В.И. Петрова, Т.И. Ревяко. – М. : Медицина, 1996.
13. Дунаевский В.В. Наркомании и токсикомании / В.В.Дунаевский, В.Д. Стяжкин. – Л. : Медицина, 1990.
14. Бабаян Э.А. Наркология / Э.А.Бабаян, М.Х.Гонопольский. – М. : Медицина, 1987.
15. Личко А.Е. Подростковая наркология /А.Е.Личко, В.С.Битенский. – М.:Медицина, 1991.
16. Вредные химические вещества. Неорганические соединения элементов 1-4 групп / под ред. В.А. Филова.– Л. : Химия, 1988.
17. Ершов Ю.А. Механизмы токсического действия неорганических соединений / Ю.А. Ершов, Т.А. Плетнева. – М. : Медицина, 1989.
18. Крылова А.Н. Исследование биологического материала на “металлические яды” дробным методом / А.Н. Крылова. – М. : Медицина, 1975.
19. Лейстнер Л. Химия в криминалистике / Л. Лейстнер, П. Буйташ. – М. : Мир, 1990.
20. Судебная медицина. Практикум по судебной медицине и тестовый контроль / под ред. В.И. Крюкова. – М. : Медицина, 1999.

Периодические издания

1. “Химико-фармацевтический журнал”.
2. Журнал “Фармация”.
3. Журнал “Аналитическая химия”.
4. Журнал “Вопросы наркологии”.
5. Журнал “Нарконет”.
6. Журнал “Здравоохранение”.
7. Журнал “Судебно-медицинская экспертиза”.
8. Журнал “Экспертная практика”.
9. Journal of Analytic Toxicology (J. Anal. Toxicol).
10. Archival Toxicology Supplies (Arch. Toxicol. Suppl.).
11. Human and Experimental Toxicology (Hum. and Exp. Toxicol.).
12. Crime Laboratory Digest (Crime Lab. Digest).
13. International Journal of Addiction (Int. J. Addict.).
14. Bulletin of Narcology (Bull. Narc.).
15. Theoretical Drug Monitor (Ther. Drug Monitor).
16. Journal of Psychoactive Drugs (J. Psychoactive Drugs).

Составители: Шкутина Ирина Викторовна
Евстигнеева Валентина Петровна
Брежнева Татьяна Александровна
Сливкин Алексей Иванович
Селеменев Владимир Федорович

Редактор Тихомирова О.А.