**МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

**ФГАОУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет»**

**Факультет естественных наук**

|  |  |
| --- | --- |
|  | УТВЕРЖДАЮ |
|  | Декан ФЕН НГУ, профессор |
|  | \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Резников В. А. |
|  | «\_\_\_\_»\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2015 г. |

**Молекулярные основы фармакологии**

**Модульная программа лекционного курса и самостоятельной работы студентов**

Курс 4-й, VIII семестр

Учебно-методический комплекс

Новосибирск 2015

Учебно-методический комплекс предназначен для студентов IV курса факультета естественных наук, направление подготовки 020400 «Биология (бакалавр)». В состав разработки включены программа курса лекций, структура курса, приведены примеры контрольных вопросов по материалам лекций, даны примеры кейсов и вопросов на экзамене.

Составитель

Жарков Д. О., проф.

© Новосибирский государственный университет, 2015

**Содержание**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Аннотация рабочей программы | | 4 |
| **1. Цели освоения дисциплины** | | 6 |
| 2. Место дисциплины в структуре ООП | | 7 |
| 3. Компетенции обучающегося, формируемые в результате освоения дисциплины «Молекулярные основы фармакологии» | | 7 |
| 4. Структура и содержание дисциплины | | 9 |
|  | Рабочий план | 11 |
|  | Программа курса лекций | 12 |
| **5. Образовательные технологии** | | 40 |
| 6. Учебно-методическое обеспечение самостоятельной работы студентов. Оценочные средства для текущего контроля успеваемости, промежуточной аттестации по итогам освоения дисциплины | | 41 |
|  | Примеры вопросов и заданий для самостоятельной работы | 43 |
|  | Вопросы для подготовки к экзамену | 45 |
|  | Примеры кейсов | 46 |
| 7. Учебно-методическое и информационное обеспечение дисциплины | | 50 |
| 8. Материально-техническое обеспечение дисциплины | | 51 |

Аннотация рабочей программы

Дисциплина «Молекулярные основы фармакологии» относится к вариативной части профессионального цикла ООП по направлению подготовки 020400 «Биология» (квалификация бакалавр). Дисциплина реализуется на факультете естественных наук федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет» (НГУ) кафедрой молекулярной биологии.

Содержание дисциплины охватывает аспекты биоорганической химии, биохимии, молекулярной биологии, фармакологической химии, клеточной биологии и т. п., имеющие отношение к современному пониманию механизмов действия лекарственных препаратов.

Дисциплина нацелена на формирование у выпускника общекультурных компетенций: ОК-1, ОК-3, ОК-4, ОК-6, ОК-8, профессиональных компетенций: ПК-3, ПК-4, ПК-6, ПК-10, ПК-11.

Преподавание дисциплины предусматривает следующие формы организации учебного процесса: лекции, домашние задания, групповое решение кейсов, консультации, самостоятельная работа студента.

Результатом прохождения дисциплины является итоговая оценка по пятибалльной шкале (экзамен).

Программой дисциплины предусмотрены следующие виды контроля:

Текущий контроль. Формой текущего контроля при прохождении дисциплины «Молекулярные основы фармакологии» является контроль посещаемости занятий и сдача домашних заданий.

Для того чтобы быть допущенным к экзамену, студент должен выполнить следующее:

* в ходе обучения посетить не менее 70% лекционных занятий;
* написать на положительную оценку домашнее задание (реферат и задачи).

В зависимости от результатов работы в течение семестра студент имеет право на получение оценки без экзамена (отличной оценки-«автомата»). Для этого он должен:

* в ходе прохождения дисциплины посетить не менее 80% лекционных занятий;
* написать домашнее задание на оценку «отлично» ЛИБО решить кейс в составе группы (не более 5 человек) на оценку «отлично».

Итоговый контроль. Итоговую оценку за семестр студент может получить на устном экзамене в конце семестра в виде любой положительной или неудовлетворительной оценки, в случае отсутствия у него отличной оценки-«автомата» по результатам работы в семестре.

Общая трудоемкость дисциплины составляет 3 зачетных единицы, 108 академических часов. Программой дисциплины предусмотрены 30 часов лекционных занятий, 42 часа на самостоятельную работу студентов (включая подготовку к экзамену и выполнение домашних заданий), 36 часов – сдача домашних заданий, экзаменов, кейс-сессия.

1. Цели освоения дисциплины

Дисциплина «Молекулярные основы фармакологии» имеет своей целью ознакомление студентов с рядом разделов фармакологии, биохимии, молекулярной и клеточной биологии для создания целостного представления об основных механизмах действия лекарственных препаратов. Курс призван существенно расширить познания студентов в области молекулярных основ нормальной и патологической биологии, а также ознакомить студентов с влиянием природных и синтетических физиологически активных веществ на процессы в клетке. Комплекс знаний, предлагаемых курсом, синтезирует современные представления из целого ряда дисциплин на стыке химии и биологии: биоорганической химии, биохимии, молекулярной биологии, фармакологической химии, молекулярной физиологии и пр.

В рамках курса даются базовые представления об общих принципах фармакологии, фармакокинетике, фармакодинамике, метаболизме лекарственных средств; механизмах функционирования и фармакологии периферической и центральной нервной системы; механизмах функционирования и фармакологии кровеносной системы и крови; организации эндокринной сигнализации в организме и эндокринной фармакологии; основных принципах химиотерапии; организации иммунной системы, механизмах воспалительного ответа и связанных с ними фармакологических подходах; основах фармакологической токсикологии; современных принципах разработки лекарственных средств и тенденциях фармакологии.

Основной целью освоения дисциплины является усвоение студентами основных положений общей фармакологии и фармакологии отдельных систем организма, принципов применения знаний о молекулярных механизмах нормальных и патологических процессов для терапии и охраны здоровья человека, формирование умения применения полученных знаний для научно-исследовательской работы и в сфере внепрофессиональной деятельности.

2. Место дисциплины в структуре ООП

Дисциплина «Молекулярные основы фармакологии» относится к вариативной части профессионального цикла ООП по направлению подготовки 020400 «Биология» (квалификация бакалавр).

Дисциплина «Молекулярные основы фармакологии» опирается на следующие дисциплины данной ООП:

* 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;
* Биохимия;
* Клеточная биология;
* Физиология;
* Физиологическая химия;
* Иммунология;
* Микробиология.

Результаты освоения дисциплины «Молекулярные основы фармакологии» используются в следующих дисциплинах данной ООП:

* Молекулярные механизмы токсических процессов;
* Мутагенез и репарация.

3. Компетенции обучающегося, формируемые в результате освоения дисциплины «Молекулярные основы фармакологии»:

* **общекультурные компетенции:**
* следовать этическим и правовым нормам в отношении других людей и в отношении природы (принципы биоэтики), иметь четкую ценностную ориентацию на сохранение природы и охрану прав и здоровья человека **(ОК-1)**;
* приобретать новые знания и формировать суждения по научным, социальным и другим проблемам, используя современные образовательные и информационные технологии **(ОК-3)**;
* выстраивать и реализовывать перспективные линии интеллектуального, культурного, нравственного, физического и профессионального саморазвития и самосовершенствования **(ОК-4)**;
* использовать в познавательной и профессиональной деятельности базовые знания в области математики и естественных наук, применять методы математического анализа и моделирования, теоретического и экспериментального исследования **(ОК-6)**;
* использовать базовые знания в области биологии в жизненных ситуациях; понимать социальную значимость и уметь прогнозировать последствия своей профессиональной деятельности, быть готовым нести ответственность за свои решения **(ОК-8)**;
* **профессиональные компетенции:**
* демонстрировать знание принципов структурной и функциональной организации биологических объектов и механизмов гомеостатической регуляции; применять основные физиологические методы анализа и оценки состояния живых систем (ПК-3);
* демонстрировать знание принципов клеточной организации биологических объектов, биофизических и биохимических основ, мембранных процессов и молекулярных механизмов жизнедеятельности (ПК-4);
* демонстрировать базовые представления об основных закономерностях и современных достижениях генетики, о геномике, протеомике (ПК-6);
* демонстрировать базовые представления об основах биологии человека, профилактике и охране здоровья и использовать их на практике (ПК-10);
* демонстрировать современные представления об основах биотехнологии и генной инженерии, нанобиотехнологии, молекулярного моделирования (ПК-11).

**В результате освоения дисциплины обучающийся должен:**

* **знать** основные классы макромолекул — мишеней фармакологических агентов;
* **знать** формулы наиболее распространенных лекарственных средств (напр., аспирин, пенициллин) и тех средств, функционирование которых непосредственно объясняется их химическим строением (напр., новокаин, декаметоний, органофосфаты и др.)
* **знать** основные типы агонистов и антагонистов фармакологических мишеней;
* **знать** механизмы действия основных лекарственных средств, используемых в терапии заболеваний, вызванных патологией различных систем организма;
* **знать** основные понятия фармакокинетики и фармакодинамики;
* **знать** механизмы развития лекарственной устойчивости;
* **знать** основные принципы индивидуализированного подхода к фармакологическому лечению заболеваний;
* **уметь** рассчитывать долю занятых рецепторов, терапевтический индекс, дозы лекарственных средств и т. п.;
* **уметь** объяснить механизмы возникновения основных патологических процессов;
* **уметь** объяснить механизмы действия изученных в ходе курса лекарственных средств.

4. Структура и содержание дисциплины

Общая трудоемкость дисциплины составляет 3 зачетные единицы, всего 108 академических часов.

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| № п/п | Раздел дисциплины | Семестр | Неделя семестра | Виды учебной работы, включая самостоятельную работу студентов и трудоемкость (в часах) | | | | | | | Формы текущего контроля успеваемости *(по неделям семестра)*  Форма промежуточной аттестации |
| Лекции | Лабораторные работы | Семинарские занятия | Контр. работа | Домашние задания | Самост. работа | Экзамен |  |
| 1 | Общие принципы фармакологии | 8 | 1-2 | 4 |  |  |  |  |  |  |  |
| 2 | Фармакология нервной системы | 8 | 3-5 | 4 |  |  |  |  |  |  |  |
| 3 | Фармакология кровеносной системы и крови | 8 | 6-8 | 4 |  |  |  |  |  |  |  |
| 4 | Эндокринная фармакология | 8 | 9 | 4 |  |  |  |  |  |  |  |
| 5 | Химиотерапия | 8 | 10-12 | 4 |  |  |  |  |  |  |  |
| 6 | Фармакология иммунной системы и воспалительного ответа | 8 | 13 | 4 |  |  |  |  |  |  |  |
| 7 | Современные тенденции фармакологии | 8 | 14 | 6 |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Реферат |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Кейс-сессия |
|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | Экзамен |
|  | **Итого** |  |  | **30** |  |  |  | **34** | **42** | **2** |  |

Рабочий план

|  |  |
| --- | --- |
| **Неделя** | **Темы занятий** |
| **ФЕВРАЛЬ**  1-я неделя | **Лекция 1.** Общие принципы фармакологии. |
| 2-я неделя | **Лекция 2.** Метаболизм лекарственных средств. Основы фармакологической токсикологии. |
| 3-я неделя | **Лекция 3.** Фармакология периферической нервной системы. |
| **МАРТ**  1-я неделя | **Лекция 4.** Фармакология центральной нервной системы. |
| 2-я неделя | **Лекция 5.** Фармакология возбудимых клеточных мембран. Анестезия и анальгезия. |
| 3-я неделя | **Лекция 6.** Фармакология автоматической, возбудимой и сократительной функций сердечной мышцы. |
| 4-я неделя | **Лекция 7.** Фармакология кровяного давления. |
| **Апрель**  1-я неделя | **Лекция 8.** Фармакология гемостаза и тромбоза. |
| 2-я неделя | **Лекция 9.** Эндокринная фармакология. |
| 3-я неделя | **Лекция 10.** Общие принципы химиотерапии. Антиметаболиты. |
| 4-я неделя | **Лекция 11.** Антибиотики. |
| **МАЙ**  1-я неделя | **Лекция 12.** Противовирусные, противогрибковые, антипротозойные и антипаразитарные препараты. |
| 2-я неделя | **Лекция 13.** Фармакология иммунной системы и воспалительного ответа. |
| 3-я неделя | **Лекция 14.** Основы разработки новых лекарственных средств. Тенденции развития современной фармакологии. |
| 4-я неделя | Кейс-сессия |
|  | **Экзамен** |

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 (Gs, Gi, Gq, Go, G12/13), 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»; нерецепторные 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 p*K*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 однокомпартментной 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: гидроксилирование алифатических и ароматических групп, N- и O-дезалкилирование, S- и N-окисление, десульфурирование, эпоксидирование. Реакции фазы I, независимые от системы P450: алкоголь- и альдегид-дегидрогеназы, окислительное дезаминирование, декарбоксилирование, гидролиз сложных эфиров, амидов и эпоксидов, восстановление нитрогрупп и карбонилов, дегалогенирование. Фаза II: ферментативные механизмы конъюгации активированных ксенобиотиков (УДФ-глюкуронозилтрансфераза, сульфо-трансфераза, 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 хроническа), поступление в организм, распределение, элиминация. Метаболическая токсикация и деткосикация.

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, Ca2+-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, синаптотагмина 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-*O*-метилтрансфераза. Строение, подтипы и механизм действия - и -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, псевдоэфердин) и обратного захвата катехоламинов; ингибиторы метаболизма катехоламинов (ингибиторы МАО) агонисты и антагонисты разных подтипов - и -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 -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 гиперальгезии, эпилепсии и нейродегенеративных болезней.

Строение и механизм действия рецепторов ГАМК типов A–C. 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. Патофизиология 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 антидепресантов.

*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. Патофизиология эпилептического припадка, очаговые припадки, первичные и вторичные большие припадки; тонические и клонические судороги; роль различных ионных каналов. Противоэпилептические средства: агенты, усиливающие инактивацию, опосредованную Na+-каналами (фенитоин), блокаторы Ca2+-каналов T-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: уравновешивание входного и альвеолярного парциального давления, уравновешивание 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), адъюванты, комбинированный режим анестезии. Механизмы действия общих анестетиков: растворение в клеточных мембранах, связывание с ионными каналами.

*2.3.6. Местная анестезия и анальгезия*

Молекулярные механизмы возникновения и передачи болевых сигналов (ноцицепции). Химические (pH-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 анальгезия.

Местные анестетики — ингибиторы потенциалзависимых 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 Ca2+-каналов N-типа и пептидных синаптических нейромодуляторов. Нисходящие и местные ингибиторы передачи болвеого 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 -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 Na+-каналов (хинидин, лидокаин, флекаинид) и их классификация по воздействию на форму потенциала действия, -блокаторы (пропранолол), ингибиторы реполяризации — блокаторы K+-каналов (ибутилид), блокаторы Ca2+-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 Ca2+ (Na+/K+-АТФаза, Na+/Ca2+-антипортер, Ca2+-АТФаза), хранения и контролируемого высвобождения ионов Ca2+ (рианодиновый рецептор, белок SERCA, фосфоламбан) и регуляции чувствительности сократительных белков к Ca2+. Примеры дефектов сократимости на молекулярном уровне: нарушение гомеостаза Ca2+, нарушение фосфорилирования тропонина I, десенситизация -адренорецепторов. Фармакологические агенты, направленные на регуляцию сердечной сократимости, и механизмы их действия: ингибиторы Na+/K+-АТФазы — сердечные гликозиды (дигоксин), агонисты -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 ангиотензинпрефращающего фермента, регуляция высвобождения ренина юкстагломерулярными клетками, ангиотензиновые рецепторы. Натрийуретические пептиды и их рецепторы. Вазопрессин и симпатическая нервная система в регуляции объема жидкости. Реабсорбция ионов Na+ в почках как один из основных способов регуляции объема. Молекулярные механизмы реабсорбции ионов Na+ в различных частях нефрона: проксимальном извитом канальце (роль транспортеров NHE3 и NBC1, vH+-АТФазы, карбоангидраз II и IV), восходящей части петли Генле (роль транспортера NKCC2, Na+/K+-АТФазы, ионных каналов ROMK и ClC-K2), дистальном извитом канальце (роль транспортеров NCC1 и NCX1, Na+/K+-АТФазы, ионных каналов CaT и gCl-) и собирательной трубке (роль транспортера Na+/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 карбангидразы (ацетазоламид), осмотические диуретики (маннитол), петлевые диуретики (фуросемид), тиазиды (гидрохлоротиазин), антагонисты альдостероновых рецепторов (спиронолактон).

***3.4. Регуляция сосудистого тонуса***

Сопротивление и емкость кровеносных сосудов. Снабжение миокарда кислородом; ишемия, гипоксия и стенокардия. Молекулярный механизм сократительного цикла гладких мышц: роль потенциалзависимых Ca2+-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, Ca2+-зависимые 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 Ca2+-каналов (нифедипин), активаторы метаботропных АТФ-чувствительных 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 тромбоксана A2 и АДФ, секреция гранул) и агрегация (роль тромбоксана A2, 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: простациклин PGI2, антитромбин III, протеины C и S, тромбомодулин, белок TFPI. Окончание гемостатического ответа: плазмин, тканевый активатор плазминогена, ингибитор активатора плазминогена, 2-антиплазмин. Патофизиология 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 (дипиридамол), антагонисты рецепторов АДФ (клопидогрель), антагонисты рецепторов GPIIb–IIIa (эптифибатид); антикоагулянты — гепарин, антагонисты витамина K (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-CoA-редуктаза, ацетил-CoA-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). Патофизиологические состояния липидного обмена: гиперхолестеремия, гипертриглицеридемия, смешанная гиперлипедимия, 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 (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, тиреиодный гормон, адренокортикоторпный 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. Адренокортикальная 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, трииодотиронины T3 и rT3; роль Na+/I–-симпортера и тироидпероксидазы; тироглобулин. Связывание тироидных гормонов с тироидсвязывающим глобулином и транстиреинеом при транспорте; роль разных типов деиодиназ в метаболизме T4 и T3; кинетика экскреции тироидных гормонов. Молекулярные механизмы действия тироидных гормонов; тироидные рецепторы, рецепторы ретиноевой кислоты. Регуляция секреции тироиндных гормонов тиреолиберином и тиреоидным гормоном. Молекулярные механизмы возникновения дефектов системы тироидных гормонов (кретинизм, зоб, болезнь Грейвса, тиреоидит Хасимото); роль аутоантител. Фармакологические подходы к коррекции недостаточности (левотироксин) и избыточности гормонов щитовидной железы (ингибиторы захвата иода — перхлораты; 131I–; тиоамины).

***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 11-гидрокси-стероиддегидрогеназой. Молекулярные механизмы действия глюкокортикоидов: минералокортикоидные и глюкокортикоидные рецепторы, GRE-элементы; действие кортизола на метаболизм; адреноиммунная 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 5-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 5-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 -, -, - 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 секретагоги — 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 Ca2+ 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, остеомаляция, 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 Ca2+ в крови.

**5. Химиотерапия**

***5.1. Основные принципы противомикробной и антинеопластической 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 (гидроксилмочевина). 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 (доксорубицин), 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; стрептограмины; 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 синтетаз жирных кислот FAS1 и FAS2 в синтезе миколовой кислоты. Роль аутолизинов (NAM-L-аланинамидаза и др.) в жизненном цикле бактерий и в действии антибиотиков, естественные ингибиторы аутолизинов (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: -лактамные антибиотики (пенициллины, цефалоспорины, монобактамы, карбапенемы), их структура и механизм действия. Механизм возникновения устойчивости к -лактамным антибиотикам, ингибиторы -лактамаз. Механизм возникновения аллергических реакций на -лактамные антибиотики. Ингибиторы синтеза клеточной стенки микобактерий: этамбутол, пиразинамид, 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 M2 и его ингибиторы (ремантадин). Ингибиторы вирусных ДНК-полимераз и обратной транскриптазы: аналоги нуклеозидов, направленные против ДНК-полимераз герпесвирусов (ацикловир, ганцикловир) и ретровирусов (азидотимидин); ненуклеозидные 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 соотвествующие фармакологические мишени: эргостерол и его синтез, роль 14-стеролдеметилазы; хитин; адгезины. Развитие грибковых инфекций. Противогрибковые средства: ингибиторы синтеза эргостерола (азолы); эргостеролсвязывающие вещества (амфотерицин B); 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 митохондирях 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 (ивермиктин).

***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 -лактамных антибиотиков и ингибиторов -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: вазодиляция, инфильтрация иммунных клеток (роль селектинов, белков ICAM и их рецепторв, 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 A2, 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 простациклинов, 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 эпоксиэйкозатетраеноевой 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 A2: 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 H1, H2 и H3, 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 H1: антигистамины первого поколения (димедрол) и механизм их побочных эффектов, антигистамины второго поколения (лоратадин). Селективные антагонисты гистаминовых рецепторов типа H2 (циметидин) и их применение для регуляции кислотности желудочного сока.

***6.4. Фармакология гематопоэза 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. 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 (азацитидин) 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 лечениее онкозаболеваний.

***6.5. Фармакология иммуносупрессии***

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

Основные классы иммуносупрессантов. Общие ингибиторы экспрессии генов: глюкокортикоиды. Цитотоксические агенты и механизмы их действия: антиметаболиты (азатиоприн, метотрексат, микофеноловая кислота, лефлуномид), алкилирующие агенты (циклофосфамид). Ca2+-зависимая (кальциневрин, кальмодулин, фактор NFAT) и IL2-зависимая (mTOR, p70 S6-киназа, PHAS-1) передача внутриклеточного сигнала в T-лимфоцитах, специфические ингибиторы этих процессов (циклоспорин, такролимус, сиролимус) роль белков циклофилина и FKBP в их действии. Ингибиторы цитокинов: роль фактора некроза опухолей  в регуляции иммунного ответа, аналоги рецептора TNF (этанерцепт) и антитела к TNF (инфликсимаб), аналоги рецептора интерлейкина IL-1 (анакинра). Антитела к цитокинам и их рецепторам: поликлональные (антитимоглобулин), моноклональные (OKT3, 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 интегриновв 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 характеризация: биохимические и клеточные анализы, анализы на животных. Химическая характеризация: 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***

Оральный механизм доставки: 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), обечпечение 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 2 и аполипопротеина E). 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. Образовательные технологии

Виды/формы образовательных технологий

Преподавание курса ведется в виде лекций. В ходе некоторых лекций студентам могут также предлагаться для общегруппового разбора задачи по соответствующим разделам курса.

В качестве домашнего задания студентам предлагается написание реферата по темам, освещенным в курсе. Задание для реферата представляет собой описание клинического кейса (анамнез, диагноз, лечение) с вопросами и задачами, на которые необходимо ответить, продемонстрировав усвоение материала курса и умение самостоятельно работать с информационными источниками, в т. ч. в сети Интернет.

В конце курса проводится сессия по групповому решению кейсов. Группам размером не более 5 человек дается описание клинического кейса и связанное с ним задание, которое необходимо выполнить в течение ограниченного времени, пользуясь любыми информационными ресурсами.

Обратная связь с аудиторией обеспечивается тем, что лектор может оперативно влиять на ход лекции, отвечая на вопросы или помогая в разрешении затруднений или исправлении ошибок, возникших при решении задач. Активность студентов стимулируется тем, что за успешное решение домашнего задания, ключевые идеи решения задач на лекциях или кейс-сессии отличившемуся студенту приписываются дополнительные бонусные баллы, которые учитываются при получении оценки-«автомата» за семестр.

В случае возникновения у студента трудностей с усвоением лекционного материала или решением задач предусмотрены также индивидуальные занятия во внеучебное время.

Преподаватель курса является действующим специалистом в области молекулярной фармакологии, молекулярной биологии и биохимии и заинтересован в освоении студентами основ этих дисциплин. В связи с этим студентам часто предлагается решать задачи, построенные на основе современных исследовательских данных, полученных научными сотрудниками.

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

Формой текущего контроля при прохождении дисциплины «Молекулярные основы фармакологии» является контроль посещаемости занятий и сдача домашних заданий.

Для того, чтобы быть допущенным к экзамену, студент должен выполнить следующее:

* в ходе обучения посетить не менее 70% лекционных занятий;
* написать на положительную оценку домашнее задание.

В зависимости от результатов работы в течение семестра студент имеет право на получение оценки без экзамена (отличной оценки-«автомата»). Для этого он должен:

* в ходе прохождения дисциплины посетить не менее 80% лекционных занятий;
* написать домашнее задание на оценку «отлично» ЛИБО решить кейс в составе группы на оценку «отлично».

Учебно-методическое обеспечение дисциплины: при подготовке к лекциям и экзаменам студенты могут использовать рекомендованные преподавателем литературные источники и Интернет-ресурсы, а также любую доступную справочную литературу, программное обеспечение и базы данных.

**Список основной рекомендуемой литературы**

1. **Аляутдин Р. Н.** Фармакология, 4-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
2. **Катцунг Б. Г.** Базисная и клиническая фармакология. В 2-х т. – СПб.: Диалект; М.: Бином, 2008.
3. **Боргер М., Штрауб М. Э.** Клиническая фармакология по Гудману и Гилману (под ред. Гилмана А. Г.). В 4-х т. – М.: Практика, 2006.
4. **Харкевич Д. А.** Фармакология, 11-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.

Примеры вопросов и заданий для самостоятельной работы

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 иод 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.?

**Вопросы для подготовки к экзамену**

1. Основные принципы фармакокинетики. Кинетика двухкомпартментной модели.
2. Уравнение Хилла–Ленгмюра. Физиологический ответ. Агонисты и антагонисты, их различные виды.
3. Метаболизм лекарственных стредств 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. Гематопоэз 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./мм3), 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 под коньячок, 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 видна 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 эптифибатида 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 M. (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 гиперлипедимии 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 -глюкозидазы, сульфонилмочевин, меглитинидов, тиазолиндионов и бигуанидов? Что из этого больше всего подходит пациентке?

7. Учебно-методическое и информационное обеспечение дисциплины

***а) основная литература:***

1. Аляутдин Р. Н. Фармакология, 4-е изд. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
2. Боргер М., Штрауб М. Э. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману (под ред. Гилмана А. Г.). В 4-х т. – М.: Практика, 2006.
3. Катцунг Б. Г. Базисная и клиническая фармакология. В 2-х т. – СПб.: Диалект; М.: Бином, 2008.
4. Харкевич Д. А. Фармакология, 11-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.

***б) дополнительная литература:***

1. Льюин Б. Гены. – М.: Бином, 2011.
2. Марри Р., Греннер Д., Мейес П., Родуэлл В. Биохимия человека. В 2-х кн. – М.: Мир; Бином, 2009.
3. Машковский М. Д. Лекарственные средства, 16-е изд. – М.: Новая волна, 2012.
4. Нельсон Д., Кокс М. Основы биохимии Ленинджера. В 3-х т. – М.: Бином, 2013.
5. Новицкий В. В., Гольдберг Е. Д., Уразова О. И. Патофизиология, 4-е изд. В 2-х т. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
6. Регистр лекарственных средств России РЛС. Электронная энциклопедия лекарств. Выпуск 19. – М.: РЛС-Патент, 2011. Издание на компакт-диске.
7. Ткаченко Б. И., Брин В. Б., Захаров Ю. М., Мазинг Ю. А., Недоспасов В. О., Пятин В. Ф. Нормальная физиология. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.
8. Тюкавкина Н. А., Бауков Ю. И., Зурабян С. Э. Биоорганическая химия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.
9. Фаллер Дж. М., Шилдс Д. Молекулярная биология клетки. – М.: Бином, 2011.

8. Материально-техническое обеспечение дисциплины

* В качестве технического обеспечения лекционного процесса используется ноутбук, мультимедийный проектор, экран и доска.
* Для демонстрации иллюстрационного материала используется программа Microsoft PowerPoint 2010.
* Обеспечивается доступ студентов к сети Интернет во время кейс-сессии.
* Проведение экзамена обеспечивается печатным раздаточным материалом.

Программа составлена в соответствии с требованиями ФГОС ВПО и с ОС ВПО, принятым в ФГАОУ ВО Новосибирский национальный исследовательский государственный университет, с учетом рекомендаций ООП ВПО по направлению 020400 «Биология».

Автор: Жарков Дмитрий Олегович, д. б. н., профессор кафедры молекулярной биологии ФЕН, зав. лаб. ИХБФМ СО РАН

\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_

подпись

Программа одобрена на заседании кафедры молекулярной биологии

«23» января 2015  года

Секретарь кафедры к. х. н., доцент \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ Халимская Л. М.