

Министерство науки и высшего образования Российской Федерации  
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение  
высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский  
государственный университет» (Новосибирский государственный университет, НГУ)

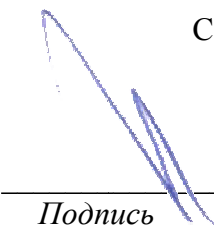
Факультет Естественных Наук

---

СОГЛАСОВАНО

Декан ФЕН

Резников В. А.

  
Подпись

5 октября 2020 г.

РАБОЧАЯ ПРОГРАММА ДИСЦИПЛИНЫ

**МОЛЕКУЛЯРНЫЕ ОСНОВЫ ФАРМАКОЛОГИИ**

направление подготовки: 04.04.01 Химия

направленность (профиль): Химия

Форма обучения: очная

Разработчик:

д. б. н., чл.-корр. РАН Жарков Д. О.

Зав. Кафедрой МБиБ

Академик РАН, д.х.н. Власов В.В.

Руководитель программы:

чл.-корр. РАН, проф. Нетесов С.В.

Новосибирск, 2020

## Содержание

1. Перечень планируемых результатов обучения по дисциплине, соотнесенных с планируемыми результатами освоения образовательной программы.....	3
2. Место дисциплины в структуре образовательной программы .....	3
3. Трудоемкость дисциплины в зачетных единицах с указанием количества академических часов, выделенных на контактную работу обучающегося с преподавателем (по видам учебных занятий) и на самостоятельную работу обучающегося .....	4
4. Содержание дисциплины, структурированное по темам (разделам) с указанием отведенного на них количества академических часов и видов учебных занятий.....	4
Программа курса лекций .....	4
5. Перечень учебной литературы .....	19
6. Перечень учебно-методических материалов по самостоятельной работе обучающихся	19
7. Перечень ресурсов информационно-телекоммуникационной сети «Интернет», необходимых для освоения дисциплины .....	19
8. Перечень информационных технологий, используемых при осуществлении образовательного процесса по дисциплине .....	20
9. Материально-техническая база, необходимая для осуществления образовательного процесса по дисциплине .....	20
10. Оценочные средства для проведения текущего контроля и промежуточной аттестации по дисциплине.....	20

## 1. Перечень планируемых результатов обучения по дисциплине, соотнесенных с планируемыми результатами освоения образовательной программы

Результаты освоения образовательной программы (компетенции)	Индикаторы	Результаты обучения по дисциплине
<b>М-ПК-5.</b> Способен выбирать обоснованные подходы к анализу связи структура-свойство и к конструированию веществ и материалов с заданными химическими, физическими, физико-химическими свойствами и/или биологической активностью.	<b>М-ПК-5.1.</b> Применяет знания о химических, физических, физико-химических свойствах и биологической активности известных веществ и материалов при анализе соотношения «структура-свойство».	- <i>знает</i> основные общие принципы действия лекарственных средств в целом и лекарственных средств, относящихся к конкретным фармакологическим группам; - <i>умеет</i> объяснить механизмы возникновения основных патологических процессов, механизмы действия изученных в ходе курса лекарственных средств; - <i>владеет</i> навыками расчета фармакодинамических и фармакокинетических параметров, представлением о методах разработки и испытания лекарственных средств.

## 2. Место дисциплины в структуре образовательной программы

Дисциплины (практики), изучение которых необходимо для освоения дисциплины «Молекулярные основы фармакологии»:

- Математика (высшая алгебра, математический анализ, математическая статистика);
- Физическая химия (строение молекул, природа химической связи, электрохимия, химическая термодинамика, химическая кинетика);
- Органическая химия (классификация и номенклатура соединений, строение молекул);
- Молекулярная биология;
- Биоорганическая химия;
- Биохимия;
- Основы взаимодействия биомолекул.

Дисциплины (практики), для изучения которых необходимо освоение дисциплины «Молекулярные основы фармакологии»:

- Биотехнология;
- Молекулярная вирусология;
- Функциональная морфология клетки;
- Химия природных соединений;
- Эпигенетические механизмы регуляции экспрессии генов.

**3. Трудоемкость дисциплины в зачетных единицах с указанием количества академических часов, выделенных на контактную работу обучающегося с преподавателем (по видам учебных занятий) и на самостоятельную работу обучающегося**

Трудоемкость дисциплины – 3 з.е. (108 ч)

Форма промежуточной аттестации: экзамен

№	Вид деятельности	Семестр 2
1	Лекции, ч	24
2	Практические занятия, ч	-
3	Лабораторные занятия, ч	-
4	Занятия в контактной форме, ч, из них	28
5	из них аудиторных занятий, ч	24
6	в электронной форме, ч	-
7	консультаций, ч	2
8	промежуточная аттестация, ч	2
9	Самостоятельная работа, ч	80
10	Всего, ч	108

**4. Содержание дисциплины, структурированное по темам (разделам) с указанием отведенного на них количества академических часов и видов учебных занятий**

**2 семестр**

Лекции (24 ч)

Наименование темы и их содержание	Объем, час
Общие принципы фармакологии	2
Фармакология нервной системы	6
Фармакология кровеносной системы и крови	4
Эндокринная фармакология	2
Химиотерапия	6
Фармакология иммунной системы и воспалительного ответа	2
Современные тенденции фармакологии	2

Самостоятельная работа студентов (80 ч)

Перечень занятий на СРС	Объем, час
Изучение теоретического материала, не освещаемого на лекциях	44
Работа над домашним заданием (реферат)	20
Работа над заданием кейс-сессии	8
Подготовка к экзамену	8

**Программа курса лекций**

**1. Общие принципы фармакологии**

**1.1. Взаимодействие фармакологических агентов и их мишеней**

Связывание фармакологического агента с мишенью в организме как основа действия лекарственных средств. Структура малых лигандов и белковых мишеней-рецепторов, основные определяющие их физико-химические факторы. Влияние связывания лиганда на конформацию рецептора. Влияние мембран на связывание фармакологических агентов с мишенями. Основные типы белковых рецепторов фармакологических агентов. Трансмембранные ионные каналы: лигандзависимые, потенциалзависимые, регулируемые

вторичными мессенджерами; рефракторные состояния. Трансмембранные рецепторы, связанные с G-белками ( $G_s$ ,  $G_i$ ,  $G_q$ ,  $G_o$ ,  $G_{12/13}$ ), механизмы их действия с участием вторичных мессенджеров на примере активации аденилатциклазы и фосфолипазы C. Трансмембранные рецепторы с ферментативными цитоплазматическими доменами — рецепторные тирозинкиназы, тирозинфосфатазы, серин/треонинкиназы, гуанилатциклазы, рецепторы, ассоциированные с тирозинкиназами. Внутриклеточные рецепторы: факторы транскрипции — рецепторы стероидных гормонов. Интеграция регуляторных сигналов клеткой. Молекулярные и клеточные основы селективности фармакологических агентов.

### **1.2. Фармакодинамика**

Термодинамическое описание связывания лигандов с рецепторами. Уравнение Хилла–Ленгмюра. Отношение «доза–ответ». Непрерывная зависимость ответа от дозы; понятия активности и эффективности фармакологического агента. Квантованная зависимость ответа от дозы; популяционное описание активности и эффективности; понятия средней эффективной дозы, средней токсической дозы и средней летальной дозы; терапевтический индекс. Виды взаимодействия фармакологических агентов с мишенями. Агонисты. Антагонисты, их различные виды: конкурентные и неконкурентные антагонисты, молекулярные механизмы их действия, вид отношения «доза–ответ»; нерепторные антагонисты (химические, физиологические). Частичные агонисты. Обратные агонисты. Влияние свободных рецепторов на ответ в присутствии агонистов и антагонистов.

### **1.3. Фармакокинетика**

Основные определения: абсорбция, распределение, метаболизм и выведение лекарственных средств. Физиологические барьеры. Клеточная мембрана: механизмы активного и пассивного пересечения; факторы, определяющие скорость пассивного пересечения, ее зависимость от pH и  $pK_a$ .

Абсорбция фармакологических агентов; биодоступность. Основные пути введения лекарственных средств в организм: энтеральный, парэнтеральный (подкожный, внутримышечный, внутривенный, интратекальный), трансмукозный, трансдермальный; метаболизм «первого прохода». Местные факторы, влияющие на абсорбцию.

Распределение фармакологических агентов в организме. Объем распределения; влияние связывания с белками плазмы крови. Моделирование распределения, фазы распределения и элиминации, понятие о компартментах.

Метаболизм фармакологических агентов. Фазы I и II.

Выведение фармакологических агентов из организма; роль почек и желчи.

Кинетика однокомпарментной модели. Клиренс. Кинетика метаболизма и выведения. Время полувыведения и влияющие на него факторы. Принципы дозировки лекарственных средств: окно концентрации, расчет загрузочной и поддерживающей дозы.

### **1.4. Метаболизм лекарственных средств как ксенобиотиков**

Влияние метаболизма на фармакологические агенты: инактивация, активация, трансформация в токсические метаболиты, трансформация в экскретируемую форму. Основные органы, в которых проходит биотрансформация фармакологических агентов. Основные фазы метаболизма. Фаза I. Строение и механизм действия цитохромов P450. Основные реакции, катализируемые цитохромами P450: гидроксирование алифатических и ароматических групп, N- и O-деалкилирование, S- и N-окисление, десульфуривание, эпоксирирование. Реакции фазы I, независимые от системы P450: алкоголь- и альдегид-дегидрогеназы, окислительное дезаминирование, декарбоксилирование, гидролиз сложных эфиров, амидов и эпоксидов, восстановление нитрогрупп и карбониллов, дегалогенирование. Фаза II: ферментативные механизмы конъюгации активированных ксенобиотиков (УДФ-глюкуронозилтрансфераза, сульфотрансфераза, N-ацетилтрансфераза и др.). Индукция и ингибирование цитохромов P450. Активные и токсичные метаболиты. Индивидуальные факторы, влияющие на метаболизм

фармакологических агентов: генотип, возраст, пол, диета, факторы окружающей среды, взаимодействие с другими лекарствами, болезни.

### **1.5. Основы фармакологической токсикологии**

Основные принципы фармакологической токсикологии. Токсикокинетика: экспозиция (острая и хроническая), поступление в организм, распределение, элиминация. Метаболическая токсикация и детоксикация.

Молекулярные механизмы токсичности. Апоптоз, некроз, дисфункция органов, фиброз, канцерогенез, тератогенез. Неспецифическое повреждение тканей (кислоты, щелочи, детергенты). Реактивные интермедиаты (нуклеофилы, электрофилы, свободные радикалы). Механизмы, опосредованные воспалительным и иммунным ответом; гиперсенситивность типов I–IV, аутоиммунные реакции. Механизмы, опосредованные ферментами или рецепторами на примерах ингибиторов ацетилхолинэстеразы (органофосфаты), активаторов рецепторов ароматических углеводородов (диоксин), инактиваторов гемоглобина (CO), и ингибиторов цитохром *c*-оксидазы (цианиды). Механизмы репарации повреждений и клеточной смерти. Органспецифическая токсичность: механизмы специфической гепатотоксичности, пульмонотоксичности, нейротоксичности и нефротоксичности. Канцерогенез, его основные фазы; типичные канцерогены; протоонкогены и гены-онкосупрессоры. Механизмы тератогенеза.

Основные токсические агенты, действующие на современного человека, и механизмы их действия: продукты табачного дыма, этанол, пищевые токсины микробиологической природы (на примере церулида и сакситоксинов), свинец.

Основные принципы лечения острых отравлений. Предотвращение проникновения токсина в организм: рвотные средства (ипекакуана), адсорбенты (активированный уголь). Ингибирование токсикации: ингибиторы алкогольдегидрогеназы (фомепизол). Активаторы детоксикации: комплексное лечение отравления цианидами (амилнитрит, нитрит натрия, тиосульфат натрия), лечение отравления парацетамолом (N-ацетилцистеин). Активация элиминации: гемоперфузия. Инактивация токсических агентов: хелатирование тяжелых металлов, антивенины. Фармакологические и физиологические антагонисты токсинов. Альтернативные метаболические пути: лечение отравления варфарином переливанием плазмы крови.

## **2. Фармакология нервной системы**

### **2.1. Фармакология нервной системы. Общие принципы**

#### **2.1.1. Общие принципы клеточной возбудимости и электрохимической нейротрансмиссии**

Электрическая возбудимость клеток. Основные определения. Закон Ома в применении к клеточной мембране, вольт-амперная диаграмма; гиперполяризация и деполяризация мембран. Ионные каналы, электрическая схема клеточной мембраны. Селективность ионных каналов, химические градиенты и порождаемые ими электростатические силы и электрохимические градиенты; уравнение Нернста. Электрохимический механизм образования потенциала покоя. Равновесные потенциалы Нернста для основных неорганических ионов на биологических мембранах. Уравнение Гольдмана–Ходжкина–Каца, вклад разных ионов в образование общего равновесного потенциала покоя, изменение селективной проницаемости мембраны для отдельных как основа изменения общего потенциала покоя. Потенциал действия, понятие порога, фазы потенциала действия; зависимость проницаемости каналов от потенциала; потенциалзависимые каналы и каналы утечки; зависимость проводимости мембраны и проницаемости отдельных каналов от времени; инактивация каналов и рефракторное состояние мембраны. Ионные каналы как мишени фармакологических агентов.

Электрохимическая передача нервного импульса. Общая структура синапсов. Основные события в синапсе: синтез нейротрансмиттера, получение потенциала действия пресинаптической мембраной, Ca<sup>2+</sup>-зависимое высвобождение нейротрансмиттера, связывание нейротрансмиттера с рецепторами на постсинаптической мембране,

образование потенциала действия на постсинаптической мембране, деградация нейротрансмиттера и вторичных мессенджеров. Регуляция экзоцитоза синаптических пузырьков: роль белков синапсина, синаптоагмина и комплекса SNARE. Основные типы постсинаптических рецепторов. Метаболизм и обратный захват нейротрансмиттеров.

### *2.1.2. Общие принципы физиологии и фармакологии нервной системы*

Строение нервной системы. Центральная и периферическая нервная система, деление периферической нервной системы на вегетативную и соматическую, деление вегетативной нервной системы на симпатическую и парасимпатическую. Строение вегетативной нервной системы, иннервация разных органов ее симпатической и парасимпатической ветвями. Периферические двигательные и рецепторные нервы. Строение центральной нервной системы: большие полушария, промежуточный мозг, мозжечок, мозговой ствол, спинной мозг. Клеточная организация нервной системы, ее функциональные единицы: дальние тракты, локальные контуры, диффузные дивергентные контуры. Примеры разных типов организации (передача двигательного сигнала по дальнему тракту, интеграция информации локальными контурами в коре головного мозга, дивергентная система черной субстанции).

Нейрофизиология. Основные типы нейротрансмиттеров: аминокислоты, биогенные амины, нейропептиды, другие вещества. Гематоэнцефалический барьер, механизмы транспорта веществ через него.

## **2.2. Фармакология периферической нервной системы**

### *2.2.1. Холинэргическая нейротрансмиссия*

Синтез, хранение и высвобождение ацетилхолина. Строение и механизм действия холинэргических рецепторов никотинового и мускаринового типа. Деградация ацетилхолина в синаптической щели ацетилхолинэстеразой. Действие ацетилхолина в соматической, вегетативной парасимпатической и центральной нервной системе. Фармакологические агенты, действующие в области холинэргических синапсов, и механизмы их действия: агонисты (сукцинилхолин, карбахол) и антагонисты (атропин, тубокурарин, диамины) никотиновых и мускариновых ацетилхолиновых рецепторов; ингибиторы синтеза, хранения и высвобождения ацетилхолина (ботокс); ингибиторы ацетилхолинэстеразы (физостигмин, органофосфаты). Механизм действия нервно-паралитических отравляющих веществ на примере органофосфатов.

### *2.2.2. Адренэргическая нейротрансмиссия*

Строение адренэргического синапса. Синтез, хранение и высвобождение катехоламинов (дофамин, норадреналин), белок-транспортер VMAT. Обратный захват и метаболизм катехоламинов; селективные транспортеры катехоламинов, моноаминоксидаза, катехол-О-метилтрансфераза. Строение, подтипы и механизм действия  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов, ауторецепторы на пресинаптических мембранах. Физиологическое и фармакологическое действие эндогенных катехоламинов, селективное связывание с разными подтипами рецепторов. Фармакологические агенты, действующие в области адренэргических синапсов: ингибиторы синтеза катехоламинов; ингибиторы везикулярного транспорта (резерпин), хранения (тирамин, псевдоэфедрин) и обратного захвата катехоламинов; ингибиторы метаболизма катехоламинов (ингибиторы MAO) агонисты и антагонисты разных подтипов  $\alpha$ - и  $\beta$ -адренорецепторов (ксилометазолин, добутамин, празозин, пропранолол).

## **2.3. Фармакология центральной нервной системы**

### *2.3.1. Принципы возбуждающей и тормозящей нейротрансмиссии*

Возбуждающие и тормозящие аминокислотные нейротрансмиттеры: глутамат и  $\gamma$ -аминомасляная кислота (ГАМК), их влияние на проницаемость мембран для ионов. Синтез и деградация глутамата и ГАМК.

Строение, подтипы и механизм действия ионотропных (AMPA-, каинатные и NMDA-рецепторы) и метаботропных глутаматных рецепторов. Эксцитотоксичность. Механизм гибели клеток при ишемических последствиях инсультов и травм. Роль глутаматных рецепторов в развитии гипералгезии, эпилепсии и нейродегенеративных болезней.

Строение и механизм действия рецепторов ГАМК типов А–С. Фармакологические агенты, связывающиеся с ГАМК-рецепторами: барбитураты, бензодиазепины, этанол.

### *2.3.2. Дофаминэргическая нейротрансмиссия в ЦНС*

Дофамин как катехоламин, его синтез и метаболизм до норадреналина и адреналина. Хранение, высвобождение, обратный захват и метаболизм дофамина. Строение и механизм действия дофаминовых рецепторов. Функции дофамина в ЦНС, локализация дофаминэргических ядер и дофаминовых рецепторов. Роль дофамина в контроле движения: прямой и непрямой нигростриатальные пути, патологические изменения в ЦНС при болезни Паркинсона. Роль дофамина в высшей нервной деятельности, дерегуляция дофаминэргической сигнализации при шизофрении. Фармакологические агенты, действующие в области дофаминэргических синапсов: предшественники дофамина (леводопа), агонисты дофаминовых рецепторов (алкалоиды спорыньи), ингибиторы метаболизма дофамина, нейролептики (хлорпромазин, галоперидол).

### *2.3.3. Фармакология поведенческих реакций*

Серотонинэргическая и адренэргическая нейротрансмиссия в ЦНС, ее роль в регуляции эмоционального состояния. Синтез серотонина. Общие механизмы нейротрансмиссии с участием моноаминов. Регуляция уровня моноаминов в пресинаптической клетке, роль транспортеров, рецепторов обратного захвата и ферментов метаболизма. Строение и механизм действия серотониновых рецепторов. Патопсихология расстройств поведения: мании, депрессии; моноаминная теория депрессии; маниакально-депрессивные психозы. Основные классы антидепрессантов и механизмы их действия: трициклические антидепрессанты (имипрамин); селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (флуоксетин); ингибиторы моноаминоксидазы; литий. Механизм десенситизации к терапевтическому действию антидепрессантов.

### *2.3.4. Аномальная электрическая активность в ЦНС*

Регуляция продолжительности и частоты возникновения потенциала действия в нейронах на уровне отдельных ионных каналов и местных нейронных контуров. Патопсихология эпилептического припадка, очаговые припадки, первичные и вторичные большие припадки; тонические и клонические судороги; роль различных ионных каналов. Противоземлетрясительные средства: агенты, усиливающие инактивацию, опосредованную  $Na^+$ -каналами (фенитоин), блокаторы  $Ca^{2+}$ -каналов Т-типа (этосуксимид), усилители ГАМК-опосредованного торможения (габапентин, бензодиазепины, барбитураты).

### *2.3.5. Общая анестезия*

Фармакодинамика ингаляционных анестетиков. Стадии анестезии. Входное и альвеолярное парциальное давление, минимальная альвеолярная концентрация анестетика. Терапевтический и анальгетический индексы. Зависимость эффективности анестетика от его физико-химических свойств, правило Мейера–Овертона. Фармакокинетика ингаляционных анестетиков. Общие понятия физиологии дыхания: местный и общий газообмен. Модель поглощения анестетика: уравнивание входного и альвеолярного парциального давления, уравнивание альвеолярного и тканевого парциального давления, скоростьлимитирующие шаги (вентиляция и перфузия). Физиологические факторы, влияющие на скорость наступления анестезии. Прекращение анестезии. Основные классы общих анестетиков: ингаляционные анестетики (галотан), внутривенные анестетики (тиопентал), адьюванты, комбинированный режим анестезии. Механизмы действия общих анестетиков: растворение в клеточных мембранах, связывание с ионными каналами.



### *2.3.6. Местная анестезия и аналгезия*

Молекулярные механизмы возникновения и передачи болевых сигналов (ноцицепции). Химические (рН-зависимые, АТФ-зависимые, кининовые), механические (дегенерин) и термальные (TRPV1, TRPV2) ноцицептивные рецепторы. Ноцицепторные нервные пучки; первичная и вторичная боль. Передача болевого нервного импульса в периферической и центральной нервной системе. Анестезия и аналгезия.

Местные анестетики — ингибиторы потенциалзависимых  $\text{Na}^+$ -каналов: принципы химического строения и механизм действия на примере новокаина. Конформационный цикл потенциалзависимых ионных каналов при прохождении потенциала действия; возникновение тонического и фазового ингибирования передачи нервного импульса при селективном связывании ингибиторов с различными конформерами ионных каналов.

Передача болевого сигнала в ЦНС, роль потенциалзависимых  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов N-типа и пептидных синаптических нейромодуляторов. Нисходящие и местные ингибиторы передачи болевого сигнала. Опиоидные рецепторы, их типы и природные агонисты; каннабиноидные рецепторы. Периферическая и центральная сенситизация. Нейропатическая боль; мигрень. Анальгетики и механизмы их действия: агонисты опиоидных рецепторов (морфин, кодеин), ингибиторы циклооксигеназы.

### *2.3.7. Молекулярные основы привыкания к нейрофармакологическим агентам и зависимости от них*

Основные определения: злоупотребление лекарственными средствами, толерантность и сенситизация, физиологическая и психологическая зависимость. Фармакокинетическая и фармакодинамическая толерантность. Молекулярные механизмы фармакодинамической толерантности на примере опиоидных и  $\beta$ -адренэргических рецепторов. Дофаминэргическая система поощрения в ЦНС и механизм действия наркотических веществ на примере опиоидов и никотина.

## **3. Фармакология кровеносной системы и крови**

### *3.1. Автоматическая и возбудимая функции сердечной мышцы*

Аритмия и сердечная недостаточность. Строение проводящей системы сердца: синусно-предсердный и предсердно-желудочковый узлы, пучок Гиса, волокна Пуркине, пучок Кента. Водители ритма. Особенности и молекулярные механизмы возникновения потенциала действия в клетках — водителях ритма и кардиомиоцитах; ионные каналы, ответственные за возникновение фаз 0–4; отражение электрической активности сердца на электрокардиограмме; основной и латентные водители ритма. Факторы, определяющие сердечный ритм. Основные типы патологии возникновения импульса (измененная автоматичность — экстрасистола, эктопическая систола; ранняя и поздняя постдеполяризация) и проведения импульса (блок проводимости, избыточная проводимость, застойные токи). Общие принципы действия антиаритмических фармакологических агентов. Основные классы антиаритмических средств: блокаторы быстрых  $\text{Na}^+$ -каналов (хинидин, лидокаин, флекаинид) и их классификация по воздействию на форму потенциала действия,  $\beta$ -блокаторы (пропранолол), ингибиторы реполяризации — блокаторы  $\text{K}^+$ -каналов (ибутилид), блокаторы  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов (верапамил).

### *3.2. Сократительная функция сердечной мышцы*

Физиология сокращения сердечной мышцы; инотропы и хронотропы. Строение кардиомиоцита: сарколемма, саркоплазматическая сеть, миофибриллы. Молекулярный механизм сокращения поперечнополосатой мышечной ткани: роль актина, миозина, тропомиозина и тропонина; закон Старлинга. Молекулярные механизмы создания трансмембранных градиентов  $\text{Ca}^{2+}$  ( $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФаза,  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -антипортер,  $\text{Ca}^{2+}$ -АТФаза), хранения и контролируемого высвобождения ионов  $\text{Ca}^{2+}$  (рианодинорный рецептор, белок SERCA, фосфоламбан) и регуляции чувствительности сократительных белков к  $\text{Ca}^{2+}$ .

Примеры дефектов сократимости на молекулярном уровне: нарушение гомеостаза  $\text{Ca}^{2+}$ , нарушение фосфорилирования тропонина I, десенситизация  $\beta$ -адренорецепторов. Фармакологические агенты, направленные на регуляцию сердечной сократимости, и механизмы их действия: ингибиторы  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы — сердечные гликозиды (дигоксин), агонисты  $\beta$ -адренэргических рецепторов.

### **3.3. Регуляция объема жидкости в организме**

Возникновение и физиологическая роль кровяного давления: гидростатическое и онкотическое давление, фильтрация жидкости в капиллярах. Рецепторы давления в организме. Механизмы регуляции объема жидкости в организме. Ренин-ангиотензин-альдостероновая система: производство ангиотензина II из ангиотензиногена с участием ренина и ангиотензинпревращающего фермента, регуляция высвобождения ренина юктагломерулярными клетками, ангиотензиновые рецепторы. Натрийуретические пептиды и их рецепторы. Вазопрессин и симпатическая нервная система в регуляции объема жидкости. Реабсорбция ионов  $\text{Na}^+$  в почках как один из основных способов регуляции объема. Молекулярные механизмы реабсорбции ионов  $\text{Na}^+$  в различных частях нефрона: проксимальном извитом канальце (роль транспортеров NHE3 и NBC1,  $\text{vH}^+$ -АТФазы, карбоангидраз II и IV), восходящей части петли Генле (роль транспортера NKCC2,  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы, ионных каналов ROMK и  $\text{ClC-K2}$ ), дистальном извитом канальце (роль транспортеров NCC1 и NCX1,  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы, ионных каналов CaT и  $\text{gCl}^-$ ) и собирательной трубке (роль транспортера  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -АТФазы, ионного канала ENaC, регуляция их экспрессии минералокортикоидами, регуляция внутриклеточной локализации аквапоринов). Механизмы возникновения отеков при сердечной недостаточности, циррозе печени и болезнях почек. Фармакологические агенты, направленные на регуляцию объема, и механизмы их действия: ингибиторы ренин-ангиотензин-альдостероновой системы — ингибиторы АПФ (каптоприл), антагонисты ангиотензиновых рецепторов (лозартан); диуретики — ингибиторы карбоангидразы (ацетазоламид), осмотические диуретики (маннитол), петлевые диуретики (фуросемид), тиазиды (гидрохлоротиазид), антагонисты альдостероновых рецепторов (спиронолактон).

### **3.4. Регуляция сосудистого тонуса**

Соппротивление и емкость кровеносных сосудов. Снабжение миокарда кислородом; ишемия, гипоксия и стенокардия. Молекулярный механизм сократительного цикла гладких мышц: роль потенциалзависимых  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов L-типа, киназы и фосфатазы легких цепей миозина, гуанилатциклазы, цГМФ-зависимой протеинкиназы и цГМФ-фосфодиэстеразы. Природные регуляторы тонуса сосудов. NO: регулируемый синтез NO-синтазой из аргинина, основные мишени (гуанилатциклаза,  $\text{Ca}^{2+}$ -зависимые  $\text{K}^+$ -каналы). Эндотелины и их рецепторы. Вегетативная нервная система, гуморальные и местные факторы в регуляции сосудистого тонуса. Фармакологические агенты, направленные на регуляцию сосудистого тонуса, и механизмы их действия: органические нитраты (нитроглицерин), селективные ингибиторы фосфодиэстераз (виагра), блокаторы  $\text{Ca}^{2+}$ -каналов (нифедипин), активаторы метаботропных АТФ-чувствительных  $\text{K}^+$ -каналов (миноксидил), адреноблокаторы, ингибиторы АПФ.

### **3.5. Гемостаз и тромбоз**

Физиология гемостаза. Основные стадии гемостаза и их молекулярные механизмы. Вазоконстрикция. Первичный гемостаз: адгезия тромбоцитов (роль фактора фон Виллебранда и рецептора GPIb), их активация (роль тромбосана  $\text{A}_2$  и АДФ, секреция гранул) и агрегация (роль тромбосана  $\text{A}_2$ , АДФ, фибриногена и рецептора GPIIb-IIIa). Вторичный гемостаз: общая схема каскада коагуляции, запуск каскада фосфолипид-протеиновыми комплексами, внутренняя и внешняя системы запуска каскада; центральная роль тромбина. Регуляция гемостатического ответа, баланс про- и антикоагулянтов: простагландин  $\text{PGI}_2$ , антитромбин III, протеины C и S, тромбомодулин, белок TFPI. Окончание гемостатического ответа: плазмин, тканевый активатор плазминогена,

ингибитор активатора плазминогена,  $\alpha_2$ -антиплазмин. Патопфизиология тромбоза: триада Вирхова (повреждения эндотелия, аномалии кровотока, повышение свертываемости крови). Фармакологические агенты, направленные на предотвращение образования тромбов, и механизмы их действия: антиагреганты — ингибиторы циклооксигеназы (аспирин), ингибиторы фосфодиэстеразы (дипиридамо́л), антагонисты рецепторов АДФ (клопидогрель), антагонисты рецепторов G<sub>PIIb</sub>-III<sub>a</sub> (эптифибатид); антикоагулянты — гепарин, антагонисты витамина К (варфарин), ингибиторы тромбина (гирудин); тромболитики (стрептокиназа). Фармакологические агенты, направленные на улучшение свертываемости крови, и механизмы их действия: ингибиторы фибринолиза (аминокапроновая кислота), коагулянты (антигемофильные факторы).

### **3.6. Метаболизм холестерина и липопротеинов**

Липопротеины, их строение и классификация по плотности; белковые компоненты оболочки липопротеидных частиц. Механизмы абсорбции холестерина и жирных кислот в кишечнике и их высвобождения в кровь; хиломикроны и их гидролиз липопротеинлипазой. Эндогенная продукция липопротеинов, их взаимопревращения. Рецепторы липопротеинов. Клеточная регуляция метаболизма холестерина (ГМГ-СоА-редуктаза, ацетил-СоА-холестеролацилтрансфераза, синтез рецепторов ЛНП). Роль ЛНП в развитии атеросклероза: окисление ЛНП, рецепторы CD36/SR-A, превращение макрофагов в пенистые клетки и образование атеросклеротических бляшек. ЛВП и их роль в транспорте и перераспределении холестерина, молекулярные механизмы обратного транспорта холестерина (транспортер ABCA1, лецитин-холестеролацилтрансфераза, рецептор SR-BI, транспортный белок CETP, липаза печени). Патопфизиологические состояния липидного обмена: гиперхолестеремия, гипертриглицеридемия, смешанная гиперлипидемия, нарушения метаболизма ЛВП, вторичная гиперлипидемия. Фармакологические агенты, снижающие уровень холестерина в крови, и механизмы их действия: секвестранты желчных кислот (холестирамин), ингибиторы абсорбции холестерина, ингибиторы синтеза холестерина (статины), активаторы PPAR $\alpha$  (фибраты), ниацин.

## **4. Эндокринная фармакология**

### **4.1. Фармакология гипоталамо-гипофизарной системы**

Организация гормональной сигнализации в организме человека. Строение гипоталамуса и гипофиза. Гормоны аденогипофиза (гормон роста, пролактин, лютеинизирующий гормон, фолликулостимулирующий гормон, тиреодный гормон, адренкортикотропный гормон) и соответствующие им стимулирующие и ингибирующие гормоны гипоталамуса (соматолиберин, грелин, соматостатин, дофамин, гонадолиберин, тиреолиберин, кортиколиберин). Кинетика секреции гормонов гипоталамуса. Принцип отрицательной обратной связи в организации эндокринных осей; первичные, вторичные и третичные эндокринные расстройства.

Гормоны аденогипофиза. Ось гормона роста. Роль инсулиноподобного фактора роста 1 как эффектора гормона роста. Механизмы болезней, связанных с дефектами оси гормона роста на примере карликовости и акромегалии. Фармакологические агенты, направленные на коррекцию оси гормона роста (рекомбинантный гормон роста, серморелин, гексарелин). Пролактиновая ось, ее регуляция и отличие от регуляции других эндокринных осей, взаимодействие с репродуктивной осью. Тироидная ось. Адренкортикальная ось, регуляция секреции кортизола. Репродуктивная ось; роль кинетики секреции гонадолиберина в ее регуляции; гонадотропные гормоны и их аналоги как фармакологические агенты. Гормоны нейрогипофиза. Антидиуретический гормон; молекулярные механизмы развития несахарного диабета нейрогенного и нефрогенного типа; лекарственные аналоги (десмопрессин). Окситоцин и его роль в организме.

### **4.2. Фармакология щитовидной железы**

Строение щитовидной железы. Синтез и секреция тироидных гормонов: тироксин, трийодтиронины Т<sub>3</sub> и rТ<sub>3</sub>; роль Na<sup>+</sup>/I<sup>-</sup>-симпортера и тироидпероксидазы; тироглобулин. Связывание тироидных гормонов с тироидсвязывающим глобулином и транстиреинеом при транспорте; роль разных типов деиодиназ в метаболизме Т<sub>4</sub> и Т<sub>3</sub>; кинетика экскреции тироидных гормонов. Молекулярные механизмы действия тироидных гормонов; тироидные рецепторы, рецепторы ретиноевой кислоты. Регуляция секреции тироидных гормонов тиреолиберином и тироидным гормоном. Молекулярные механизмы возникновения дефектов системы тироидных гормонов (кретинизм, зоб, болезнь Грейвса, тироидит Хасимото); роль аутоантител. Фармакологические подходы к коррекции недостаточности (левотироксин) и избыточности гормонов щитовидной железы (ингибиторы захвата иода — перхлораты; <sup>131</sup>I; тиамины).

#### **4.3. Фармакология надпочечников**

Строение надпочечников и производимые ими гормоны. Глюкокортикоиды. Синтез кортизола из холестерина. Транспорт кортизола (роль транскортина и альбумина); превращение кортизола в кортизон 11β-гидрокси-стероиддегидрогеназой. Молекулярные механизмы действия глюкокортикоидов: минералокортикоидные и глюкокортикоидные рецепторы, GRE-элементы; действие кортизола на метаболизм; адrenoиммунная ось. Регуляция секреции кортизола: кортиколиберин, проопиомеланокортин и его процессинг, обратная связь. Молекулярные механизмы возникновения дефектов системы гормонов надпочечников (болезнь Аддисона, синдром Иценко–Кушинга). Применение глюкокортикоидов и их синтетических аналогов в лечебных целях: связь структуры и активности (преднизолон, дексаметазон), фармакокинетика, способы применения; ингибиторы синтеза гормонов надпочечников.

Минералокортикоиды. Альдостерон: синтез, транспорт, метаболизм, молекулярные механизмы действия, регуляция синтеза. Последствия избыточности и недостаточности минералокортикоидов. Фармакологические агенты — агонисты и антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

Андрогены надпочечников. Дигидроэпиандростерон; врожденная гиперплазия надпочечников (роль стероид-21-гидроксилазы).

#### **4.4. Фармакология репродуктивной системы**

Синтез прогестинов, андрогенов и эстрогенов; связь структур андрогенов и эстрогенов, роль ароматазы в синтезе эстрогенов. Метаболизм тестостерона в дигидротестостерон 5α-редуктазой. Молекулярные механизмы действия половых стероидных гормонов: рецепторы эстрогена, ERE-элементы. Регуляция синтеза половых стероидов гормонами гипоталамуса и гипофиза; двухклеточная система синтеза — клетки Лейдига и Сертоли семенников, текальные и гранулозные клетки яичников; ингибин и активин. Молекулярно-биологические основы менструального цикла и имплантации оплодотворенной яйцеклетки.

Молекулярные основы заболеваний и состояний, связанных с дефектами гормональной регуляции репродуктивной системы. Нарушения гипоталамо-гипофизарно-репродуктивной оси (поликистоз яичника, пролактинома). Нерегулируемый рост тканей, зависимых от гормонов (рак молочной железы, простатит, эндометриоз). Последствия сниженной секреции эстрогенов и андрогенов (гипогонадизм, менопауза).

Фармакологические агенты, регулирующие репродуктивную систему. Физиологические антагонисты половых гормонов: агонисты гонадолиберина, ингибиторы 5α-редуктазы (финастерид) и ароматазы (аминоглутетимид). Антагонисты рецепторов половых гормонов: селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (тамоксифен, ралоксифен, кломифен) и области их применения, антагонисты андрогеновых рецепторов (ципротерон), антагонисты прогестеронового рецептора (мифепристон). Механизм действия оральных контрацептивов. Использование половых стероидных гормонов и их аналогов в заместительной терапии.

#### **4.5. Фармакология эндокринной системы поджелудочной железы**

Строение поджелудочной железы; островки Лангерганса, функции  $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\delta$ - и PP-клеток, основные эффекты глюкагона, инсулина и соматостатина на различные ткани. Энергетический гомеостаз; лептин; характеристики состояния сытости и голода. Инсулин: структура, процессинг препроинсулина, механизм секреции (регуляция соотношением АТФ/АДФ, роль транспортера GLUT2,  $K^+$ /АТФ-канала Kir6.x/SURx), механизм действия (рецептор инсулина, его субстраты и дальнейшая передача сигнала). Структура и функции глюкагона, его использование для лечения гипогликемии. Молекулярные механизмы возникновения сахарного диабета типов I и II; гиперинсулинемия. Фармакологические агенты, используемые при лечении диабета, и механизмы их действия (ингибиторы поглощения глюкозы — акарбоза, инсулин, инсулиновые секретогоги — сульфонилмочевины, сенситизаторы инсулиновых рецепторов — тиазолидиндионы, бигуаниды); средства для лечения гиперинсулинемии.

#### **4.6. Фармакология метаболизма костной ткани**

Гомеостаз минерального состава костной ткани. Структура костной ткани. Минеральный баланс. Регуляция метаболизма костной ткани: клетки-остеобласты и остеокласты, многоклеточные единицы метаболизма костной ткани. Гормональный контроль гомеостаза  $Ca^{2+}$  и фосфата. Паратироидный гормон, его действие; белок RANKL и рецептор RANK. Синтез, активация и механизм действия витамина D. Кальцитонин и его механизм действия. Роль других гормонов в метаболизме костной ткани. Механизмы развития дефектов метаболизма костной ткани при различных заболеваниях: рахит, остеомалация, гипер- и гипопаратироидизм, остеопороз, болезнь Педжета, хроническая почечная недостаточность. Фармакологические агенты, направленные на нормализацию метаболизма костной ткани: антирезорптивные агенты (гормонозамещающая терапия, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, бифосфонаты, кальцитонин), анаболики костной ткани (фториды, паратироидный гормон), соли кальция, витамин D, регуляторы уровня  $Ca^{2+}$  в крови.

### **5. Химиотерапия**

#### **5.1. Основные принципы противомикробной и антинейропластической химиотерапии**

Селективная токсичность как основа действия химиотерапевтических агентов. Пути достижения селективности: уникальные мишени фармакологических агентов, селективное ингибирование сходных мишеней, общие мишени.

Биология патогенов и раковых клеток; общие типы химиотерапевтических средств. Бактерии, основные фармакологические мишени в бактериальной клетке; бактерицидные и бактериостатические средства. Вирусы, их жизненный цикл и его основные фармакологические мишени. Паразитические грибы и протисты. Раковые клетки. Связь канцерогенеза с пролиферацией клеток; злокачественная трансформация, метастазирование. Митотоксичность как основной принцип химиотерапии новообразований; фармакологические мишени, зависимые и независимые от клеточного цикла; апоптоз. Логарифмическая модель гибели клеток при химиотерапии новообразований.

Лекарственная устойчивость. Вертикальный и горизонтальный перенос лекарственной устойчивости у бактерий; процессы конъюгации, трансдукции и трансформации. Молекулярные механизмы развития лекарственной устойчивости: снижение концентрации фармакологического агента внутри клетки (метаболизм, предотвращение проникновения в клетку, повышенный транспорт из клетки); изменения в молекулах фармакологических мишеней; снижение чувствительности к апоптозу.

Основные принципы химиотерапевтических режимов. Комбинированная химиотерапия, профилактическая химиотерапия.

#### **5.2. Фармакология антиметаболитов**

Биохимия метаболизма нуклеотидов. Основные стадии синтеза пуриновых и пиримидиновых рибонуклеотидов. Восстановление рибонуклеотидов до дезоксирибонуклеотидов рибонуклеотидредуктазой, синтез ТМФ тимидилатсинтазой. Роль фолиевой кислоты и ее производных в синтезе нуклеотидов, механизм синтеза фолиевой кислоты. Синтез ДНК и РНК.

Фармакологические реагенты — антиметаболиты. Ингибиторы метаболизма фолиевой кислоты: ингибиторы дигидроптероатсинтазы (сульфонамиды, сульфоны), ингибиторы дигидрофолатредуктазы (метотрексат, триметоприм, пириметамин), синергизм действия лекарств этих двух классов. Ингибиторы тимидилатсинтазы (фторурацил, флуцитозин). Ингибиторы метаболизма пуринов (меркаптопурин, аллопуринол). Ингибиторы рибонуклеотидредуктазы (гидроксимочевина). Аналоги пуринов и пиримидинов, включающиеся в ДНК (тиогуанин, цитарабин, азацитидин).

### **5.3. Фармакология репликации ДНК и митоза**

Структура ДНК. Репликация ДНК, ее топологические аспекты, роль топоизомераз в репликации. Микротрубочки и митоз; динамическая нестабильность микротрубочек.

Фармакологические агенты, подавляющие репликацию и митоз. Агенты, непосредственно модифицирующие структуру ДНК: алкилирующие агенты (циклофосфамид, нитрозомочевины), механизм и продукты алкилирования, метаболическая активация предшественников лекарств на примере циклофосфамида; соединения платины (цисплатин); блеомицины. Ингибиторы топоизомераз: камптотецины (иринотекан), антрациклины (доксорубин), эпиподофиллотоксины (этопозид), амсакрин; антибактериальные ингибиторы топоизомераз (хинолоны). Ингибиторы микротрубочек: ингибиторы полимеризации (алкалоиды барвинка, колхицин, гризеофульвин), ингибиторы деполимеризации (таксаны).

### **5.4. Фармакология транскрипции и трансляции**

Механизмы прокариотической транскрипции и трансляции. РНК-полимераза, ее структура и механизм действия. Структура прокариотической 70S рибосомы и цикл трансляции.

Фармакологические агенты, подавляющие транскрипцию и трансляцию у бактерий. Антибиотики — ингибиторы транскрипции (рифампицин). Основные группы антибиотиков — ингибиторов трансляции, и механизмы их действия. Антибиотики, связывающиеся с 30S субчастицей: аминогликозиды (стрептомицин), модель Дэвиса бактерицидного действия аминогликозидов; спектиномицин, тетрациклины. Антибиотики, связывающиеся с 30S субчастицей: макролиды (эритромицин), хлорамфеникол и его инактивация хлорамфениколацетилтрансферазой; линкозамиды; стрептограммины; оксазолидиноны.

### **5.5. Фармакология бактериальной клеточной стенки**

Структура клеточной стенки грамположительных и грамотрицательных бактерий и микобактерий; функция клеточной стенки. Механизм биосинтеза клеточной стенки. Синтез мономеров муреина: синтез *N*-ацетилглюкозамина в форме УДФ-NAG; синтез УДФ-NAM из UDP-NAG (роль енолпируваттрансферазы MurA и УДФ-NAG-енолпируватредуктазы MurB); конъюгация УДФ-NAM с пептидным компонентом пептидилтрансферазами MurC, MurD и MurE, структура пептидного компонента; синтез D-аланил-D-аланина аланинрацемазой и D-аланил-D-аланинлигазой; синтез пептида Парка ферментом MurF; конъюгация пептида Парка с бактопренолом ферментом MraY; конъюгация с УДФ-NAG ферментом MurG; присоединение пентаглицина у грамположительных бактерий. Перенос муреинового мономера в периплазматическое пространство, обратный перенос бактопренола, полимеризация муреина трансгликозидазой. Сшивка пептидного компонента транспептидазой; механизм действия транспептидазы. Особенности синтеза клеточной стенки микобактерий: модификация NAG-арабиногалактаном и миколовой кислотой, экстрагируемые и неэкстрагируемые

липиды; роль арабинозилтрансферазы в синтезе NAG-арабиногалактана и синтаза жирных кислот FAS1 и FAS2 в синтезе миколовой кислоты. Роль аутолизина (NAM-L-аланинамидаза и др.) в жизненном цикле бактерий и в действии антибиотиков, естественные ингибиторы аутолизина (липотейхоевая кислота).

Фармакологические агенты, подавляющие синтез клеточной стенки бактерий, и механизмы их действия. Ингибиторы разных этапов синтеза мономеров муреина: фосфомицин, циклосерин, бацитрацин. Ингибиторы полимеризации муреина (ванкомицин). Ингибиторы сшивки клеточной стенки:  $\beta$ -лактамы антибиотики (пенициллины, цефалоспорины, монобактамы, карбапенемы), их структура и механизм действия. Механизм возникновения устойчивости к  $\beta$ -лактамам антибиотикам, ингибиторы  $\beta$ -лактамаз. Механизм возникновения аллергических реакций на  $\beta$ -лактамы антибиотики. Ингибиторы синтеза клеточной стенки микобактерий: этамбутол, пипразинамид, изониазид.

### **5.6. Фармакология противовирусных средств**

Жизненный цикл вирусов: прикрепление, проникновение в клетку, раздевание, репликация, сборка, созревание и выход из клетки. Особенности жизненного цикла ретровирусов: обратная транскрипция, интеграция.

Противовирусные агенты и механизмы их действия. Особенности прикрепления вирусных частиц ВИЧ-1 и их входа в клетку с участием гликопротеидов gp120 и gp41, ингибиторы этого процесса (энфувиртид). Особенности раздевания вируса гриппа в эндосоме с участием протонного канала  $M_2$  и его ингибиторы (ремантадин). Ингибиторы вирусных ДНК-полимераз и обратной транскриптазы: аналоги нуклеозидов, направленные против ДНК-полимераз герпесвирусов (ацикловир, ганцикловир) и ретровирусов (азидотимидин); нуклеозидные ингибиторы ДНК-полимераз (фоскарнет) и обратных транскриптаз (невирапин). Ингибиторы созревания вирусных частиц на примере ингибиторов протеазы ВИЧ-1; ритонавир как пример рационального дизайна лекарств. Особенности высвобождения вируса гриппа из клетки и ингибиторы этого процесса (озельтамивир). Механизм противовирусного действия интерферонов.

### **5.7. Фармакология грибковых инфекций**

Особенности биохимии мембраны и клеточной стенки грибов и соответствующие фармакологические мишени: эргостерол и его синтез, роль  $14\alpha$ -стеролдеметилазы; хитин; адгезины. Развитие грибковых инфекций. Противогрибковые средства: ингибиторы синтеза эргостерола (азолы); эргостеролсвязывающие вещества (амфотерицин В); ингибиторы тимидилатсинтазы (флуцитозин).

### **5.8. Фармакология протозойных и паразитарных инфекций**

Биология и жизненный цикл малярийного плазмодия; фармакологические мишени. Метаболизм гема в пищеварительной вакуоли плазмодия. Особенности цепи транспорта электронов в митохондриях малярийного плазмодия. Антималярийные агенты и механизмы их действия: ингибиторы метаболизма гема (хинин, хлорохин, артемизинин); ингибиторы цепи транспорта электронов (примахин) и роль глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в индивидуальной непереносимости препарата.

Биология и жизненный цикл дизентерийной амебы; фармакологические мишени. Биохимические особенности ферментации глюкозы с участием ферредоксинов. Противодизентерийные агенты и механизмы их действия: метронидазол и его активация пируватферредоксиноксидоредуктазой.

Биология и жизненный цикл *Onchocerca volvulus*, особенности нейротрансмиссии у нематод. Нервно-паралитические противогельминтозные средства (ивермектин).

### **5.9. Принципы комбинационной химиотерапии**

Противомикробная комбинационная терапия. Понятия минимальной ингибирующей концентрации и минимальной бактерицидной концентрации; влияние

бактериостатических и бактерицидных агентов на кинетику роста бактерий; бактерицидные агенты, зависящие от времени и от концентрации. Виды взаимодействий между лекарственными средствами: синергизм, аддитивность, антагонизм. Примеры противомикробной комбинационной терапии: лечение туберкулеза; синергичные комбинации для разных видов бактерий; совместное применение  $\beta$ -лактамовых антибиотиков и ингибиторов  $\beta$ -лактамазы; лечение полимикробных инфекций. Антагонистические комбинации классов лекарственных препаратов.

Противовирусная комбинационная терапия на примере лечения СПИД.

Антинеопластическая комбинационная терапия: общие соображения и способы применения. Комбинационная терапия в лечении болезни Ходжкина и рака яичка. Новые подходы к лечению устойчивых и рецидивирующих новообразований.

## **6. Фармакология иммунной системы и воспалительного ответа**

### **6.1. Общие принципы функционирования иммунной системы и воспалительного ответа**

Обзор общей организации иммунной системы; врожденный и адаптивный иммунитет, распознавание паттернов и эпитопов; миелоидная и лимфоидная ветви дифференцировки стволовых клеток крови. Врожденный иммунитет, роль в нем разных типов клеток (макрофаги, дендритные клетки, нейтрофилы, эозинофилы, базофилы, тучные клетки); костимуляция. Адаптивный иммунитет. Белки главного комплекса гистосовместимости классов I и II, их роль в презентации антигенов. Молекулярные механизмы диверсификации иммуноглобулинов и T-клеточных рецепторов. Иммунологическая толерантность. Гуморальная и клеточная системы адаптивного иммунитета, белки-медиаторы (антитела, перфорины, гранзимы). Хелперные и цитотоксические T-лимфоциты, их роли и механизмы их активации.

Химические медиаторы воспалительного ответа: гистамин, система комплемента, эйкозаноиды, цитокины и др. Основные стадии воспалительного ответа и их механизмы: вазодилатация, инфильтрация иммунных клеток (роль селектинов, белков ICAM и их рецепторов, хемокинов и их рецепторов), фагоцитоз (роль опсонинов), прекращение воспалительного ответа. Хроническое воспаление.

### **6.2. Фармакология эйкозаноидов**

Метаболизм арахидоновой кислоты. Синтез арахидоновой кислоты из линолевой кислоты, роль фосфолипазы A<sub>2</sub>, липокортины. Циклооксигеназная система, циклооксигеназы 1, 2 и 3 и их роли в организме. Механизм синтеза простагландинов, их функции и цитопротективная роль. Механизм синтеза тромбоксанов и простаглицлинов, их функции в регуляции сосудистого тонуса и реакций тромбоцитов. Липоксигеназная система: 5-, 12- и 15-липоксигеназы, активация белком FLAP. Механизм синтеза лейкотриенов, их конъюгация с глутатионом и дальнейшие превращения, рецепторы семейств BLTR и CysLT, физиологическое действие. Механизм синтеза липоксинов, их роль в прекращении воспалительного ответа. Эпоксигеназная система; синтез, функции и механизм действия эпоксиэйкозатетраеновой кислоты. Спонтанное образование изопростанов, их функции и использование в качестве биомаркеров окислительного стресса. Метаболическая инактивация эйкозаноидов. Общая схема регуляции воспалительного ответа эйкозаноидами, роль в ней трансклеточных биосинтетических путей.

Патофизиологические аспекты воспалительного ответа. Роли воспалительных реакций в развитии астмы, воспалительных заболеваний кишечника (болезнь Крона, неспецифический язвенный колит), ревматоидного артрита, гломерулонефрита и онкозаболеваний.

Используемые и перспективные фармакологические агенты, влияющие на систему эйкозаноидов. Ингибиторы фосфолипазы A<sub>2</sub>: глюкокортикоиды и механизм их действия с участием липокортинов. Ингибиторы циклооксигеназ и механизмы их действия.



Различные классы неселективных ингибиторов — салицилаты (аспирин), производные пропионовой кислоты (ибупрофен), производные уксусной кислоты (индометацин), производные оксикама (пироксикам), производные фенамата (мефенамат), кетоны (набуметон). Молекулярные механизмы антитромбогенного, противовоспалительного и токсического действия аспирина. Парацетамол. Селективные ингибиторы циклооксигеназы 2 (мелоксикам). Агонисты простагландиновых рецепторов (латанопрост). Ингибиторы тромбоксансинтазы и антагонисты тромбоксановых рецепторов. Ингибиторы системы лейкотриенов: ингибиторы липоксигеназы, ингибиторы FLAP, антагонисты лейкотриеновых рецепторов. Ингибиторы системы липоксинов.

### **6.3. Фармакология гистамина**

Гистамин: синтез из гистидина гистидиндекарбоксилазой, хранение, высвобождение и деградация; быстрый и медленный гистаминовые пулы. Физиологическое действие гистамина. Гистаминовые рецепторы типов H<sub>1</sub>, H<sub>2</sub> и H<sub>3</sub>, их роли в организме.

Патологические процессы, связанные с системой гистамина. Молекулярный механизм развития IgE-опосредованных аллергических реакций: первая экспозиция, сенситизация, дегрануляция тучных клеток. Механизмы развития аллергического ринита, крапивницы и анафилактического шока.

Антигистаминные средства. Селективные антагонисты гистаминовых рецепторов типа H<sub>1</sub>: антигистамины первого поколения (димедрол) и механизм их побочных эффектов, антигистамины второго поколения (лоратадин). Селективные антагонисты гистаминовых рецепторов типа H<sub>2</sub> (циметидин) и их применение для регуляции кислотности желудочного сока.

### **6.4. Фармакология гематопоеза и иммуностимуляции**

Линии дифференцировки кроветворной стволовой клетки, роль факторов роста. Основные факторы роста, опосредующие дифференцировку (фактор роста стволовых клеток SCF, колониестимулирующие факторы G, M и GM, интерлейкины 3, 5, 6, 7, 11 и 15, белок Flt3L, эритропоэтин, тромбопоэтин), общие и специфические факторы роста; цитопении. Эритропоэз: синтез гема, образование гемоглобина, гемоглобинопатии (серповидноклеточная анемия, талассемия), анемии; кислородзависимая регуляция синтеза эритропоэтина с участием фактора HIF-1 $\alpha$ . Миелопоэз и лимфопоэз: основные типы лейкоцитов и стимулирующие их развитие факторы роста. Тромбопоэз; тромбопоэтин.

Фармакологические агенты, влияющие на рост и дифференцировку клеток крови. Эритропоэтические агенты: различные виды эритропоэтина. Индукторы фетального гемоглобина (азациитидин) и их применение для лечения серповидноклеточной анемии. Миелопоэтические агенты — рекомбинантные факторы роста, генез и лечение нейтропений. Тромбопоэтические агенты: рекомбинантные аналоги тромбопоэтина и интерлейкина-11. Применение интерферонов и индукторов цитокинов при лечении онкозаболеваний.

### **6.5. Фармакология иммуносупрессии**

Трансплантация органов и аллоиммунные реакции. Стадии отторжения трансплантата и их механизмы, реакция «трансплантат против хозяина». Аутоиммунные заболевания, роль центральной и периферийной иммунологической толерантности в их развитии, болезни, опосредованные аутоантителами, иммунокомплексами и Т-клетками.

Основные классы иммуносупрессантов. Общие ингибиторы экспрессии генов: глюкокортикоиды. Цитотоксические агенты и механизмы их действия: антимаболиты (азатиоприн, метотрексат, микофеноловая кислота, лефлуномид), алкилирующие агенты (циклофосфамид). Ca<sup>2+</sup>-зависимая (кальциневрин, кальмодулин, фактор NFAT) и IL2-зависимая (mTOR, p70 S6-киназа, RAS-1) передача внутриклеточного сигнала в Т-лимфоцитах, специфические ингибиторы этих процессов (циклоспорин, такролимус, сиролимус) роль белков циклофилина и FKBP в их действии. Ингибиторы цитокинов:

роль фактора некроза опухолей  $\alpha$  в регуляции иммунного ответа, аналоги рецептора TNF $\alpha$  (этанерцепт) и антитела к TNF $\alpha$  (инфликсимаб), аналоги рецептора интерлейкина IL-1 (анакинра). Антитела к цитокинам и их рецепторам: поликлональные (антитимоглобулин), моноклональные (ОКТ3, даклизумаб, алемтузумаб); цитокиновый шок. Роль костимуляции в развитии иммунного ответа, роль рецепторов CD28, CTLA-4 и CD40; анергия; ингибиторы костимуляции как перспективные иммуносупрессанты. Клеточная адгезия, роль интегринов ней, ингибиторы интегринов (эфализумаб).

## **7. Современные принципы разработки лекарственных средств и тенденции фармакологии**

### **7.1. Основы разработки новых лекарственных средств**

Поиск новых лекарственных средств; активные и лидирующие вещества; агент-направленная и мишень-направленная стратегии поиска. Агент-направленная стратегия: природные и синтетические антагонисты; естественные агонисты и их аналоги; примеры лекарств, разработанные с помощью этой стратегии (пенициллин, паклитаксел, инсулин и т.п.). Мишень-направленная стратегия: высокопроизводительный скрининг, комбинаторная химия (параллельный синтез, тэггинг), рациональный дизайн (на примере ритонавира). Пептиды, пептидомиметики и макромолекулы как особый класс фармакологических агентов. Оптимизация лидирующих соединений.

Доклиническая разработка лекарственных средств. Биологическая характеристика: биохимические и клеточные анализы, анализы на животных. Химическая характеристика: структура, растворимость, коэффициент распределения, стабильность, чистота. Химический синтез: ретросинтетический анализ, линейный и конвергентный синтез; масштабирование и производство. Разработка лекарственной формы.

### **7.2. Основы клинических испытаний**

Преклинические испытания: кратковременные и долговременные испытания на животных, определение неактивной, минимальной летальной и средней летальной дозы. Клинические испытания: эффект плацебо, эффекты субъекта и наблюдателя, одинарный и двойной слепой эксперимент, рандомизация, перекрестный дизайн. Фазы I–III клинических испытаний: число пациентов, длительность, определяемые параметры. Постклинический мониторинг.

### **7.3. Перспективные механизмы доставки лекарственных средств**

Оральная доставка: формулы пролонгированного действия; применение эксципиентов, липосом и микросфер. Пульмонарная доставка. Трансдермальная доставка: ионофорез, сонофорез.

Доставка с помощью полимеров. Общие принципы: различные виды диффузии, химическая деградация, активация растворителем. Регулируемая доставка и регулируемая специфичность к органам-мишеням.

Использование липосом в качестве векторов доставки.

### **7.4. Фармакологическое применение макромолекул**

Использование полипептидов в медицинских целях. Белки с ферментативной или регуляторной активностью как терапевтические агенты: восстановление дефицитной или аномальной функции (инсулин, панкреатические ферменты), усиление существующей функции (эритропоэтин, фолликулостимулирующий гормон, тканевый активатор плазминогена), обеспечение новой функции (папаин, ДНКаза). Белки с узконаправленной активностью: специфическое связывание и инактивация мишени (моноклональные антитела), активация поверхностных клеточных рецепторов (трастузумаб), специфическая доставка фармакологических агентов. Белковые вакцины против инфекционных заболеваний; перспективы вакцинирования в лечении аутоиммунных и онкозаболеваний. Диагностическое применение полипептидов. Основные проблемы использования белков в качестве лекарств и подходы к их решению.

Генная терапия: основные понятия. Болезни, перспективные для генной терапии: наследственные болезни, болезни, связанные с агрегацией белков, новообразования, сердечно-сосудистые заболевания, инфекционные заболевания. Основные требования к безопасности и эффективности генной терапии. Основные вирусные векторы для генной терапии, их применение и ограничения: ретровирусы, аденовирусы, другие вирусы; генная терапия с использованием стволовых клеток. Терапия с использованием антисмысловой РНК и РНК-интерференции.

### **7.5. Фармакогеномика**

Генетическое разнообразие популяций человека; однонуклеотидные полиморфизмы. Вариабельность фармакологических мишеней (на примерах 5-липоксигеназы, адренэргического рецептора  $\alpha_2$  и аполипопротеина Е). Вариабельность ферментов метаболизма ксенобиотиков (на примерах метаболизма изониазида N-ацетилтрансферазой и дебризохина цитохромом CYP2D6). Идиосинкратическое действие лекарств (на примерах взаимодействия оральных контрацептивов с лейденским фактором V и сульфонамидов с глюкозо-6-фосфатдегидрогеназой). Перспективы индивидуализированной фармакологии.

## **5. Перечень учебной литературы**

### **5.1 Основная литература**

1. Харкевич Д. А. Фармакология, 12-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. (60 экз.)
2. Клиническая фармакология : учебник / [В.Г. Кукес и др.] ; под ред. В.Г. Кукеса, Д.А. Сычева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.  
<http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970431351.html>.

### **5.2 Дополнительная литература**

3. Катцунг Б. Г. Базисная и клиническая фармакология. В 2-х т. – СПб.: Диалект; М.: Бином, 2000. (1 экз.)
4. Люлльман Х., Мор К., Хайн Л. Фармакология : атлас. – М: Практическая медицина, 2017. (1 экз).
5. Машковский М. Д. Лекарственные средства : пособие для врачей. 16-е изд., перераб., испр. и доп. – М.: Новая волна, 2016. (1 экз.)
6. Молекулярная биология клетки : с задачами Дж. Уилсона и Т. Ханта : [в 3 т.] / Б. Альбертс, А. Джонсон, Дж. Льюис [и др.]. – Москва ; Ижевск : Ин-т компьютерных исследований : Регуляр. и хаотич. динамика, 2013. ISBN 978-5-4344-0137-1 (2 экз.)
7. Современные вопросы клинической фармакологии: учебное пособие / Н.Б. Сидоренкова и др. – М: ИНФРА-М, 2017. (1 экз.)

## **6. Перечень учебно-методических материалов по самостоятельной работе обучающихся**

8. Гуляева А. В. Клинико-фармакологическая карта. – Новосибирск: Редакционно-издательский центр НГУ, 2005. <http://e-lib.nsu.ru/dsweb/Get/Resource-2784/page00000.pdf>

## **7. Перечень ресурсов информационно-телекоммуникационной сети «Интернет», необходимых для освоения дисциплины**

При освоении дисциплины используются следующие ресурсы:

- электронная информационно-образовательная среда НГУ (ЭИОС);

Взаимодействие обучающегося с преподавателем (синхронное и (или) асинхронное) осуществляется через личный кабинет студента в ЭИОС, электронную почту.

**7.1 Современные профессиональные базы данных:**

БД «National Center for Biotechnology Information»: [www.ncbi.nlm.nih.gov](http://www.ncbi.nlm.nih.gov)

БД «PharmGKB»: [www.pharmgkb.org](http://www.pharmgkb.org)

**7.2. Информационные справочные системы**

Не используются.

**8. Перечень информационных технологий, используемых при осуществлении образовательного процесса по дисциплине**

**8.1 Перечень программного обеспечения**

Microsoft Windows (лицензионное ПО)

Microsoft Office (лицензионное ПО)

**8.2 Информационные справочные системы**

Не используются.

**9. Материально-техническая база, необходимая для осуществления образовательного процесса по дисциплине**

Для реализации дисциплины «Молекулярные основы фармакологии» используются специальные помещения: учебные аудитории для проведения занятий лекционного типа, занятий семинарского типа, групповых и индивидуальных консультаций, текущего контроля, промежуточной и итоговой аттестации.

Материально-техническое обеспечение образовательного процесса по дисциплине для обучающихся из числа лиц с ограниченными возможностями здоровья осуществляется согласно «Порядку организации и осуществления образовательной деятельности по образовательным программам для инвалидов и лиц с ограниченными возможностями здоровья в Новосибирском государственном университете».

**10. Оценочные средства для проведения текущего контроля и промежуточной аттестации по дисциплине**

Перечень результатов обучения по дисциплине «Молекулярные основы фармакологии» и индикаторов их достижения представлен в виде знаний, умений и владений в разделе 1.

**10.1 Порядок проведения текущего контроля и промежуточной аттестации по дисциплине**

**Текущий контроль успеваемости:**

В ходе курса студенты решают индивидуальные задачи, сдаваемые в форме реферата. Для того, чтобы быть допущенным к экзамену, студент должен посетить не менее 70 % занятий и сдать решение индивидуальной задачи (реферата).

**Промежуточная аттестация:**

Итоговую оценку за семестр студент может получить на устном экзамене в конце семестра в виде любой положительной или неудовлетворительной оценки, либо по результатам сдачи задачи (реферата), либо по итогам групповой кейс-сессии.

**Описание критериев и шкал оценивания индикаторов достижения результатов обучения по дисциплине «Молекулярные основы фармакологии»**

Таблица 10.1

Код компетенции	Индикатор	Результат обучения по дисциплине	Оценочное средство
М-ПК-5.1	М-ПК-5.1. Применяет знания о химических, физических, физико-химических свойствах и биологической активности известных веществ и материалов при анализе соотношения «структура-свойство».	Знание основных общих принципов действия лекарственных средств в целом и лекарственных средств, относящихся к конкретным фармакологическим группам.	Экзамен
		Умение объяснить механизмы возникновения основных патологических процессов, механизмы действия изученных в ходе курса лекарственных средств.	Решение индивидуальных задач
		Владение навыками расчета фармакодинамических и фармакокинетических параметров, представлением о методах разработки и испытания лекарственных средств.	Решение индивидуальных задач, кейс-сессия

Таблица 10.2

Критерии оценивания результатов обучения	Шкала оценивания
<p><b><u>Решение индивидуальных задач:</u></b> – правильный ход решения задачи.</p> <p><b><u>Кейс-сессия:</u></b> – правильный ход решения задачи, активная работа в группе, основная роль в презентации результата группы.</p> <p><b><u>Экзамен:</u></b> – знание принципов действия лекарственных средств; – полнота их понимания и изложения; – самостоятельность, осмысленность, структурированность, логичность и аргументированность изложения материала; – точность и корректность применения терминов и понятий; – наличие исчерпывающих ответов на дополнительные вопросы. При изложении ответа на вопрос(ы) экзаменационного билета обучающийся мог допустить непринципиальные неточности.</p>	Отлично

<p><b><u>Решение индивидуальных задач:</u></b> – правильный ход решения задачи, с возможным присутствием ошибок, некритически влияющих на результат.</p> <p><b><u>Кейс-сессия:</u></b> – правильный ход решения задачи, активная работа в группе.</p> <p><b><u>Экзамен:</u></b> – знание принципов действия лекарственных средств; – полнота их понимания и изложения; – самостоятельность, осмысленность, структурированность, логичность и аргументированность изложения материала; – точность и корректность применения терминов и понятий при наличии незначительных ошибок. При изложении ответа на вопрос(ы) экзаменационного билета обучающийся мог допустить непринципиальные неточности.</p>	<p><i>Хорошо</i></p>
<p><b><u>Решение индивидуальных задач:</u></b> – решение показывает понимание принципов действия лекарственных средств, однако содержит неверные ответы на 2 и более вопросов задачи.</p> <p><b><u>Кейс-сессия:</u></b> – в целом правильный ход решения задачи, пассивная работа в группе.</p> <p><b><u>Экзамен:</u></b> – неполное знание принципов действия лекарственных средств; – частичное их понимание и неполное изложение; – самостоятельность и осмысленность в изложении материала при наличии ошибок в логике и аргументации; – наличие неполных и/или содержащих существенные ошибки ответов на дополнительные вопросы.</p>	<p><i>Удовлетворительно</i></p>
<p><b><u>Решение индивидуальных задач:</u></b> – решение показывает непонимание основных молекулярно-генетических и биохимических процессов.</p> <p><b><u>Кейс-сессия:</u></b> – задача группой не решена.</p> <p><b><u>Экзамен:</u></b> – фрагментарное и недостаточное знание принципов действия лекарственных средств и основных молекулярно-генетических и биохимических процессов; – непонимание причинно-следственных связей; – отсутствие осмысленности, структурированности, логичности и аргументированности в изложении материала; – грубые ошибки в применении терминов и понятий, – отсутствие ответов на дополнительные вопросы.</p>	<p><i>Неудовлетворительно</i></p>

***Типовые контрольные задания и иные материалы, необходимые для оценки результатов обучения***

**Примеры индивидуальных задач для написания рефератов**

1. Как взаимодействие молекул лекарства и мишени определяет эффективность и активность лекарственного препарата? Какие свойства некоторых лекарств позволяют принимать их без постоянного контроля их уровня в плазме крови, в то время как другие лекарства требуют такого контроля? Почему при низком

- терапевтическом индексе лекарства его нужно применять с большой осторожностью?
2. Почему у пациента, длительное время употреблявшего лекарственный препарат в безопасной дозировке, внезапно может проявиться его токсический эффект?
  3. Как дегенерация особой группы нейронов приводит к развитию симптомов, характерных для болезни Паркинсона? Почему леводопа используется для лечения болезни Паркинсона? Как структура этого вещества соотносится со структурой дофамина? Почему потребление белка снижает транспорт леводопы в мозг?
  4. Для каких целей используют ингибиторы моноаминоксидазы и как они действуют? Какие взаимодействия существуют между этими препаратами и диетическими факторами?
  5. Как действуют барбитураты в контроле эпилептических судорог и в качестве снотворных? Как барбитураты взаимодействуют с этанолом? Каковы признаки отравления барбитуратами и как они связаны с механизмом действия этих средств?
  6. Каким образом действуют флуоксетин и другие антидепрессанты? Почему терапевтический эффект флуоксетина проявляется не сразу?
  7. Что определяет скорость наступления наркоза и выхода из него при общей анестезии? В чем преимущества использования смеси двух анестетиков по сравнению с одним?
  8. Каков механизм действия дигоксина? Какие факторы могут повлиять на токсичность дигоксина?
  9. Какие механизмы могут привести к сердечной недостаточности? Почему для ее терапии используют диуретики и ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента?
  10. Каким образом высокий уровень холестерина повышает риск развития заболеваний сердечно-сосудистой системы? Каково фармакологическое действие статинов?
  11. Какие особенности функционирования щитовидной железы делают радиоактивный йод сравнительно безопасным и специфичным средством при гипертиреозе?
  12. Из-за чего возникает сахарный диабет? Чем сахарный диабет типа I отличается от диабета типа II? Каков молекулярный механизм действия инсулина?
  13. Почему эффективность антиметаболитов в лечении бактериальных инфекций за последние десятки лет сильно уменьшилась? Почему их обычно применяют в комбинации с другими антибактериальными средствами?
  14. Какие этапы трансляции ингибируются различными классами антибиотиков? Как у бактерий возникает устойчивость к антибиотикам? Почему одни антибиотики являются бактериостатическими, а другие — бактерицидными?
  15. Какие реакции вызывают отек при развитии воспалительного процесса? Какие регуляторные пути в воспалительном каскаде можно прервать при помощи известных лекарственных средств?
  16. Каковы механизмы развития аллергического ринита? Каким образом его симптомы снимаются антигистаминными препаратами?
  17. Какие подходы используют для открытия новых лекарственных средств? Каким образом информация о структуре молекулы-мишени помогает разработке новых лекарств? Каким образом оценивают средства-кандидаты? Как при разработке новых лекарств определяются их основные параметры — фармакокинетика, токсикология и т.п.?

#### **Примеры вопросов на экзамене:**

1. Основные принципы фармакокинетики. Кинетика двухкомпарментной модели.
2. Уравнение Хилла–Ленгмюра. Физиологический ответ. Агонисты и антагонисты, их различные виды.
3. Метаболизм лекарственных средств как ксенобиотиков.

4. Синаптическая нейротрансмиссия в периферической нервной системе.
5. Фармакологические агенты, действующие в области холинэргических синапсов.
6. Механизм действия нервно-паралитических отравляющих веществ на примере органофосфатов.
7. Фармакологические агенты, действующие в области адренэргических синапсов.
8. Механизм действия барбитуратов и бензодиазепинов.
9. Синаптическая нейротрансмиссия в центральной нервной системе.
10. Распространение нервного импульса в мембране нейрона.
11. Анестезия и анальгезия.
12. Автоматическая и возбудимая функции сердечной мышцы.
13. Сократительная функция сердечной мышцы.
14. Регуляция объема жидкости в организме.
15. Гемостаз и тромбоз.
16. Метаболизм холестерина и липопротеидов. Фармакологические агенты, снижающие уровень холестерина в крови.
17. Регуляция сосудистого тонуса.
18. Основные оси гормональной сигнализации в организме человека.
19. Применение стероидных гормонов и их синтетических аналогов в лечебных целях.
20. Молекулярные механизмы возникновения диабета типа I и II. Фармакологические агенты, используемые при лечении диабета.
21. Механизм действия основных классов антибиотиков.
22. Фармакологические агенты, подавляющие синтез нуклеотидов.
23. Фармакологические агенты, подавляющие репликацию и митоз.
24. Основные классы противовирусных агентов и механизм их действия.
25. Механизмы действия основных противогрибковых средств.
26. Механизмы действия противопаразитарных средств на примерах хинина и метронидазола.
27. Воспалительные реакции и их медиаторы.
28. Гематопоз и фармакологические агенты, используемые для его регуляции.
29. Иммуносупрессия и ее использование в клинической практике.
30. Основные принципы разработки новых лекарств и клинических испытаний.

### Примеры кейсов

**Кейс 1.** Пациент N. (возраст 66 лет), ведущий активный образ жизни с регулярной физической нагрузкой, обращается с жалобами на сильную усталость и потерю аппетита в последние месяцы. На первичном осмотре отмечена увеличенная селезенка, примерно на 10 см выходящая за пределы левой реберной дуги, в остальном пациент выглядит нормально. Анализ крови показывает увеличение общего числа белых кровяных клеток (70 000 кл./мм<sup>3</sup>), при этом сильно увеличено число нейтрофилов, палочкоядерных нейтрофильных лейкоцитов, метамиелоцитов и миелоцитов, но отсутствуют бластные клетки (недифференцированные клетки-предшественники). Цитогенетический анализ метафазных клеток показывает, что 90% миелоидных клеток пациента несут «филадельфийскую хромосому» — характерный признак транслокации между хромосомами 9 и 22; ставится диагноз «хроническая миелоидная лейкемия». На протяжении следующего года пациенту проводится лечение интерфероном, которое нормализует состав белых кровяных клеток, но его постоянно лихорадит. Помимо этого, по результатам цитогенетического анализа 85% миелоидных клеток все еще содержит филадельфийскую хромосому. Пациента переводят на иматиниб — специфический ингибитор тирозинкиназы BCR-Abl, которую кодирует филадельфийская хромосома. Через месяц клетки, содержащие филадельфийскую хромосому, полностью исчезают из крови, физическое состояние улучшается. Пациент продолжает ежедневно принимать иматиниб, анализ крови полностью нормальный, постоянной усталости нет.



Вопросы к кейсу:

1. Как рецепторная тирозинкиназа BCR-Abl влияет на внутриклеточную регуляцию?
2. Каким образом иматиниб ингибирует активность белка BCR-Abl?
3. Почему стандартное лечение интерфероном вызвало побочный эффект?
4. Почему терапия иматинибом специфична именно для хронической миелоидной лейкемии? Почему иматиниб не вызвал никаких побочных эффектов у пациента?

**Кейс 2.** Пациент N. (возраст 70 лет) страдает от бессонницы. Он вспоминает, что его страдающая эпилепсией жена принимает фенобарбитал, и где-то читал, что барбитураты раньше использовали как снотворное. Поэтому он решает принять несколько таблеток и спиртное, чтобы лучше заснуть. После того, как жена находит супруга в бессознательном состоянии, а рядом с ним на столике початую бутылку коньяка и открытую упаковку фенобарбитала, его увозит «Скорая помощь». Пациент засыпает на ходу и проявляет все признаки дизартрии, нетвердую походку, рассеянное внимание и расстройство памяти. Дыхание расстроено — примерно шесть неглубоких вдохов в минуту. В больнице ему делают эндотрахеальную интубацию для предотвращения вдыхания содержимого желудка. Через нос в желудок вводится активированный уголь, чтобы остановить всасывание фенобарбитала в кровь. Вводят внутривенно гидрокарбонат натрия. Через три дня состояние пациента достаточно благоприятно для выписки.

Вопросы к кейсу:

1. Как действуют барбитураты в контроле эпилептических судорог и в качестве снотворных?
2. Как возраст пациента влияет на степень подавления ЦНС барбитуратами?
3. Какова роль этанола в подавлении ЦНС? Как этанол взаимодействует с барбитуратами?
4. Каковы признаки отравления барбитуратами и как они связаны с механизмом действия этих средств?
5. Зачем пациенту вводили гидрокарбонат натрия?

**Кейс 3.** Пациент N. (возраст 55 лет, гипертоническая болезнь, курильщик) просыпается ночью в поту с ощущением давления в области сердца и одышки. «Скорая» увозит его в больницу. На ЭКГ виден глубокий инвертированный T-зубец на отводах V2–V5. Биохимическое исследование выявляет уровень креатинкиназы 400 ед./л (норма < 200 ед./л), 10% которой составляет специфическая сердечная изоформа, что позволяет предположить инфаркт миокарда. Пациент получает нитроглицерин, аспирин, нефракционированный гепарин и эптифибатид, но боль в сердце не проходит. Его направляют на катетерное исследование, которое обнаруживает, что 90% просвета передней межжелудочковой ветви левой коронарной артерии закрыто тромбом, за которым кровоток резко замедлен. Его успешно оперируют, делая ангиопластику и стентирование. Введение гепарина прекращают, эптифибатид продолжают давать на протяжении еще 18 часов, после чего переводят пациента в палату интенсивной терапии. Через 6 часов у больного замечают увеличивающуюся гематому правого бедра под местом введения катетера в артерию. Введение эптифибатиды немедленно прекращают и прижимают место введения катетера, после чего гематома прекращает увеличиваться. Через несколько дней пациента выписывают, назначая клопидогрел и аспирин для предотвращения подострого тромбоза стента.

Вопросы к кейсу:

1. Как в коронарной артерии пациента возник тромб?

2. Если бы вместо нефракционированного гепарина использовали низкомолекулярный гепарин, как бы это повлияло на контроль за свертываемостью крови пациента в ходе операции?
3. Чем объясняется эффективность эптифибатида (антагониста тромбоцитарного рецептора GPIIb-IIIa) в ингибировании агрегации тромбоцитов?
4. Могло ли что-нибудь, кроме прекращения введения эптифибатида, остановить растущую гематому?
5. Каким образом аспирин, гепарин и эптифибатид использовались для лечения тромба у пациента и для предотвращения дальнейшего тромбоза?

**Кейс 4.** Пациентка М. (возраст 55 лет) жалуется на усталость и учащенное мочеиспускание — она ходит в туалет даже ночью. Также она страдает от жажды и пьет много жидкости (полидипсия). Хотя эти симптомы наблюдаются довольно долго и со временем ухудшаются, она не может точно вспомнить, когда они начались. Она утверждает, что не испытывает других проблем с мочеиспусканием (боль при мочеиспускании, кровь в моче, подтекание или недержание мочи). В медицинской карте имеются записи о гиперлипидемии на протяжении последних 10 лет. Оба родителя умерли в 60 с небольшим лет от коронарной болезни. Вес пациентки несколько повышен, но в остальном она выглядит нормальной. В моче обнаруживается сахар, но не выявлены белок и кетоны. Анализ крови показывает повышенный уровень глюкозы (240 мг/дл), повышенный уровень общего холестерина (340 мг/дл) и повышенный гемоглобин HbA1c (9,2%). Ставится диагноз «сахарный диабет». Врач обсуждает с пациенткой важность снижения калорийности ее диеты и увеличения физической активности для нормализации метаболизма и назначает метформин.

Вопросы к кейсу:

1. Каков молекулярный механизм действия инсулина?
2. Из-за чего возникает сахарный диабет? Чем сахарный диабет типа I отличается от диабета типа II?
3. Какие выводы о диабете у пациентки можно сделать по содержанию в крови сахара и гемоглобина HbA1c? В каких случаях один из этих параметров может быть повышен, а другой оставаться в норме?
4. Если не считать облегчения полиурии и полидипсии, почему еще пациентке нужно лечить диабет? Какие острые и хронические осложнения могут возникнуть в противном случае?
5. Каков молекулярный механизм действия различных средств для лечения диабета: ингибиторов  $\alpha$ -глюкозидазы, сульфонилмочевин, меглитинидов, тиазолиндионов и бигуанидов? Что из этого больше всего подходит пациентке?

Оценочные материалы по промежуточной аттестации (приложение 2), предназначенные для проверки соответствия уровня подготовки по дисциплине требованиям ФГОС, хранятся на кафедре-разработчике РПД в печатном и электронном виде.

