

ФЕДЕРАЛЬНОЕ АГЕНТСТВО НАУЧНЫХ ОРГАНИЗАЦИЙ

**Федеральное государственное бюджетное учреждение науки
Новосибирский институт органической химии им. Н.Н. Ворожцова
Сибирского отделения
Российской академии наук (НИОХ СО РАН)**

УТВЕРЖДАЮ

Врио директора НИОХ СО РАН,
д.ф.-м.н., проф.

_____ Е.Г. Багрянская

« ____ » _____ 201__ г.

Токсикология

**Модульная программа лекционного курса, экзамена, и самостоятельной
работы аспирантов**

Направление подготовки 30.06.01 «Фундаментальная медицина»

Учебно-методический комплекс

Учебно-методический комплекс предназначен для аспирантов Новосибирского института органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук, направление подготовки 30.06.01 «Фундаментальная медицина». В состав пособия включены: программа курса лекций, набор вопросов для самостоятельной работы аспирантов с использованием учебной литературы, вопросы билетов, предлагаемых на экзаменах.

Составитель: Вавилин Валентин Андреевич, д.м.н., профессор

Аннотация рабочей программы

Дисциплина «Токсикология» относится к вариативной части (профильные дисциплины) высшего профессионального образования (аспирантура) по направлению подготовки 30.06.01 «Фундаментальная медицина» (Исследователь. Преподаватель-исследователь). Данная дисциплина реализуется в Федеральном государственном бюджетном учреждении науки Новосибирском институте органической химии им. В.В. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (НИОХ СО РАН).

Содержание дисциплины охватывает круг вопросов, связанных с взаимодействием живых организмов с химическими токсическими (главным образом антропогенными) факторами окружающей среды, включая закономерности развития токсических процессов, основные механизмы токсичности и подходы в оценке риска неблагоприятного влияния на здоровье человека.

Дисциплина нацелена на формирование у выпускника, освоившего программу аспирантуры, универсальных компетенций УК-1, УК-2, УК-3, УК-4, УК-5, общепрофессиональных компетенций ОПК-1, ОПК-2, ОПК-3.

Преподавание дисциплины предусматривает следующие формы организации учебного процесса: лекции, собеседование (коллоквиум), самостоятельная работа аспиранта.

Программой дисциплины предусмотрены следующие виды контроля: текущий контроль успеваемости в форме тестовых контрольных работ, проверки домашних заданий, промежуточный контроль в форме коллоквиума.

Общая трудоемкость дисциплины составляет 2 зачетные единицы, 72 академических часа. Программой дисциплины предусмотрены 32 часа лекционных, а также 30 часов самостоятельной работы аспирантов. Остальное время – контроль в форме коллоквиума и устного экзамена.

1. Цели и задачи освоения дисциплины.

Основной целью спецкурса является ознакомление аспирантов с представлениями об основных составляющих токсичности – воздействием, пребыванием токсикантов в организме, механизмами токсичности, а также представлениями о современных подходах в оценке риска неблагоприятных последствий воздействия токсикантов на здоровье.

Для достижения поставленной цели выделяются задачи курса:

1. Охарактеризовать основные факторы токсического воздействия - токсические агенты, их классификация; частота, продолжительность, доза, связь дозы с эффектом. Эффект, виды токсических эффектов, вариабельность эффекта.
2. Рассмотреть этапы пребывания токсиканта в организме (абсорбция, распределение, воздействие на мишень, биотрансформация, экскреция/реабсорбция).
3. Рассмотреть механизмы первичного взаимодействия токсиканта с мишенью как основу токсических эффектов, проследить развертывание основных событий вслед за первичным взаимодействием во времени.
4. Ознакомить с основными показателями количественного описания кинетики токсиканта в организме (клиренс и др.).
5. Ознакомить с оценками риска токсических эффектов лабораторными и эпидемиологическими подходами.

2. Место дисциплины в структуре ООП

Дисциплина «Токсикология» относится к вариативной части блока 1 структуры программы аспирантуры по направлению подготовки 30.06.01 «Фундаментальная медицина» (Исследователь. Преподаватель-исследователь).

Учебный курс «Токсикология» опирается на следующие дисциплины:

- Аналитическая химия природных объектов

- Экологическая биохимия
- Экологическая физиология

Результаты освоения дисциплины «Токсикология» используются в следующих дисциплинах:

- Научно-исследовательская практика.
- Итоговая государственная аттестация.

3. Компетенции обучающегося, формируемые в результате освоения дисциплины:

Универсальные компетенции:

- способность к критическому анализу и оценке современных научных достижений, генерирование новых идей при решении исследовательских и практических задач, в том числе в междисциплинарных областях (УК-1);
- способность проектировать и осуществлять комплексные исследования, в том числе междисциплинарные, на основе целостного системного научного мировоззрения с использованием знаний в области истории и философии науки (УК-2);
- готовность участвовать в работе российских и международных исследовательских коллективов по решению научных и научно-образовательных задач (УК-3);
- способностью следовать этическим нормам в профессиональной деятельности (УК-5);
- способность планировать и решать задачи собственного профессионального и личностного развития (УК-6).

Общепрофессиональные компетенции:

- способность и готовность к организации проведения фундаментальных научных исследований в области биологии и медицины (ОПК-1);
- способность и готовность к проведению фундаментальных научных исследований в области биологии и медицины (ОПК-2);
- готовность к внедрению разработанных методов и методик, направленных на охрану здоровья граждан (ОПК-4);
- готовность к преподавательской деятельности по основным образовательным программам высшего образования (ОПК-6).

Профессиональные компетенции:

способность и готовность к пониманию современных проблем биологии и использованию фундаментальных биологических представлений в сфере профессиональной деятельности для постановки и решения новых задач (ПК-1);

способность и готовность к участию в освоении современных теоретических и экспериментальных методах исследования с целью создания новых перспективных средств, в организации работ по практическому использованию и внедрению результатов исследования (ПК-2).

В результате освоения дисциплины обучающийся должен:

- иметь представление о многообразии токсикантов, основных процессах, происходящих с ними в организме;
- знать основные механизмы токсичности, закономерности развития токсических процессов;
- уметь ориентироваться в вопросах влияния химических факторов окружающей среды на живые организмы, обитающие в этой среде

4. Структура и содержание дисциплины

Основу курса составляют традиционные разделы токсикологии, которые преподаются и за рубежом, и в некоторых ВУЗах России, например в Военно-медицинской академии (Санкт-Петербург). Отличительной особенностью курса является более детальное, построенное на текущем пополнении данными из периодической научной литературы, изложение вопросов диспозиции токсикантов, механизмов токсичности, молекулярно-эпидемиологических оценок риска. Актуальность спецкурса обусловлена нарастающим загрязнением окружающей среды и связанным с этим распространением экологически обусловленных заболеваний. Курс читается во 2 семестре магистратуры. Общая трудоемкость дисциплины составляет 2 зачетные единицы. Всего 72 академических часа.

Раздел дисциплины	Виды учебной работы и трудоемкость, час					Контроль
	Лекции	Домашн. зад.	Коллоквиум	Самост. работа	Экзамен	
История и предмет токсикологии	2					
Яды, их классификация. Воздействие и эффекты	4	1		2		Тестирование
Пребывание (disposition) токсиканта в организме.						
Абсорбция, распределение, экскреция	2			1		Тестирование
Биотрансформация	4	1		2		Тестирование
Механизмы взаимодействия с мишенью	2			1		Тестирование
Клеточная дисфункция и результирующая токсичность	2	1		1		Тестирование
Нарушения репарации	2		2	1		Коллоквиум
Токсикокинетика и токсикодинамика	2			1		
Оценка риска токсических эффектов	2			1		Тестирование
Эпидемиологические подходы в оценке риска	4	1		1		
Токсичность отдельных групп токсикантов	2	1		1		Тестирование
Органы - мишени токсических воздействий	4	1				
				18	2	Экзамен
Итого по курсу:	32	6	2	30	2	

Рабочий план

Наименование разделов и тем

1. История и предмет токсикологии
2. Яды, их классификация. Воздействие и эффекты.
3. Пребывание (disposition) токсиканта в организме.
 - 3.1 Абсорбция, распределение, экскреция
 - 3.2 Биотрансформация
 - 3.3 Механизмы взаимодействия с мишенью
 - 3.4 Клеточная дисфункция и результирующая токсичность
 - 3.5 Нарушения репарации
4. Токсикокинетика и токсикодинамика
5. Оценка риска токсических эффектов
6. Эпидемиологические подходы в оценке риска
7. Токсичность отдельных групп токсикантов
8. Органы - мишени токсических воздействий

Программа курса лекций

1. Токсикология как наука: предмет, область (scope). Краткая история развития токсикологии. Связь с другими биомедицинскими науками. Основные понятия. Основные уровни токсикологических исследований. Основные разделы токсикологии: описательная, «механистическая» и нормативная.

2. Классификация токсических агентов. Воздействие, его характеристики (путь, продолжительность, частота, доза [эффективная ED50, ED99, токсическая, смертельная, LD50, LD99], безопасный интервал). Эффект (виды токсических эффектов [аллергические и идиосинкратические реакции, немедленная и отдаленная, обратимая и необратимая токсичность, устойчивость]). Связь дозы с эффектом. Вариабельность эффекта (индивидуальная и видовая). Основные конечные проявления токсичности – острая и хроническая системная токсичность, эмбриональная и репродуктивная токсичность, генотоксичность/мутагенность, экотоксичность, экологическая гибель.

3. Пребывание (disposition) токсического агента в организме: Абсорбция, распределение, воздействие на мишень, биотрансформация, экскреция/реабсорбция. Биотрансформация как ключевой этап. Ферменты, участвующие в метаболизме ксенобиотиков, их функциональное сопряжение. Снижение и усиление токсичности в результате биотрансформации. Основные свойства ферментов биотрансформации ксенобиотиков (межвидовые различия, множественность форм, перекрывающаяся субстратная специфичность, органная специфика в композиции индивидуальных форм, изменение активности в онтогенезе, индуцибельность, генетический полиморфизм, этнические особенности). Связь свойств ФБК с межиндивидуальными различиями в выраженности эффекта токсического воздействия.

Механизмы взаимодействия токсиканта с мишенью как основа токсических эффектов.

Токсичность на клеточном уровне

Повреждение репарации как завершающий этап токсичности

4. Токсикокинетика, основные количественные показатели (клиренс, период полувыведения, площадь под кривой, константы абсорбции, распределения и элиминации). Токсикодинамика. Факторы индивида (host factors) и факторы среды, влияющие на токсикокинетику.

5. Оценка риска токсических эффектов.

А). Идентификация опасности – оценка токсичности ксенобиотиков. Методы: оценка взаимосвязи между структурой и токсичностью, быстрые тесты *in vitro*, оценки с использованием экспериментальных животных, эпидемиологические исследования связи между воздействием ксенобиотика и развитием конечного эффекта (болезни, проявления).

Б). Количественная характеристика риска – оценка связи доза-эффект, наличия и отсутствия порога, индивидуальной подверженности, неопределенности.

6. Эпидемиологические подходы в оценке риска. Классический эпидемиологический подход: основные типы организации исследований, их достоинства и недостатки, показатели индивидуального и популяционного риска. Молекулярно-эпидемиологический подход: маркеры воздействия, эффекта, предрасположенности и ранних проявлений.

7. Токсичность отдельных групп токсикантов. Пестициды. Промышленные загрязнители окружающей среды. Токсичные компоненты растений и пищи. Токсичность лекарств. Стрессирующее действие токсикантов. Механизмы токсичности. Подавление токсичности.

8. Органы - мишени токсических воздействий. Кровь и органы кроветворения. Иммунная система. Эндокринная система. Сердечно-сосудистая система. Органы дыхания. Печень. Почки. Центральная нервная система. Пестициды как факторы риска нейродегенеративных заболеваний. Кожа. Репродуктивная система.

5. Образовательные технологии

Преподавание курса ведется в виде лекций. Начиная с третьего занятия, перед началом лекции проводится 15-минутное письменное тестирование на усвоение материала

предыдущей или текущей лекции с последующим обсуждением тестов. Лекции ведутся в интерактивной форме, с решением по ходу лекции ситуационных задач, способствующих пониманию текущего и проверке усвоения предыдущего материалов.

Обратная связь с аудиторией обеспечивается тем, что лектор может оперативно влиять на ход лекции, отвечая на возникающие вопросы, совместно анализируя таблицы и схемы, позволяющие закрепить материал.

В случае возникновения у аспиранта трудностей с усвоением лекционного материала предусмотрены также индивидуальные занятия во внеучебное время. В курсе используются информационные технологии (обучение в электронной образовательной среде). Аспирантам предлагается самостоятельное изучение рекомендуемой литературы, самостоятельная подготовка реферативных обзоров.

Стоит отметить, что преподаватель курса является действующим специалистом в таких областях токсикологии, как фармакокинетика и фармакодинамика, заинтересованным в освоении аспирантами начальных основ этой дисциплины, а также вопросов, приближенных к практике научных исследований.

6. Учебно-методическое обеспечение самостоятельной работы аспирантов. Оценочные средства для текущего контроля успеваемости, промежуточной аттестации по итогам освоения дисциплины

Текущий контроль. Основным средством текущего контроля усвоения материала является письменный опрос перед началом лекции по основным вопросам предыдущей лекции. Вопросы, включаемые в такой опрос (по 3-4 вопроса на аспиранта) представлены ниже. В течение семестра проводится семикратное тестирование. Выполнение указанных видов работ является обязательным для всех аспирантов. По шести темам аспиранты получают домашние задания в форме вопросов для подготовки к тестированию.

Промежуточный контроль включает один коллоквиум

Итоговый контроль. Для контроля усвоения дисциплины учебным планом предусмотрен экзамен.

Контрольные вопросы по теме «Воздействие и эффект»

1. Определение ядов
2. Основные пути поступления токсикантов в организм
3. Основные виды токсических эффектов
4. Определите понятие LD50
5. Изобразите графическими способами индивидуальную взаимосвязь «доза-ответ»
6. Показатели, характеризующие связь «доза-ответ»
7. Основные процедуры токсикологического тестирования
8. Основные результаты тестов на субхроническую токсичность
9. Основные признаки, по которым классифицируют яды.
10. Охарактеризуйте воздействие по продолжительности и частоте
11. Определите понятие «толерантность», укажите основные механизмы
12. Определите понятие ED50
13. Формы кривых доза-ответ
14. Причины избирательной токсичности, видовых различий ответа
15. Основные результаты тестов на острую токсичность
16. Тесты на мутагенность
17. Главные факторы воздействия
18. Расположите в порядке усиления токсического эффекта понятия “side” и “adverse”
19. Укажите два основных типа взаимосвязи «доза-эффект»
20. Изобразите графическими способами популяционную взаимосвязь «доза-ответ»
21. Определите понятия «порог» и «кажущийся порог» воздействия

22. Причины индивидуальных различий ответа
23. Основные результаты тестов на подострую токсичность
24. Тест Эймса

Контрольные вопросы по теме «Пребывание ксенобиотиков в организме...», этапы абсорбции и распределения

1. Сформулируйте понятие «disposition»
2. Сформулируйте понятие «абсорбция»
3. Виды пассивного транспорта
4. Коэффициент распределения «липид-вода», влияние на абсорбцию
5. Приведите примеры систем активного транспорта в желудочно-кишечном тракте
6. Дайте относительную оценку (в «+») скорости абсорбции аминокислот в верхнем, среднем и нижнем кишечнике
7. Укажите факторы видовых различий в абсорбции
8. Укажите глубину проникновения в дыхательный тракт частиц с размерами > 5 мкм, 2-5 мкм, < 1 мкм
9. Сформулируйте понятие «перераспределение»
10. Сформулируйте понятие «токсикокинетика»
11. Укажите виды трансмембранного переноса
12. Укажите основные физ-хим. свойства веществ, переносимых через мембраны путем фильтрации или диффузии
13. Факторы, влияющие на абсорбцию в желудочно-кишечном тракте
14. Дайте относительную оценку (в «+») скорости абсорбции сахаров в верхнем, среднем и нижнем кишечнике
15. Приведите примеры транспортных белков клетки
16. Укажите скорость-лимитирующие факторы абсорбции для газов с низкой растворимостью
17. Сформулируйте понятие «распределение»?
18. Что есть гематоэнцефалический барьер?
19. Сформулируйте понятие «токсикодинамика»
20. Основные признаки активного и пассивного транспорта
21. Константа ионизации, влияние на абсорбцию
22. Какой способ абсорбции является преимущественным в желудочно-кишечном-тракте?
23. Дайте относительную оценку (в «+») скорости абсорбции жирных кислот в верхнем, среднем и нижнем кишечнике
24. Что есть эффект первого прохождения (first-pass effect)?
25. Укажите скорость лимитирующие факторы абсорбции для газов с высокой растворимостью
26. Фазы распределения
27. Органы-депо и преимущественно депонируемые в них ксенобиотики

Контрольные вопросы по теме «Пребывание ксенобиотиков в организме...», этап биотрансформации

1. Основные суперсемейства ферментативной системы метаболизма ксенобиотиков
2. Определите понятие «индуцибельность»
3. Индукторы семейства CYP2
4. Развитие в онтогенезе человека суперсемейства P450
5. Возможные комбинации изменения токсичности ксенобиотика на этапе метаболизма
6. Определите понятие «генетический полиморфизм»
7. Индукторы семейства CYP3
8. Основные реакции, осуществляемые цитохромом P450
9. Основные ферменты 1-й фазы метаболизма ксенобиотиков

10. Определите понятие «перекрывающаяся субстратная специфичность». Приведите примеры.
11. Индукторы семейства CYP4
12. Основные реакции, осуществляемые глутатион S-трансферазой
13. Основные ферменты 2-й фазы метаболизма ксенобиотиков
14. Расположите органы в порядке убывания содержания в них цитохромов P450
15. Признаки обусловленной каталитическим механизмом (mechanism-based) инактивации цитохромов P450
16. Коферменты реакций конъюгации
17. Основные эндогенные субстраты цитохромов P450
18. Основные составляющие межвидовых различий ферментативной системы метаболизма ксенобиотиков
19. Варианты мутаций генов ферментов метаболизма ксенобиотиков
20. Индукторы глутатион S-трансфераз
21. Основные экзогенные субстраты цитохромов P450
22. Приведите примеры селективных субстратов для P450 первых 3-х семейств
23. Укажите различия между генетическим и метаболическим полиморфизмом
24. Основные семейства в суперсемействе глутатион S-трансфераз, их специфичные субстраты
25. Основные свойства биологии суперсемейств ферментов биотрансформации ксенобиотиков
26. Индукторы семейства CYP1
27. Приведите примеры известных Вам этнических различий в полиморфизме генов ферментов метаболизма ксенобиотиков
28. Основные семейства в суперсемействе сульфотрансфераз, их специфичные субстраты

Контрольные вопросы по теме «Механизмы токсичности»

1. Этапы токсичности
2. Варианты детоксикации
3. Результаты взаимодействия токсиканта с мишенью
4. Уровни нарушения клеточной регуляции
5. Варианты нарушения митохондриального синтеза АТФ
6. Варианты гибели клеток
7. Типы конечных токсикантов
8. Атрибуты молекулярной мишени
9. Приведите примеры токсичности вследствие изменения биологического микроокружения
10. Дизрегуляция клеточной активности
11. Варианты повышения внутриклеточной концентрации Ca^{2+}
12. Решающие митохондриальные события клеточной гибели
13. Варианты усиления токсичности ксенобиотиков
14. Типы реакций токсиканта с мишенью
15. Варианты клеточных дисфункций
16. Три критических биохимических нарушения, приводящие к гибели клетки
17. Процессы, приводящие к избытку активированных форм кислорода в клетке
18. Предполагаемый механизм выбора между апоптозом и некрозом

Контрольные вопросы по теме «Токсикокинетика и токсикодинамика»

1. Определения понятий токсикокинетика и токсикодинамика.
2. Формальная и «физиологически обоснованная» (фармако-) токсикокинетика.
3. Фармакокинетическая камера (компаратмент). (Фармако-) токсикокинетические модели.
4. Критерии выбора (фармако-) токсикокинетической модели.

- 5 (Фармако-) токсикокинетический объем распределения. Основные факторы, определяющие величину фармакокинетического объема распределения. Варианты различий с анатомическим объемом воды тела.
- 6 (Фармако-) токсикокинетические показатели: константы абсорбции, элиминации .
- 7 (Фармако-) токсикокинетические показатели: клиренс, период полувыведения.
- 8 Клиренс общий, метаболический, фракционный, «внутренне присущий» (intrinsic), почечный.
- 9 (Фармако-) токсикокинетические показатели: площадь под кривой.
- 10 Линейная и нелинейная (фармако-) токсикокинетика. Поведение (фармако-) токсикокинетических показателей в области линейной и нелинейной кинетики.
- 11 Фармакокинетика как исследовательский подход в изучении системы биотрансформации ксенобиотиков. Тестовые лекарства; условия, которым должны удовлетворять эти субстанции.
- 12 Вариабельность и типы распределения показателей элиминации в популяциях.

Контрольные вопросы по темам «Оценка риска токсических эффектов» и «Эпидемиологические подходы в оценке риска»

- 1 Перечислите основные виды работ в оценке риска
- 2 Приведите примеры краткосрочных тестов на токсичность в условиях *in vitro* и *in vivo*. Основное предназначение краткосрочных тестов.
- 3 Временные рамки хронических тестов на животных. Перечислите доказательства канцерогенности исследуемых соединений в таких опытах.
- 4 Изобразите кривую зависимости доза – эффект и расположите на ней точки, соответствующие наивысшей дозе статистически недостоверного ответа (NOAEL – по observed adverse effect level) и наименьшей дозе статистически достоверного ответа (LOAEL –lowest observed adverse effect level)
- 5 На условной кривой зависимости доза – эффект нанесите гипотетические варианты зависимости эффекта в область доз, меньших наивысшей дозы статистически недостоверного ответа (NOAEL).
- 6 Для расчетов каких показателей используется величина наивысшей дозы статистически недостоверного ответа (NOAEL)?
- 7 Что такое “допустимое дневное потребление”? Напишите формулу его расчета.
- 8 Объясните значение «фактора неопределенности» в расчетах «допустимого дневного потребления».
- 9 Какая информация необходима для замещения «фактора неопределенности» в расчетах “допустимого дневного потребления” на фактора, связанный с метаболическим путем (*pathway related uncertainty factor*)? Приведите примеры величин этого фактора.
- 10 Объясните суть метода «опорных доз» (*benchmark dose*) в расчетах «допустимого дневного потребления». Каковы его преимущества в сравнении с использованием NOAEL?
- 11 Укажите основные типы эпидемиологических исследований.
- 12 Основные характеристики когортных исследований.
- 13 Основные характеристики исследований «случай-контроль».
- 14 Условия, которые необходимо соблюдать в выявлении факторов риска при проведении эпидемиологических исследований.
- 15 Показатели относительного риска, получаемые в когортных исследованиях.
- 16 Показатели относительного риска, получаемые в исследованиях «случай-контроль».
- 17 Что показывает и как рассчитывается показатель «добавочный риск».
- 18 Что показывает и как рассчитывается показатель «добавочный популяционный риск».
- 19 Достоинства и недостатки когортных исследований.
- 20 Достоинства и недостатки исследований «случай-контроль».

1.2. Образцы вопросов для подготовки к экзамену.

1. Токсикология как наука. Предмет, область исследований. Связь с другими биомедицинскими науками.
2. Основные понятия токсикологии. Основные уровни токсикологических исследований. Основные разделы токсикологии: описательная, “механистическая” и нормативная.
3. Классификация токсических агентов.
4. Воздействие, его характеристики: путь, продолжительность, частота.
5. Воздействие, его характеристики: доза [эффективная ED50, ED99, токсическая, смертельная, LD50, LD99], безопасный интервал).
6. Эффект (виды токсических эффектов [аллергические и идиосинкратические реакции, немедленная и отдаленная, обратимая и необратимая токсичность, устойчивость]).
7. Связь дозы с эффектом. Вариабельность эффекта (индивидуальная и видовая).
8. Основные конечные проявления токсичности – острая и хроническая системная токсичность, эмбриональная и репродуктивная токсичность, генотоксичность/ мутагенность.
9. Пребывание (disposition) токсического агента в организме краткая характеристика основных этапов.
10. Абсорбция
11. Распределение, перераспределение.
12. Воздействие на мишень.
13. Механизмы взаимодействия токсиканта с мишенью как основа токсических эффектов.
14. Биотрансформация как ключевой этап. Ферменты, участвующие в метаболизме ксенобиотиков, их функциональное сопряжение.
15. Снижение и усиление токсичности в результате биотрансформации.
16. Основные свойства ферментов биотрансформации ксенобиотиков (межвидовые различия, множественность форм, перекрывающаяся субстратная специфичность, органная специфика в композиции индивидуальных форм, изменение активности в онтогенезе, индуцибельность, генетический полиморфизм, этнические особенности, становление в онтогенезе).
17. Связь свойств ФБК с межиндивидуальными различиями в выраженности эффекта токсического воздействия.
18. Токсикодинамика. Токсикокинетика, основные количественные показатели (клиренс, период полувыведения, площадь под кривой, константы абсорбции, элиминации).
19. Факторы индивида (host factors) и факторы среды, влияющие на токсикокинетiku.
20. Оценка риска токсических эффектов. Идентификация опасности – оценка токсичности ксенобиотиков. Методы: оценка взаимосвязи между структурой и токсичностью, быстрые тесты in vitro, оценки с использованием экспериментальных животных.
21. Эпидемиологические исследования связи между воздействием ксенобиотика и развитием конечного эффекта (болезни, проявления).
22. Количественная характеристика риска – оценка связи доза-эффект, наличия и отсутствия порога, индивидуальной подверженности.
23. Эпидемиологические подходы в оценке риска. Классический эпидемиологический подход: основные типы организации исследований, их достоинства и недостатки, показатели индивидуального и популяционного риска.
24. Молекулярно-эпидемиологический подход: маркеры воздействия, эффекта, предрасположенности и ранних проявлений.
25. Токсичные промышленные загрязнители окружающей среды.
26. Токсичные компоненты растений и пищи
27. Токсичность лекарств
28. Гепатотоксичность
29. Иммунотоксичность
30. Токсичность, направленная на центральную нервную систему

7. Учебно-методическое и информационное обеспечение дисциплины

Наряду с курсом лекций аспирантам предлагается доступная имеющаяся в библиотеке НИОХ, либо в Интернете или у лектора литература.

Список основной и дополнительной литературы

Основная

1. С. А. Куценко. Основы токсикологии. Санкт-Петербург, 2002 Ресурсы Интернет <http://medline.ru/public/monografy/toxicology/#contents1p>
2. Курляндский Б.А., Филов В.А. Общая токсикология. М., Медицина. 2002. - 607 с.

Дополнительная

3. Casarett & Doulls Toxicology. The Basic Science of poisons. Ed. Klaassen D., eight edition, McGraw-Hill Medical Publishing Division, New York, 2013.
4. Сергиенко В.И. Джелифф Р. Бондарева И.Б. Прикладная фармакокинетика: основные положения и клиническое применение. Москва.- Изд-во РАМН, 2003 г., 208 с.
5. Гуляева Л.Ф., Вавилин В.А., Ляхович В.В. Ферменты биотрансформации ксенобиотиков в химическом канцерогенезе // Аналитический обзор, серия "Экология". Изд-во ГПНТБ СО РАН. 2000. - 85 с.
6. Р. Х. Райс, Л. Ф. Гуляева. Биологические эффекты токсических соединений. Курс лекций, изд-во НГУ, Новосибирск. 2003.
7. Вавилин В. А., Макарова С. И., Талалайченко Г. П., Ляхович В. В. Кинетика и динамика пребывания токсических соединений в организме // Уч. пособие, изд-во НГУ, Новосибирск. - 2008. - 147 с.
8. Плетенева Т.В., Сыроешкин А.В., Максимова Т.В.; Под ред. Т.В. Плетенёвой. Токсикологическая химия. Учебник, ГЭОТАР-Медиа, 2013

8. Материально-техническое обеспечение дисциплины

- Ноутбук, медиа-проектор, экран.
- Программное обеспечение для демонстрации слайд-презентаций.

Программа составлена в соответствии с требованиями ФГОС ВО, принятым в ФГБУН Новосибирском институте органической химии им. Н.Н. Ворожцова Сибирского отделения Российской академии наук (ИНХ СО РАН), с учётом рекомендаций ООП ВПО по направлению подготовки 30.06.01 «Фундаментальная медицина» (Исследователь. Преподаватель-исследователь).

Автор:

профессор, д.м.н. Вавилин Валентин Андреевич

Программа одобрена на заседании Ученого совета "19" сентября 2014 г.