|  |
| --- |
| Министерство науки и высшего образования Российской Федерации |
| Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение |
| высшего образования |
| «Российский государственный университет им. А.Н. Косыгина |
| (Технологии. Дизайн. Искусство)» |
|  |
| Институт  | Химических технологий и промышленной экологии |
| Кафедра  | Органической химии |

|  |
| --- |
| **РАБОЧАЯ ПРОГРАММА****УЧЕБНОЙ ДИСЦИПЛИНЫ** |
| **Токсикологическая химия** |
| Уровень образования  | специалитет |
| Направление подготовки | 33.05.01 | Фармация  |
| Направленность (профиль) | Фармацевтическая биотехнология |
| Срок освоения образовательной программы по очной форме обучения | 5 лет |
| Форма обучения | очная |

|  |
| --- |
| Рабочая программа учебной дисциплины токсикологическая химия основной профессиональной образовательной программы высшего образования*,* рассмотрена и одобрена на заседании кафедры, протокол № 10 от 22.06.2021 г. |
| Разработчик(и) рабочей программы учебной дисциплины: |
|  | Доцент | Д.Н. Кузнецов |
|  |  |  |
| Заведующий кафедрой: | Д.Н. Кузнецов |

**1. ОБЩИЕ СВЕДЕНИЯ**

* + - 1. Учебная дисциплина «Токсикологическая химия» изучается в седьмом и восьмом семестрах.
			2. Курсовая работа/Курсовой проект не предусмотрен.
	1. Форма промежуточной аттестации:

седьмой семестр - зачет,

восьмой семестр - экзамен

1.2. Место учебной дисциплиныв структуре ОПОП

Учебная дисциплина «Токсикологическая химия» относится к части, формируемой участниками образовательных отношений

 Основой для освоения дисциплины являются результаты обучения по предшествующим дисциплинам:

-биология;

- математика;

- ботаника;

- аналитическая химия

- микробиология»

- фармакогнозия

- фармацевтическая химия

 Результаты обучения по учебной дисциплине, используются при изучении следующих дисциплин и прохождения практик:

* + - 1. -фармацевтическая химия
			2. - фармакогнозия;
			3. - клиническая фармакология
			4. -практика по контролю качества лекарственных средств.

Результаты освоения учебной дисциплины в дальнейшем будут использованы при прохождении производственной практики и выполнении выпускной квалификационной работы.

**2. ЦЕЛИ И ПЛАНИРУЕМЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ОБУЧЕНИЯ ПО ДИСЦИПЛИНЕ (МОДУЛЮ)**

* + - 1. Целями изучения дисциплины *«*Токсикологическая химия» являются:

 - формирование у студентов научных знаний об общих закономерностях и конкретных механизмах повреждающего действия токсических веществ, возникновения, развития и исходов интоксикаций, принципах их выявления, и профилактики;

- приобретение навыков устанавливать количественные характеристики токсичности, учитывать факторы, влияющие на токсичность, уточнять нормативные акты применительно к конкретным условиям, разрабатывать систему мер, обеспечивающих сохранение жизни, здоровья, работоспособности людей, контактирующих с токсикантами.

- формирование у обучающихся компетенции, установленной образовательной программой в соответствии с ФГОС ВО по данной дисциплине;

Результатом обучения по учебной дисциплине является овладение обучающимися знаниями, умениями, навыками и опытом деятельности, характеризующими процесс формирования компетенций и обеспечивающими достижение планируемых результатов освоения учебной дисциплины.

2.1. Формируемые компетенции, индикаторы достижения компетенций, соотнесённые с планируемыми результатами обучения по дисциплине:

| **Код и наименование компетенции**  | **Код и наименование индикатора****достижения компетенции** | **Планируемые результаты обучения** **по дисциплине** |
| --- | --- | --- |
| ОПК-1 Способен использовать основные биологические, физико-химические, химические, математические методы для разработки, исследований и экспертизы лекарственных средств, изготовления лекарственных препаратов | ИД-ОПК-1.2 Анализ основных физико-химических и химических методов анализа для разработки, исследований и экспертизы лекарственных средств, лекарственного растительного сырья и биологических объектов | Применяет основные биологические методы анализа для разработки, исследований и экспертизы лекарственных средств и лекарственного растительного сырья.Интерпретирует результаты судебно-химической и химико-токсикологической экспертизы с учетом процессов биотрансформации токсических веществ и возможностей аналитических методов исследования в соответствии с действующей нормативной документацией.Проводит анализ токсических веществ, используя комплекс современных высокотехнологичных физико-химических, биологических и химических методов анализа |
| ИД-ОПК-1.3 Применение основных методов физико-химического анализа в изготовлении лекарственных препаратов |
| ОПК-2 Способен применять знания о морфофункциональных особенностях, физиологических состояниях и патологических процессах в организме человека для решения профессиональных задач | ИД-ОПК-2.2 Объяснение основных и побочных действий лекарственных препаратов, эффектов от их совместного применения и взаимодействия с пищей с учетом морфофункциональных особенностей, физиологических состояний и патологических процессов в организме человека |

**3. СТРУКТУРА И СОДЕРЖАНИЕ УЧЕБНОЙ ДИСЦИПЛИНЫ/МОДУЛЯ**

* + - 1. Общая трудоёмкость учебной дисциплины/модуля по учебному плану составляет:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| по очной форме обучения –  | 7 | **з.е.** | 252 | **час.** |

Структура учебной дисциплины/модуля для обучающихся по видам занятий (очная форма обучения)

3.1. Структура учебной дисциплины для обучающихся очной формы обучения

|  |
| --- |
| **Структура и объем дисциплины** |
| **Объем дисциплины по семестрам** | **форма промежуточной аттестации** | **всего, час** | **Контактная аудиторная работа, час** | **Самостоятельная работа обучающегося, час** |
| **лекции, час** | **практические занятия, час** | **лабораторные занятия, час** | **практическая подготовка, час** | ***курсовая работа/******курсовой проект*** | **самостоятельная работа обучающегося, час** | **промежуточная аттестация, час** |
| 7 семестр | зачет | 108 | 32 |  | 32 |  |  | 44 |  |
| 8 семестр | экзамен | 144 | 36 |  | 36 |  |  | 45 | 27 |
| Всего: |  | 252 | 68 |  | 68 |  |  | 89 | 27 |

3.2. Структура учебной дисциплины/модуля для обучающихся по разделам и темам дисциплины: (очная форма обучения)

| **Планируемые (контролируемые) результаты освоения:** **код(ы) формируемой(ых) компетенции(й) и индикаторов достижения компетенций** | **Наименование разделов, тем;****виды самостоятельной работы обучающегося;****форма(ы) промежуточной аттестации** | **Виды учебной работы** | **Самостоятельная работа, час** | **Виды и формы контрольных мероприятий, обеспечивающие по совокупности текущий контроль успеваемости, включая контроль самостоятельной работы обучающегося;****формы промежуточного контроля успеваемости** |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Контактная работа** |
| **Лекции, час** | **Практические занятия, час** | **Лабораторные работы, час** | **Практическая подготовка, час** |
|  | **Седьмой семестр** |
| ОПК-1ИД-ОПК-1.2ИД-ОПК-1.3ОПК-2ИД-ОПК-2.2 | **Тема 1. Введение в дисциплину. Общие вопросы токсикологии и токсикологической химии.****Самостоятельная работа**: выполнение домашнего задания. | **4** |  |  |  |  | Формы текущего контроля:- устный опрос,- работа с терминами- домашнее задание |
| **Тема 2. Общие вопросы токсикологии и токсикологической химии.****Лабораторная работа:** Реакции идентификации тяжелых металлов в минерализате.**Самостоятельная работа**: подготовка к лабораторным занятиям, выполнение домашнего задания. | **8** |  | **8** |  | **6** | Формы текущего контроля:- устный опрос,- тестирование |
| **Тема 3. Группа токсических веществ, изолируемых из биологического материала методом минерализации. «Металлические яды»****Лабораторная работа:** Химико-токсикологический анализбиологического объекта на металлические яды.**Самостоятельная работа:** подготовка к лабораторным занятиям, выполнение домашнего задания. | **6** |  | **8** |  | **6** | Формы текущего контроля:- устный опрос,- домашнее задание  |
| **Тема 4. Группа токсических веществ, изолируемых из биологического материала методом дистилляцией. «Летучие» яды.****Лабораторная работа:** Химико-токсикологический анализ летучих ядов изолированием перегонкой с водяным паром**Самостоятельная работа:** подготовка к лабораторным занятиям, выполнение домашнего задания. | **6** |  | **8** |  | **6** | Формы текущего контроля:- устный опрос,- тестирование- домашнее задание |
| **Тема 5. Группа токсических веществ, изолируемых из биологического материала методом экстракции полярными растворителями (лекарственные вещества)****Лабораторная работа:** Анализ дистиллята химическим и газохроматографическими методами.**Самостоятельная работа:** подготовка к лабораторным занятиям, выполнение домашнего задания. | **8** |  | **8** |  | **6** | Формы текущего контроля:- устный опрос,- работа с терминами- домашнее задание |
|  | **Зачет**  |  |  |  |  | **20** | итоговая контрольная работа/защита проекта/доклад-презентация и т.п. |
|  | **ИТОГО за седьмой семестр** | **32** |  | **32** |  | **44** |  |
|  | **Восьмой семестр** |  |  |  |  |  |  |
| ОПК-1ИД-ОПК-1.2ИД-ОПК-1.3ОПК-2ИД-ОПК-2.2 | **Тема 1. Группа токсических веществ, изолируемых из биологического материала методом экстракцией органическими растворителями (пестициды).****Лабораторная работа:** Обнаружение фосфорорганических пестицидов.**Самостоятельная работа:** подготовка к лабораторным занятиям, выполнение домашнего задания. | **7** |  | **7** |  | **9** | Формы текущего контроля:- устный опрос,- тестирование- работа с терминами- домашнее задание |
| **Тема 2. Группа токсических веществ, изолируемых из объектов методом настаивания с водой с последующей очисткой диализом. Кислоты, щелочи, соли****Лабораторная работа:** Химико-токсикологический анализ объектов на минеральные кислоты, щелочи и их соли.  **Самостоятельная работа:** подготовка к лабораторным занятиям, выполнение домашнего задания. | **7** |  | **7** |  | **9** | Формы текущего контроля:- устный опрос,- тестирование- работа с терминами- домашнее задание |
| **Тема 3. Применение физико-химических методом в химико- токсикологическом анализе.****Лабораторная работа:** Реакции идентификации лекарственных веществ основной природы с применением химических и физико-химических методов.**Самостоятельная работа:** подготовка к лабораторным занятиям, выполнение домашнего задания. | **7** |  | **7** |  | **9** | Формы текущего контроля:- устный опрос,- домашнее задание |
| **Тема 4. Газовая хроматография с масс-селективным детектированием.****Лабораторная работа:** Приготовление насадочной колонки для газожидкостной хроматографии**Самостоятельная работа:** подготовка к лабораторным занятиям, выполнение домашнего задания. | **7** |  | **7** |  | **9** | Формы текущего контроля:- устный опрос,- тестирование- работа с терминами- домашнее задание |
| **Тема 5. Иммуноферментный анализ****Лабораторная работа:** Использование метода иммуноферментного анализа для определения экспрессии некоторых рецепторов на мембранах Т-лимфоцитов**Самостоятельная работа:** подготовка к лабораторным занятиям, выполнение домашнего задания. | **8** |  | **8** |  | **9** | Формы текущего контроля:- устный опрос,- работа с терминами- домашнее задание |
|  | **Экзамен** |  |  |  |  | **27** |  |
|  | **ИТОГО за восьмой семестр** | **36** |  | **36** |  | **45** |  |
|  | **ИТОГО за весь период** | **68** |  | **68** |  | **89** |  |

3.3. Краткое содержание учебной дисциплины

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **№ пп** | **Наименование раздела и темы дисциплины** | **Содержание раздела (темы)** |
| Тема 1. | Введение в дисциплину. Общие вопросы токсикологии и токсикологической химии. | Токсикология и токсикологическая химия как область науки, изучающая свойства ядовитых и сильнодействующих веществ, методы их анализа в биологических объектах. Предмет, задачи и основные разделы токсикологии и токсикологической химии.. Токсикологическая химия, ее задачи и перспективы развития. |
| Тема 2 | Общие вопросы токсикологии и токсикологической химии. | Понятия яды и отравления, их классификация. Понятия токсикокинетики, закономерности резорбции, распределения, метаболизма в выведения токсикантов из организма. Модели развития отравления, токсикокинетические параметры. Значение токсикокинетических характеристик для проведения химико- токсикологического анализа. |
| Тема 3 | Группа токсических веществ, изолируемых из биологического материала методом минерализации. «Металлические яды» | Общая характеристика группы веществ. Теоретическое обоснование необходимости минерализации объекта (биологического материала, пищевых продуктов, растительных объектов) при исследовании на металлические яды. Характеристика общих и частных методов минерализации. |
| Тема 4 | Группа токсических веществ, изолируемых из биологического материала методом дистилляцией. «Летучие» яды. | Понятие «неэлектролиты», физико-химическая и токсикологическая характеристика группы веществ. Выбор объекта исследования в зависимости от токсикокинетики яда. Теоретическое обоснование изолирования применения дистилляции. Виды дистилляции. Химические и газохроматографические метода идентификации и количественного определения «летучих» ядов. |
| Тема 5 | Группа токсических веществ, изолируемых из биологического материала методом экстракции полярными растворителями (лекарственные вещества) | Общая характеристика группы лекарственных веществ. Теоретические основы экстракции и ее использования как метода изолирования из биологических объектов. Характеристика методов изолирования (пробоподготовки) лекарственных веществ из биологических объектов. Их характеристика и сравнительная оценка. Факторы, определяющие эффективность выделение токсических веществ из биологических объектов. |
| Тема 6 | Группа токсических веществ, изолируемых из биологического материала методом экстракцией органическими растворителями (пестициды). | Общая характеристика пестицидов, их значение в сельском хозяйстве и быту. Проблемы остаточных количеств пестицидов и охраны окружающей среды. Классификация пестицидов (химическая, по форме применения, по назначению, по токсичности и др. виды). Методы изолирования пестицидов из объектов биологического происхождения и других объектов. Способы и методы очистки, концентрирование. Частные вопросы токсикологического анализа отдельных групп пестицидов. |
| Тема 7 | Группа токсических веществ, изолируемых из объектов методом настаивания с водой с последующей очисткой диализом. Кислоты, щелочи, соли | Общая характеристика группы веществ, их токсикологическое значение. Обоснование выбора объекта исследования. Подготовка биологических образцов к исследованию. Применение диализа для изолирования кислот (серной, азотной, хлористоводородной), щелочей (натрия и калия едкого, аммония гидроокиси), минеральных солей (нитратов и нитритов). Особенности анализа диализата на наличие минеральных кислот: серной, азотной, хлористоводородной. |
| Тема 8 | Применение физико-химических методом в химико- токсикологическом анализе. | Основы ТСХ-скрининг анализа лекарственных веществ. Предварительные испытания объектов в химико- токсикологическом анализе. Построение плана исследования: изолирование, очистка извлечения, идентификация на основе химических реакций (осадочные, микрокристаллические, цветные) и физико-химических методов. Метод экстракционной фотометрии, ИК спектроскопия. Использование ГЖХ, ВЭЖХ, ГХ/МС и др. методов при проведении токсикологического анализа. Интерпретация результатов идентификации и количественного определения. |
| Тема 9 | Газовая хроматография с масс-селективным детектированием. | Отравления оксидом углерода. Химические анализ крови на содержание карбоксигемоглобина. Спектроскопический и спектрофотометрический методы исследования крови. Количественное определение карбоксигемоглобина. Применение газожидкостной хроматографии в анализе оксида углерода. |
| Тема 10 | Иммуноферментный анализ | Иммунологический метод выявления антигенов и антител, основанный на определении комплекса «антиген-антитело» за счет введения в один из компонентов реакции ферментативной метки с последующей ее детекцией с помощью соответствующего субстрата, изменяющего свою окраску. Основой проведения любого варианта ИФА служит определение продуктов ферментативных реакций при исследовании тестируемых образцов в сравнении с негативными и позитивными контролями. |

## 3.4. Организация самостоятельной работы обучающихся

Самостоятельная работа студента – обязательная часть образовательного процесса, направленная на развитие готовности к профессиональному и личностному самообразованию, на проектирование дальнейшего образовательного маршрута и профессиональной карьеры.

Самостоятельная работа обучающихся по дисциплине организована как совокупность аудиторных и внеаудиторных занятий и работ, обеспечивающих успешное освоение дисциплины.

Аудиторная самостоятельная работа обучающихся по дисциплине выполняется на учебных занятиях под руководством преподавателя и по его заданию*.* Аудиторная самостоятельная работа обучающихся входит в общий объем времени, отведенного учебным планом на аудиторную работу, и регламентируется расписанием учебных занятий.

Внеаудиторная самостоятельная работа обучающихся – планируемая учебная, научно-исследовательская, практическая работа обучающихся, выполняемая во внеаудиторное время по заданию и при методическом руководстве преподавателя, но без его непосредственного участия, расписанием учебных занятий не регламентируется.

Внеаудиторная самостоятельная работа обучающихся включает в себя:

подготовку к лекциям, практическим занятиям, экзамену;

изучение учебных пособий;

изучение теоретического и практического материала по рекомендованным источникам;

выполнение домашних заданий;

подготовка к контрольной работе

подготовка к промежуточной аттестации в течение семестра;

Самостоятельная работа обучающихся с участием преподавателя в форме иной контактной работы предусматривает групповую работу с обучающимися и включает в себя:

проведение консультаций перед экзаменом,

## 3.5 Применение электронного обучения, дистанционных образовательных технологий

При реализации программы учебной дисциплины электронное обучение и дистанционные образовательные технологии не применяются.

4. **РЕЗУЛЬТАТЫ ОБУЧЕНИЯ ПО ДИСЦИПЛИНЕ/МОДУЛЮ, КРИТЕРИИ ОЦЕНКИ УРОВНЯ СФОРМИРОВАННОСТИ КОМПЕТЕНЦИЙ, СИСТЕМА И ШКАЛА ОЦЕНИВАНИЯ**

4.1. Соотнесение планируемых результатов обучения с уровнями сформированности компетенции(й).

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Уровни сформированности компетенции(-й)** | **Итоговое количество баллов****в 100-балльной системе****по результатам текущей и промежуточной аттестации** | **Оценка в пятибалльной системе****по результатам текущей и промежуточной аттестации** | **Показатели уровня сформированности**  |
| **универсальной(-ых)** **компетенции(-й)** | **общепрофессиональной(-ых) компетенций** | **профессиональной(-ых)****компетенции(-й)** |
| УК-2ИД-УК-2.3 |  | ПК-4ИД-ПК-4.1 |
| высокий |  | Отлично/ зачтено  | Обучающийся:* анализирует и систематизирует изученный материал с обоснованием актуальности его использования в своей предметной области;
* применяет методы анализа и синтеза практических проблем, способы прогнозирования и оценки событий и явлений, умеет решать практические задачи
* демонстрирует системный подход при решении поставленных задач
* показывает четкие системные знания и представления по дисциплине;

дает развернутые, полные и верные ответы на вопросы, в том числе, дополнительные |  | Обучающийся:* исчерпывающе и логически стройно излагает учебный материал, умеет связывать теорию с практикой, справляется с решением поставленных задач, правильно обосновывает принятые решения;
* демонстрирует способности в понимании и практическом использовании методов решения поставленных задач,
* дополняет теоретическую информацию практическими навыками применения алгоритмов и методов решения поставленных задач;
* дает развернутые, исчерпывающие, грамотные ответы на вопросы, в том числе, дополнительные.
 |
| повышенный |  | Хорошо/ зачтено | Обучающийся:* обоснованно излагает, анализирует и систематизирует изученный материал, что предполагает комплексный характер анализа проблемы;
* выделяет междисциплинарные связи, распознает и выделяет элементы в системе знаний, применяет их к анализу практического применения;
* правильно применяет теоретические положения при решении практических задач разного уровня сложности, владеет необходимыми для этого навыками и приёмами;
* ответ отражает полное знание материала, с незначительными пробелами, допускает единичные негрубые ошибки.
 |  | Обучающийся:* достаточно подробно, грамотно и по существу излагает изученный материал, приводит и раскрывает в тезисной форме основные понятия курса;
* анализирует методы получения, обработки, хранения профессиональной информации с незначительными пробелами;
* способен систематизировать найденную профессиональную информацию;
* допускает единичные негрубые ошибки;
* достаточно хорошо ориентируется в учебной и профессиональной литературе;
* ответ отражает знание теоретического и практического материала, не допуская существенных неточностей.
 |
| базовый |  | Удовлетворительно/ зачтено | Обучающийся:* испытывает серьёзные затруднения в применении теоретических положений при решении практических задач стандартного уровня сложности, не владеет необходимыми для этого навыками и приёмами;
* ответ отражает в целом сформированные, но содержащие незначительные пробелы знания, допускаются грубые ошибки.
 |  | Обучающийся:демонстрирует теоретические знания основного учебного материала дисциплины в объеме, необходимом для дальнейшего освоения ОПОП;с неточностями излагает понятия и определения по тематике дисциплины;испытывает некоторые затруднения в применении практических методов решения практических задач,демонстрирует фрагментарные знания основной по дисциплине;ответ отражает знания на базовом уровне теоретического и практического материала в объеме, необходимом для дальнейшей учебы  |
| низкий |  | неудовлетворительно/не зачтено | Обучающийся:* демонстрирует фрагментарные знания теоретического и практического материал, допускает грубые ошибки при его изложении на занятиях и в ходе промежуточной аттестации;
* испытывает серьёзные затруднения в применении теоретических положений при решении практических задач профессиональной направленности стандартного уровня сложности, не владеет необходимыми для этого навыками и приёмами;
* не способен проанализировать профессиональную информацию, путается в определениях и понятиях теоретического материала;
* не владеет принципами поиска, обработки, хранения, передачи информации и с учетом требований информационной безопасности;
* выполняет задания только по образцу и под руководством преподавателя;
* ответ отражает отсутствие знаний на базовом уровне теоретического и практического материала в объеме, необходимом для дальнейшей учебы.
 |

5. **ОЦЕНОЧНЫЕ СРЕДСТВА ДЛЯ ТЕКУЩЕГО КОНТРОЛЯ УСПЕВАЕМОСТИ И ПРОМЕЖУТОЧНОЙ АТТЕСТАЦИИ, ВКЛЮЧАЯ САМОСТОЯТЕЛЬНУЮ РАБОТУ ОБУЧАЮЩИХСЯ**

 При проведении контроля самостоятельной работы обучающихся, текущего контроля и промежуточной аттестации по учебной дисциплине «Токсикологическая химия» проверяется уровень сформированности у обучающихся компетенций и запланированных результатов обучения по дисциплине, указанных в разделе 2 настоящей программы.

5.1. Формы текущего контроля успеваемости, примеры типовых заданий:

| **№ пп** | **Формы текущего контроля** | * + - 1. **Примеры типовых заданий**
 |
| --- | --- | --- |
| 1 | Тестирование | 1 вопрос. Укажите физические свойства хлороформа.1. бесцветная жидкость без запаха, сладковатого вкуса, легко растворимая вводе2. бесцветный газ с резким удушлевым запахом3. бесцветные прозрачные кристаллы с характерным запахом, слегкагорьковатого вкуса, легко растворимы в воде4. бесцветная летучая жидкость, с характерным запахом и жгучим вкусом, легчеводы5. бесцветная прозрачная легколетучая жидкость, с характерным запахом исладким, жгучим вкусом, тяжелее воды. 2 вопрос. Экстракцию производных барбитуровой кислоты хлороформом илидиэтиловымэфиром из водных растворов проводят при рН:1. 2-3.2. 8-9.3. 10-11.4. Нет верного ответа.3 вопрос. Укажите качественную характеристику в ТСХ-скрининге.1. Значение Rf.2. Котангенс угла α.3. Время удерживания.4. Ширина и площадь пика. |
| 2 | Самостоятельная домашняя работа | Приведите химические реакции и методы анализа, по результатам которых можно дать заключение об обнаружении или не обнаружении указанных в задании токсических веществ: лекарственных и наркотических средств. Каждый студент получает задание, по которому необходимо привести химические реакции (с химизмом), физико-химические методы или фармакологические пробы, по результатам которых можно исключить наличие указанных токсических веществ или подтвердить их наличие в исследуемом объекте в соответствии с условием задания. |

5.2. Критерии, шкалы оценивания текущего контроля успеваемости

| **Наименование оценочного средства (контрольно-оценочного мероприятия)** | **Критерии оценивания** | **Шкалы оценивания** |
| --- | --- | --- |
| **100-балльная система** | **Пятибалльная система** |
| Письменный отчет с результатами эксперимента и ответами на контрольные вопросы | *Дан полный, развернутый отчет по выполненной лабораторной работе, приведены ответы на поставленные вопросы, показана совокупность осознанных знаний о выполненной работе,, проявляющаяся в свободном оперировании понятиями, умении выделить существенные и несущественные его признаки, причинно-следственные связи.*  |  | *5* |
| *Дан полный, развернутый отчет по выполненной лабораторной работе, приведены ответы на поставленные вопросы, показана совокупность осознанных знаний о выполненной работе, проявляющаяся в достаточно свободном оперировании понятиями, умении выделить существенные и несущественные его признаки, причинно-следственные связи, но допускает несущественные неточности в определениях.* |  | *4* |
| *Дан полный отчет по выполненной лабораторной работе, приведены ответы на поставленные вопросы, показана совокупность осознанных знаний о выполненной работе, проявляющаяся в достаточно свободном оперировании понятиями, умении выделить существенные и несущественные его признаки, причинно-следственные связи, но допускает несущественные неточности в определениях, но не знает отдельных деталей и особенностей, допускает неточности и испытывает затруднения с формулировкой определений.* |  | *3* |
| *Дан недостаточно полный отчет по выполненной лабораторной работе, приведены ответы на поставленные вопросы, показана совокупность осознанных знаний о выполненной работе.**Обучающийся способен конкретизировать обобщенные знания только с помощью преподавателя. Обучающийся обладает фрагментарными знаниями по теме коллоквиума, слабо владеет понятийным аппаратом, нарушает последовательность в изложении материала.* |
| *Дан неполный ответ, представляющий собой разрозненные знания по теме вопроса с существенными ошибками в определениях. Присутствуют фрагментарность, нелогичность изложения.* *Обучающийся не осознает связь понятий теории, с практическими объектами дисциплины. Отсутствуют выводы. Дополнительные и уточняющие вопросы преподавателя не приводят к коррекции ответа обучающегося не только на поставленный вопрос, но и на другие вопросы темы.* |  | *2* |
| *Тест* | *За выполнение каждого тестового задания испытуемому выставляются баллы.* *Рекомендуемое процентное соотношение баллов и оценок по пятибалльной системе.* *«2» - равно или менее 40%**«3» - 41% - 60%**«4» - 61% - 84%**«5» - 85% - 100%* | *5* | *85% - 100%* |
| *4* | *61% - 84%* |
| *3* | *41% - 60%**40% и менее 40%* |
| *2* |

5.3. Промежуточная аттестация:

|  |  |
| --- | --- |
| **Форма промежуточной аттестации** | **Типовые контрольные задания и иные материалы****для проведения промежуточной аттестации:** |
| *Зачет в письменной*  *форме по билетам*  | *Зачетная работа* *по курсу «Токсикологической химии»***Вариант №1**1. Предмет, задачи и основные разделы токсикологической химии.
2. Перечислите этапы судебно-химического анализа биологического материала на наличие

«металлических» ядов.  |
| *Зачетная работа* *по курсу «Токсикологической химии»***Вариант №2**1. Возникновение и развитие токсикологической химии.
2. Перечислите основные стадии процесса минерализации серной и азотной кислотами с указанием признака завершения каждой стадии.

  |
| *Зачетная работа* *по курсу «Токсикологической химии»***Вариант №3**1. Классификация ядов и отравлений.
2. Обоснуйте необходимость количественного определения этилового спирта в химико-токсикологическом анализе.

  |
| *Экзамен:**Письменное тестирование/**Компьютерное тестирование* | ***Экзаменационный билет № 1******Тестовые вопросы:***1. Основными задачами токсикологической химии являются:а. Изучение лекарственной флорыб. Изолирование, обнаружение и определение токсических веществ в биосубстратахв. Осуществление контроля качества лекарствг. Организация управления фармацевтической службойд. Поиск и создание лекарств2. Основные вопросы, которые решает судебная химия:а. Изучение и разработка химических методов исследования вещественных доказательствб. Анализ пищевых продуктов с целью их сертификациив. Помощь судебно-следственным органам в раскрытии преступленияг. Анализ биожидкостей с целью диагностики отравлений человека ядовитыми веществамид. Оказание помощи органам здравоохранения в предупреждении отравлений3. Роль химико-токсикологического анализа в работе центров по лечению отравлений:а. Многократный анализ биожидкостей (кровь, моча) с целью определения эффективности метода детоксикацииб. Анализ внутренних органов человека на ядовитые вещества с целью определения причины смертив. Помощь врачу в диагностике отравления ядовитыми соединениямиг. Помощь судебно-следственным органам в раскрытии преступленияд. Определение степени и стадии отравления ядовитым веществом (резорбция, элиминация) при поступлении больного в токсикологический центр4. Специфическими особенностями токсикологической химии являются:а. Изолирование токсических веществ из объектов исследованияб. Очистка от соэкстрактивных балластных веществв. Незначительное количество анализируемого вещества г. Разнообразие и разнохарактерность объектов анализад. Многообразие химических структур анализируемых соединений и их метаболитове. Необходимость дачи экспертного заключения5. Основными разделами токсикологической химии являютсяа. Общая токсикологияб. Аналитическая токсикологияв. Судебная токсикологияг. Медицинская токсикологияд. Биохимическая токсикология6. Основным документом для производства судебно-химической экспертизы может быть:а. Выписка из истории болезниб. Направление судебно-медицинского экспертав. Протокол с места происшествияг. Письменное постановление судебно-следственных органов о назначении судебно-химической экспертизыд. Акт судебно-медицинского исследования трупа7. Обязанности эксперта-химика, предусмотренные уголовно-процессуальным кодексом:а. Явиться по вызову лица, производящего дознаниеб. Дать объективное заключение по поставленным вопросамв. Представить заключение в письменном виде и подписать егог. Сохранять в тайне данные анализа8. Обязанности эксперта-химика в отношении производства экспертиз:а. Прием объектов исследования от заведующего судебно-химическим отделомб. Контроль за регистрацией экспертиз в журнале СХОв. Исследование с записью результатов в рабочем журналег. Составление и оформление акта судебно-химической экспертизы9. Заключение эксперт-химик дает:а. От имени Бюро судебно-медицинской экспертизыб. От своего именив. От имени судебно-химического отдела10. Эксперт-химик за данное им заключение несет ответственность:а. Коллективнуюб. Личнуюв. Ответственности не несет***Экзаменационный билет № 2******Тестовые вопросы:***1. Дайте определение понятия «ядовитое вещество»:а. Это любое вещество, которое при введении в организм человека вызывает его болезнь или смертьб. Это лекарственный препарат, который в больших дозах оказывает токсическое действие на организм человекав. Это любое сильнодействующее вещество2. Юридическим документом произведенной судебно-химической экспертизы является:а. Заготовленный бланк «Акт судебно-химической экспертизы вещественных доказательств»б. Заключение на основании описания судебно-химического исследованияв. Подробная запись эксперта-аналитика обо всех проделанных операциях, реакциях, итогах наблюденийг. Акт судебно-химической экспертизы вещественных доказательств3. Протокол экспертизы составляют:а. Заключениеб. Описательная часть и заключениев. Введение и описательная частьг. Введение и заключение4. В качестве объектов судебно-химического анализа могут быть:а. Внутренние органы трупаб. Биологические жидкости (кровь, моча)в. Волосы, ногтиг. Участки кожид. Содержимое желудка5. Токсические вещества в химико-токсикологическом анализе делят на группы в зависимости от:а. Растворимостиб. Химического строенияв. Метода изолированияг. Объектов исследования6. Судебно-химический анализ следует считать ненаправленным, если:а. На анализ поступил объект без сопроводительных документовб. В сопроводительных документах нет данных о причине отравленияв. В качестве консерванта в объект добавлен не этиловый спиртг. При транспортировке нарушилась упаковка и печать7. Токсикокинетика – это раздел токсикологии, изучающий:а. Комплекс научно-обоснованных методов, применяемых на практике для изолирования, обнаружения и количественного определения ядовб. Процессы всасывания, распределения и элиминации ядов в. Возможности изолирования, обнаружения и определения продуктов превращения ядовитых и сильнодействующих веществ в живом организме и в трупег. Диагностику острых отравлений и наркоманий8. Элиминацией называют:а. Биотрансформацию, происходящую при прохождении через стенку кишки и через печеньб. Суммарный эффект биотрансформации и экскреции вещества из организмав. Удалением активного вещества до его поступления в системукровообращенияг. Распределением вещества в кровяном руслед. Выведение активного вещества и метаболитов из организма9. Биодоступность вещества – этоа. Отношение (в процентах) количества всосавшегося лекарственного вещества, к количеству того же лекарственного вещества, назначенного в той же дозеб. Отношение (в процентах) количества всосавшегося лекарственного вещества, назначенного в исследуемой лекарственной форме, к количеству того же лекарственного вещества, выведенного изорганизма в неизменном видев. Отношение (в процентах) между дозой введенного в организм лекарственного вещества и его количеством, поступившим в кровоток10. В результате биотрансформации происходит:а. Утрачивание активности веществаб. Увеличивается скорость выведения веществав. Образование липофильных метаболитовг. Образование парных соединений с глюкуроновой, серной,уксусной кислотамид. Выведение веществ почками***Экзаменационный билет № 3******Тестовые вопросы:***1. Для оценки скорости элиминации основными показателями являются:а. Общий (плазменный) клиренсб. Максимальная концентрация в плазмев. Объем распределенияг. Период полувыведения2. Реакции II фазы биотрансформации классифицируют на реакции:а. Метилированияб. Деалкилированияв. Дезаминированияг. Ацетилированияд. Конъюгации с сульфатом, α-аминокислотами, глюкуроновой кислотойе. Гидроксилирования3. Метаболизм токсических веществ в организме, как правило, направлен на:а. Снижение растворимости в биожидкостяхб. Снижение растворимости в жирах и повышение растворимости в водев. Повышение биологической активностиг. Снижение биологической активностид. Повышение скорости проникновения через мембранные барьеры4. Фармако(токсико)кинетика вещества и его содержание в плазме крови и тканях зависят от:а. Липофильности молекулб. Насыщенности организма кислородомв. Скорости и способа экскреции в организмег. Показателей дыханияд. Участия в пресистемной элиминациие. Состояния гемодинамики5. К истинной детоксикации относят реакции:а. Образования функциональных группб. Окислительно-восстановительные реакции при участии монооксигеназной системыв. Реакции конъюгацииг. Реакции комплексообразования6. Пресистемной элиминацией называют:а. Удаление активного вещества до его поступления в систему кровообращенияб. Процесс захвата из крови циркулирующего вещества специальными белкамив. Поступление и распределение активного вещества в системный кровоток7. Кажущийся объем распределения (Vd) – это:а. Гипотетический объем жидкости, равный отношению дозы принятого соединения к концентрации соединения в кровиб. Гипотетический объем жидкости, равный отношению концентрации соединения в крови к дозе принятого соединенияв. Гипотетический объем жидкости, равный отношению дозы принятого соединения к концентрации соединения в крови, умноженной на массу тела8. Экскреция вещества почками определяется тремя процессамиа. Фильтрацией в клубочкахб. Активной секрециейв. Реабсорбцией в канальцахг. Циркуляцией веществд. Конъюгацией функциональных групп токсических веществ9. Выбор того или иного способа детоксикации зависит от:а. Наличия других ЛВ и ядов в организмеб. Физико-химических свойств и доз токсического веществав. Времени экспозиции яда и тяжесть отравленияг. Величины молекулярной массыд. Типа биотрансформации в организмее. Степени компенсации витальных и основных функций организма и условия проведения терапии |
| 10. УСТАНОВИТЕ СООТВЕСТВИЕ Метод изолирования 1. Дистилляция с водяным паром2. Экстракция полярными растворителями3. Минерализация4. Экстракция неполярнымирастворителями5. Диализ | Группа токсических веществА. ПестицидыБ. «Летучие» ядыВ. «Лекарственные» ядыГ. «Металлические» ядыД. Кислоты, щелочи и их соли |

5.4. Критерии, шкалы оценивания промежуточной аттестации учебной дисциплины:

| **Наименование оценочного средства (контрольно-оценочного мероприятия)** | **Критерии оценивания** | **Шкалы оценивания** |
| --- | --- | --- |
| **Пятибалльная система** |
|  |  |  |
| Зачет | Работа выполнена полностью. Нет ошибок в логических рассуждениях. Возможно наличие одной неточности или описки, не являющиеся следствием незнания или непонимания учебного материала. Обучающийся показал полный объем знаний, умений в освоении пройденных тем и применение их на практике. | 5 |
| Работа выполнена полностью, но обоснований шагов решения недостаточно. Допущена одна ошибка или два-три недочета. | 4 |
| Допущены более одной ошибки или более двух-трех недочетов. | 3 |
| Работа выполнена не полностью. Допущены грубые ошибки.  | 2 |
| Работа не выполнена. |
| *экзамен:**компьютерное тестирование* | За выполнение каждого тестового задания испытуемому выставляются баллы. Номинальная шкала предполагает, что за правильный ответ к каждому заданию выставляется один балл, за неправильный — ноль. В соответствии с номинальной шкалой, оценивается всё задание в целом, а не какая-либо из его частей.В соответствии с порядковой шкалой за каждое задание устанавливается максимальное количество баллов, например, три. Три балла выставляются за все верные выборы в одном задании, два балла - за одну ошибку, один - за две ошибки, ноль — за полностью неверный ответ.Правила оценки всего теста:общая сумма баллов за все правильные ответы составляет наивысший балл, например, 20 баллов. В спецификации указывается общий наивысший балл по тесту. Также устанавливается диапазон баллов, которые необходимо набрать для того, чтобы получить отличную, хорошую, удовлетворительную или неудовлетворительную оценки.Рекомендуется установить процентное соотношение баллов и оценок по пятибалльной системе. | *5**85% - 100%* |
| *4**65% - 84%* |
| *3**41% - 64%* |
| *2**40% и менее 40%* |

## Система оценивания результатов текущего контроля и промежуточной аттестации.

Оценка по дисциплине выставляется обучающемуся с учётом результатов текущей и промежуточной аттестации.

|  |  |
| --- | --- |
| **Форма контроля** | **Пятибалльная система** |
| Текущий контроль:  |  |
|  - лабораторные работы | зачтено/не зачтено |
|  - тестирование по темам  | зачтено/не зачтено |
| **Итого за семестр** зачёт | зачтеноне зачтено |
| **-**лабораторные работы | зачтено/не зачтено |
|  - тестирование по темам  | зачтено/не зачтено |
| зачет за семестр | зачтено/не зачтено |
| **Итого за дисциплину** экзамен | отличнохорошоудовлетворительнонеудовлетворительно |

* + - 1. Полученный совокупный результат конвертируется в пятибалльную систему оценок в соответствии с таблицей:

|  |  |
| --- | --- |
| **100-балльная система** | **пятибалльная система** |
| **экзамен** | **зачет** |
|  | отлично | зачтено  |
|  | хорошо |
|  | удовлетворительно |
|  | неудовлетворительно | не зачтено |

# 6. ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ

* + - 1. Реализация программы предусматривает использование в процессе обучения следующих образовательных технологий:
		- проблемная лекция;
		- анализ ситуаций и имитационных моделей;
		- поиск и обработка информации с использованием сети Интернет;
		- применение электронного обучения;
		- групповые и коллективные технологии.

# 7. ОРГАНИЗАЦИЯ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА ДЛЯ ЛИЦ С ОГРАНИЧЕННЫМИ ВОЗМОЖНОСТЯМИ ЗДОРОВЬЯ

* + - 1. При обучении лиц с ограниченными возможностями здоровья и инвалидовиспользуются подходы, способствующие созданию безбарьерной образовательной среды: технологии дифференциации и индивидуального обучения, применение соответствующих методик по работе с инвалидами, использование средств дистанционного общения, проведение дополнительных индивидуальных консультаций по изучаемым теоретическим вопросам и практическим занятиям, оказание помощи при подготовке к промежуточной аттестации.
			2. При необходимости рабочая программа дисциплины может быть адаптирована для обеспечения образовательного процесса лицам с ограниченными возможностями здоровья, в том числе для дистанционного обучения.
			3. Учебные и контрольно-измерительные материалы представляются в формах, доступных для изучения студентами с особыми образовательными потребностями с учетом нозологических групп инвалидов:
			4. Для подготовки к ответу на практическом занятии, студентам с ограниченными возможностями здоровья среднее время увеличивается по сравнению со средним временем подготовки обычного студента.
			5. Для студентов с инвалидностью или с ограниченными возможностями здоровья форма проведения текущей и промежуточной аттестации устанавливается с учетом индивидуальных психофизических особенностей (устно, письменно на бумаге, письменно на компьютере, в форме тестирования и т.п.).
			6. Промежуточная аттестация по дисциплине может проводиться в несколько этапов в форме рубежного контроля по завершению изучения отдельных тем дисциплины. При необходимости студенту предоставляется дополнительное время для подготовки ответа на зачете или экзамене.
			7. Для осуществления процедур текущего контроля успеваемости и промежуточной аттестации обучающихся создаются, при необходимости, фонды оценочных средств, адаптированные для лиц с ограниченными возможностями здоровья и позволяющие оценить достижение ими запланированных в основной образовательной программе результатов обучения и уровень сформированности всех компетенций, заявленных в образовательной программе.

# 8. МАТЕРИАЛЬНО-ТЕХНИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ ДИСЦИПЛИНЫ

* + - 1. Материально-техническое обеспечение дисциплины при обучении с использованием традиционных технологий обучения.

| **Наименование учебных аудиторий, лабораторий, мастерских, библиотек, спортзалов, помещений для хранения и профилактического обслуживания учебного оборудования и т.п.** | **Оснащенность учебных аудиторий, лабораторий, мастерских, библиотек, спортивных залов, помещений для хранения и профилактического обслуживания учебного оборудования и т.п.** |
| --- | --- |
| ***119071, г. Москва, Малый Калужский пер., д.2, строение.5*** |
| Аудитории № 5204, 5205 - лаборатории для проведения лабораторный работ, групповых и индивидуальных консультаций, текущего контроля и промежуточной аттестации. | Комплект учебной мебели, меловая доска специализированное оборудование: • столы лабораторные на 6 мест – 10 шт.;• лабораторные шкафы.• термошкаф, • лабораторная посуда (стеклянная и фарфоровая), стеклянная мерная посуда;• роторные испарители, • весы технические, • весы аналитические.• рН-метр 3 шт.;• прибор для измерения температуры плавления 2шт• рефрактометры 2 шт• реактивы, • электрические плитки 6 шт.;• водяные бани 8 шт, • песчаные бани 2 шт.; • мешалки лабораторные 6 шт.;• гомогенизаторы лабораторные 3 шт.;• центрифуга |
| **Помещения для самостоятельной работы обучающихся** | **Оснащенность помещений для самостоятельной работы обучающихся** |
| читальный зал библиотеки: | компьютерная техника;подключение к сети «Интернет» |

Технологическое обеспечение реализации программы дисциплины осуществляется с использованием элементов электронной информационно-образовательной среды университета.

**10. ИНФОРМАЦИОННОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ УЧЕБНОГО ПРОЦЕССА**

10.1Ресурсы электронной библиотеки, информационно-справочные системы и профессиональные базы данных:

|  |  |
| --- | --- |
| **№ пп** | **Электронные учебные издания, электронные образовательные ресурсы** |
|  | ЭБС «Лань» <http://www.e.lanbook.com/> |
|  | «Znanium.com» научно-издательского центра «Инфра-М»<http://znanium.com/>  |
|  | Электронные издания «РГУ им. А.Н. Косыгина» на платформе ЭБС «Znanium.com» <http://znanium.com/> |
|  | Образовательная платформа «Юрайт» <https://urait.ru/>  |
|  | Электронные ресурсы «Polpred.com Обзор СМИ» <https://www.polpred.com/>  |
|  | Электронные ресурсы «Национальной электронной библиотеки» («НЭБ») <https://rusneb.ru/>  |
|  | **Профессиональные базы данных, информационные справочные системы** |
|  | Информационно-аналитическая система SCIENCE INDEX (включенная в научный информационный ресурс eLIBRARY.RU) <https://www.elibrary.ru/>  |
|  | База данных Springer eBooks Collections издательства Springer Nature. Платформа Springer Link: <https://rd.springer.com/>  |
|  | Электронный ресурс Freedom Collection издательства Elsevier <https://sciencedirect.com/>  |
|  | База данных научного цитирования Scopus издательства Elsevier <https://www.scopus.com/>  |
|  | База данных ORBIT IPBI (Platinum Edition) компании Questel SAS <https://www.orbit.com/>  |
|  | База данных Web of Science компании Clarivate Analytics <https://www.webofscience.com/wos/woscc/basic-search>  |
|  | Базе данных CSD-Enterprise компании The Cambridge Crystallographic Data Center <https://www.ccdc.cam.ac.uk/>  |
|  | Научная электронная библиотека «elibrary.ru» <https://www.elibrary.ru/>  |
|  | База данных издательства SpringerNature <https://link.springer.com/> <https://www.springerprotocols.com/> <https://materials.springer.com/> [https://link.springer.com/search?facet-content-type=%ReferenceWork%22](https://link.springer.com/search?facet-content-type=%25ReferenceWork%22) <http://zbmath.org/> <http://npg.com/>  |

10.2 Перечень программного обеспечения

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **№п/п** | **Программное обеспечение** | **Реквизиты подтверждающего документа/ Свободно распространяемое** |
|  | Windows 10 Pro, MS Office 2019  | контракт № 18-ЭА-44-19 от 20.05.2019 |
|  | PrototypingSketchUp: 3D modeling for everyone | контракт № 18-ЭА-44-19 от 20.05.2019 |
|  | V-Ray для 3Ds Max  | контракт № 18-ЭА-44-19 от 20.05.2019 |
|  | NeuroSolutions  | контракт № 18-ЭА-44-19 от 20.05.2019 |
|  | Wolfram Mathematica  | контракт № 18-ЭА-44-19 от 20.05.2019 |
|  | Microsoft Visual Studio  | контракт № 18-ЭА-44-19 от 20.05.2019 |
|  | CorelDRAW Graphics Suite 2018  | контракт № 18-ЭА-44-19 от 20.05.2019 |
|  | Mathcad  | контракт № 18-ЭА-44-19 от 20.05.2019 |
|  | Matlab+Simulink  | контракт № 18-ЭА-44-19 от 20.05.2019. |
|  | Adobe Creative Cloud 2018 all Apps (Photoshop, Lightroom, Illustrator, InDesign, XD, Premiere Pro, Acrobat Pro, Lightroom Classic, Bridge, Spark, Media Encoder, InCopy, Story Plus, Muse и др.)  | контракт № 18-ЭА-44-19 от 20.05.2019 |
|  | SolidWorks | контракт № 18-ЭА-44-19 от 20.05.2019 |
|  | Rhinoceros | контракт № 18-ЭА-44-19 от 20.05.2019 |
|  | Simplify 3D | контракт № 18-ЭА-44-19 от 20.05.2019 |
|  | FontLаb VI Academic | контракт № 18-ЭА-44-19 от 20.05.2019 |
|  | Pinnacle Studio 18 Ultimate | контракт № 18-ЭА-44-19 от 20.05.2019 |
|  | КОМПАС-3d-V 18 | контракт № 17-ЭА-44-19 от 14.05.2019 |
|  | Project Expert 7 Standart | контракт № 17-ЭА-44-19 от 14.05.2019 |
|  | Альт-Финансы | контракт № 17-ЭА-44-19 от 14.05.2019 |
|  | Альт-Инвест  | контракт № 17-ЭА-44-19 от 14.05.2019 |
|  | Программа для подготовки тестов Indigo | контракт № 17-ЭА-44-19 от 14.05.2019 |
|  | Диалог NIBELUNG | контракт № 17-ЭА-44-19 от 14.05.2019 |

**ЛИСТ УЧЕТА ОБНОВЛЕНИЙ РАБОЧЕЙ ПРОГРАММЫ УЧЕБНОЙ ДИСЦИПЛИНЫ**

В рабочую программу учебной дисциплины/модуля внесены изменения/обновления и утверждены на заседании кафедры:

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **№ пп** | **год обновления РПД** | **характер изменений/обновлений** **с указанием раздела** | **номер протокола и дата заседания** **кафедры** |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |
|  |  |  |  |