

2022

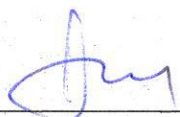
Программа дисциплины составлена в соответствии с Правилами приема на обучение по образовательным программам высшего образования – программам подготовки научных и научно-педагогических кадров в аспирантуре в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2022/2023 учебном году

Составитель программы вступительных испытаний по специальной дисциплине Научный руководитель ОПОП по научной специальности 3.3.4. Токсикология
Шилов В.В. - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой токсикологии, экстремальной и водолазной медицины ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России.

Принята ученым советом университета

« 11 » апреля 2022 г.

Ученый секретарь, д.м.н., доцент



Е.А. Трофимов

Общие вопросы

Предмет токсикологии.

Цели и задачи токсикологии. Основные этапы истории токсикологии. История отечественной токсикологии. Выдающиеся деятели отечественной токсикологии: А.П.Нелюбин, Е.В.Пеликан, И.М.Сорокин, Н.П. Кравков, Г.В. Хлопин, В.И. Глинчиков, С.В. Аничков, В.М. Карасик, Н.В. Лазарев, Н.С. Правдин, А.И. Черкес, С.Н. Голиков, Л.А. Тиунов, Ф.П. Тринус, Ю.С. Каган, Г.А. Степанский. Основные направления токсикологии (клиническая, профилактическая, экологическая, пищевая, военная и др.). Роль токсикологических знаний для медицинского обеспечения химической безопасности населения.

Основные понятия токсикологии

Ксенобиотик, яд, токсикант, отравляющее вещество, токсин, токсичность, опасность, риск. Количественные характеристики токсического действия, Критерии вредности. Свойства химических веществ определяющие их токсичность: структура, физикохимические свойства, химические свойства, размеры и геометрия молекул, изомерия, стабильность. Основы формирования токсического процесса на разных уровнях организации. Формы проявления токсического процесса у человека: интоксикация, транзиторные токсические реакции, аллобиотические состояния. Специальные формы патологических состояний химической этиологии.

Понятие токсикокинетики ксенобиотиков.

Значение изучения токсикокинетики ксенобиотиков для медицинской практики (оценка риска действия вещества, профилактика токсических воздействий, диагностика острых и хронических интоксикаций, разработка противоядий и совершенствование методов форсированной детоксикации организма, выявление профессиональной патологии, судебномедицинские исследования и т.д.). Свойства веществ, влияющие на особенности их токсикокинетики: коэффициент распределения в системе масло/вода; октанол/вода; размер молекулы; константа скорости диссоциации в водных растворах; реакционная способность. Свойства организма, влияющие на токсикокинетику ксенобиотиков. Особенности резорбции токсикантов при различных путях воздействия: резорбция через кожу, резорбция в желудочно-кишечном тракте (резорбция в ротовой полости, резорбция в желудке, резорбция в кишечнике); резорбция в легких; резорбция из тканей. Закономерности распределения ксенобиотиков в организме. Закономерности выделения (экскреции) ксенобиотиков.

Понятие биотрансформации ксенобиотиков.

Концепция I и II фазы метаболизма ксенобиотиков. Первая фаза метаболизма. Механизмы I фазы метаболизма ксенобиотиков: окислительно-восстановительные превращения; гидролиз. Свойства и локализация ферментов, активирующих процессы I фазы метаболизма ксенобиотиков. Вторая фаза метаболизма. Механизмы II фазы метаболизма ксенобиотиков: конъюгация (ацетилирование, конъюгация с глюкуроновой кислотой, конъюгация с сульфатом, конъюгация с глутатионом и цистеином, метилирование). Свойства и локализация ферментов, активирующих процессы II фазы метаболизма ксенобиотиков. Факторы, влияющие на метаболизм ксенобиотиков: генетические факторы, пол и возраст, характер питания и т.д. Влияние химических веществ на метаболизм ксенобиотиков. Индукция энзимов. Индукторы монооксигеназ. Механизмы индукции. Влияние индукторов на токсичность ксенобиотиков. Угнетение активности энзимов. Двухфазное действие ксенобиотиков на метаболизм: угнетение процессов биотрансформации с последующей индукцией энзимов. Активные метаболиты ксенобиотиков и их роль в инициации токсического процесса. Количественная зависимость между структурой и активностью ксенобиотиков при их биотрансформации.

Понятие токсикодинамики ксенобиотиков.

Значение изучения токсикодинамики для медицинской практики (разработка медикаментозных средств профилактики, этиотропной, патогенетической,

симптоматической терапии острых интоксикации, средств и методов предупреждения и минимизации пагубных последствий развития иных форм токсического процесса; совершенствование методов диагностики интоксикаций и оценки функционального состояния лиц, подвергшихся воздействию токсикантов; совершенствование методов оценки токсичности ксенобиотиков и биотестирования исследуемых проб). Механизм токсического действия. Общие представления о взаимодействии токсикантов со структурными элементами биологических систем. Понятия «рецептор» и «структурамишень» в действии токсикантов. Действие токсиканта на элементы межклеточного пространства.

Специфические формы токсического действия .

Иммунотоксичность.

Влияние химических веществ на иммунный гомеостаз. Изменение неспецифической реактивности организма. Действие токсикантов на гуморальный клеточный иммунитет. Токсическая иммуносупрессия. Аллергизация организма. Иммуногены. Аллергические реакции немедленного типа. Аллергические реакции отсроченного типа. Основные представители химических аллергенов. Классификация химических аллергенов.

Химический мутагенез.

Взаимодействие химикатов с наследственными структурами. Генные, геномные и хромосомные мутации, механизм их образования. Нарушение механизмов репарации ДНК. Основные представители химических мутагенов. Методические подходы к изучению химического мутагенеза. Классификация химических мутагенов. 3. Химический канцерогенез. Генотоксические и эпигенетические канцерогены. Механизмы действия канцерогенов. Химические вещества и химические производства опасные в канцерогенном отношении.

Нарушение репродуктивных функций.

Патогенетические механизмы действия токсикантов на репродуктивные функции организма мужчин и женщин. Выявление действия токсикантов на репродуктивную функцию и на состояние потомства. Характеристика основных токсикантов, влияющих на репродуктивные функции.

Раздражающее действие.

Явление раздражения покровных тканей, как форма транзиторной токсической реакции. Механизм раздражающего действия ксенобиотиков. Патогенез токсического процесса. Основные проявления поражений веществами раздражающего действия. Токсикологическая характеристика веществ, обладающих раздражающим действием. Полицейские газы: хлорацетофенон, адамсит, CS, CR и др.

Пульмонотоксичность.

Формы патологии дыхательной системы химической этиологии. Основные признаки и механизмы формирования острых ингаляционных поражений. Особенности поражения верхних дыхательных путей, глубоких отделов дыхательных путей, паренхимы легких. Острые химические пневмонии. Особенности поражения аммиаком. Токсический отек легких. Особенности поражения хлором, фосгеном, оксидами азота, паракватом.

Гематотоксичность.

Нарушение свойств и функций гемоглобина химическими веществами. Механизмы метгемоглобинообразования при действии токсикантов различного строения. Проявления токсической метгемоглобинемии. Тельца Гейнца. Краткая характеристика некоторых токсикантов. Анилин. Нитриты. Методы выявления метгемоглобина. Принципы оказания помощи. Образование карбоксигемоглобина. Оксид углерода. Изменение числа форменных элементов в крови, как форма проявления токсического действия ксенобиотиков. Гемолитические анемии химической этиологии. Краткая характеристика некоторых токсикантов. Арсин. Стибин. Тринитротолуол.

Нейротоксичность.

Причины уязвимости нервной системы для токсикантов. Характеристика нейротоксикантов и нейротоксических процессов. Механизмы действия нейротоксикантов. Проявления нейротоксических процессов. Влияние токсикантов на поведение.

Острые нейротоксические процессы. Судорожный синдром. Конвульсанты. Конвульсанты, активирующие возбуждающие процессы в ЦНС. Вещества, действующие на возбудимые мембраны и нарушающие механизмы ионного транспорта. Пентилентетразол (метразол). Фторэтил (гексафтордиэтиловый эфир). Вещества, активирующие холинэргические структуры мозга. ФОС. Карбаматы. Вещества, активирующие глутаматэргические структуры мозга. Конвульсанты, блокирующие тормозные процессы в ЦНС. Конвульсанты, действующие на ГАМК-эргический синапс. Антагонисты ГАМК. Бикукуллин. Судорожные барбитураты. Пикротоксин. Тетраметилендисульфотетрамин. Бициклические фосфорорганические соединения. Норборнан. Ингибиторы синтеза ГАМК. Вещества, блокирующие высвобождение ГАМК из нервных окончаний. Нарушение механизмов синаптической передачи. Яды змей. Ботулотоксин. Блокаторы ионных каналов. Сакситоксин. Тетродотоксин. Хронические нейротоксические процессы.

Гепатотоксичность.

Патологические состояния, формирующиеся при действии гепатотоксикантов: стеатоз, некроз, холестаз, фиброз (цирроз). Морфологические формы токсического повреждения печени. Острые гепатопатии химической этиологии. Подострые и хронические токсические гепатопатии. Факторы, влияющие на гепатотоксичность. Краткая характеристика гепатотоксикантов. Обязательные гепатотоксиканты. Четыреххлористый углерод. Дихлорэтан. Аманитин. Идиосинкратические гепатопатии и механизмы их формирования: аллергический процесс; дефект системы метаболизма ксенобиотиков. Оценка гепатотоксичности в эксперименте. Принципы выявления гепатотоксического действия профессиональных вредностей и экотоксикантов.

Нефротоксичность.

Характеристика нефротоксического действия. Механизмы действия токсикантов на почки: биохимические, иммунологические, гемодинамические. Проявления токсического действия. Краткая токсикологическая характеристика отдельных нефротоксикантов. Ртуть. Кадмий. Этиленгликоль. Тестирование на выявление нефротоксичности. Оценка нефротоксичности ксенобиотиков в эксперименте. Принципы выявления нефротоксического действия профессиональных вредностей и экотоксикантов.

Кардиотоксичность.

Особенности действия токсикантов на сердечно-сосудистую систему. Непосредственное и экстракардиальное воздействие. Повреждающее действие на миокард. Тиоловый и катехоламиновый механизмы кардиотоксичности. Кардиотоксичность тяжелых металлов.

Токсикометрия.

Зависимость «доза — концентрация - эффект» в токсикологии. Понятие токсикометрии. Значение токсикометрических исследований в медицинской практике (разработка системы нормативных и правовых актов, обеспечивающих химическую безопасность населения; оценка риска действия ксенобиотиков в условиях производства, экологических и бытовых контактов с токсикантами; количественная сравнительная оценка эффективности средств и методов обеспечения химической безопасности населения).

Зависимость «доза-концентрация-эффект» в действии токсикантов на клеточном уровне. Количественное описание процесса взаимодействия «токсикант-рецептор» в соответствии с законом действующих масс. Понятия «токсическая доза», «токсическая концентрация», «токсодоза», «смертельная доза (концентрация)», «непереносимая доза (концентрация)», «пороговая концентрация» и т.д. Интерпретация и практическое

использование результатов токсикометрических исследований. Определение безопасных и пороговых уровней действия токсикантов. Зависимость «доза- концентрация- эффект» при комбинированном действии нескольких веществ.

Оценка риска действия токсиканта

Понятие «оценка риска». Процесс оценки риска действия химических веществ: уяснение задачи, оценка токсичности вещества, оценка вероятности и условий воздействия, характеристика риска. Референтные дозы и концентрации. Проблемы, возникающие в процессе оценки риска и пути их преодоления: сложности при экстраполяции данных, полученных в разных условиях и на разных биологических объектах; необходимость сопоставлять данные, полученные с использованием различных методов оценки токсичности; неопределенность, связанная с комбинированным действием токсикантов; неадекватные исследования.

Принципы оказания помощи при острых интоксикациях Антидоты (противоядия).

Общие принципы оказания неотложной помощи. Оказание первой помощи и проведение неотложных мероприятий по жизненным показаниям: поддержание дыхания и гемодинамики, провокация искусственной рвоты, промывание желудка. Поддерживающая терапия: нормализация водного и электролитного баланса, нормализация температурного режима, устранение признаков дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности, борьба с судорогами, мероприятия, проводимые при коме. Средства и методы форсированной детоксикации организма. Характеристика современных антидотов. Краткая характеристика механизмов антидотного действия.

Методы идентификации токсикантов в различных средах

Физические и химические методы определения химических веществ. Отбор проб. Исследование воздуха. Исследование почвы. Исследование воды. Отбор биологического материала. Подготовка проб для анализа. Методы экстракции токсикантов из пробы. Методы обогащения пробы. Методы идентификации. Хроматографические методы исследования. Спектроскопические методы исследования. Методы биологического тестирования.

Медицинская характеристика средств индивидуальной защиты

Классификация средств индивидуальной защиты Средства индивидуальной защиты органов дыхания. Противогазы (фильтрующего типа, изолирующего типа). Респираторы. Средства индивидуальной защиты кожи (изолирующего типа, фильтрующего типа). Влияние средств индивидуальной защиты на работоспособность человека. Факторы, снижающие работоспособность. Медицинские требования к качеству ИСЗ. Медицинский контроль эксплуатационных характеристик ИСЗ. Медицинский контроль при проведении работ в ИСЗ.

Литература

1. Основы токсикологии : Научно-методическое издание / С. А. Куценко. - СПб. : Фолиант, 2004. - 717 с. - Библиогр.: с.711-716. - ISBN 5-93929-092-2.
2. Острые отравления: руководство / Е.А. Лужников, Л.Г. Костомарова. - М. : Медицина, 1989. - 431 с. : ил. - Библиогр.: с.417-418. - ISBN 5-225-01553-0.
3. Токсикология и медицинская защита : учебник [для студентов и курсантов мед. и фарм. вузов (фак-тов)] / А. Н. Гребенюк, Н. В. Аксенова, А. Е. Антушевич и др. ; ред. А. Н. Гребенюк. - СПб. : Фолиант, 2018. - 672 с. : ил., табл. - Библиогр.: с. 663-664.
4. Неотложные состояния при острых отравлениях (диагностика, клиника, лечение) / Е.А. Лужников, Ю.Н. Остапенко, Г.Н. Суходолова. - М. : Медпрактика, 2000. - 220 с.
5. Неотложная токсикология : Руководство для врачей / В. В. Афанасьев. - М. : ГЭОТАР-МЕД, 2009. - 384 с.