**«Фармакогенетика негіздері»**

**пәні бойынша дәрістер**

**Дәріс 1**

**Фармакогенетика негіздерімен таныстыру.**

**Фармакогенетиканың даму тарихы.**

*Сабақтың мақсаты:* Студенттерді фармакогенетика негіздері пәнімен, фармакогенетиканың даму тарихымен таныстыру.

Фармакогенетика – адам ағзасының дәрілік заттарға фармакологиялық реакциясын қалыптастырудағы генетикалық факторлардың рөлін зерттейтін ғылым (Колоу, 1959). Генетикалық факторлар клиницистер тіркеген адамның дәріге жағымсыз реакцияларының 50% құрайды. Фармакология – дәрілік заттар және олардың ағзаға әсері туралы медициналық-биологиялық ғылым; кең мағынада физиологиялық белсенді заттар туралы ғылым. Генетика – организмдердің гендер, тұқымқуалаушылық және өзгергіштігі туралы ғылым.

*Фармакогенетика* – адам ағзасына қабылданатын дәрілік заттардың әсеріне тұқым қуалаушылықтың әсерін, яғни фармакологиялық реакцияның дамуындағы генетикалық факторлардың рөлін зерттейтін медицина ғылымының саласы.

*Фармакогенетиканың даму тарихы.*

Фармакогенетиканың дербес ғылым ретінде тарихы адам генетикасы мен геномикасының, жалпы және клиникалық фармакологияның дамуымен тығыз байланысты. Оның қалыптасуында бірнеше шартты кезеңдерді бөлуге болады:

I кезең – Фармакогенетиканың пайда болуының алғы шарттары (1880–1930 жж.).

II кезең – Фармакогенетикалық құбылыстардың жинақталуы (1920 – 1960 жылдардың басы) және фармакогенетиканың іргелі ғылым ретінде қалыптасуы (1960 – 1990 жж.).

III кезең – Фармакогенетиканың қолданбалы клиникалық ғылым ретінде орнығуы, геномдық әдістерді қолдану арқылы фармакогенетикалық зерттеулердегі жаңа қадам ретінде фармакогеномиканың пайда болуы (2000 жылдардың басы).

Қазіргі фармакогенетиканың пайда болуының алғашқы алғышарттары (I кезең) 1900 жылдардан басталады және рөлді ұсынған Л.Генот, А.Гаррод (химиялық даралық концепциясының авторы) және У.Бэйтсон есімдерімен байланысты. организмдегі химиялық өзгерістер процестеріндегі тұқым қуалаушылық.

II кезең – А.Гарродтың «химиялық даралық» концепциясын зерттеу екі бағытта жалғасты. Біріншісі – кейбір тұлғалардың дәм мен иістерді ажырата алмау түріндегі жеке ерекшеліктерін зерттеу. Екіншісі, оның маңыздылығы бірден танылмаған, жағымсыз құбылыстардың дамуының бірнеше мысалдары болды, ферментативті белсенділіктің генетикалық анықталған өзгерістері фонындағы реакциялар (NR).

Фармакогенетиканың ғылым ретінде пайда болуы ең алғаш рет NR препараты мен оның метаболизміне жауапты ферменттің генетикалық ақауы арасындағы байланысты анықтаған В.Калоудың есімімен тығыз байланысты.

ІІІ кезең, 2000 жылдардан бастап бұл термин әлемдік ғылымда пайда болды

АҚШ-та «фармакогеномика» фармакогеномика бойынша зерттеу желісі (Фармакогеномикалық зерттеулер желісі) құрылды.

W. Kalow-дың пікірінше, фармакогеномиканың белсенді жүзеге асырылуын анықтаған техникалық мүмкіндіктерді жетілдіру болды, өйткені ДНҚ толық дешифрлеуден кейін (яғни, адам геномы жобасы аяқталғаннан кейін) геномды зерттеу мүмкін болды. бір ген, бұл фармакогенетикалық зерттеулер мен сынақтарды жүзеге асыру үшін де өзекті болды. Әр пациенттің тағайындалған терапияға жауап беруінің даралығы ғалымдар мен клиниктердің санасын ұзақ уақыт бойы алаңдатып келеді. Бүгінгі таңда пациенттердің дәрілік заттарға сезімталдығы қалыпты таралумен сипатталмайтыны және генетикалық және қоршаған орта факторларына байланысты екені анық, ал сатып алынған қасиеттер генетикалық тәуелді механизмдерді өзгертеді.

# Бақылау сұрақтары:

1. Фармакогенетика: мақсаты мен міндеттері.

2. Фармакология. Генетика.

3. Фармакогенетиканың даму кезеңдері.

4. Фармакогенетика әдістері.

5. Фармакогенетиканың маңызы.

*Әдебиет:*

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика. Москва, Медицина, 1997.
2. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. М., Реафарма. 2004
3. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. М. - МИА. 2004
4. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатьев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика. Геотар-Медиа. 2007.

**Дәріс 2**

**Фармакогенетикалық зерттеулер. Дәрілік заттардың ағзадағы трансформация процестері. Дәрілік заттардың биотрансформациясының фазалары. Дәрілік заттардың фармакокинетикасына әсер ететін генетикалық факторлар.**

*Сабақтың мақсаты:* Студенттерді организмдегі дәрілік заттардың түрлену процестерімен және дәрілік заттардың биотрансформация фазаларымен таныстыру.

Жүйелік қанға түскеннен кейін препарат дененің әртүрлі мүшелері мен тіндеріне тарала бастайды. Дәрілердің көпшілігі бүкіл денеде біркелкі таралады.

Таралу сипаттамасы көптеген жағдайлармен анықталады: ерігіштігі, қан плазмасының ақуыздарымен кешендердің қалыптасуы, жеке мүшелердегі қан ағымының қарқындылығы және т.б. Осыны ескере отырып, препараттың ең жоғары концентрациясы сіңгеннен кейінгі алғашқы минуттарда жүрек, бауыр және бүйрек сияқты ең белсенді қанмен қамтамасыз етілген органдарда жасалады. Препараттар бұлшықеттерге, теріге және май тініне баяу енеді.

Жүйелік айналымға түскеннен кейін препараттар екі фракцияда болады - бос және байланысқан. Дәрілік заттар альбуминмен, ал аз дәрежеде қышқыл альфа1-гликопротеидтермен, липопротеиндермен, гамма-глобулиндермен және қан жасушаларымен (эритроциттер мен тромбоциттер) өзара әрекеттесуге және кешен түзуге қабілетті.

Дәрілік заттарды алып тастау (жою) – бұл оның бейтараптандырылуын (биотрансформациясы немесе *метаболизмі*) және нақты шығарылуын қамтитын дәрілік затты организмнен шығарудың күрделі процесі. Элиминацияны сипаттағанда жүйеге дейінгі және жүйелік элиминацияны ажыратады. *Жүйеге дейінгі метаболизм* немесе бірінші өту әсері – бұл препарат сіңгеннен кейін бауырда бастапқы өту кезінде оның биотрансформациясы. *Жүйелік элиминация* – ксенобиотиктің жүйелік айналымға түскеннен кейін жойылуы [Чекман және т.б., 2013].

Уильямстың ұсынысы бойынша *биотрансформация екі фазалық процесс* ретінде қарастырылады.

*Бірінші фазаға* тотығу, тотықсыздану және гидролиз реакциялары жатады.

*Екінші фазаға* глюкурон қышқылы, күкірт қышқылы, сірке қышқылы, амин қышқылдары және метилдену реакцияларын қоса, белгілі бір эндогендік қосылыстармен конъюгация реакциялары болып табылатын екіншілік әсерлер жатады.

*Дәрілік заттардың организмдегі трансформация процестері: Биотрансформацияның I фазасы.*

Негізгі және кең таралған процестер тотығу реакциялары және гидролиз реакциялары болып табылады.

*Биотрансформацияның II фазасы ксенобиотиктер мен метаболиттердің конъюгациясы жүреді.* Биотрансформацияның екінші фазасында конъюгация реакциялары жүреді: глюкурон қышқылымен конъюгация, сірке қышқылымен конъюгация, аминқышқылдарымен конъюгация және метилдену реакциялары.

**Бақылау сұрақтары:**

1. Дәрілік заттардың организмдегі биотрансформациясы.

2. Биотрансформацияның I фазасы.

3. Биотрансформацияның II фазасы.

4. Дәрілік заттардың фармакокинетикасына әсер ететін генетикалық факторлар.

5. Фармакогенетикалық зерттеулер.

*Әдебиет:*

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика. Москва, Медицина, 1997.
2. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. М., Реафарма. 2004
3. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. М. - МИА. 2004
4. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатьев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика. Геотар-Медиа. 2007.

**Дәріс 3**

**Дәрілік заттардың әсеріне жауап ретінде белгілі бір дене функцияларының күйінің өзгеруі. Гормондар және нейротрансмиттерлер.**

*Сабақтың мақсаты:* студенттерді дәрілердің фармакодинамикасымен таныстыру.

Дәрілер органдармен тіндердің жасушаларымен байланысып, мақсатты молекулалардың қызметтерін модификацияға ұшыратады: рецепторлардың, эффекторлардың, ферменттердің, екіншілік тасымалдаушылардың функцияларын өзгертеді, бұл ақыр соңында организмнің реакцияларының күшеюіне, әлсіреуіне немесе тұрақтануына әкеледі.

Мақсатты молекулалардың химиялық табиғаты күрделі және әртүрлі болып келеді. Олардың көпшілігі ақуыз молекулалары болып табылады; олар сонымен қатар нуклеин қышқылдарын, иондарды, липидтерді, нуклеотидтерді, гликозидтерді және цереброзидтерді құрамында болу мүмкін. Олар әртүрлі функционалды топтардың белгілі бір кеңістікте орналасуымен сипатталады. Мақсатты молекулаларға көптеген ерекше гормондық рецепторлар, нейротрансмиттерлер және нейромодуляторлар кіреді.

Гормондар мен нейротрансмиттерлер рецепторлардың төрт негізгі түрімен әрекеттеседі, олардың үшеуі цитоплазмалық мембрананың бөлігі болып табылады, ал төртінші типті рецепторларға еритін жасушаішілік рецепторлар жатады (мысалы, стероидты және тиреоидты гормондар үшін).

Дәрілік заттардың бір реттік әсер ету реакциясының сандық сипаттамасы екі параметрмен анықталады: бос тұрған дәрілік рецепторлар санының олардың жалпы санына қатынасы және дәрілік препараттың белгілі бір рецептормен диссоциациялану уақыты. Фармакологиялық жауаптың күшін Михаэлис-Ментен кинетикалық теңдеуі бойынша болжауға болады, оған сәйкес әсер препаратпен әрекеттесетін рецепторлардың санына және пайда болатын конформациялық өзгерістердің сипаттамасына пропорционалды. Дәрілік зат пен мақсатты молекуланың өзара әрекеттесуінің сипаты мен күші фармакологиялық жауаппен көрінеді, ол көбінесе препараттың тікелей әсерінен, сирек байланысты жүйенің функционалдық сипаттамаларының өзгеруінен және тек жекелеген жағдайларда бұл рефлекс болуы мүмкін.

*Дәрілік заттың негізгі әсері –* белгілі бір науқасқа емдік мақсатта қолданылатын дәрілік заттың әсері. Қарастырылып отырған препараттың басқа фармакологиялық әсерлері қосымша болып табылады. Олар функционалдық бұзылуларды тудыратын жағдайларда олар жанама әсерлер болып саналады.

***Бақылау сұрақтары:***

1. Фармакодинамика.

2. Фармакологиялық жауап.

3. Препараттың негізгі әсері.

4. Дәрілік заттардың шамалы және жанама әсерлері.

5. Дәрілік заттардың әсеріне жауап ретінде организмнің кейбір функцияларының күйінің өзгеруі.

6. Гормондар және нейротрансмиттерлер

*Әдебиет:*

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика. Москва, Медицина, 1997.
2. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. М., Реафарма. 2004
3. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. М. - МИА. 2004
4. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатьев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика. Геотар-Медиа. 2007.

**Дәріс 4**

**Терапиялық препараттар мониторингін қолдану.**

# Сабақтың мақсаты: емдік дәрілік мониторингті қолданумен таныстыру.

# Липофильді препараттар әдетте жақсы сіңеді, бірақ энтероциттерге еніп, олар қайтадан гликопротеин-P арқылы ішек люменіне «тасталуы» мүмкін. Алайда, олар энтероциттерге, содан кейін гепатоциттерге енгеннен кейін липофильді препараттар гидрофильді метаболиттерге биотрансформацияға ұшырайды, олар жүйелік айналымға түседі немесе органикалық аниондар мен катиондардың тасымалдаушылары арқылы өтке белсенді түрде бөлінеді.

# Дәрілік заттың емдік диапазонының шекаралары мен фармакокинетикалық параметрлерін білу препараттың орташа концентрациясының қажетті шектерде сақталуын қамтамасыз ете отырып, оның дозалау режимін есептеуге мүмкіндік береді. Мысалы, пациент жиі дәрілік клиренстің айтарлықтай төмендеуін сезінеді (оның популяциядағы орташа мәнімен салыстырғанда). Мұндай пациентке препараттың пропорционалды төмен демеуші дозасы тағайындалады (жағымсыз әсерлердің дамуын болдырмау үшін).

# Терапиялық препараттарды бақылау үшін материал әдетте толық қан немесе оның плазмасы болып табылады. Қан алу қиын болса, сілекей препараттың байланыспаған фракциясын анықтау үшін қолданылады. Зерттеу нәтижелеріне материалды алу уақыты, соның ішінде сынама алу нүктелері арасындағы интервалдар әсер ететіні сөзсіз. Талдау кезінде оны анықтау маңызды препараттың әсері мен оның қан плазмасындағы концентрациясы арасындағы байланыс. Кейбір препараттардың Cmin деңгейі дозалау аралығының соңындағы нүктелерде өлшенеді (эпилепсияға қарсы препараттар); антибиотиктер үшін ең жоғары мәндері және олардың ең төменгі тежегіш концентрациядан жоғары аймақта қалу уақыты анықталады.

# Дәрілік затты «соқыр» таңдау (терапиялық диапазоны тар) жағымсыз реакциялардың ықтималдығын арттырады (әсіресе бауыр мен бүйрек қызметі бұзылған емделушілерде) және емдік дәрілік бақылауды барабар дозалау режимін таңдаудың таптырмас процедурасына айналдырады.

# Терапиялық дәрілік бақылауды дұрыс қолдану дәрілік заттардың концентрациясын механикалық өлшеуді ғана қамтиды. Терапиялық дәрілік мониторинг препараттың бірінші дозасын енгізуден бастап динамикалық мониторинг жүргізуді, сондай-ақ зерттеулердің нәтижелерін (нақты ауруды ескере отырып), жеке ерекшеліктерді және қатар жүретін терапияны бағалауды қамтиды. Деректерді интерпретациялау кезінде сынама алу уақыты мен препарат дозасы, тепе-теңдік концентрацияларына қол жеткізу және емдеу кезінде байқалатын клиникалық әсерлер арасындағы байланысты ескеру қажет. Терапиялық дәрілік мониторинг нәтижелері бойынша тиімділік пен қауіпсіздіктің оңтайлы тепе-теңдігін алу үшін доза таңдалады.

***Бақылау сұрақтары:***

1. Терапиялық дәрілік заттардың мониторингі.
2. Терапиялық препараттар мониторингін қолдану.

*Әдебиет:*

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика. Москва, Медицина, 1997.

2. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. М., Реафарма. 2004

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

**Дәріс 5**

**Фармакологиялық жауаптағы дәрілік тасымалдаушыларды кодтайтын гендердің полиморфты нұсқаларының рөлі.**

*Сабақтың мақсаты:* фармакологиялық жауапта дәрілік тасымалдаушыларды кодтайтын гендердің полиморфты нұсқаларының рөлімен танысу.

*Гликопротеин-R.* MDR1 генінің өнімі болып табылатын гликопротеин-Р - әртүрлі жасушалардың цитоплазмалық мембраналарында локализацияланған және жасушадан тыс кеңістікке әртүрлі препараттарды шығаратын ATP-тәуелді сорғы.

Гликопротеин-P (MDR1) кодтайтын геннің полиморфизмі бар. Қазіргі уақытта бір нуклеотидті алмастыру (бір нуклеотидтік полиморфизм) болып табылатын 4 аллельдік нұсқаның клиникалық маңызы белсенді түрде зерттелуде. Олардың екеуі (21-экзондағы G2677T және G2677A) құрылымдық полиморфизмдер, яғни. аминқышқылдарының тізбегінің өзгеруіне әкеледі. C1236T (12 экзонда) және C3435T (26 экзонда) полиморфизмдері MDR1 генінің промоторлық аймағында локализацияланған және оның экспрессиясының өзгеруіне әкеледі.

*Органикалық аниондар мен катиондардың тасымалдаушылары.* Органикалық аниондар мен катиондардың тасымалдаушылары әртүрлі химиялық құрылымдардың эндогендік заттары мен ксенобиотиктерінің, соның ішінде дәрілік заттардың және олардың метаболиттерінің жалпы қасиеті гидрофильділік болып табылатын мембрана арқылы тасымалдауға жауапты трансмембраналық ақуыздар болып табылады.

*Органикалық анионды тасымалдаушылар* мембрана арқылы бірқатар дәрілік заттарды және олардың метаболиттерін тасымалдайтын Na+-тәуелсіз тасымалдау жүйелерінің суперфамилиясын құрайды. Олар екі отбасына бөлінеді: *органикалық анионды тасымалдаушылар (OAT) және органикалық анионды тасымалдаушы полипептидтер (OATP)*.

*Органикалық катиондарды тасымалдаушылардың жоғарғы тұқымдасы* бір отбасымен, органикалық катион тасымалдаушылармен (ОКТ) ұсынылған. OAT, OATP, OST бауырда, бүйректе, ми мен ішекте кездеседі, бұл олардың дәрілік заттардың сіңуінде, таралуында және ең бастысы шығарылуында маңызды рөл атқаруына мүмкіндік береді. Органикалық аниондар мен катиондарды тасымалдаушылардың субстраттарына β-лактамды антибиотиктер, диуретиктер, стероид емес қабынуға қарсы препараттар (NSAID), вирусқа қарсы және ісікке қарсы агенттер және HMG-CoA редуктаза тежегіштері сияқты кең таралған бірқатар дәрілік заттар кіреді.ознакомление с ролью полиморфных вариантов генов, кодирующих траснспортеры лекарственных средств, в фармакологическом ответе.

***Бақылау сұрақтары:***

1. Гликопротеин-R.

2. Органикалық аниондарды тасымалдаушылар.

3. Органикалық анионды тасымалдаушылар (ОАТ) және органикалық анионды тасымалдаушы полипептидтер (OATP).

4. Органикалық катиондарды тасымалдаушылар (ОКС).

5. Гликопротеин-Р кодтайтын MDR1 генінің полиморфизмі.

6. MDR1 генінің 4 аллельді нұсқасы.

*Әдебиет:*

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика. Москва, Медицина, 1997.
2. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. М., Реафарма. 2004
3. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. М. - МИА. 2004
4. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатьев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика. Геотар-Медиа. 2007.

**Дәріс 6**

**Цитохром P450 жүйесі. Бутирилхолинэстеразаның физиологиялық қызметі.**

*Сабақтың мақсаты:* P450 цитохромы отбасымен таныстыру.

*Цитохром P450 отбасы.* Әдебиетте жиі CYP деп аталатын цитохром P-450 тек дәрілік заттарды және басқа ксенобиотиктерді метаболиздендіретін ферменттер тобын білдіреді, сонымен қатар глюкокортикоидты гормондардың, өт қышқылдарының, простаноидтардың (тромбоксан А2, простациклин I2) синтезіне қатысады. және холестерин. Филогенетикалық зерттеулер Р-450 цитохромдары тірі ағзаларда шамамен 3,5 миллиард жыл бұрын пайда болғанын көрсетті. Цитохром P-450 – гемопротеин (құрамында гем бар). Цитохром Р-450 атауы осы гемопротеиннің ерекше қасиеттерімен байланысты. Редукцияланған түрінде Р-450 цитохромы 450 нм толқын ұзындығында максималды жарық жұтатын кешен түзу үшін көміртегі тотығын байланыстырады. Бұл қасиет Р-450 цитохромының гемінде темірдің төрт лигандтың азот атомдарымен ғана байланыспауымен түсіндіріледі (порфирин сақинасын түзу кезінде).

*Дигидропиримидиндегидрогеназа (DPDH).* EMDR ферментінің физиологиялық қызметі урацил мен тимидиннің азаюы болып табылады. Бұл осы қосылыстардың β-аланинге үш сатылы метаболизміндегі бірінші реакция. Сонымен қатар, EMDR фторурацилды метаболиздендіретін негізгі фермент болып табылады. Сүт безінің, аналық бездің, өңештің, асқазанның, тоқ ішектің және тік ішектің, бауырдың, жатыр мойнының, ұрттың, қуықтың, қуық асты безінің, бастың, мойынның, сілекей бездерінің, бүйрек үсті бездерінің, ұйқы безінің ісіктері үшін аралас химиотерапияның бөлігі ретінде кеңінен қолданылады.

*Бутирилхолинэстераза.* Бутирилхолинэстеразаның физиологиялық қызметі – ацетилхолиннің гидролизі. Сонымен қатар, бутирилхолинэстераза деполяризациялаушы бұлшықет босаңсытқышы суксаметонийдің гидролиз реакциясын катализдейді. Суксаметоний йодид анестезиологияда кеңінен қолданылады. 50-ші жылдардың басынан бастап суксаметонийге сезімталдықтың жоғарылауы туралы хабарламалар бар, бұл бутирилхолинэстераза белсенділігінің төмендеуіне байланысты. Белсенділігі төмендеген бутирилхолинэстеразаны әдебиетте атипті псевдохолинестераза деп атайды. Сонау ХХ ғасырдың 50-жылдары. Суксаметонийді қолдану кезінде тыныс алудың ұзаққа созылған тоқтауы (апноэ) жағдайлары сипатталды: 2-3 минуттың орнына парадоксальды реакциясы бар адамдарда апноэ екі сағат немесе одан да көп уақытқа созылды.

# Бақылау сұрақтары:

1. P450 цитохромы отбасы.

2. Дигидропиримидиндегидрогеназа (ДПДГ).

3. Бутирилхолинэстеразаның физиологиялық қызметі

*Әдебиет:*

1. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. М. - МИА. 2004
2. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатьев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика. Геотар-Медиа. 2007.
3. Бочков Н.П. Клиническая генетика. Москва, Медицина, 1997. 5. Доклад научной группы ВОЗ № 524, 1975 г. «Фармакогенетика».
4. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. М., Реафарма. 2004

**Дәріс 7**

**Биотрансформацияның 2 фазасындағы фармакогенетикалық зерттеулері.**

# Сабақтың мақсаты: биотрансформацияның 2 фазасының фармакогенетикалық зерттеулерімен таныстыру.

# Дәрілік заттардың биотрансформациясының II фазасында олар немесе олардың метаболиттері эндогендік заттармен конъюгацияланып, гидрофильді конъюгаттар түзеді.

# UDP-глюкуронилтрансфераза (UGT). Глюкурондау - бұл дәрілік зат алмасудың ең маңызды II фазалық реакциясы. УДФ препаратқа екі тұқымдас және 20-дан астам изоферменттерді қамтитын UDP-глюкуронилтрансфераза ферменттерімен катализ арқылы қосылады. Олар көптеген дәрілік заттарды (морфин, левомицетин, парацетамол және т.б.), олардың метаболиттерін, гормондарын, пестицидтерді, канцерогендерді катализдейді. УГТ-ның физиологиялық қызметі эндогендік қосылыстардың (мысалы, билирубин) глюкуронизациясы болып табылады.

# Келесі топтардың дәрілері глюкуронизацияға ұшырайды: фенолдар (пропофол, парацетамол); спирттер (хлорамфеникол, кодеин, оксазепам); алифатты аминдер (ламотриджин, амитриптилин); карбон қышқылдары (фенилбутазон және т.б.); карбон қышқылдары (напроксен, кетопрофен).

# N-ацетилтрансфераза. N-ацетилтрансфераза бірқатар препараттардың ацетилдену реакциясын катализдейді, соның ішінде изониазид, сульфаниламидтер, прокаинамид, гидралазин және т.б. Екі N-ацетилтрансфераза изоферменті бөлінді: N-ацетилтрансфераза 1 (NAT1) және N-ацетилтрансфераза (NAT22). NAT1 изоферменті арыламиндердің аздаған мөлшерін ацетилдейді және генетикалық полиморфизмге ие емес. Сонымен, негізгі ацетилдену ферменті NAT2 изоферменті болып табылады. NAT2 гені 8p23 хромосомада локализацияланған, 20-дан астам мутант аллельдері белгілі. NAT2 ферментінің белсенділігіне байланысты барлық адамдар «жылдам», «аралық» және «баяу» ацетиляторлар болып бөлінеді.

***Бақылау сұрақтары:***

1. UDP-глюкуронилтрансфераза (UGT).

2. УГТ-ның физиологиялық қызметі.

3. Дәрілік зат алмасудың II фазасының глюкурондау реакциясы.

4. N-ацетилтрансфераза және оның изоферменттері.

5. Қандай препараттар глюкуронизациядан өтеді.

*Әдебиет:*

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика. Москва, Медицина, 1997. 5. Доклад научной группы ВОЗ № 524, 1975 г. «Фармакогенетика».
2. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. М., Реафарма. 2004

**Дәріс 8**

**Дәрілік заттардың фармакодинамикасына әсер ететін**

**генетикалық факторлар.**

*Сабақтың мақсаты:* Дәрілік заттардың фармакодинамикасындағы генетикалық факторлардың рөлімен таныстыру.

Дәрілік заттардың фармакодинамикасының өзгеруінің себебі фармакологиялық болып табылатын ақуыздарды кодтайтын гендердің мутациялары дәрілік заттардың нысаналары (рецепторлар, ферменттер, иондық арналар және т.б.) болуы мүмкін.

Фармакологиялық нысаналардың генетикалық полиморфизмінің мысалдарына β1- және β2-адренергиялық рецепторларды кодтайтын гендердің полиморфизмі, β2-брадикинин рецепторлары, иондық арналар және ренин-ангиотензин-альдостерон жүйесінің компоненттерінің синтезіне жауапты гендердің полиморфизмі (РА), - конверсиялаушы фермент (ACE) және ангиотензиноген. Дәл осы фармакогенетикалық құбылыстар тобына глюкоза-6-фосфатдегидрогеназа тапшылығы бар адамдарда белгілі бір препараттарды қолдану кезінде гемолиздің дамуы және анестезия мен бұлшықет босаңсытқыштарын қолданғанда қатерлі гипертермия деп аталады.

β2-адренергиялық рецептордың генетикалық полиморфизмі. β2-адренергиялық рецепторлар генінің мутациясы жақсы зерттелген, бұл ақуыз тізбегіндегі аргининнің 16-шы позициясында амин қышқылының глицинге ауысуына әкеледі (p.Arg16Gly). Бұл мутацияның гомозиготаларының ықтималдығы 5 есе жоғары, ал гетерозиготаларда қысқа әсер ететін β2-адренергиялық рецепторлардың (сальбутамол) агонистерінің бронходилататорлық әсерінің болмауы ықтималдығы жоғары, бұл β2-адренергиялық рецепторлардың тығыздығының төмендеуімен түсіндіріледі. осы препараттарды қолдану кезінде бронхтар.

β1-адренергиялық рецептордың генетикалық полиморфизмі. β1-адренергиялық рецепторды (ADRB1) кодтайтын геннің полиморфизмі β-блокаторлардың фармакодинамикасына тікелей әсер етуі мүмкін. Қазіргі уақытта осындай зерттеулер артериялық гипертензия және жүрек жеткіліксіздігі бар науқастарда жүргізілді.

***Бақылау сұрақтары:***

1. Дәрілік заттардың фармакодинамикасындағы генетикалық факторлардың рөлі.

2. Фармакологиялық нысаналардың генетикалық полиморфизмінің мысалдары.

3. Дәрілік заттардың фармакодинамикасының өзгерістері.

4. β2-адренергиялық рецептордың генетикалық полиморфизмі.

5. β1-адренергиялық рецептордың генетикалық полиморфизмі.

*Әдебиет:*

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика. Москва, Медицина, 1997. 5. Доклад научной группы ВОЗ № 524, 1975 г. «Фармакогенетика».
2. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. М., Реафарма. 2004
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.
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((впер.)), 2000.

**Дәріс 9**

**Ангиотензин түрлендіретін фермент пен β2-брадикинин рецепторларының генетикалық полиморфизмі.**

*Сабақтың мақсаты:* генетикалық полиморфизммен таныстыру ангиотензин түрлендіретін фермент және β2-брадикинин рецепторлары.

ACE генінің полиморфизмі 287-ші нуклеотидтік негіз жұбының болуымен (енгізу, I) немесе болмауымен (делеция, D) байланысты. Ол I/D полиморфизмі деп аталады.

Қан плазмасындағы ең жоғары ACE белсенділігі DD генотипі бар адамдарда, ең төмені II генотипі бар адамдарда байқалады. ID генотипі бар адамдар аралық орынды алады. I/D полиморфизмінің ACE тежегіштері мен ангиотензин рецепторларының блокаторларының гипертензияға қарсы әсеріне әсері туралы деректер қарама-қайшы. ЖЖЖ бар емделушілерде I/D полиморфизмінің ACE тежегіштерінің тиімділігіне әсері туралы деректер де қарама-қайшы. ДД генотипі бар емделушілерде диабеттік емес бүйрек ауруларында ACE тежегіштері бүйрек қызметіне оң әсер етпейтіні (нефропротекторлық әсер) туралы деректер бар, бірақ II генотипі және ID генотипі бар емделушілерде тиімді.

*β2-брадикинин рецепторларының генетикалық полиморфизмі.* Құрғақ жөтел - бұл пациенттердің 10% -ында кездесетін ACE тежегіштерінің арнайы жағымсыз дәрілік реакциясы. Құрғақ жөтел трахея мен ірі бронхтардың шырышты қабатында брадикининнің жиналуымен байланысты, бұл өз кезегінде қабынуға қарсы пептидтердің (Р субстанциясы, фосфолипаза С немесе А2, простагландиндер, нейропептид Y) белсендірілуіне ықпал етеді. гистаминнің жергілікті бөлінуі ретінде. Бұл жағымсыз дәрілік реакция әйелдерге қарағанда әйелдерде жиі кездеседі ерлер, және препаратты тоқтатқаннан кейін бірнеше күннен кейін кетеді (ең көбі төрт апта).

***Бақылау сұрақтары:***

1. Ангиотензин-өзгертуші фермент генінің полиморфизмі.

2. I/D полиморфизмі.

3. β2-брадикинин рецепторларының генетикалық полиморфизмі.

*Әдебиет:*

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика. Москва, Медицина, 1997. 5. Доклад научной группы ВОЗ № 524, 1975 г. «Фармакогенетика».
2. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. М., Реафарма. 2004
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.
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.

**Дәріс 10**

**Глюкоза-6-фосфатдегидрогеназа (G-6-PD) және 1 типті рианодиндік рецепторлардың генетикалық полиморфизмі.**

*Сабақтың мақсаты:* глюкоза-6-фосфатдегидрогеназа (G-6-PD) және 1 типті рианодиндік рецепторлардың генетикалық полиморфизмімен танысу.

Дәрілік заттардың фармакодинамикасының өзгеруінің себебі белгілі бір препараттардың, атап айтқанда глюкоза-6-фосфатдегидрогеназаның (G-6-PD) әсерінен жасуша мембранасының ақуыздарының сульфгидрильді топтарының тотығуынан қорғауға жауапты ферменттер гендерінің мутациялары болуы мүмкін). Сонымен қатар G-6-PD тапшылығына байланысты мұндай мутацияларды тасымалдаушыларда бірқатар препараттарды қолданғанда эритроциттердің гемолизі жүреді.

Бұл құбылысты түсіну үшін G-6-PD физиологиялық рөлін түсіну қажет. Бұл фермент глюкоза-6-фосфаттың фосфоглюконатқа айналуын катализдейді, бұл реакцияның коферменті NADP болып табылады, ол NADPH-қа дейін тотықсызданады. NADPH реакциядағы маңызды электронды донор болып табылады, онда тотыққан глутатион глутатионредуктаза арқылы тотықсызданған глутатионға айналады. Алынған төмендетілген глутатион белсенді антиоксидант болып табылады, ол жасуша мембранасының ақуыздарын тотығудан қорғайды.

G-6-PD тапшылығы жағдайында NADPH түзілуі төмендейді, демек, төмендеген глутатионның тапшылығы байқалады.

Сондықтан тотықтырғыш қасиеттері бар препараттарды қолданғанда эритроциттердің гемолизі мүмкін. Бұл олардың жасушалық мембраналарындағы белоктардың сульфгидрильді топтарының тотығуынан қорғаныстың болмауына байланысты болады. G-6-PD тапшылығы бар адамдарда эритроциттердің гемолизі тек дәрілік заттарды қолданғанда ғана емес, сонымен қатар белгілі бір тағамдарды, атап айтқанда фаба бұршақтарын (Vicia faba) тұтынған кезде де жүреді. Осы себепті бұл ауруды жиі фавизм деп атайды.

1 типті рианодиндік рецепторлардың генетикалық полиморфизмі. Қатерлі гипертермия - жергілікті анестетиктерді, ингаляциялық анестезияға қарсы препараттарды және сукцинилхолинді қолдану кезінде пайда болатын ауру. Қатерлі гипертермия тұқым қуалаудың аутосомды доминантты түрімен сипатталады. Қатерлі гипертермияның белгілері жүрек ырғағының бұзылуымен, жедел бүйрек жеткіліксіздігімен, сондай-ақ жолақты бұлшықеттердегі некротикалық өзгерістермен жүретін фебрильді синдромнан тұрады.

***Бақылау сұрақтары:***

1. Дәрілік заттардың фармакодинамикасының өзгеруіне әкелетін фермент гендерінің мутациялары.

2. Глюкоза-6-фосфатдегидрогеназаның генетикалық полиморфизмі (G-6-PD).

3. G-6-PD физиологиялық рөлі.

4. 1 типті рианодиндік рецепторлардың генетикалық полиморфизмі.

*Әдебиет:*

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика. Москва, Медицина, 1997. 5. Доклад научной группы ВОЗ № 524, 1975 г. «Фармакогенетика».
2. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. М., Реафарма. 2004
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.

**Дәріс 11**

**Тұқым қуалайтын аурулардағы фармакологиялық жауаптың өзгеруі.**

# Сабақтың мақсаты: Тұқым қуалайтын ауруларға фармакологиялық жауаптың өзгеруімен таныстыру.

# Клиникалық фармакогенетиканың тағы бір міндеті генетикалық (тұқым қуалайтын) аурулардағы фармакологиялық жауаптың өзгеруін зерттеу болды. Мұндай аурулардың типтік мысалдары порфирия және туа біткен метгемоглобинемия болып табылады.

# Порфириядағы фармакологиялық жауаптың өзгеруі. Порфирия – δ-аминолевулен қышқылының синтетаза белсенділігінің жоғарылауына негізделген гем алмасуының тұқым қуалайтын патологиясы, ол δ-аминолевулен қышқылы мен порфобилиногеннің шамадан тыс өндірілуімен бірге жүреді. Порфирияның үш түрі бар, олар аутосомды-доминантты түрде тұқым қуалайды. Аурудың өршуінің клиникалық көрінісі күрт іштің ауыруы, полиневрит, психикалық бұзылулар, эпилепсиялық ұстамалардан тұрады. Кейбір препараттар порфирияның өршуін тудыруы мүмкін.

# Бұл құбылыстың механизмі барбитураттар, сульфаниламидтер, эстрогендер, гризеофулвин сияқты белгілі бір препараттардың әсерінен δ-аминолевулен қышқылы синтетазасының белсенділігінің жоғарылауымен байланысты. Сондықтан порфириясы бар емделушілерге фармакотерапияны өте сақтықпен жүргізу керек.

***Бақылау сұрақтары:***

1. Клиникалық фармакогенетиканың міндеттері.

2. Тұқым қуалайтын аурулар және дәрілік заттардың фармакогенетикасы.

3. Порфириядағы фармакологиялық жауаптың өзгеруі.

4. Порфирияның формалары.

5. Порфирия ауруының даму механизмі.

*Әдебиет:*

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика. Москва, Медицина, 1997. 5. Доклад научной группы ВОЗ № 524, 1975 г. «Фармакогенетика».
2. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. М., Реафарма. 2004
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((впер.)), 2000.

**Дәріс 12 Фармакогенетикалық тест.**

# Сабақтың мақсаты: фармакогенетикалық тестілеумен таныстыру.

# Фармакогенетикалық тест – бұл фармакологиялық жауапқа әсер ететін арнайы гендік полиморфизмдерді анықтау процесі.

# Порфирия және туа біткен метгемоглобинемия сияқты ауруларды мысалға ала отырып, генетикалық (тұқым қуалайтын) ауруларға фармакологиялық жауаптың өзгеруін зерттеу. Порфириядағы фармакологиялық жауаптың өзгеруі. Порфирия – δ-аминолевулен қышқылының синтетаза белсенділігінің жоғарылауына негізделген гем алмасуының тұқым қуалайтын патологиясы, ол δ-аминолевулен қышқылы мен порфобилиногеннің шамадан тыс өндірілуімен бірге жүреді. Порфирияның үш түрі бар, олар аутосомды-доминантты түрде тұқым қуалайды. Аурудың өршуінің клиникалық көрінісі іштің өткір ауырсынуынан тұрады, полиневрит, психикалық бұзылулар, эпилепсиялық ұстамалар. Кейбір препараттар порфирияның өршуін тудыруы мүмкін.

# Бұл құбылыстың механизмі барбитураттар, сульфаниламидтер, эстрогендер, гризеофулвин сияқты белгілі бір препараттардың әсерінен δ-аминолевулен қышқылы синтетазасының белсенділігінің жоғарылауымен байланысты. Сондықтан порфириясы бар емделушілерге фармакотерапияны өте сақтықпен жүргізу керек.

# Фармакогенетикалық сынақтар полимеразды тізбекті реакцияға негізделген. Бұл жағдайда ПТР үшін ДНҚ көзі ретінде пациенттің қаны немесе ауыз қуысының эпителийін тырнау (щекке тырнау) жиі қолданылады. Науқастан осы биологиялық материалды жинау алдын ала дайындықты қажет етпейді. Фармакогенетикалық сынақтың нәтижелері сол немесе басқа полиморфты маркер үшін науқастың анықталған генотиптерін көрсетеді. Әдетте, дәрігер – клиникалық фармаколог фармакогенетикалық тест нәтижелерін түсіндіреді және белгілі бір науқас үшін препаратты және оның дозалау режимін таңдау бойынша ұсыныстарды тұжырымдайды. Мұндай сынақтарды қолдану препаратқа фармакологиялық жауапты алдын ала болжауға және препаратты және оның дозалау режимін таңдауға, кейде пациентті басқару тактикасына жеке көзқарас жасауға мүмкіндік береді. «Микроаррей технологиясына» (ДНҚ чиптері) негізделген жаңа тестілеу технологияларын енгізу нақты гендердің жеке полиморфизмдерін анықтауға емес, адам геномындағы өзгерістерге байланысты барлық (немесе барлығына дерлік) аллельдік нұсқалардың толық скринингін жүргізуге мүмкіндік береді. фармакологиялық жауап.осы немесе басқа дәріге, бұл, шын мәнінде, фармакогеномиканың міндеті.

# Қазіргі заманғы генетикалық әдістердің қарқынды дамуына байланысты қазір пациенттің генетикалық паспортын құрастыру мүмкін болып отыр. Осы позициялардан фармакогеномика болашақтың дербестендірілген медицинасының перспективті бағыттары ретінде қарастырылады.

# Қазіргі уақытта бұл талаптар фармакогенетикалық сынақтардың шектеулі санымен қанағаттандырылады, оларды клиникалық тәжірибеде әлемнің көптеген елдерінде қолдануға рұқсат етіледі және нұсқаулықтарда және TKFS (стандартты клиникалық фармакологиялық мақалалар) реттеледі. Дегенмен, кейбір коммерциялық зертханалар басқа фармакогенетикалық сынақтарды ұсынады, бірақ олардың нәтижелерін түсіндіру әлі дәлелденген жоқ.

***Бақылау сұрақтары:***

1. Фармакогенетикалық тест.

2. Тестілеудің жаңа технологияларын енгізу.

3. Фармакологиялық сынақтарды қолдану.

4. Науқастың генетикалық паспортын жасау.

*Әдебиет:*

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика. Москва, Медицина, 1997. 5. Доклад научной группы ВОЗ № 524, 1975 г. «Фармакогенетика».
2. 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.

**Дәріс 13**

**Статинді қолдануға арналған фармакогенетикалық тестілеу.**

*Сабақтың мақсаты:* статиндерді қолдану кезіндегі фармакогенетикалық тестілеумен таныстыру.

Статиндерді фармакогенетикалық тестілеу статиндерді қолдануды жоспарлап отырған емделушілерде миопатиялардың (соның ішінде рабдомиолиз) дамуын болжау және статиндердің максималды дозасын жеке таңдау үшін қолданылады. Органикалық аниондарды тасымалдайтын полипептидті кодтайтын және статиндерді бауыр арқылы өтке шығаруға қатысатын SLCO1B1 генінің SLCO1B1\*5 (c.521T>C, rs4149056) полиморфты маркерлері талданады.

Орыс популяциясында SLCO1B1 генінің генотиптерінің жиілігі белгісіз, басқа еуропалық этникалық топтарда 8-20% құрайды.

SLCO1B1\*5 аллельді нұсқасын тасымалдау статиндерді: симвастатинді, аторвастатинді, правастатинді, розувастатинді қолданғанда миопатияның, соның ішінде рабдомиолиздің даму қаупінің жоғары болуымен байланысты.

Егер SLCO1B1\*5 аллельді нұсқасының гетерозиготалы (c.521TC генотипі) немесе гомозиготалы (c.521CC генотипі) тасымалдануы анықталса, статиндердің максималды дозасы c.521TT генотипінің («жабайы» түрі) тасымалдаушыларымен салыстырғанда төмен болуы керек. ).

Иринотеканды қолдану үшін фармакогенетикалық тестілеу. Иринотеканның фармакогенетикалық сынағы тоқ ішек обыры бар емделушілерде иринотеканды қолданғанда нейтропения дамуын болжау үшін қолданылады. Тестілеу аясында UGT1A1 генінің полиморфты маркері UGT1A1\*28 талданады, ол иринотекан SN-38 белсенді метаболитінің биотрансформация ферментін кодтайды, оны белсенді емес глюкуронидке айналдырады).

Егер UGT1A1 генінің полиморфизмінің тасымалдаушысы (аллельдік нұсқа UGT1A1\*28) анықталса, емдеуді препараттың ең аз дозаларынан – 125 мг/м2/тәуден бастаған жөн. Алдын ала фармакогенетикалық тестілеусіз иринотеканды енгізудің дәстүрлі әдісімен иринотеканды мөлшерлеудің фармакогенетикалық тәсілін салыстыратын зерттеулер жүргізілген жоқ. Сынақ Еуропалық ғылым қорының фармакогенетикалық тестілеуді қолдану бойынша сарапшылық тәжірибе нұсқаулығына (2011) қосылмаған.

***Бақылау сұрақтары:***

1. Статиндердің фармакогенетикалық сынағы.

2. Иринотеканды қолдану кезіндегі фармакогенетикалық тестілеу.

*Әдебиет:*

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика. Москва, Медицина, 1997. 5. Доклад научной группы ВОЗ № 524, 1975 г. «Фармакогенетика».
2. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. М., Реафарма. 2004

Фармакогенетическое тестирование статинов

**Дәріс 14**

**Гендік терапия.**

# Сабақтың мақсаты: ауруларды емдеуде қолданылатын гендік терапия әдістерімен таныстыру.

# Гендік терапия – гендік ақауларды арнайы өзгерту немесе жасушаларға жаңа қасиеттер беру мақсатында науқастардың соматикалық жасушаларына гендерді енгізу арқылы тұқым қуалайтын, көп факторлы және тұқым қуалайтын емес (инфекциялық, қатерлі және т.б.) ауруларды емдеу.

# Эукариоттық гендердің жұқа құрылымын зерттеудегі молекулалық биология мен генетиканың жетістіктері, сүтқоректілердің хромосомаларындағы гендерді картаға түсіру, оларды анықтау және клондау, тұқым қуалайтын және жүре пайда болған ауруларға байланысты гендердегі мутацияларды анықтау биотехнология саласындағы қарқынды өсумен қатар , жасушалық технологиялар мен гендік инженериядағы жетістіктер өткен ғасырдың аяғында белгілі бір патологиямен байланысты молекулалық және биохимиялық ақауларды талдау бойынша зерттеулердің серпілісінің басталуына әкелді, бұл олардың көпшілігін түсінуге әкелді. адамның қорқынышты аурулары жасушаның генетикалық аппаратындағы елеулі өзгерістермен бірге жүреді. Бұл өзгерістер әсіресе қатерлі ісіктерде айқын және көп зерттеледі. Бұл деректерден логикалық қорытынды жасалады: жасушалардың генетикалық аппаратының өзгеруінен туындаған аурулармен күресудің ең түбегейлі жолы оның салдарына емес, тікелей аурудың себебіне бағытталған шаралар болуы керек.

# Сонымен бірге гендік терапия әдісі бүкіл әлемде барған сайын кең тарала бастады және бүгінгі күні гендік терапия бойынша 2210-нан астам клиникалық сынақтар жүргізілді және бүкіл әлемде жалғасуда. Олардың географиясы кең және алуан түрлі. Олар Америка (63,9%), Еуропа (24,1%), Азия (6,0%),

# Австралия (1,5%), халықаралық (4,2%) [1]. Бұл технологияның АҚШ-та және бірқатар Еуропа елдерінде дамығанын көрсететін елдер бойынша бөлу бар.

# Гендік терапияның клиникалық зерттеулері жүргізілетін аурулардың ауқымы да өте кең (1-кесте). Нозологияға қарамастан, соматикалық гендік терапия саласында жалпы қиындықтар бар. Бұл:

# — емдеу үшін ең тиімді генді таңдау;

# — қажетті генді қажетті жасушаларға жеткізу әдістерін әзірлеу;

# — қажетті гендік реттеудің тиімді тәсілдері мен әдістерін зерттеу және ұсыну;

# — енгізілген геннің өмір сүру ұзақтығы мен экспрессиясы туралы сұрақтар;

# — науқастың қауіпсіздігін қамтамасыз ету.

# Гендік терапияда қолданылатын гендердің түрлері әртүрлі және олардың таңдауы аурудың дамуының патогенетикалық механизмдерімен және ең патогенді гендерді анықтаумен анықталады.

# Генді таңдаудағы ең қарапайым тапсырма моногенді тұқым қуалайтын ауруларда болады, яғни берілген гендегі белгілі бір ақау патологиялық процесті тудыратыны көрсетілген. Терапия үшін генді таңдауда күрделілік тұрғысынан мүлде басқа міндет қатерлі ісіктер, жүрек-қан тамырлары аурулары сияқты көп факторлы аурулармен кездеседі, оларда аурулардың патогенезі, біріншіден, әлі де анық емес, екіншіден, бірқатар гендер бар. қатысты.

***Бақылау сұрақтары:***

1. Гендік терапия.

2. Гендік терапияның перспективті бағыттары.

3. Гендік терапияның міндеттері.

*Әдебиет:*

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика. Москва, Медицина, 1997. 5. Доклад научной группы ВОЗ № 524, 1975 г. «Фармакогенетика».
2. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатьев 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.

**Дәріс 15**

**Дербес медицинаның болашағы.**

# Сабақтың мақсаты: студенттерді жеке медицина және оның болашағымен таныстыру.

# Терапиялық әдістерді жекелендіру қажеттілігі бұрыннан танылып, 18 ғасырда өмір сүрген орыстың ұлы дәрігері М.Я.Мудровтың «Ауруды тек атымен емес, емдеу керек» деген сөздері. Өздігінен «пациент» жекелендірілген медицинаның мәнін тамаша көрсетеді. Молекулалық медицинаның және ең алдымен молекулалық генетиканың жетістіктерінің арқасында бүгінде жекелендірілген медицинаны шындыққа айналдыратын жоғары тиімді технологиялар пайда болды. Сондай-ақ, генетикалық зерттеулерден басқа, қан анализі деп аталатын жеке медицинаның «құралы» болып жатқанын атап өткен жөн. белгілі бір аурулардың дамуын немесе ағымын болжауға көмектесетін биомаркерлер (әдетте белгілі бір ақуыздар).

# Дегенмен, фармакопротеомика деп аталатын биомаркерлер концепциясы қалыптасу кезеңінде. Фармакотранскритомия (хабарлама РНҚ зерттеу негізінде ген қызметін зерттеу) және фармакометаболомика (зерттеу) сияқты мүлдем жаңа салалар.

# Дәрілік заттармен жүретін «интимдік» метаболикалық процестер).

# Дәрілік заттарды қолдануды жекелендіру жағымсыз реакциялардың жиілігіне айтарлықтай әсер етуі мүмкін, оның ішінде. өліммен аяқталатын.

***Бақылау сұрақтары:***

1. Дербес медицина және оның болашағы.

2. Емдеу әдістерін жекелендіру қажеттілігі.

3. Фармакогеномика. Фармакопротеомика.

4. Фармакотранскритомия. Фармакометаболомика.

*Әдебиет:*

1. Бочков Н.П. Клиническая генетика. Москва, Медицина, 1997. 5. Доклад научной группы ВОЗ № 524, 1975 г. «Фармакогенетика».
2. Кукес В.Г. Метаболизм лекарственных средств: клинико-фармакологические аспекты. М., Реафарма. 2004
3. Середенин С.Б. Лекции по фармакогенетике. М. - МИА. 2004
4. Сычев Д.А., Раменская Г.В., Игнатьев И.В., Кукес В.Г. Клиническая фармакогенетика. Геотар-Медиа. 2007.
5. 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.