ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»

МЗ РФ

Институт фармации

Дисциплина «Токсикологическая химия, 4 курс», 2020/21 учебный год

«Утверждаю»

Зам. директора Института фармации

по образовательной деятельности, профессор

 \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_/С.Н. Егорова/

**Экзаменационный билет № 1**

1. Химико-токсикологический анализ и его особенности (30б).
2. Какими методами проводят количественное определение «металлических ядов»? (35б)
3. Ситуационная задача (35б). В больницу доставлен мужчина с признаками отравления тропановыми алкалоидами. Провести химико-токсикологическое исследование промывных вод, мочи и крови на атропин.

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»

МЗ РФ

Институт фармации

Дисциплина «Токсикологическая химия, 4 курс», 2020/21 учебный год

«Утверждаю»

Зам. директора Института фармации

по образовательной деятельности, профессор

 \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_/С.Н. Егорова/

**Экзаменационный билет № 2**

1. Ядовитые и сильнодействующие вещества, изолируемые перегонкой с водяным паром. Общая характеристика веществ (30б).
2. Ациклические алкалоиды (эфедрин и продукт его окисления – эфедрон). Химико-токсикологический анализ. Фармакокинетика (35б).
3. Ситуационная задача (35б). Ребенок 5 лет был доставлен в детскую клиническую больницу в коматозном состоянии. Несмотря на все проведенные реанимационные мероприятия ребенка спастись не удалось. Провести химико-токсикологическое исследование внутренних органов, крови и мочи на наличие неизвестного яда (положительный результат – этаминал натрий).

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»

МЗ РФ

Институт фармации

Дисциплина «Токсикологическая химия, 4 курс», 2020/21 учебный год

«Утверждаю»

Зам. директора Института фармации

по образовательной деятельности, профессор

 \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_/С.Н. Егорова/

**Экзаменационный билет № 3**

1. Пути проникновения органических и неорганических соединений в организм (30б).
2. Острые отравления окисью углерода. Определение карбоксигемоглобина (35б).
3. Ситуационная задача (35б). В реанимационное отделение детской больницы доставлен ребенок 3-х лет в тяжелом состоянии. В комнате найдены пустая упаковка и флакон с левомепромазином. Провести лабораторно-диагностическое исследование промывных вод, крови и мочи.

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»

МЗ РФ

Институт фармации

Дисциплина «Токсикологическая химия, 4 курс», 2020/21 учебный год

«Утверждаю»

Зам. директора Института фармации

по образовательной деятельности, профессор

 \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_/С.Н. Егорова/

**Экзаменационный билет № 4**

1. Обнаружение «летучих ядов» методом ГЖХ (30б).
2. Производные тропана (атропина сульфат и препараты красавки). Токсикологическое и социальное значение. Химико-токсикологический анализ (35б).
3. Ситуационная задача (35б). В квартире был найден труп гражданина К. В комнате были найдены пустые упаковки нитразепама. Провести химико-токсикологическое исследование внутренних органов, крови и мочи.

ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет»

МЗ РФ

Институт фармации

Дисциплина «Токсикологическая химия, 4 курс», 2020/21 учебный год

«Утверждаю»

Зам. директора Института фармации

по образовательной деятельности, профессор

 \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_/С.Н. Егорова/

**Экзаменационный билет № 5**

1. Общая характеристика методов количественного определения «металлических» ядов при дробном анализе. (30б).
2. Химико-токсикологический анализ синильной кислоты. (35б).
3. Ситуационная задача (35б). Около трупа была обнаружена бутылка, закрытая полиэтиленовой пробкой и граненый стакан. В бутылке – остатки жидкости с запахом спирта. Провести химико-токсикологическое исследование внутренних органов на этанол.

**Химико-токсикологический анализ (35 баллов).**

**Алгоритм ответа:**

1. Объект исследования (1 б).
2. Химическая формула соединения (2 б)
3. Физико-химические свойства данного соединения (2б)
4. Изолирование из биологического объекта (5б)
5. Идентификация (10 б)
6. Количественное определение (предложить возможные методы, привести обоснование методов, химизмы, способы расчетов) (10 б)
7. Токсикологическое значение, метаболизм (5 б)

**План ответа на ситуационную задачу (35 баллов)**

1. Химическая формула соединения (1б)
2. Выбор объекта исследования (перечень объектов, правила отбора) (4б)
3. Обосновать выбор метода изолирования, описать стадии или ход изолирования (5б)
4. Качественное обнаружение (химизм, судебно-химическое значение реакций) (10б)
5. Количественное определение (предложить возможные методы, привести обоснование методов, химизмы, способы расчетов) (10б)
6. Токсикологическое значение (3б)
7. Заключение (2б)

**Билет 1**

*Вопрос 1:* **Укажите особенности химико-токсикологического анализа.**

*Тезисы ответов:*

*Химико-токсикологический анализ* представляет собой совокупность научно обоснованных методов, применяемых на практике для выделения, обнаружения и количественного определения токсических веществ.

Химико-токсикологический анализ проводится с целью судебного анализа в случае отравления, с целью убийства (самоубийства) или для установления причин отравлений в клинике или лаборатории.

Основной задачей химико-токсикологического анализа является установление природы яда (общие исследования на неизвестный яд или частное исследование на идентифицированный яд).

*Особенности химико-токсикологического анализа.*

1.Чрезвычайное многообразие и разнохарактерность объектов исследования: это биологические жидкости (кровь, моча), рвотные массы, внутренние органы трупов людей, волосы, ногти, остатки пищевых продуктов и напитков, лекарственных средств, пестициды, препараты бытовой химии, посуда, предметы домашнего обихода, одежда, вода, земля и т.д.

2. Необходимость изолирования (извлечения) малых количеств (от мкг до мг ) искомых химических веществ из сравнительно большого количества объекта исследования составляет вторую и главную специфическую особенность ХТА. От методов изолирования нередко зависит дальнейший ход химического анализа и даже его результаты.

3. В подавляющем большинстве случаев химику-токсикологу приходится работать со следовыми количествами химического вещества, как правило, не химически чистого, а находящегося в смеси с сопутствующими (соэкстрактивными, балластными) веществами, извлекающимися при изолировании, и оказывающими часто негативное влияние на результаты анализа. Приходится удалять эти балластные вещества введением дополнительных методов очистки.

4. Установление присутствия ядовитого вещества в организме и возможность суждения о его количестве требует соответствующих, иногда особых, но всегда максимально чувствительных и специфичных методов анализа.

5. Своего рода особенностью является необходимость правильной оценки результатов анализа - экспертное заключение. Эксперт имеет возможность говорить лишь об обнаружении или необнаружении искомого вещества, т.к., исходя из природы химического вещества, учета чувствительности применяемых методов, отрицательный результат исследования не всегда свидетельствует об отсутствии ядовитого вещества (следы его могут оставаться в объекте, но не обнаруживаться). И наоборот, некоторые из веществ, на которые токсикология указывает как на ядовитые, являются естественными составными частями организма (катионы Сu, As, Hg, Zn, Pb и др.). Они могут быть обнаружены и определены в процессе анализа, однако не являться причиной отравления.

 Присутствие ядовитого вещества, не всегда является доказательством его введения в организм с целью отравления, т.к. многие из них, например, барбитураты, алкалоиды и другие азотсодержащие вещества основного характера, являются лекарственными. В этих случаях обязательна количественная оценка.

6. Трудности обнаружения и определения ядовитого вещества, особенно в органах трупа, обусловлены также поведением химического вещества в организме и трупе. Введенное в организм токсическое вещество распределяется по жидкостям и тканям чаще всего неравномерно. Многие вещества, особенно органической природы, подвергаются далее, главным образом, в печени, различным процессам биотрансформации (метаболизма) по пути гидролиза, окисления, восстановления, синтеза с биохимическими компонентами организма (конъюгация с глюкуроновой, серной кислотами), направленным, в основном, на обезвреживание вещества. Протекают процессы элиминирования (выделения) токсического вещества и его метаболитов почками с мочой и др. В зависимости от глубины биотрансформации большая или меньшая часть вещества остается неизмененной или метаболизирует,а в зависимости от интенсивности.и скорости элиминирования большая или меньшая часть вещества ускользает от исследователя. Эти факторы оказывают значительное влияние на результаты анализа.

*Вопрос 2.* **Какими методами проводят количественное определение «металлических ядов»?**

*Тезисы ответов:* Для количественного определения «металлических ядов» в химико-токси­кологическом анализе используется гравиметрические, титриметрические и фотоколориметрические методы, но все большее применение находят методы атомно-абсоробционной спектроскопии, эмиссионно-спектрального и рентгено-флуоресцентного анализа.

**1. Гравиметрический метод**

Метод основан на количественном определении вещества в виде нерастворимого в воде соединения с последующим выделением, очисткой, высушиванием и взвешиванием осадка.

Весовой метод количественного определения 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 0,05 М аммиачного раствора трилона Б. Выпавший после перекристаллизации осадок, отфильтровывают, промывают 0,2 М раствором серной кислоты, сушат, прокаливают до постоянной массы и взвешивают. Граница определения -— 5 мг в 100 г органа.

**2. Титриметрические (объемные) методы**

**1) Комплексонометрический метод.** Комплексонометрия применяется для количественного определения ионов бария, свинца, меди, висмута, цинка, кадмия. Метод основан на образовании растворимых в воде комплексов двух-, трех-, четырехзарядными ионами метал­лов с титрованным раствором трилона Б (динатриевой соли этилендиаминотетрауксусной кислоты) или с другими комплексонами. Взаимодействие происхо­дит в стехиометрическом соотношении 1:1 не зависимо от заряда катиона. Не­пременным условием комплексометрии является соблюдение определенного значение рН среды водного раствора, которое достигается с помощью аммиач­ного буфера для ионов бария, свинца, меди, цинка, кадмия или азотной кислоты для иона висмута. При титровании применяются индикаторы: кислотный хром черный специальный — для бария, свинца, цинка, кадмия; мурексид — для иона меди, пирокатехиновый фиолетовый — для иона висмута.

Для количественного определения ионов бария применяется обратное тит­рование избытка 0,05 М раствора трилона Б раствором цинка хлорида в присут­ствии этанола при индикаторе кислотный хром черный специальный. К осадку бария сульфата прибавляют точно отмеренный избыток 0,05 М раствора трило­на Б и 25 % раствора аммония гидроксида, нагревают и горячую массу отфиль­тровывают. К фильтрату прибавляют аммиачный буферный раствор, индикатор - кислотный хром черный специальный 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 хлори­да цинка оттитровывают 0,05 М раствором трилона Б 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 г органа.

**2) Аргентометрический метод.** Метод используется для количественного определения мышьяка при коли­честве его в объекте исследования от 1 до 10 мг. Метод основан на поглощении мышьяковистого водорода тированным раствором нитрата серебра, на отделе­нии образующегося осадка металлического серебра и титровании избыточного количества нитрата серебра. Восстановление мышьяка и поглощение арсина нитратом серебра проходит медленно, в течение 2—4 часов. По окончании ре­акции содержимое приемников объединяют и фильтруют. Фильтрат подкисляют азотной кислотой, и избыток серебра нитрата титруют раствором аммония тиоцианата в присутствии железоаммониевых квасцов до появления розового ок­рашивания. Граница определения — 1 мг в 100 г объекта.

**3) Хромато-йодометрический метод.** Метод основан на осаждении ионов свинца титрованным раствором калия бихромата в виде свинца хромата с последующим йодометрическим определе­нием избытка бихромата калия. Для количественного определения используют раствор полученный, после обработки осадка горячим раствором ацетата аммо­ния. Граница определения — 2 мг свинца в 100 г объекта.

**4) Тиоцианатометрический метод.** Титрование минерализата раствором тиоционата аммония используют при резко положительном результате макрореакции на серебро. В качестве индика­тора применяют железоаммониевые квасцы или дитизон. Титрование с дитизоном проводят в присутствии хлороформа или четыреххлористого углерода при периодическом встряхивании до тех пор, пока золотисто-желтый цвет органи­ческого слоя не изменится в зеленый. Граница определения — 2 мг серебра в 100 г объекта.

**3. Фотоколориметрический метод**

Фотометрический метод анализа основан на избирательном поглощении электромагнитного излучения анализируемым веществом и служит для иссле­дования строения, идентификации и количественного определения светопоглощающих веществ. Фотометрические методы анализа подразделяются на визу­альную колориметрию, фотоэлектроколориметрию, спектрофотометрию в видимой и ультрафиолетовой областях спектра.

**1) Визуальная колориметрия** основана на сравнении интенсивности окра­сок растворов разных концентраций. Данный метод используется для количественного определения ртути по ок­раске взвеси тетрайодомеркуроата меди, образующейся в деструктате при взаи­модействии ртути с иодидом меди (I).

**2) Фотоэлектроколоримтрический метод** основан, на способности анализи­руемого вещества поглощать немонохроматический свет. Метод экстракцион­ной фотоэлектроколориметрии используется для количественного определения ионов свинца, серебра, хрома, ртути, меди, таллия, сурьмы по цветным продук­там взаимодействия с органическими комплексами (дитизон, диэтилдитиокарбаминат, малахитовый зеленый, дифенилкарбазид), которые экстрагируются в органический растворитель или реакциям окисления для марганца.

Пример: Количественное определение свинца основано на измерении оптической плотности окрашенного в пурпурно-красный цвет раствора дитизоната свинца в хлороформе. Измерение оптической плотности проводят на фотоэлектроколориметре при длине волны520 нм в кювете с толщенной поглощающего слоя 10 мм и в ка­честве раствора сравнения используют хлороформ. Расчет содержания свинца производят по калибровочному графику. Стандартный раствор для построения калибровочного графика готовят путем растворения соли свинца хлорида или свинца основного ацетата в воде очищенной, подкисленной раствором хлорис­товодородной кислоты при кипячении. Метод позволяет определять свинец при содержании его в пределах 0,02—2 мг в 100 г объекта.

**3) Спектрофотометрия в видимой области спектра.** Для предложенных со­единений может быть записан спектр поглощения в видимой области, определе­на оптическая плотность в максимуме поглощения и рассчитано содержание вещества в растворе по калибровочным графикам.

**4. Атомно-абсорбционная спектроскопия**

Метод атомно-абсорбционной спектроскопии - это метод элементного ана­лиза и исследования вещества по атомным спектрам поглощения. Для наблюде­ния этих спектров через атомный пар пробы пропускают видимое или ультрофиолетовое излучение. В результате поглощения квантов излучения электроны атомов переходят с нижних энергетических уровней на возбужденные. Этим переходам в атомном спектре соответствуют так называемые резонансные ли­нии, характерные для данного элемента. Достоинствами метода является высо­кая избирательность, высокие пределы обнаружения (10-1 – 10 -4мг/мл), хорошая воспроизводимость результатов.

1. **Эмиссионный спектральный анализ**

В основу метода положена способность атомов вещества испускать элект­ромагнитные волны под действием пламени, плазмы дугового или высокочастотного разряда в плазматронах. Спектры испускания регистрируют в спектрографах на фотопластинах (спектрограммы). Эмиссионный спектральный ана­лиз позволяет определить почти все элементы при содержании в растворах от 10 -4 до 10 -20мг/мл.

**6. Рентгено-флуоресцентный метод**

Данный метод применяется для определения всех элементов периодичес­кой системы в растворах и твердых объектах. Предел обнаружения 10-3 до 10-4 мг/мл. Также может быть использован для исследования природы химических связей, распределения валентных электронов и определения зарядов катионов. Метод основан на изучении рентгеновских спектров испускания (эмиссионные PC) и поглощения (абсорбционные PC).

*Вопрос 3:* **Ситуационная задача, План ответа на ситуационную задачу (35 баллов)**

1) Химическая формула соединения (1б)

2) Выбор объекта исследования (перечень объектов, правила отбора) (4б)

3) Обосновать выбор метода изолирования, описать стадии или ход изолирования (5б)

4) Качественное обнаружение (химизм, судебно-химическое значение реакций) (10б)

5) Количественное определение (предложить возможные методы, привести обоснование методов, химизмы, способы расчетов) (10б)

6) Токсикологическое значение (3б)

7) Заключение (2б)