



Министерство здравоохранения Российской Федерации

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования
«Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России

Утверждено решением ученого совета
Протокол № 1 от 01.09.2023 г.

Фонд оценочных средств по дисциплине	«Токсикологическая химия»
Образовательная программа	Основная профессиональная образовательная программа высшего образования - программа специалитета по специальности 33.05.01 Фармация
Квалификация	Провизор
Форма обучения	Очная

Разработчик (и): кафедра фармацевтической химии и фармакогнозии

ИОФ	Ученая степень, ученое звание	Место работы (организация)	Должность
И.В. Черных	д.б.н., доцент	ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России	Заведующий кафедрой фармацевтической химии и фармакогнозии
Ю. Транова	-	ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России	ассистент

Рецензент (ы):

ИОФ	Ученая степень, ученое звание	Место работы (организация)	Должность
Д.С. Титов	к.б.н.	ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России	Заведующий кафедрой
А.Н. Николашкин	к.ф.н., доцент	ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России	Заведующий кафедрой

Одобрено учебно-методической комиссией по специальности Фармация и Промышленная фармация

Протокол № 11 от 26.06.2023г.

Одобрено учебно-методическим советом.

Протокол № 10 от 27.06.2023г.

**Фонды оценочных средств
для проверки уровня сформированности компетенций (части компетенций)
по итогам освоения дисциплины**

1. Оценочные средства для текущего контроля успеваемости

Примеры заданий в тестовой форме:

Выберите один наиболее верный ответ:

1. Распределение ядовитых веществ в организме **не зависит** от...:
 - а) коэффициента распределения вещества;
 - б) рН биосреды;
 - в) концентрации вещества, введенного в организм;
 - г) времени поступления яда

2. Клеточные мембраны состоят из ...:
 - а) липидов и углеводов;
 - б) липидов и белков;
 - в) белков и углеводов;
 - г) липидов

3. Биотрансформация чужеродных соединений в организме может максимально протекать ...:
 - а) в одну стадию;
 - б) в две стадии;
 - в) в три стадии;
 - г) в четыре стадии

4. Выведение ядов почками **не зависит** от ...:
 - а) физико-химических свойств и взаимодействия ядов с белками;
 - б) рН среды первичной мочи и скорости диуреза;
 - в) микрофлоры кишечника и атонии кишечника;
 - г) почечной патологии и объема суточной мочи

5. Интенсивность и быстрота общего действия яда в меньшей степени проявляется при введении его ...:
 - а) через рот;
 - б) через легкие;
 - в) внутривенно;
 - г) через прямую кишку

Эталоны ответов на задания тестового контроля:

№ вопроса	Ответ
1	В
2	Б
3	Б
4	В
5	А

Критерии оценки тестового контроля:

- Оценка «отлично» выставляется при выполнении без ошибок более 85 % заданий.

- Оценка «хорошо» выставляется при выполнении без ошибок более 65 % заданий.
- Оценка «удовлетворительно» выставляется при выполнении без ошибок более 50 % заданий.
- Оценка «неудовлетворительно» выставляется при выполнении без ошибок равного или менее 50 % заданий.

Примеры контрольных вопросов для собеседования

1. Хроматография в тонких слоях сорбента и ее использование в химико-токсикологическом анализе веществ основного и слабоосновного характера.
2. ТСХ-«скрининг» в предварительном исследовании на вещества основного и слабоосновного характера.
3. Стандартные ТСХ-системы, утвержденные Международным комитетом по систематическому анализу для веществ основного характера.
4. Реагенты, рекомендуемые для обнаружения веществ основного характера на хроматограмме.
5. Этапы ТСХ-«скрининга» веществ основного и слабоосновного характера, выделенных из биоматериала.

Критерии оценки при собеседовании:

- Оценка "отлично" выставляется студенту, если он глубоко и прочно усвоил программный материал, исчерпывающе, последовательно, четко и логически стройно его излагает, умеет тесно увязывать теорию с практикой, свободно справляется с задачами, вопросами и другими видами применения знаний, причем не затрудняется с ответом при видоизменении заданий, использует в ответе материал монографической литературы, правильно обосновывает принятое решение, владеет разносторонними навыками и приемами выполнения практических задач.
- Оценка "хорошо" выставляется студенту, если он твердо знает материал, грамотно и по существу излагает его, не допуская существенных неточностей в ответе на вопрос, правильно применяет теоретические положения при решении практических вопросов и задач, владеет необходимыми навыками и приемами их выполнения.
- Оценка "удовлетворительно" выставляется студенту, если он имеет знания только основного материала, но не усвоил его деталей, допускает неточности, недостаточно правильные формулировки, нарушения логической последовательности в изложении программного материала, испытывает затруднения при выполнении практических работ.
- Оценка "неудовлетворительно" выставляется студенту, который не знает значительной части программного материала, допускает существенные ошибки, неуверенно, с большими затруднениями выполняет практические работы. Как правило, оценка "неудовлетворительно" ставится студентам, которые не могут продолжить обучение без дополнительных занятий по соответствующей дисциплине.

Примеры ситуационных задач:

Задача	Примеры эталона ответа
--------	------------------------

Молодой человек, проведя веселую ночь в компании друзей, вернулся домой рано утром и лег спать. Проснувшись, он почувствовал себя плохо, решил не ходить на работу и чем-нибудь «поправить здоровье». Не найдя никаких спиртных напитков, он подошел к шкафу, где обнаружил бутылку объемом 0,25 л без этикетки с жидкостью голубоватого цвета. понюхав, он решил, что эта жидкость содержит спирт и выпил ее. После этого опять отправился спать.

Вечером его мать вернулась с работы и обнаружила сына в состоянии глубокого сна, от него исходил странный запах. Решив, что сын просто пьян, мать решила его не будить, и пошла, заниматься хозяйством. Она собралась мыть окна после зимы. Подойдя к шкафу, она не нашла там жидкости для мытья окон «Нитхинол», которую одолжила у соседки, налив в пустую бутылку из-под водки. В этот момент она поняла, что запах исходил от сына, и вызвала «Скорую помощь». Через несколько дней пострадавший выздоровел. Жидкость «Нитхинол» состав: спирт этиловый- 8%, кислота уксусная - 0,5%, спирт изопропиловый-8%.

Объектами исследования в данном случае являются: остатки жидкости в бутылке из-под водки и биологические жидкости пострадавшего, кровь и моча, рвотные массы, промывные воды желудка (если есть), т.к. пострадавший жив, биологический материал (внутренние органы) при исследовании не используются. Исследование начинают с остатками жидкости в бутылке из-под водки (вещественные доказательства), по предварительным данным являющейся «Нитхинолом» известного состава: этанол, 2-пропанол, кислота уксусная, также жидкость содержит красители и ароматизаторы. Для подтверждения состава жидкости проводим ее исследования методом ГЖХ на двух колонках с различной полярностью неподвижных жидких фаз, детектором ионизационно-пламенным т.к. он более чувствительный, проба запускается методом прямого ввода (шприцем отбирают 10 мкл исследуемого объекта и запускают в дозатор хроматографа). Стандартным веществом, с помощью которого проводят расчет относительных параметров удерживания пиков, например, является этанол.

На хроматограммах отмечают три пика, измеряют абсолютное расстояние (время), удерживания каждого вещества входящего в со «НИТХИНОЛА», рассчитывают относительные параметры удерживания каждого вещества для каждой колонки и сравнивают с таблиц данными для исследуемых веществ с указанными условиями анализа, при этом первый пик соответствует этанолу, второй 2-пропанолу, третий кислоте уксусной.

Для подтверждения полученных данных спирты идентифицируют алкилнитритным методом ГЖХ с детектором катарометр: помещают 1 мл исследуемой жидкости в раствора кислоты пенициллиновый флакон, добавляют 0,5 мл трихлоруксусной (ТХУ) 50%, закрывают «под обкатку», шприцем вводят 0,25 мл раствора натрия нитрита 30%, аккуратно перемешивают, выдерживают 1-2 мин, отбирают 0,5 мл газовой фазы и запускают в

	<p>дозатор хроматографа, отмечают момент на хроматограмме появляются пики: (пик несорбируемого газа), этилнитрита и изопропилнитрита. Определяют абсолютное расстояние (время) удерживания для каждого пика и рассчитывают относительные параметры. Полученные данные сравнивают с данными таблицы и идентифицируют вещества, обнаруженные при исследовании.</p> <p>Кислоту уксусную подтверждают методом Н. М. Пшеничникова: в пенициллиновый флакон помещали по 1 мл исследуемого объекта добавляли 0,5 мл раствора фосфор-вольфрамовой кислоты 20% 0,5 мл этанола, 0,5 мл серной кислоты концентрированной, 0,2 мл внутреннего стандарта (водного раствора дихлорэтана 1%) и 1 г натрия сульфата прокаленного. Флакон плотно закрывали резиновой пробкой, помещали в металлический фиксатор для обеспечения герметичности. Интенсивно встряхивали и помещали фиксатор на перемешивающее устройство на 20 мин при комнатной температуре. В течение этого времени происходит полное выделение, имеющейся в образце уксусной кислоты. После этого фиксатор нагревали в течение 15 мин в термостате при 100 или на кипящей водяной бане, затем охлаждали при комнатной температуре. После установления во флаконе равновесной парогазовой фазы с помощью подогретого шприца отбирали 0,5 мл парогазовой фазы и вводили в дозатор хроматографа. На хроматограмме отмечали пики этанола (избыток, вводимый в пробу для максимальной этерификации кислоты уксусной в пробе), этилацетат (продукт этерификации кислоты уксусной и этанола) и пик дихлорэтана (внутреннего стандарта). Определяют абсолютные параметры пиков и рассчитывают относительные. Количественное определение проводят методом внутреннего стандарта (по дихлорэтану).</p> <p>Работа биологическим объектом: биологические жидкости (крови и с мочу) после дериватизации, исследуют методом прямого</p>
--	---

	<p>ввода пробы в тех же условиях, которых проводили исследование жидкости из бутылки: шприцем отбирают 10 мкл пробы и вводят в дозатор хроматографа. Проводят идентификацию пиков как описано выше. Наличие спиртов в биологических жидкостях подтверждают алкилнитритным методом, наличие кислоты уксусной-методом Н.М. Пшеничникова.</p> <p>После идентификации веществ, необходимо провести количественное определение этанола в биожидкости: в пеницилиновый флакон помещают 0,5 мл биологической жидкости, 0,5 мл внутреннего стандарта, 4 мл раствора пропанола, 0,5 мл раствора кислоты трихлоруксусной 50%, флакон закрывают резиновой пробкой и помещают в металлический стакан, укупоривают металлической крышкой с отверстием и затем вводят шприцом 0,25 мл раствора натрия нитрита 30%. Перемешивают маятникообразными движениями, выдерживают 1-2 мин. Затем сухим, чистым шприцом отбирают 0,5 мл газовой фазы и вводят в дозирующее устройство хроматографа. На хроматографической ленте отмечают момент ввода пробы. Получив хроматограмму, определяют высоты пиков этилнитрита (h этан.), изопропилнитрита (h изопроп.) и пропиленнитрита (h проп.). Находят отношение высот ($h_{\text{этан.}}/h_{\text{проп.}}$ и $h_{\text{изопроп.}}/h_{\text{проп.}}$), затем по калибровочному графику определяют концентрацию этанола и изопропилового спирта в биологической жидкости. Применение химического метода анализа дистиллята в данном случае нерационально, так как химическими реакциями невозможно идентифицировать этанол, 2-пропанол и кислоту уксусную при совместном присутствии.</p>
<p>Гражданин Б. попал в больницу с обострением язвенной болезни желудка, отмечались симптомы: боль в животе, тошнота, рвота, понос, головокружение, обильный пот,</p>	<p>Решение задачи: исходя из обстоятельств, изложенных в задаче, следует предположить, что отравление произошло растворимыми солями бария, которые являются недопустимыми примесями в</p>

мышечная слабость, нарушение сердечного ритма. Несмотря на предпринятое терапевтическое лечение, состояние больного ухудшалось, развились судороги и на вторые сутки он умер.

Родственники погибшего остались не довольны поставленным врачами диагнозом, поскольку гражданин Б. был человеком здоровым, на боли в желудке не жаловался. За некоторое время до случившегося он получил приглашение на работу за границей и проходил медицинское обследование, которое требовалось по условиям контракта. Накануне утром он делал рентген желудка с использованием рентгеноконтрастного вещества в небольшой частной клинике, через 3 ч после обследования он почувствовал себя плохо и попал в больницу.

рентгеноконтрастном веществе бария сульфат, применяемым при рентгене желудка. Симптомы отравления: головокружение, обильный пот, мышечная слабость, нарушение сердечного ритма так же указывают на острое отравление солями бария.

Поскольку пострадавший умер, на исследование берут внутренние органы: желудок с содержимым, тонкий кишечник, печень, почки, кровь и мочу. Биологический материал подвергают минерализации методом мокрого озоления смесью концентрированных серной и азотной кислотой.

В колбу Кьельдаля помещают 100 г биологического измельченного материала, прибавляют 75 мл смеси, состоящей из равных объемов азотной и серной кислот концентрированных и воды очищенной. Колбу с содержимым в вертикальном положении закрепляют в штативе так, чтобы дно ее находилось над асбестовой сеткой на 1-2 с расстоянии. Над колбой Кьельдаля в штативе закрепляют капельную воронку, в которой содержится кислота азотная концентрированная, разбавленная равным объемом и далее начинают осторожно нагревать колбу. В течение 30-40 мин происходит стадия деструкции, разрушение форменных элементов в биологическом материале без окисления органических структур. По окончании стадии деструкции образуется полупрозрачная жидкость, окрашенная в желтый или бурый цвет. Нагрев не должен быть сильным во избежание пенообразования и выброса части исследуемого материала. Затем колбу Кьельдаля с содержимым опускают на асбестовую сетку и усиливают нагрев-начинается стадия глубокого жидкофазного окисления. Для разрушения органических веществ, находящихся в колбе, из капельной воронки по каплям прибавляют азотную кислоту концентрированную, разбавленную равным объемом воды очищенной. Биоматериал нагревают в течение 3-4 ч при температуре 350-400°C. Стадия считается законченной тогда,

	<p>когда прозрачная жидкость (минерализат) при нагревании без добавления кислоты азотной в течение 30 не темнеет, а над ее поверхностью, выделяются белые пары серного ангидрида.</p> <p>Полученный минерализат подвергают третьей стадии его охлаждают, прибавляют 10-15 мл воды очищенной и нагревают до 110-130 °С для удаления окислов азота, а затем осторожно по каплям, избегая избытка, прибавляют раствор формальдегида 40%. При этом наблюдают обильное выделение бурых, иногда оранжевых, паров. После окончания выделения этих паров жидкость еще нагревают в течение 5-10 мин, а затем 1-2 капли охлажденной жидкости (минерализата) наносят на предметное стекло или на фарфоровую пластину и прибавляют каплю раствора дифениламина в кислоте серной концентрированной. Отрицательная реакция минерализата с дифениламином на азотную, азотистую кислоты (отсутствие синего окрашивания), а также на окислы азота указывает на окончание процесса денитрации.</p> <p>В данном случае минерализат будет с осадком. Осадок отфильтровывают промывают водой очищенной, подкисленной раствором кислоты серной 0,2 М и затем обрабатывают горячим раствором аммония ацетата насыщенным. Осадок на фильтре исследуют.</p> <p>Биологические жидкости, поступившие на исследование, выпаривают, остатки подвергают минерализации методом сжигания: вносят в фарфоровую чашку, которую помещают на песчаную баню, и высушивают исследуемую пробу. Затем при дальнейшем осторожном нагревании песочной бани обугливают эту пробу. Обуглившийся или превращенный в пепел биологический материал охлаждают, смачивают раствором аммония нитрата концентрированным или кислотой азотной концентрированной. Фарфоровую чашку помещают на кипящую водяную баню, и высушивают её содержимое, которое переносят в фарфоровый тигель вместимостью 30-50 мл, и осторожно нагревают на слабом пламени горелки. Нагревание тигля производят таким</p>
--	---

	<p>образом, чтобы содержимое постепенно превращалось в золу (без вспышки). При полном сгорании органических веществ зола в тигле имеет черный или серый цвет.</p> <p>Для полноты сгорания содержимое тигля, вновь смачивают раствором аммония нитрата концентрированным, высушивают на водяной бане и прокаливают. Сухой остаток растворяют в 3-5 мл воды очищенной, полученные раствор исследуют и исследуют. Идентификация: перекристаллизация осадка сульфата бария. Часть исследуемого осадка наносят на предметное стекло и слегка подсушивают, затем прибавляют 1-2 капли серной кислоты концентрированной и нагревают над пламенем спиртовки до появления белых паров. При нагревании серная кислота не должна растекаться на предметном стекле, через 10-20 мин после охлаждения смеси на предметном стекле наблюдают под микроскопом бесцветные кристаллы, имеющие форму прямоугольников с вытянутыми углами или в форме линз, собранных в виде крестов, что указывает на наличие в осадке бария сульфата. Реакция восстановления сульфата бария. На предметное стекло наносят несколько капель раствора кислоты хлористоводородной 5М. Затем с помощью новой петли берут часть исследуемого осадка и нагревают его в восстановительной части пламени газовой или спиртовой горелки. При этом бария сульфат восстанавливается и образуется бария сульфид (BaS). В результате этого пламя горелки окрашивается в зеленый цвет. Нагретую платиновую петлю с осадком время от времени опускают на несколько секунд в раствор кислоты хлористоводородной, находящейся на предметном стекле. Нагревание платиновой петли с осадком и смачивание его в кислоте хлористоводородной проводят до тех пор, пока не наступит ослабление интенсивности окрашивания пламени. После этого в кислоту хлористоводородную, находящуюся на предметном стекле, опускают кристаллик калия йодата, при этом образуются бария йодат, в</p>
--	--

	<p>виде бесцветных призматических кристаллов, собранных в виде сфероидов.</p> <p>Количественное определение: гравиметрический метод ионов бария по сульфату непосредственно в биологическом материале, после минерализации серной и азотной кислотами дает завышенные результаты (до 144%), что обусловлено соосаждением ионов кальция и железа, содержащимися в органах и тканях организма человека в значительных количествах. Поэтому для освобождения осадка от примесей этих ионов и для получения более точных результатов предварительно проводят переосаждение осадка бария сульфата из аммиачного раствора трилона Б 0,05 М. Выпавший после перекристаллизации осадок, отфильтровывают, промывают раствором кислоты серной 0,2 М, сушат, прокаливают до постоянной массы и взвешивают. Граница определения -5 мг в 100 г органа.</p> <p>Для количественного определения ионов бария в минерализате применяется и обратное титрование. Избыток раствора трилона Б 0,05 М титруется раствором цинка хлорида в присутствии этанола при индикаторе кислотный хром черный специальный. К осадку бария сульфата прибавляют точно отмеренный избыток раствора трилона Б 0,05 М и раствор аммония гидроксида 25%, нагревают до кипения и горячем виде отфильтровывают к охлажденному фильтрату прибавляют аммиачный буферный раствор, индикатор хром черный специальный кислотный и избыток трилона Б оттитровывают раствором цинка хлорида до перехода синей окраски в красно-фиолетовую. Затем добавляют избыток (3-5 мл) раствора цинка хлорида, этанол и избыток цинк хлорида оттитровывают раствором трилона Б 0,05 М до перехода красно-фиолетовой окраски в синюю. При расчете количества бария учитывают сумму объемов растворов трилона Б и цинка хлорида. Граница определения 0,5 мг в 100 граммах органа. Метод основан на количественном определении вещества в виде</p>
--	---

	<p>нерастворимого в воде соединения с последующим выделением, очисткой, высушиванием и взвешиванием осадка.</p>
<p>Молодая девушка 18 лет была обнаружена у себя в доме на даче в 50 км от города. Накануне утром она сообщила родителям, что собирается поехать с друзьями на природу чтобы отметить день рождения молодого человека. Однако, как сообщили позже соседи по даче, девушка приехала туда одна. Сразу прошла в дом и больше оттуда не выходила. Молодой человек, день рождения которого собирались отмечать, сообщил следствию, что днем он заходил к своей подруге, они немного повздорились, но он не придавал этому большого значения. Вечером он попытался созвониться с ней, но ее телефон был отключен. Тогда он поехал за город, а когда вошел в дом обнаружил свою девушку, лежащую посреди комнаты. На кухонном столе лежали пустые флакончики из-под лекарства. Это были сердечные капли, свободно продающиеся в аптеках без рецепта. Он срочно вызвал скорую помощь. Врачи скорой помощи констатировали -угнетение дыхания, расширение зрачков, снижение артериального давления, тахикардию, слабый пульс. Несмотря на принятые мероприятия, девушка скончалась. При вскрытии было установлено, что смерть наступила от паралича дыхания и отека легких.</p> <p>Дополнительная информация: отравление наступило вследствие приема большого количества препарата, входящего в состав сердечных капель. Препараты, к которым относится данное вещество,</p>	<p>Отравление произошло сердечными каплями «Корвалол», «Валокордин» или иными аналогичными. В состав капель в качестве вещества, имеющего наибольшее токсикологическое значение, входит фенобарбитал, который мог стать причиной смерти.</p> <p>Фенобарбитал входит в состав некоторых готовых лекарственных форм «Пенталгин», «Корвалол», «Валокордин» и другие, которые применяются как анальгетические, седативные, спазмолитические и снотворные средства при гипертонической болезни, стенокардии и др. Индивидуальные препараты производных барбитуровой кислоты с лечебной целью находят применение как противосудорожные и противоэпилептические средство. Злоупотребление барбитуратами приводит к формированию зависимости. Картина опьянения напоминает по внешним признакам алкогольное опьянение: приятное ощущение состояния эйфории, общего благополучия. Позже наступает оглушенность, вплоть до комы. Состояние барбитуровой абстиненции развивается на следующие сутки и характеризуется мрачным настроением, тревогой, кишечными коликами, тремором рук, судорогами, психической опустошенностью.</p> <p>В организме фенобарбитал подвергается метаболизму путем окисления до 5-этил-5-парагидрокси-фенил-барбитуровой кислоты (гидроксилирование бензольного кольца), которая далее образует конъюгат с глюкуроновой кислотой по фенольному гидроксилу. Сам фенобарбитал также может давать глюкуронид с глюкуроновой кислотой по-NH-группе, образуя 1-N-глюкуронид фенобарбитала.</p> <p>В качестве объектов исследования могут быть как внутренние органы, так и биологические</p>

<p>применяется в медицине в качестве снотворных средств, некоторые из них обладают противозепилептическими и противосудорожными свойствами. Токсикант обнаруживается в биологических жидкостях (моча) с помощью иммунохроматографических тест-полосок, на хроматограмме системы Токси-Лаб проявляется растворами нитрата кобальта и дифенилкарбазона в хлороформе.</p>	<p>жидкости. Следует привести методику изолирования фенобарбитала из внутренних органов, учитывая, что данное вещество может изолироваться как общими методами, так и частными. В данном случае, для изолирования фенобарбитала из биологического материала целесообразно применить частные методы изолирования Валола и Поповой, так как проводится целенаправленное исследование на производное барбитуровой кислоты. Изолирование из биологического материала проводили методом Валола: в коническую колбу вносят 100 г измельченного биологического материала, прибавляют 180 мл воды очищенной и 20 мл водного раствора натра едкого 10%. Содержимое колбы оставляют на 30 мин при периодическом перемешивании, сливают водную вытяжку и центрифугируют в течение 30 мин, отделяют центрифугат, к которому прибавляют 120 мл водного раствора натрия вольфрамата 10% и раствор кислоты серной 1 М до pH среды 2. Жидкость нагревают на кипящей водяной бане 20 мин а затем вновь центрифугируют. Надосадочную жидкость сливают и процеживают через ватный тампон. Фильтрат собирают в делительную воронку, тампон промывают водой очищенной, промывные воды присоединяют к вытяжке и проводят экстракцию эфиром диэтиловым в течение 15 мин. Эфирный слой отделяют к нему прибавляют 50 мл водного раствора натра едкого 10%, экстрагируют водную фазу отделяют подкисляют раствором кислоты серной 25% до pH среды 2 и вновь экстрагируют эфиром диэтиловым. Полученную эфирную вытяжку исследуют на наличие производных барбитуровой кислоты. Изолирование из биологических жидкостей: 50 мл мочи подкисляют раствором кислоты серной 10% до pH среды 4, прибавляют 50 мл эфира диэтилового. Проводят экстракцию. Эфирный слой отделяют, сушат натрия сульфатом безводным, и выпаривают досуха. Сухой остаток растворяют в 1 мл хлороформа и</p>
--	---

	<p>исследуют на присутствие производных кислоты барбитуровой.</p> <p>Изолирование из крови: в центрифужную пробирку по 10 мл крови и добавляют 2-3 мл раствора натрия вольфрамата 10% и раствора кислоты серной 1 М до рН среды 2, перемешивают и центрифугируют 10 мин при 3000 об/мин. Надосадочную жидкость сливают в делительную воронку и проводят экстракцию эфиром 2 раза по 5 мл Эфирное извлечение сушат натрия сульфатом, выпаривают в сухой фарфоровой чашке и исследуют.</p> <p>Предварительные испытания. С мочой необходимо выполнить предварительные испытания с использованием иммунохроматографических тест-полосок: тест-полоска на барбитураты помещается в исследуемую мочу на 30 сек, через 3-5 мин наблюдают положительные эффект-одна розовая полоса в контрольной зоне тест-полоски. Метод высокочувствительный, обнаруживает до 100-500 нг/мл вещества, не позволяет идентифицировать барбитурат и имеет отрицательное судебно-химическое значение.</p> <p>Для обнаружения производных барбитуровой кислоты могут быть использованы следующие химические реакции:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Реакция с аммиачным раствором ацетата кобальта: полученное извлечение концентрируют на фильтровальной бумаге и добавляют 2 капли свежеприготовленного раствора кобальта ацетата 1% в спирте этиловом, вновь сушат и затем бумагу окуривают парами аммиака. Появление фиолетового окрашивания указывает на присутствие производных кислоты барбитуровой. Реакция имеет отрицательное судебно-химическое значение.2. Микрокристаллическая реакция - выделения кислотной формы барбитурата: на предмете стекла концентрируют полученное извлечение, к полученному сухому остатку прибавляют 1 каплю серной кислоты концентрированной. Рядом наносят 1 каплю воды очищенной, после
--	---

	<p>чего обе капли осторожно соединяют с помощью тонкой стеклянной палочки. Через 20 мин наблюдают под микроскопом образование осадка с характерной формой для фенобарбитала. Фенобарбитал образует сфероиды и сростки в виде «снопов», «ежей», состоящих из бесцветных тонких игольчатых кристаллов.</p> <p>3. Микрокристаллическая реакция со смесью растворов железа хлорида и калия йодида (железйодидной комплексной солью). На предметном стекле концентрируют извлечение. К сухому остатку прибавляют 1 каплю реактива и выдерживают 10-15 мин. Под микроскопом наблюдают образование кристаллов характерной формы для фенобарбитала.</p> <p>4. Для обнаружения и идентификации фенобарбитала в исследуемых извлечениях может быть использован метод тонкослойной хроматографии в закрепленном слое сорбента. Хроматографическая пластинка «Сорбфил-УФ». Система растворителей: хлороформ-н-бутанол-раствор аммония гидроксида 25% (70:40:5). На стартовую линию наносят растворы производных барбитуровой кислоты (фенобарбитал, барбитал, барбамил, этаминал) в этаноле и полученное извлечение. Пластину помещают в хроматограф камеру и хроматографируют, фронт пробега растворителя 10 см. Проявление: пластину последовательно обрабатывают раствором ртути сульфата 5% (или раствором серебра нитрата 1%), затем - раствор дифенлкарбазона в хлороформе 0,02%. Место локализации на хроматограмме барбитуратов окрашивается в фиолетовый (или розовый) цвет. Идентификацию вещества в извлечении проводят по значению R_f анализируемого вещества и вещества-сравнения</p> <p>5. Дифференциальная спектрофотометрия в ультрафиолетовой области спектра. Исследование основано на способности производных кислоты барбитуровой к лактим-лактамной таутомерии в растворах с различным значением pH среды. Аликвотную часть</p>
--	--

извлечения выпаривают досуха. Сухой остаток растворяют в 5 мл боратного буферного раствора с рН-10, раствор переносят в кювету и измеряют величину оптической плотности (А) полученного раствора в интервале длин волн 210-320 нм, раствор сравнения-боратный буфер. В спектре обнаруживают максимум поглощения 240нм. Затем в обе кюветы добавляют 1-2 капли насыщенного раствора натрия гидроксида до рН-13 среды и вновь измеряют о плотность полученного раствора в интервале 320 нм. На спектре отмечают максимум поглощения при длине волны 255 нм. Если оба график отмечают три спектра нанести на один график отмечают три изобестические точки (точки равновесия двух таутомерных форм) в месте пересечения спектров при длинах волн: 230.250, 280 нм. Полученная картинка свидетельствует о нахождении в извлечении производных кислоты барбитуровой. Метод чувствителен, но требует тщательной, очистки извлечений от присутствующих эндогенных примесей. Метод не позволяет идентифицировать какой-то барбитурат в отдельности, а только подтверждает присутствие веществ из группы производных кислоты барбитуровой в извлечении.

Данный метод может быть использован для количественного определения фенобарбитала в извлечении :при исследовании биологических жидкостей определяют разницу в оптической плотности (ΔA) при рН=10 и рН=13 при длине волны 260 нм ($\Delta A = A_{pH=10} - A_{pH=13}$). При длине волны 260 нм наблюдается максимальное значение ΔA . Расчет содержания фенобарбитала проводят по удельному показателю поглощения:

$$C = \Delta A / E_{1cm} 1\% \cdot v$$

Исследование извлечения из внутренних органов: записывают спектр поглощения извлечения при рН среды 10 (в боратном буфере), затем прибавляют раствор кислоты хлористоводородной до рН среды 2, вновь записывают спектр (максимумов поглощения не

наблюдается) и определяют разницу в оптической плотности при рН среды 10 и рН среды 2 при длине волны 240 (238) нм, в максимуме поглощения для спектра, записанного при рН 10 среды

$$\Delta A = A_{\text{pH}=10} - A_{\text{pH}=2}$$

Расчет ведут по формуле:

$$C = \Delta A / E_{1\text{см}}^{1\% \cdot \text{в}}$$

6. Фотометрический метод В.И. Поповой: аликвоту сухого остатка извлечения растворяют в 6 мл хлороформа, прибавляют 5 мл раствора кобальта ацетата 0,125 в метаноле и 1 мл раствора изопропиламина 50% в метаноле. Раствор приобретает фиолетовую окраску. Измеряют оптическую плотность полученного раствора на ФЭК при зеленом светофильтре. В качестве раствора сравнения используют смесь реактивов. Расчет концентрации ведут в сравнении со стандартным образцом

$$C_x = A_x \cdot C_{\text{ст}} / A_c$$

Для количественного определения фенобарбитала может также использоваться метод высокоэффективной жидкостной хроматографии.

7. ИК- спектрометрия проводится в таблетке калия бромида. Фенобарбитал имеет характерные волновые числа в ИК- спектре 1703, 1756, 1406 см^{-1} . Метод более пригоден для работы вещественными с доказательствами не биологического происхождения (порошками, таблетками и т.п.)

8. ВЭЖХ

Жидкостной хроматограф «Милихром 5», 80*2 мм колонка Сепарон С18 7 мкм. Условия хроматографирования: подвижная фаза раствор ацетонитрила 40% в фосфатном буферном растворе с рН среды 6,1 скорость элюирования 100 мкл/мин; давление насоса 8 -8,5 МПа; температура колонок 30°C, дозирование 30 мкл; ультрафиолетовый детектирование с аналитической длиной волны 220 нм. Сухой остаток извлечения растворяют в 100 мкл раствора ацетонитрила 40% в фосфатном буферном растворе с рН 6,1 среды и 2-3 мкл

	<p>полученного раствора запускают в дозатор хроматографа. Общее время анализа 7 мин, время удерживания фенобарбитала 3,75 мин. Количественное определение проводят в аналогичных условиях, расчет ведут по градуировочной зависимости площади хроматографического пика от концентрации вещества в растворе.</p>
--	---

Критерии оценки при решении ситуационных задач:

- Оценка «отлично» выставляется, если задача решена грамотно, ответы на вопросы сформулированы четко. Эталонный ответ полностью соответствует решению студента, которое хорошо обосновано теоретически.
- Оценка «хорошо» выставляется, если задача решена, ответы на вопросы сформулированы не достаточно четко. Решение студента в целом соответствует эталонному ответу, но не достаточно хорошо обосновано теоретически.
- Оценка «удовлетворительно» выставляется, если задача решена не полностью, ответы не содержат всех необходимых обоснований решения.
- Оценка «неудовлетворительно» выставляется, если задача не решена или имеет грубые теоретические ошибки в ответе на поставленные вопросы

2. Оценочные средства для промежуточной аттестации по итогам освоения дисциплины

Форма промежуточной аттестации в 7 семестре – зачёт, в 8 семестре - экзамен

Порядок проведения промежуточной аттестации

Зачет – результат промежуточной аттестации за 7 семестр, не являющийся завершающим изучение дисциплины «Токсикологическая химия», оценивается как средний балл, рассчитанный как среднее арифметическое значение за все рубежные контроли семестра (учитываются только положительные результаты).

Экзамен проводится по билетам в форме устного собеседования. Студенту достается экзаменационный билет путем собственного случайного выбора и предоставляется 45 минут на подготовку. Защита готового решения происходит в виде собеседования, на что отводится 20 минут.

Экзаменационный билет содержит три вопроса (теоретические).

Критерии выставления оценок:

- Оценка «отлично» выставляется, если студент показал глубокое полное знание и усвоение программного материала учебной дисциплины в его взаимосвязи с другими дисциплинами и с предстоящей профессиональной деятельностью, усвоение основной литературы, рекомендованной рабочей программой учебной дисциплины, знание дополнительной литературы, способность к самостоятельному пополнению и обновлению знаний.
- Оценки «хорошо» заслуживает студент, показавший полное знание основного материала учебной дисциплины, знание основной литературы и знакомство с дополнительной литературой, рекомендованной рабочей программой, способность к пополнению и обновлению знаний.
- Оценки «удовлетворительно» заслуживает студент, показавший при ответе на экзамене знание основных положений учебной дисциплины, допустивший отдельные погрешности и сумевший устранить их с помощью преподавателя, знакомый с основной литературой, рекомендованной рабочей программой.

Оценка «неудовлетворительно» выставляется, если при ответе выявились существенные пробелы в знаниях студента основных положений учебной дисциплины, неумение даже с помощью преподавателя сформулировать правильные ответы на вопросы экзаменационного билета.

**Фонды оценочных средств
для проверки уровня сформированности компетенций (части компетенций)
для промежуточной аттестации по итогам освоения дисциплины**

ОПК-1 Способен использовать основные биологические, физико-химические, химические, математические методы для разработки, исследований и экспертизы лекарственных средств, изготовления лекарственных препаратов

1) Типовые задания для оценивания результатов сформированности компетенции на уровне «Знать» (воспроизводить и объяснять учебный материал с требуемой степенью научной точности и полноты):

1. Токсикология и токсикологическая химия. Предмет и задачи. Основные разделы. Химико-токсикологический анализ, его особенности.
2. Этапы становления и развития токсикологической химии. Роль ученых, внесших свой вклад в развитие токсикологической химии.
3. Организационная структура судебно-медицинской экспертизы в РФ. Структура бюро судебно-медицинской экспертизы органов здравоохранения. Судебно-медицинская лаборатория и ее отделения.
4. Права и обязанности судебно-медицинского эксперта судебно-химического отделения судебно-медицинской лаборатории.
5. Основные документы, регламентирующие работу в области судебно-химической экспертизы.
6. Объекты химико-токсикологического анализа. Правила проведения судебно-химической экспертизы.
7. Организация оказания специализированной помощи при острых отравлениях. Диагностика острых экзогенных отравлений.
8. Основные методы организации детоксикации при острых отравлениях: методы усиления естественных путей детоксикации, методы искусственной детоксикации. Антидотная детоксикация.
9. Химико-токсикологические лаборатории Центров по лечению острых отравлений больниц и их задачи. Основные документы, регламентирующие деятельность лаборатории.
10. Особенности проведения химико-токсикологического анализа в условиях оказания экстренной помощи больным с острыми отравлениями. Требования к анализу, выбор методов анализа. Комплексное использование методов для надежной диагностики.
11. Отбор и подготовка проб при проведении химико-токсикологического анализа с диагностической целью. Жидкость-жидкостная и твердо-жидкостная экстракция (сорбция) на полимерах и силикагелях.
12. Основы построения общего (ненаправленного) химико-токсикологического анализа, проводимого с диагностической целью. ТСХ-скрининг мочи. Изолирование и хроматографическое обнаружение лекарственных средств на хроматограммах.
13. Организация службы аналитической диагностики наркоманий и токсикоманий. Основные документы, регламентирующие деятельность химико-токсикологических лабораторий. Задачи химико-токсикологического анализа.

14. Особенности химико-токсикологического анализа средств, вызывающих одурманивание. Требования к анализу, основные этапы анализа. Объекты исследования. Отбор и подготовка проб к анализу.
15. Выбор методов химико-токсикологического анализа средств, вызывающих одурманивание. Экспрессное тестирование наркотических и одурманивающих средств.
16. Особенности интерпретации результатов анализа биологических объектов на содержание веществ, вызывающих одурманивание.
17. Понятия «яд», «отравление». Классификация токсических веществ в токсикологической химии.
18. Токсикокинетика чужеродных соединений. Общие закономерности распределения веществ в организме и факторы, влияющие на процесс распределения. Объем распределения.
19. Транспорт чужеродных соединений через мембраны организма. Типы мембран. Механизмы транспорта через мембрану. Скорость диффузии и первый закон Фика.
20. Биотрансформация ксенобиотиков в организме. Этапы биотрансформации. Основные пути. Инактивация. Метаболизм и токсичность.
21. Метаболизм органических соединений. Реакции микросомального и немикросомального окисления.
22. Метаболизм органических соединений. Реакции микросомального и немикросомального восстановления.
23. Метаболизм органических соединений. Реакции гидролиза и конъюгирования.
24. Экскреция чужеродных соединений и их метаболитов. Выведение токсических веществ через почки. Реабсорбция и выведение. Другие пути выведения чужеродных веществ (волосы, ногти и др.)
25. Группа веществ, изолируемых дистилляцией с водяным паром. Теоретическое обоснование дистилляции. Изолирование веществ дистилляцией с водяным паром. Какие свойства дистиллята могут ориентировать химика-эксперта в составлении плана исследования.
26. Синильная кислота и ее соли. Их исследование по общему ходу анализа: изолирование из биологического материала, обнаружение, количественное определение. Токсикологическое значение и метаболизм.
27. Частный метод изолирования синильной кислоты из внутренних органов трупа, из крови и мочи. Идентификация и количественное определение HCN при специальных исследованиях.
28. Ядовитые галогенопроизводные: хлороформ, хлоралгидрат, четыреххлористый углерод. Их изолирование, обнаружение и количественное определение. Токсикологическое значение отдельных веществ. Метаболизм.
29. Дихлорэтан в химико-токсикологическом отношении. Особенности изолирования и обнаружения дихлорэтана при специальных исследованиях. Количественное определение и токсикологическое значение.
30. Газожидкостная хроматография. Схема устройства газового хроматографа. Основные блоки и их назначение. Краткая характеристика отдельных детекторов. Параметры удерживания. Методы количественного определения.
31. Применение газожидкостной хроматографии для обнаружения алифатических спиртов в крови и моче этилнитритным методом. Количественное определение этилового спирта.

2) Типовые задания для оценивания результатов сформированности компетенции на уровне «Уметь» (решать типичные задачи на основе воспроизведения стандартных алгоритмов решения):

1. Как различаются по растворимости барбитураты соли и барбитураты кислоты. На каких свойствах барбитуратов основан экстракционный метод их очистки. Каким образом проводят очистку барбитуратов экстракционным методом?
2. Как отличить скополамин от атропина в ходе анализа. Можно ли различить атропин и скополамин по следующим реакциям:
 - а) п-диметиламинобензальдегидом в концентрированной серной кислоте,
 - б) по реакции Витали-Морена,
 - в) с раствором соли Рейнике. Ответ мотивируйте.
3. Как определить количественное содержание никотина в биологическом материале? Каков основной метаболит никотина? Напишите его структурную формулу.
4. Какие методы количественного определения используются в анализе производных 1,4-бензодиазепина? Приведите химизм реакций, лежащих в основе этих методов (на примере хлордiazепоксиды).
5. Какие реакции осаждения используют для обнаружения аминазина? Можно ли использовать для обнаружения аминазина физико-химические методы?
6. При каких условиях реакция с фуксинсернистой кислотой становится более специфичной для формальдегида? Приведите химизм этой реакции.
7. Какие подтверждающие реакции используются при обнаружении катиона меди? Приведите химизм и укажите результаты этих реакций.

3) Типовые задания для оценивания результатов сформированности компетенции на уровне «Владеть» (решать усложненные задачи на основе приобретенных знаний, умений и навыков, с их применением в нетипичных ситуациях, формируется в процессе практической деятельности):

Ситуационная задача. Молодая девушка 18 лет была обнаружена у себя в доме на даче в 50 км от города. Накануне утром она сообщила родителям, что собирается поехать с друзьями на природу, чтобы отметить день рождения молодого человека. Однако, как сообщили позже соседи по даче, девушка приехала туда одна. Сразу прошла в дом и больше оттуда не выходила. Молодой человек, день рождения которого собирались отмечать сообщил следствию, что днем он заходил к своей подруге, они немного повздорились, но он не придавал этому большого значения. Вечером он попытался созвониться с ней, но ее телефон был отключен. Тогда он поехал за город, а когда вошел в дом обнаружил свою девушку, лежащую посреди комнаты. На кухонном столе лежали пустые флакончики из-под лекарства. Это были сердечные капли, свободно продающиеся в аптеках без рецепта. Он срочно вызвал скорую помощь. Врачи скорой помощи констатировали - угнетение дыхания, расширение зрачков, снижение артериального давления, тахикардию, слабый пульс. Несмотря на принятые мероприятия, девушка скончалась. При вскрытии было установлено, что смерть наступила от паралича дыхания и отека легких.

Дополнительная информация: отравление наступило вследствие приема большого количества препарата, входящего в состав сердечных капель. Препараты, к которым относится данное вещество, применяются в медицине в качестве снотворных средств, некоторые из них обладают противоэпилептическими и противосудорожными свойствами. Токсикант обнаруживается в биологических жидкостях (моча) с помощью

имунохроматографических тест-полосок, на хроматограмме системы Токси-Лаб проявляется растворами нитрата кобальта и дифенилкарбазона в хлороформе. Провести химико-токсикологический анализ биологического материала.