

Семинарское занятие 1

Фармакогенетика. Значение фармакогенетики.

Фармакогенетические методы.

Цель занятия: Ознакомление студентов с фармакогенетикой фармакогенетическими методами.

Фармакогенетика – область медицинской науки, изучающая влияние наследственности на эффекты принимаемых лекарственных средств (ЛС) в организме человека, то есть роль генетических факторов в развитии фармакологического ответа.

Индивидуальность ответа каждого пациента на назначаемую терапию волнует умы ученых и врачей-клиницистов уже очень давно. Выявление генетических особенностей позволяет индивидуализированно подойти к выбору ЛС и его режима дозирования, что позволяет повысить эффективность и безопасность фармакотерапии и является экономически оправданным.

Фармакогенетические методы: ПЦР и рестрикционный анализ. Секвенирование. Аллель-специфичный ПЦР. Скрининг с зондами Taqman. Гибридизация на олигонуклеотидных чипах. Гибридизация на олигонуклеотидных чипах с мелкими шариками (beads). Анализ кривых плавления.

Контрольные вопросы:

1. Фармакогенетика.
2. Предмет и задачи фармакогенетики.
3. Фармакогенетические методы.
4. Значение фармакогенетики.

Литература:

1. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. М. - МИА. 2004
2. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика. Геотар-Медиа. 2007.

Семинарское занятие 2

Методы всасывания лекарственных средств

и распространения по организму. Биотрансформация ЛС.

Цель занятия: Ознакомление студентов с фармакокинетикой и фармакодинамикой лекарственных средств.

Попадая в системный кровоток, ЛС начинает распределяться по различным органам и тканям организма. Основные механизмы всасывания лекарственных средств: диффузия, фильтрация, активный транспорт, пиноцитоз. Наибольшие концентрации лекарственного вещества в первые минуты после абсорбции создаются в органах, имеющих наиболее активное кровоснабжение, таких как сердце, печень, почки. Медленнее препараты проникают в мышцы, кожу, жировую ткань.

Выведение (элиминация) ЛС – это сложный процесс удаления лекарства из организма, включающий в себя его нейтрализацию (биотрансформацию или метаболизм) и собственно экскрецию. При характеристике элиминации различают пресистемную элиминацию и системную элиминацию. *Пресистемный метаболизм*, или эффект первичного прохождения, – это биотрансформация лекарственного вещества при первичном прохождении в печени после его всасывания. *Системная элиминация* – удаление ксенобиотика после его попадания в системный кровоток [Чекман с соавт., 2013].

Фармакодинамика изучает изменение состояния определенных функций организма в ответ на воздействие лекарственных средств. Фармакодинамика включает механизм развития, характер, силу и длительность фармакологических эффектов лекарственных средств.

Контрольные вопросы:

1. Основные механизмы всасывания лекарственных средств.
2. Фазы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств.
3. Генетические основы индивидуальной чувствительности к лекарствам.

Литература:

1. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. М. - МИА. 2004
2. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика. Геотар-Медиа. 2007.

Семинарское занятие 3 Основные реакции I II фазы биотрансформации. Фармакологический ответ.

Цель занятия: Ознакомление студентов с основными реакциями I II фазы биотрансформации.

Биотрансформация (метаболизм) – изменение химической структуры ЛС и их физико-химических свойств под действием ферментов организма.

На биотрансформацию влияют: возраст, пол, состояние отдельных органов человека и генетические особенности. Биотрансформация представляет собой двухфазовый процесс.

Процессы превращения лекарственных средств в организме происходят в I фазе биотрансформации. Основными и наиболее часто встречающимися процессами являются реакции окисления реакции гидролиза.

II фаза биотрансформации происходит конъюгация ксенобиотиков и метаболитов. Лекарственные средства, связываясь с клетками органов и тканей, модифицирует функции молекул-мишеней: рецепторов, эффекторов, ферментов, вторичных переносчиков, что в конечном итоге и приводит к усилению, ослаблению или стабилизации реакций организма.

Основное действие ЛС – эффект лекарственного вещества, используемый в лечебных целях у данного пациента. Другие фармакологические эффекты рассматриваемого ЛС второстепенные.

В тех случаях, когда они вызывают функциональное нарушение, их рассматривают как побочные действия. Один и тот же эффект в одном случае считают основным, а в другом — второстепенным.

Контрольные вопросы:

1. Фазы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств.
2. I фаза биотрансформации ЛС.
3. II фаза биотрансформации ЛС

Литература:

1. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. М. - МИА. 2004
2. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика. Геотар-Медиа. 2007.

Семинарское занятие 4 **Взаимосвязь фармакокинетики и фармакодинамики.**

Цель занятия: изучение взаимосвязи фармакокинетики и фармакодинамики.

Фармакологический эффект зависит от дозы ЛС. Чем выше доза ЛС, тем более выраженный (до определённого предела) эффект регистрируют.

Однако эта связь - не всегда прямая и однозначная, поскольку непосредственное воздействие на чувствительные к ЛС рецепторы оказывает только связавшееся с ним ограниченное количество вещества. Это объясняет наличие тесной взаимосвязи между фармакодинамикой ЛС и их фармакокинетикой.

При внутривенном введении, фаза всасывания отсутствует, и, следовательно, величину первичного эффекта определяет концентрация препарата в области чувствительных к нему рецепторов.

Содержание ЛС в организме зависит не только от дозы, его определяют процессы всасывания и распределения, биологической трансформации и выведения. Цепочка включения биологических реакций характеризует фармакодинамические этапы взаимодействия вещества и организма.

Контрольные вопросы:

1. Фармакологический эффект.
2. Фармакокинетика.
3. Фармакодинамика.
4. фармакокинетики и фармакодинамики

Литература:

1. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. М. - МИА. 2004
2. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика. Геотар-Медиа. 2007.
3. Нанопрепараты: концепции доставки лекарств в нанонауке / ред. Алф Лампрехт; пер. с англ. О. В. Таратиной; науч. ред. рус. изд. Н. Л. Клячко. Москва: Научный Мир, 2010.230

с., [2] л. цв. ил.: ил.; 25.(Фундаментальные основы нанотехнологий: исследования и разработки / Моск. гос. ун-т им. М. В. Ломоносова, Науч.-образоват. центр по нанотехнологиям).Пер. изд.: Nanotherapeutics / edited by Alf Lamprecht. (Pan Stanford Publishing, 2009).Библиогр. в конце гл.Предм. указ.: с. 228-230.ISBN 978-5-91522-221-1((в пер.)), 1000.

Семинарское занятие 5

Терапевтический лекарственный мониторинг

Цель занятия: ознакомление студентов с терапевтическим лекарственным мониторингом.

Фармакокинетические и фармакодинамические процессы, протекающие с участием различных белков организма человека (ферментов, ионных каналов, молекул-переносчиков, рецепторов), находятся под генетическим контролем. Различные наследуемые изменения (мутации и/или полиморфные варианты) в генах, кодирующих эти белки, могут приводить к изменению фармакокинетики и фармакодинамики лекарства, в результате чего изменяется фармакологический ответ.

Явление, когда в популяции существуют различные аллельные варианты одного и того же гена, носит название генетического полиморфизма. Множественные аллели генов называют полиморфными маркерами. Когда удастся найти закономерность между определенным аллельным вариантом и каким-либо фенотипическим признаком, говорят об ассоциации полиморфного маркера с данным явлением. Полиморфизм соответствующих генов может быть причиной различий в фармакологическом ответе на лекарственные средства.

Контрольные вопросы:

1. Терапевтический лекарственный мониторинг.
2. Генетический полиморфизм.

Литература:

1. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. М. - МИА. 2004
2. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика. Геотар-Медиа. 2007.
3. Нанолекарства: концепции доставки лекарств в нанонауке / ред. Алф Лампрехт; пер. с англ. О. В. Таратиной; науч. ред. рус. изд. Н. Л. Клячко.Москва: Научный Мир, 2010.230 с., [2] л. цв. ил.: ил.; 25.(Фундаментальные основы нанотехнологий: исследования и разработки / Моск. гос. ун-т им. М. В. Ломоносова, Науч.-образоват. центр по нанотехнологиям).Пер. изд.: Nanotherapeutics / edited by Alf Lamprecht. (Pan Stanford Publishing, 2009).Библиогр. в конце гл.Предм. указ.: с. 228-230.ISBN 978-5-91522-221-1((в пер.)), 1000.

Семинарское занятие 6

Общая характеристика транспортеров лекарственных средств. Гликопротеин-Р. Транспортеры органических анионов и катионов

Цель занятия: ознакомление студентов с характеристиками транспортеров лекарственных средств.

Гликопротеин-Р, являющийся продуктом гена MDR1, представляет собой АТФ-зависимый насос, локализованный на цитоплазматических мембранах различных клеток и осуществляющий выброс во внеклеточное пространство различных лекарственных средств. Гликопротеин-Р изначально изучался в опухолевых клетках как механизм резистентности опухолей к цитостатикам.

Ученные считают, что именно этот феномен лежит в основе половых различий в фармакокинетике ряда ЛС у мужчин и женщин.

Ген, кодирующий гликопротеин-Р (MDR1) обладает полиморфизмом. В настоящее время активно изучается клиническое значение 4 аллельных вариантов, представляющих собой однонуклеотидные замены (single nucleotide polymorphism). Два из них (G2677T и G2677A в 21 экзоне) являются структурными полиморфизмами т.е. приводят к изменениям в аминокислотной последовательности. Полиморфизмы C1236T (в 12 экзоне) и C3435T (в 26 экзоне) локализованы в промоторной области гена MDR1 и приводят к изменению его экспрессии.

Контрольные вопросы:

1. Общая характеристика транспортеров лекарственных средств.
2. Гликопротеин-Р.
3. Транспортеры органических анионов и катионов.

Литература:

1. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. М. - МИА. 2004
2. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика. Геотар-Медиа. 2007.
3. Нанопрепараты: концепции доставки лекарств в нанонауке / ред. Алф Лампрехт; пер. с англ. О. В. Таратиной; науч. ред. рус. изд. Н. Л. Клячко. Москва: Научный Мир, 2010. 230 с., [2] л. цв. ил.: ил.; 25. (Фундаментальные основы нанотехнологий: исследования и разработки / Моск. гос. ун-т им. М. В. Ломоносова, Науч.-образоват. центр по нанотехнологиям). Пер. изд.: Nanotherapeutics / edited by Alf Lamprecht. (Pan Stanford Publishing, 2009). Библиогр. в конце гл. Предм. указ.: с. 228-230. ISBN 978-5-91522-221-1 ((в пер.)), 1000.
4. Клиническая фармакология: учебник для студентов медицинских вузов / [Кукес В. Г. и др.]; под ред. акад. РАМН, проф. В.Г. Кукеса. Изд. 4-е, перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1052 с.: ил., портр., табл.; 21 см+ 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). Авт. указаны на 8-й с. Библиогр.: с. 1039 (16 назв.). Указ. лекарст. средств: с. 1040-1052. ISBN 978-5-9704-1182-7 ((в пер.)), 2000.

Семинарское занятие 7

Полиморфизм генов, кодирующих ферменты I фазы биотрансформации лекарственных средств. Семейство цитохромов P450

Цель занятия: изучение полиморфизма генов, кодирующих ферменты I фазы биотрансформации лекарственных средств.

Семейство цитохромов P450. Цитохром P-450, в литературе часто обозначаемый CYP, представляет группу ферментов, осуществляющих не только метаболизм ЛС и других ксенобиотиков, но и участвующих в синтезе

глюкокортикоидных гормонов, желчных кислот, простаноидов (тромбоксана А₂, простаглицлина I₂), холестерина.

Дигидропиримидин дегидрогеназа (ДПДГ). Физиологическая функция фермента ДПДГ – восстановление урацила и тимидина. Это первая реакция трехэтапного метаболизма этих соединений до β-аланина. *Бутирилхолинэстераза.* Физиологическая функция бутирилхолинэстеразы – гидролиз ацетилхолина. Кроме того, бутирилхолинэстераза катализирует реакцию гидролиза деполаризующего миорелаксанта суксаметония. *S-метилтрансфераза.* Тиопурин S-метилтрансфераза (ТРМТ) – фермент, который катализирует реакцию S-метилирования производных тиопурина. Это основной путь метаболизма цитостатиков из группы антагонистов пурина: меркаптопурина, тиогуанина, азатиоприна. *Алкогольдегидрогеназа.* Митохондриальный НАД-зависимый цинксодержащий фермент алкогольдегидрогеназа (АДГ) окисляет эндогенный алкоголь и другие спирты организма. У коренных народов Сибири недостаточно функционирует изофермент АДГ2, поэтому при употреблении даже малого количества спирта этилового (40 — 80 г) развиваются гиперемия лица, головная боль, тахикардия, артериальная гипотензия, рвота и другие симптомы дискомфорта.

Контрольные вопросы:

1. Полиморфизм генов, кодирующих ферменты I фазы биотрансформации лекарственных средств.
2. Семейство цитохромов P450.
3. Физиологическая роль фермента дигидропиримидин дегидрогеназа (ДПДГ).

Литература:

1. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика. Геотар-Медиа. 2007.
2. Нанолечения: концепции доставки лекарств в нанонауке / ред. Алф Лампрехт; пер. с англ. О. В. Таратиной; науч. ред. рус. изд. Н. Л. Клячко. Москва: Научный Мир, 2010. 230 с., [2] л. цв. ил.: ил.; 25. (Фундаментальные основы нанотехнологий: исследования и разработки / Моск. гос. ун-т им. М. В. Ломоносова, Науч.-образоват. центр по нанотехнологиям). Пер. изд.: Nanotherapeutics / edited by Alf Lamprecht. (Pan Stanford Publishing, 2009). Библиогр. в конце гл. Предм. указ.: с. 228-230. ISBN 978-5-91522-221-1 ((в пер.)), 1000.
3. Клиническая фармакология: учебник для студентов медицинских вузов / [Кукес В. Г. и др.]; под ред. акад. РАМН, проф. В.Г. Кукеса. Изд. 4-е, перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1052 с.: ил., портр., табл.; 21 см+ 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). Авт. указаны на 8-й с. Библиогр.: с. 1039 (16 назв.). Указ. лекарств. средств: с. 1040-1052. ISBN 978-5-9704-1182-7 ((в пер.)), 2000.

Семинарское занятие 8

Полиморфизм генов, кодирующих ферменты II фазы биотрансформации лекарственных средств

Цель занятия: изучение полиморфизма генов, кодирующих ферменты II фазы биотрансформации лекарственных средств

Во II фазе биотрансформации лекарственных средств осуществляется конъюгация их или их метаболитов с эндогенными веществами с образованием гидрофильных конъюгатов. Глюкуронирование является наиболее важной реакцией II фазы метаболизма лекарств. К лекарственному средству присоединяется *УДФ-глюкуронилтрансфераза (UGT)* за счет катализа с помощью ферментов *УДФ-глюкуронилтрансфераз*, включающих два семейства и более 20 изоферментов. Они катализируют большое число лекарств (морфин, хлорамфеникол, парацетамол и др.), их метаболитов, гормонов, пестицидов, канцерогенов. Физиологической функцией UGT является глюкуронирование эндогенных соединений (например, билирубина).

N-ацетилтрансфераза. N-ацетилтрансфераза катализирует реакцию ацетилирования ряда ЛС, в том числе изониазида, сульфаниламидов, прокаинамида, гидралазина и др. Выделено два изофермента N-ацетилтрансферазы: N-ацетилтрансфераза 1 (NAT1) и N-ацетилтрансфераза 2 (NAT2). Изофермент NAT1 ацетилирует небольшое количество ариламинов и не обладает генетическим полиморфизмом.

Тиопурин S-метилтрансфераза. Реакцию S-метилирования катализирует фермент Тиопурин S-метилтрансфераз (ТПМТ). Это основной путь метаболизма эффективных цитостатиков (меркаптопурина, азатиоприна и тиогуанина). *Сульфотрансфераза (SULT).* В организме человека сульфатированию подвергаются фенолы (экзогенные), гормоны щитовидной железы, катехоламины, некоторые стероидные гормоны.

Глутатион-S-SH-трансфераза. Среди лекарственных препаратов конъюгации с глутатионом подвергаются этакриновая кислота и гепатотоксический метаболит парацетамола – N-ацетилбензохинонимин, превращающиеся в нетоксические соединения.

Контрольные вопросы:

1. Полиморфизм генов, кодирующих ферменты II фазы биотрансформации лекарственных средств.
2. УДФ-глюкуронилтрансфераза (UGT).
3. Тиопурин S-метилтрансфераза.
4. Глутатион-S-SH-трансфераза.

Литература:

1. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика. Геотар-Медиа. 2007.
2. Наноллекарства: концепции доставки лекарств в нанонауке / ред. Алф Лампрехт; пер. с англ. О. В. Таратиной; науч. ред. рус. изд. Н. Л. Клячко. Москва: Научный Мир, 2010. 230 с., [2] л. цв. ил.: ил.; 25. (Фундаментальные основы нанотехнологий: исследования и разработки / Моск. гос. ун-т им. М. В. Ломоносова, Науч.-образоват. центр по нанотехнологиям). Пер. изд.: Nanotherapeutics / edited by Alf Lamprecht. (Pan Stanford Publishing, 2009). Библиогр. в конце гл. Предм. указ.: с. 228-230. ISBN 978-5-91522-221-1 ((в пер.)), 1000.
3. Клиническая фармакология: учебник для студентов медицинских вузов / [Кукес В. Г. и др.]; под ред. акад. РАМН, проф. В.Г. Кукеса. Изд. 4-е, перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1052 с.: ил., портр., табл.; 21 см+ 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). Авт.

Семинарское занятие 9 Генетический полиморфизм β 2- и β 1-адренорецепторов

Цель занятия: изучение генетического полиморфизма β 2- и β 1-адренорецепторов.

Изменения фармакодинамики ЛС могут быть вызваны мутациями в генах генов, кодирующие белки, которые являются фармакологическими мишенями для ЛС (рецепторы, ферменты, ионные каналы и др.). Примерами генетического полиморфизма фармакологических мишеней могут служить полиморфизм генов, кодирующих β 1- и β 2-адренорецепторы, β 2-брадикининовые рецепторы, ионные каналы и полиморфизм генов, ответственных за синтез компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) и ангиотензиногена. К этой же группе фармакогенетических феноменов относится развитие гемолиза при применении некоторых ЛС у лиц с недостаточностью глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы и так называемая злокачественная гипертермия при применении средств для наркоза и миорелаксантов. Генетический полиморфизм β 2-адренорецептора. Хорошо изучена мутация гена β 2-адренорецептора, приводящая к аминокислотной замене в положении 16 аргинина на глицин в последовательности белка (p.Arg16Gly). У гомозигот по этой мутации в 5 раз, а у гетерозигот в 2 раза чаще отсутствует бронхолитический эффект короткодействующих агонистов β 2-адренорецепторов (сальбутамол), что объясняется снижением плотности β 2-адренорецепторов в бронхах при полиморфизм β 1-адренорецептора. Полиморфизм гена, кодирующего *β 1-адренорецептор* (ADRB1), способен влиять непосредственно на фармакологию β -адреноблокаторов. В настоящее время подобного рода исследования выполнены у пациентов с артериальной гипертензией и ХСН.

Контрольные вопросы:

1. β 1- и β 2-адренорецепторы.
2. Полиморфизм гена, кодирующего β 1-адренорецептор (ADRB1).

Литература:

1. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика. Геотар-Медиа. 2007.
2. Нанолечения: концепции доставки лекарств в нанонауке / ред. Алф Лампрехт; пер. с англ. О. В. Таратиной; науч. ред. рус. изд. Н. Л. Клячко. Москва: Научный Мир, 2010. 230 с., [2] л. цв. ил.: ил.; 25. (Фундаментальные основы нанотехнологий: исследования и разработки / Моск. гос. ун-т им. М. В. Ломоносова, Науч.-образоват. центр по нанотехнологиям). Пер. изд.: Nanotherapeutics / edited by Alf Lamprecht. (Pan Stanford Publishing, 2009). Библиогр. в конце гл. Предм. указ.: с. 228-230. ISBN 978-5-91522-221-1((в пер.)), 1000.
3. Клиническая фармакология: учебник для студентов медицинских вузов / [Кукес В. Г. и др.]; под ред. акад. РАМН, проф. В.Г. Кукеса. Изд. 4-е, перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1052 с.: ил., портр., табл.; 21 см+ 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). Авт.

указаны на 8-й с.Библиогр.: с. 1039 (16 назв.).Указ. лекарст. средств: с. 1040-1052. ISBN 978-5-9704-1182-7((в пер.)), 2000.

Семинарское занятие 10

Генетический полиморфизм β 2-брадикининовых рецепторов

Цель занятия: изучение генетического полиморфизма β 2-брадикининовых рецепторов

Генетический полиморфизм β 2-брадикининовых рецепторов. Сухой кашель является специфической нежелательной лекарственной реакцией ингибиторов АПФ, возникающий у 10% пациентов. Сухой кашель связан с накоплением брадикинина в слизистой оболочке трахеи и крупных бронхов, который, в свою очередь, способствует активации провоспалительных пептидов (субстанции P, фосфолипазы C или A2, простагландинов, нейропептида Y), а также местному высвобождению гистамина. Данная нежелательная лекарственная реакция чаще встречается у женщин, чем у мужчин, и проходит через несколько дней после отмены ЛС (максимум через четыре недели). Через β 2-брадикининовые рецепторы реализуются большинство «воспалительных» эффектов брадикинина, в том числе сухой кашель, индуцированный ингибиторами АПФ. β 2-брадикининовые рецепторы относят к рецепторам, сопряженным с G-белками, они состоят из семи трансмембранных доменов. Генетический полиморфизм в промоторной области -58T/C может влиять на развитие сухого кашля при применении ингибиторов АПФ. Было показано, что частота CC генотипа и C аллеля выше у пациентов с артериальной гипертензией. В то же время генотип TT и T аллель встречались достоверно чаще у пациентов, у которых возник сухой кашель при применении ингибиторов. Частота T аллеля у пациентов с кашлем составляет 67%, а у пациентов без кашля только 38%. Эта тенденция больше выражена у женщин. I/D полиморфизм АПФ, полиморфизм химазы, а также структурные полиморфизмы β 2-брадикининовых рецепторов не влияют на частоту возникновения сухого кашля при применении ингибиторов АПФ.

Контрольные вопросы:

1. Генетический полиморфизм β 2-брадикининовых рецепторов.

Литература:

1. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика. Геотар-Медиа. 2007.
2. Нанолечения: концепции доставки лекарств в нанонауке / ред. Алф Лампрехт; пер. с англ. О. В. Таратиной; науч. ред. рус. изд. Н. Л. Клячко. Москва: Научный Мир, 2010. 230 с., [2] л. цв. ил.: ил.; 25. (Фундаментальные основы нанотехнологий: исследования и разработки / Моск. гос. ун-т им. М. В. Ломоносова, Науч.-образоват. центр по нанотехнологиям). Пер. изд.: Nanotherapeutics / edited by Alf Lamprecht. (Pan Stanford Publishing, 2009). Библиогр. в конце гл. Предм. указ.: с. 228-230. ISBN 978-5-91522-221-1((в пер.)), 1000.
3. Клиническая фармакология: учебник для студентов медицинских вузов / [Кукес В. Г. и др.]; под ред. акад. РАМН, проф. В.Г. Кукеса. Изд. 4-е, перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1052 с.: ил., портр., табл.; 21 см+ 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). Авт.

указаны на 8-й с.Библиогр.: с. 1039 (16 назв.).Указ. лекарст. средств: с. 1040-1052.?ISBN 978-5-9704-1182-7((в пер.)), 2000.

Семинарское занятие 11

Клиническое значение фармакодинамических полиморфизмов генов

Цель занятия: ознакомление студентов с клиническим значением фармакодинамических полиморфизмов генов.

Глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД). В условиях недостаточности Г-6-ФД уменьшается образование НАДФН, и, следовательно, наблюдается дефицит восстановленного глутатиона. В связи с этим при применении ЛС, обладающих окислительными свойствами, возможен гемолиз эритроцитов. Это происходит из-за отсутствия защиты от окисления сульфгидрильных групп белков их клеточных мембран. У лиц с недостаточностью Г-6-ФД гемолиз эритроцитов возникает не только при применении ЛС, но и при употреблении некоторых продуктов питания, в частности конских бобов (*Vicia faba*). По этой причине данное заболевание часто называют фавизмом.

Генетический полиморфизм рианодинового рецептора 1 типа. Злокачественная гипертермия представляет собой заболевание, возникающее при применении местных анестетиков, препаратов для ингаляционного наркоза, сукцинилхолина. Для злокачественной гипертермии характерен аутосомно-доминантный тип наследования. Симптоматика злокачественной гипертермии складывается из лихорадочного синдрома, сопровождающегося нарушениями ритма сердца, ОПН, а также некротическими изменениями в поперечно-полосатой мускулатуре.

Контрольные вопросы:

1. Клиническое значение фармакодинамических полиморфизмов генов.
2. Недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФД).
3. Генетический полиморфизм рианодинового рецептора 1 типа.

Литература:

1. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика. Геотар-Медиа. 2007.
2. Наноллекарства: концепции доставки лекарств в нанонауке / ред. Алф Лампрехт; пер. с англ. О. В. Таратиной; науч. ред. рус. изд. Н. Л. Клячко. Москва: Научный Мир, 2010. 230 с., [2] л. цв. ил.: ил.; 25. (Фундаментальные основы нанотехнологий: исследования и разработки / Моск. гос. ун-т им. М. В. Ломоносова, Науч.-образоват. центр по нанотехнологиям). Пер. изд.: Nanotherapeutics / edited by Alf Lamprecht. (Pan Stanford Publishing, 2009). Библиогр. в конце гл. Предм. указ.: с. 228-230. ISBN 978-5-91522-221-1((в пер.)), 1000.
3. Клиническая фармакология: учебник для студентов медицинских вузов / [Кукес В. Г. и др.]; под ред. акад. РАМН, проф. В.Г. Кукеса. Изд. 4-е, перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1052 с.: ил., портр., табл.; 21 см+ 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). Авт. указаны на 8-й с. Библиогр.: с. 1039 (16 назв.). Указ. лекарст. средств: с. 1040-1052.?ISBN 978-5-9704-1182-7((в пер.)), 2000.

Семинарское занятие 12

Наследственная зависимость фармакокинетических и фармакодинамических процессов

Цель занятия: изучение наследственной зависимости фармакокинетических и фармакодинамических процессов.

Изучение изменений фармакологического ответа при генетических (наследственных) заболеваниях на примере заболеваний являются порфирия, врожденные метгемоглобинемии. Изменение фармакологического ответа при порфирии. Порфирия - наследственная патология обмена гема, в основе которой лежит повышение активности синтетазы δ -аминолевуленовой кислоты, что сопровождается избыточной продукцией δ -аминолевуленовой кислоты и порфобилиногена. Различают три формы порфирий, которые наследуются по аутосомно-доминантному типу. Клиническая картина обострения заболевания складывается из резких абдоминальных болей, полиневрита, психических нарушений, эпилептических припадков. Некоторые ЛС могут провоцировать обострение порфирии.

Механизм этого феномена связан с повышением активности синтетазы δ -аминолевуленовой кислоты под действием некоторых ЛС, таких, как барбитураты, сульфаниламиды, эстрогены, гризеофульвин. Поэтому фармакотерапия больных порфирией должна проводиться с особой осторожностью.

Контрольные вопросы:

1. Наследственная зависимость фармакокинетических и фармакодинамических процессов.

Литература:

1. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика. Геотар-Медиа. 2007.
2. Нанолечение: концепции доставки лекарств в нанонауке / ред. Алф Лампрехт; пер. с англ. О. В. Таратиной; науч. ред. рус. изд. Н. Л. Клячко. Москва: Научный Мир, 2010. 230 с., [2] л. цв. ил.: ил.; 25. (Фундаментальные основы нанотехнологий: исследования и разработки / Моск. гос. ун-т им. М. В. Ломоносова, Науч.-образоват. центр по нанотехнологиям). Пер. изд.: Nanotherapeutics / edited by Alf Lamprecht. (Pan Stanford Publishing, 2009). Библиогр. в конце гл. Предм. указ.: с. 228-230. ISBN 978-5-91522-221-1 ((в пер.)), 1000.
3. Клиническая фармакология: учебник для студентов медицинских вузов / [Кукес В. Г. и др.]; под ред. акад. РАМН, проф. В.Г. Кукеса. Изд. 4-е, перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1052 с.: ил., портр., табл.; 21 см+ 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). Авт. указаны на 8-й с. Библиогр.: с. 1039 (16 назв.). Указ. лекарств. средств: с. 1040-1052. ISBN 978-5-9704-1182-7 ((в пер.)), 2000.

Семинарское занятие 13

Лекарственные средства и клинически доступные фармакогеномные тесты

Цель занятия: ознакомление студентов с лекарственными средствами и клинически доступными фармакогеномными тестами.

В основе фармакогенетических тестов лежит полимеразная цепная реакция. При этом в качестве источника ДНК для ПЦР используются чаще всего кровь больного или соскоб буккального эпителия (соскоб со щеки). Сбор этого биологического материала у больного не требует предварительной подготовки. Результаты фармакогенетического теста представляют собой идентифицированные генотипы больного по тому или иному полиморфному маркеру. Как правило, врач – клинический фармаколог интерпретирует результаты фармакогенетического теста – формулирует рекомендации по выбору ЛС и его режима дозирования для конкретного пациента. Применение таких тестов позволяет заранее прогнозировать фармакологический ответ на ЛС и персонализировано подойти к выбору ЛС и его режима дозирования, а иногда и тактику ведения пациентов. Внедрение новых технологий тестирования, основанных на «микрочипах» (microarray-technology, ДНК-чипы), позволяет определять не отдельные полиморфизмы конкретных генов, а проводить тотальный скрининг сразу всех (или почти всех) аллельных вариантов в геноме человека, ассоциированных с изменением фармакологического ответа на то или иное ЛС, что, собственно, и является задачей фармакогеномики.

Контрольные вопросы:

1. Лекарственные средства и клинически доступные фармакогеномные тесты.
2. Фармакогеномные тесты.

Литература:

1. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика. Геотар-Медиа. 2007.
2. Наноллекарства: концепции доставки лекарств в нанонауке / ред. Алф Лампрехт; пер. с англ. О. В. Таратиной; науч. ред. рус. изд. Н. Л. Клячко. Москва: Научный Мир, 2010. 230 с., [2] л. цв. ил.: ил.; 25. (Фундаментальные основы нанотехнологий: исследования и разработки / Моск. гос. ун-т им. М. В. Ломоносова, Науч.-образоват. центр по нанотехнологиям). Пер. изд.: Nanotherapeutics / edited by Alf Lamprecht. (Pan Stanford Publishing, 2009). Библиогр. в конце гл. Предм. указ.: с. 228-230. ISBN 978-5-91522-221-1 ((в пер.)), 1000.
3. Клиническая фармакология: учебник для студентов медицинских вузов / [Кукес В. Г. и др.]; под ред. акад. РАМН, проф. В.Г. Кукеса. Изд. 4-е, перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1052 с.: ил., портр., табл.; 21 см+ 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). Авт. указаны на 8-й с. Библиогр.: с. 1039 (16 назв.). Указ. лекарств. средств: с. 1040-1052. ISBN 978-5-9704-1182-7 ((в пер.)), 2000.

Семинарское занятие 14 Организация лаборатории для молекулярно-генетических исследований.

Цель занятия: ознакомление студентов с организацией лаборатории для молекулярно-генетических исследований.

Безусловно, работа с высокотехнологическим оборудованием, сложными методиками выдвигает особые требования к персоналу лаборатории и помещениям клиничко-диагностической лаборатории.

Полимеразная цепная реакция. Основные принципы и описание компонентов для проведения ПЦР были изложены в работе К. Клеппе и соавт. в 1971 году. Однако авторы не сфокусировали внимание на возможности экспоненциального увеличения копий фрагментов исходной молекулы нуклеиновой кислоты. В 1983 году Кэри Муллис предложил метод, в основе которого лежала цепная реакция полимеризации нуклеиновой кислоты, протекающая под действием повторяющихся температурных циклов. Названием данного метода стала ПЦР. Уже в 1985 году свет увидела статья, описывающая амплификацию участка гена бета-глобина. Новый метод также быстро нашел применение в практической медицине: в 1989 году компанией Perkin Elmer (США) был разработан первый ПЦР-амплификатор и выпущен на рынок набор для амплификации GeneAmp PCR Reagent Kit. А в 1993 году открытие удостоили Нобелевской премии. В том же году исследователи предложили детектировать накопление целевых фрагментов в реальном времени. Данная модификация получила широкое распространение и стала известна как ПЦР в реальном времени.

В дальнейшем возникло множество иных модификаций ПЦР: ПЦР с обратной транскрипцией, мультиплексная ПЦР, гнездовая ПЦР и др. На данном занятии будут рассмотрены в кратце основные механизмы, лежащие в основе ПЦР и ее модификаций.

Контрольные вопросы:

1. Организация лаборатории для молекулярно-генетических исследований.
2. Полимеразная цепная реакция.

Литература:

1. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика. Геотар-Медиа. 2007.
2. Нанолечения: концепции доставки лекарств в нанонауке / ред. Алф Лампрехт; пер. с англ. О. В. Таратиной; науч. ред. рус. изд. Н. Л. Клячко. Москва: Научный Мир, 2010. 230 с., [2] л. цв. ил.: ил.; 25. (Фундаментальные основы нанотехнологий: исследования и разработки / Моск. гос. ун-т им. М. В. Ломоносова, Науч.-образоват. центр по нанотехнологиям). Пер. изд.: Nanotherapeutics / edited by Alf Lamprecht. (Pan Stanford Publishing, 2009). Библиогр. в конце гл. Предм. указ.: с. 228-230. ISBN 978-5-91522-221-1 ((в пер.)), 1000.

Семинарское занятие 15 **Генотипирование.** **Концепция индивидуализации фармакотерапии**

Цель занятия: ознакомление студентов с генотипированием и концепцией индивидуализации фармакотерапии.

Безопасность ЛС зависит от индивидуальных особенностей организма, и требует персонализированного подхода к каждому конкретному человеку. Подобный адресный подход, лежащий в основе персонализированной медицины, позволит не только повысить безопасность медикаментозного лечения, но и сократить расходы на коррекцию нежелательных реакций.

Благодаря достижениям молекулярной медицины и, прежде всего, молекулярной генетики сегодня появились высокоэффективные технологии, делающие персонализированную медицину реальностью. Очевидно, что персонализация применения ЛС может оказать существенное влияние на частоту развития нежелательных реакций, в т.ч. со смертельным исходом.

Однако концепция биомаркеров, называемая фармакопротеомикой, находится в начальной стадии развития. На роль инструментов персонализированной медицины претендуют и абсолютно новые направления, такие как фармакотранскриптомика (изучение работы гена на основе изучения матричных РНК) и фармакометабомика (изучение «интимных» метаболических процессов, происходящих с ЛС).

Контрольные вопросы:

1. Генотипирование.
2. Концепция индивидуализации фармакотерапии.

Литература:

1. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатъев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика. Геотар-Медиа. 2007.
2. Наноллекарства: концепции доставки лекарств в нанонауке / ред. Алф Лампрехт; пер. с англ. О. В. Таратиной; науч. ред. рус. изд. Н. Л. Клячко. Москва: Научный Мир, 2010. 230 с., [2] л. цв. ил.: ил.; 25. (Фундаментальные основы нанотехнологий: исследования и разработки / Моск. гос. ун-т им. М. В. Ломоносова, Науч.-образоват. центр по нанотехнологиям). Пер. изд.: Nanotherapeutics / edited by Alf Lamprecht. (Pan Stanford Publishing, 2009). Библиогр. в конце гл. Предм. указ.: с. 228-230. ISBN 978-5-91522-221-1 ((в пер.)), 1000.
3. Клиническая фармакология: учебник для студентов медицинских вузов / [Кукес В. Г. и др.]; под ред. акад. РАМН, проф. В.Г. Кукеса. Изд. 4-е, перераб. и доп. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1052 с.: ил., портр., табл.; 21 см+ 1 электрон. опт. диск (CD-ROM). Авт. указаны на 8-й с. Библиогр.: с. 1039 (16 назв.). Указ. лекарств. средств: с. 1040-1052. ISBN 978-5-9704-1182-7 ((в пер.)), 2000.