

Программа учебного курса «Молекулярные основы фармакологии»

Программа учебного курса «Молекулярные основы фармакологии» составлена в соответствии с требованиями к обязательному минимуму содержания и уровню подготовки дипломированного специалиста (бакалавра, магистра) по циклу общих естественнонаучных дисциплин Федеральных государственных образовательных стандартов высшего профессионального образования по специальности/направлению «Биология», а также задачами, стоящими перед Новосибирским государственным университетом по реализации инновационной образовательной программы.

Автор д.б.н. Жарков Д.О.
Факультет естественных наук
Кафедра молекулярной биологии

1. Цели и задачи курса

Курс «Молекулярные основы фармакологии» имеет своей целью ознакомление студентов специальности «Биология» 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.

Для достижения поставленной цели выделяются задачи курса:

Представить студентам лекционный материал по следующим тематическим блокам:

1. Взаимодействие фармакологических агентов и их мишеней.
2. Фармакодинамика.
3. Фармакокинетика.
4. Метаболизм лекарственных средств как ксенобиотиков.
5. Общие принципы фармакологии нервной системы.
6. Фармакология периферической нервной системы.
7. Фармакология центральной нервной системы.
8. Фармакология автоматической и возбудимой функции сердечной мышцы.
9. Фармакология сократительной функция сердечной мышцы.
10. Фармакология регуляции объема жидкости в организме.
11. Фармакология регуляция сосудистого тонуса.
12. Фармакология гемостаза и тромбоза.
13. Фармакология метаболизма холестерина и липопротеинов.
14. Эндокринная фармакология.
15. Основные принципы противомикробной и антинеопластической химиотерапии.
16. Лекарственные средства — антиметаболиты, ингибиторы репликации ДНК и митоза, транскрипции и трансляции.
17. Фармакология противовирусных средств.
18. Антибиотики — ингибиторы синтеза бактериальной клеточной стенки.
19. Лекарственная терапия грибковых и паразитарных инфекций.
20. Принципы комбинационной химиотерапии.
21. Общие принципы функционирования иммунной системы и воспалительного ответа.

22. Фармакология эйкозаноидов.
23. Фармакология гистамина.
24. Фармакология гематопоеза и иммуностимуляции.
25. Фармакология иммуносупрессии.
26. Основы фармакологической токсикологии.
27. Основы разработки новых лекарственных средств.
28. Основы клинических испытаний.
29. Перспективные механизмы доставки лекарственных средств.
30. Фармакологическое применение макромолекул.
31. Фармакогеномика.

В качестве контроля знаний провести экзамен по программе курса. Возможна замена экзамена сдачей реферата.

2. Требования к уровню освоения содержания курса

В результате освоения курса студент должен иметь представление о:

- общих принципах фармакологии, фармакокинетики, фармакодинамики, 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.

Студент должен знать:

- основные классы макромолекул — мишеней фармакологических агентов;
- формулы наиболее распространенных лекарственных средств (напр., аспирин, пенициллин) и тех средств, функционирование которых непосредственно объясняется их химическим строением (напр., новокаин, декаметоний, органофосфаты и др.)
- определения средней эффективной, токсической и летальной доз;
- основные типы агонистов и антагонистов фармакологических мишеней;
- механизмы действия основных лекарственных средств, используемых в терапии заболеваний, вызванных патологией различных систем организма;
- основные понятия фармакокинетики (объем распределения, биодоступность, клиренс, время полувыведения);
- реакции, протекающие при метаболизме лекарственных средств;
- общие принципы клеточной возбудимости и электрохимической нейротрансмиссии, строения нервной системы и нейрофизиологии;
- основные процессы, протекающие в синапсах с участием разных нейротрансмиттеров (ацетилхолин, норадреналин, ГАМК, глутамат, дофамин, серотонин);
- механизмы общей и местной анестезии и анальгезии;
- молекулярные основы привыкания к нейрофармакологическим агентам и зависимости от них;

- механизмы регуляции автоматической, возбудимой и сократительной функций сердечной мышцы;
- механизмы регуляции кровяного давления (регуляция объема жидкости в организме, регуляция сосудистого тонуса);
- строение основных липопротеидных комплексов в крови и механизм образования атеросклеротических бляшек;
- механизмы функционирования основных эндокринных систем: гипоталамо-гипофизарной системы, щитовидной железы, надпочечников, репродуктивной системы, поджелудочной железы, метаболизма костной ткани;
- пути достижения селективной токсичности химиотерапевтических агентов;
- механизмы развития лекарственной устойчивости;
- механизмы возникновения аллергических реакций к лекарственным средствам;
- основные принципы комбинационной химиотерапии;
- основные принципы индивидуализированного подхода к фармакологическому лечению заболеваний.

Студент должен уметь:

- рассчитывать долю занятых рецепторов по заданным концентрациям лекарственного агента и сродству агента к рецептору, используя соотношение Ленгмюра–Хилла;
- объяснить разницу отношения «доза–ответ» для непрерывной и популяционной зависимости эффекта от дозы;
- рассчитать терапевтический индекс по заданной летальной и эффективной дозе;
- оценить эффективность пересечения физиологических барьеров малыми молекулами заданной структуры при наличии информации о pK_a ионизируемых групп и pH по разные стороны барьера;
- рассчитать загрузочную дозу и дозу поддержки для однокомpartmentной фармакокинетической модели при заданном окне концентраций;
- оценить вклад различных ионов в потенциал на клеточной мембране по их заданным концентрациям;
- объяснить вольтамперную диаграмму для клеточной мембраны и предсказать ее изменение под влиянием различных фармакологических агентов;
- объяснить различную форму потенциалов действия для нервных и мышечных клеток и указать основные процессы, протекающие на разных стадиях формирования потенциала действия;
- объяснить механизмы возбуждающей и тормозящей нейротрансмиссии;
- объяснить механизмы возникновения аритмий и сердечной недостаточности;
- изобразить основные процессы, протекающие при свертывании крови;
- изобразить строение основных гормональных осей и предсказать результат вмешательства в их действие;
- изобразить метаболические пути синтеза пуринов и пиримидинов и отметить основные мишени для фармакологического вмешательства;
- изобразить метаболические пути синтеза клеточной стенки бактерий и отметить основные мишени для фармакологического вмешательства;
- описать основные этапы разработки новых лекарственных средств и смысл различных фаз клинических испытаний;
- объяснить молекулярные механизмы действия изученных в ходе курса лекарственных средств.

3. Объем курса и виды учебной работы

Вид учебной работы	Всего часов	Семестры
--------------------	-------------	----------

		<i>1</i>	<i>2</i>
Общая трудоемкость курса	30		30
Аудиторные занятия, в том числе:			
Лекции	30		30

4. Содержание курса

4.1. Новизна курса (научная, содержательная; сравнительный анализ с подобными курсами в России и за рубежом).

В последнее время ознакомление студентов биологических специальностей университетов с дисциплинами, ориентированными на прикладные разработки в области медицины, становится все более актуальным. В Новосибирском государственном университете курсы «Биохимия», «Молекулярная биология», «Физиология», «Гистология», «Физиологическая химия» и «Молекулярная токсикология», читаемые ведущими преподавателями кафедры молекулярной биологии на протяжении многих лет, давали студентам представление и об основах молекулярной фармакологии. Тем не менее, сравнительно малый объем материала и его разнесение по разным курсам не позволяли давать цельное впечатление о молекулярной фармакологии как об отдельной дисциплине, чрезвычайно важной в наши дни. В связи с этим представлялось целесообразным выделить «Молекулярные основы фармакологии» в отдельный спецкурс по циклу общих естественнонаучных дисциплин по специальности «Биология». Курс включает в себя как базовую информацию о принципах фармакологии, так и рассмотрение отдельных систем организма человека, протекающих в них специфических нормальных и патологических процессов и влияющих на эти процессы лекарственных средства. Особенностью курса является активное привлечение изученных ранее студентами материалов из курсов «Биохимия», «Молекулярная биология», «Физиология», «Гистология» и «Физиологическая химия» для пояснения конкретных проблем и подходов, связанных с действием лекарственных средств. При разработке курса использованы материалы наиболее современных учебников по фундаментальной и клинической фармакологии, изданных в России и за рубежом, в том числе недоступных на русском языке. В ходе курса особое внимание уделяется фундаментальным и молекулярным аспектам фармакологии, в отличие от принятых в медицинских вузах курсов клинической фармакологии.

4.2. Тематический план курса (распределение часов по видам учебной работы).

№ п/п	Наименование тем и разделов	ВСЕГО (часов)	Аудиторные занятия (часов), в том числе			Самостоятельная работа (часов)
			Лекции	Семинары	Лаб. работы	
1	Общие принципы фармакологии	3	3			
2	Фармакология нервной системы	6	6			
3	Фармакология кровеносной системы и крови	8	8			
4	Эндокринная фармакология	2	2			
5	Химиотерапия	6	6			
6	Фармакология	2	2			

	иммунной системы и воспалительного ответа					
7	Основы фармакологической токсикологии	1	1			
8	Современные принципы разработки лекарственных средств и тенденции фармакологии	2	2			
	ИТОГО:	30				

4.3. Содержание разделов и тем курса.

1. Общие принципы фармакологии

1.1. Взаимодействие фармакологических агентов и их мишеней

Связывание фармакологического агента с мишенью в организме как основа действия лекарственных средств. Структура малых лигандов и белковых мишеней-рецепторов, основные определяющие их физико-химические факторы. Влияние связывания лиганда на конформацию рецептора. Влияние мембран на связывание фармакологических агентов с мишенями. Основные типы белковых рецепторов фармакологических агентов. Трансмембранные ионные каналы: лигандзависимые, потенциалзависимые, регулируемые вторичными мессенджерами; рефракторные состояния. Трансмембранные рецепторы, связанные с G-белками (G_s , G_i , G_q , G_o , $G_{12/13}$), механизмы их действия с участием вторичных мессенджеров на примере активации аденилатциклазы и фосфолипазы C. Трансмембранные рецепторы с ферментативными цитоплазматическими доменами — рецепторные тирозинкиназы, тирозинфосфатазы, серин/треонинкиназы, гуанилатциклазы, рецепторы, ассоциированные с тирозинкиназами. Внутриклеточные рецепторы: факторы транскрипции — рецепторы стероидных гормонов. Интеграция регуляторных сигналов клеткой. Молекулярные и клеточные основы селективности фармакологических агентов.

1.2. Фармакодинамика

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

1.3. Фармакокинетика

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

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

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

Метаболизм фармакологических агентов. Фазы I и II.

Выведение фармакологических агентов из организма; роль почек и желчи.

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

1.4. Метаболизм лекарственных средств как ксенобиотиков

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

2. Фармакология нервной системы

2.1. Фармакология нервной системы. Общие принципы

2.1.1. Общие принципы клеточной возбудимости и электрохимической нейротрансмиссии

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

Электрохимическая передача нервного импульса. Общая структура синапсов. Основные события в синапсе: синтез нейротрансмиттера, получение потенциала действия пресинаптической мембраной, Ca^{2+} -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 (*суцинилхолин, 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 α - и β -адренорецепторов, ауторецепторы на пресинаптических мембранах. Физиологическое и фармакологическое действие эндогенных катехоламинов, селективное связывание с разными подтипами рецепторов. Фармакологические агенты, действующие в области адренэргических синапсов: ингибиторы синтеза катехоламинов; ингибиторы везикулярного транспорта (*резерпин*), хранения (*тирамин, псевдоэфедрин*) и обратного захвата катехоламинов; ингибиторы метаболизма катехоламинов (*ингибиторы MAO*) агонисты и антагонисты разных подтипов α - и β -адренорецепторов (*ксилومتазолин, добутамин, празозин, пропранолол*).

2.3. Фармакология центральной нервной системы

2.3.1. Принципы возбуждающей и тормозящей нейротрансмиссии

Возбуждающие и тормозящие аминокислотные нейротрансмиттеры: глутамат и γ -аминомасляная кислота, 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. Эксайтотоксичность. 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 (*леводофа*), 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 антидепрессантов.

2.3.4. Аномальная электрическая активность в ЦНС

Регуляция продолжительности и частоты возникновения потенциала действия в нейронах на уровне отдельных ионных каналов и местных нейронных контуров. 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 Ca^{2+} -каналов Т-типа (*этосуксимид*), усилители ГАМК-опосредованного торможения (*габапентин, бензодиазепины, барбитураты*).

2.3.5. Общая анестезия

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

2.3.6. Местная анестезия и анальгезия

Молекулярные механизмы возникновения и передачи болевых сигналов (ноцицепции). Химические (рН-зависимые, АТФ-зависимые, кининовые), механические (дегенерин) и термальные (TRPV1, TRPV2) ноцицептивные рецепторы. Ноцицепторные нервные пучки; первичная и вторичная боль. Передача болевого нервного импульса в периферической и центральной нервной системе. Анестезия и 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 Ca^{2+} -каналов N-типа и пептидных синаптических нейромодуляторов. Нисходящие и местные ингибиторы передачи болевого сигнала. Опиоидные рецепторы, их типы и природные агонисты; каннабиноидные рецепторы. Периферическая и центральная сенситизация. Нейропатическая боль; мигрень. Анальгетики и механизмы их действия: агонисты опиоидных рецепторов (*морфин, кодеин*), ингибиторы циклооксигеназы.

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

Основные определения: злоупотребление лекарственными средствами, толерантность и сенситизация, физиологическая и психологическая зависимость. Фармакокинетическая и фармакодинамическая толерантность. Молекулярные механизмы фармакодинамической толерантности на примере опиоидных и β -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, β -блокаторы (*пропранолол*), ингибиторы реполяризации — блокаторы K^+ -каналов (*ибутилид*), блокаторы Ca^{2+} -каналов (*верапамил*).

3.2. Сократительная функция сердечной мышцы

Физиология сокращения сердечной мышцы; инотропы и хронотропы. Строение кардиомиоцита: сарколемма, саркоплазматическая сеть, миофибриллы. Молекулярный механизм сокращения поперечнополосатой мышечной ткани: роль актина, миозина, тропомиозина и тропонина; закон Старлинга. Молекулярные механизмы создания трансмембранных градиентов Ca^{2+} (Na^+/K^+ -АТФаза, $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ -антипортер, Ca^{2+} -АТФаза), хранения и контролируемого высвобождения ионов Ca^{2+} (рианодиновый рецептор, белок SERCA, фосфоламбан) и регуляции чувствительности сократительных белков к Ca^{2+} . Примеры дефектов сократимости на молекулярном уровне: нарушение гомеостаза Ca^{2+} , нарушение фосфорилирования тропонина I, десенситизация β -адренорецепторов. Фармакологические агенты, направленные на регуляцию сердечной сократимости, и механизмы их действия: ингибиторы Na^+/K^+ -АТФазы — сердечные гликозиды (*дигоксин*), агонисты β -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 карбоангидразы (*ацетазоламид*), осмотические диуретики (*маннитол*), петлевые диуретики (*фуросемид*), тиазиды (*гидрохлоротиазид*), антагонисты альдостероновых рецепторов (*спиронолактон*).

3.4. Регуляция сосудистого тонуса

Сопrotивление и емкость кровеносных сосудов. Снабжение миокарда кислородом; ишемия, гипоксия и стенокардия. Молекулярный механизм сократительного цикла гладких мышц: роль потенциалзависимых Ca^{2+} -каналов L-типа, киназы и фосфатазы легких цепей миозина, гуанилатциклазы, цГМФ-зависимой протеинкиназы и цГМФ-фосфодиэстеразы. Природные регуляторы тонуса сосудов. NO: регулируемый синтез NO-синтазой из аргинина, основные мишени (гуанилатциклаза, Ca^{2+} -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 Ca^{2+} -каналов (*нифедипин*), активаторы метаболитных 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 A_2 и АДФ, секреция гранул) и агрегация (роль тромбоксана A_2 , АДФ, фибриногена и рецептора GPIIb-IIIa). Вторичный гемостаз: общая схема каскада коагуляции, запуск каскада фосфолипид-протеиновыми комплексами, внутренняя и внешняя системы запуска каскада; центральная роль тромбина. Регуляция гемостатического ответа, баланс про- и антикоагулянтов: простагландин PGI_2 , антитромбин III, протеины C и S, тромбомодулин, белок TFPI. Окончание гемостатического ответа: плазмин, тканевый активатор плазминогена, ингибитор активатора плазминогена, α_2 -антиплазмин. Патология 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 (*дитиридамол*), 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-СоА-редуктаза, ацетил-СоА-холестеролацилтрансфераза, синтез рецепторов ЛНП). Роль ЛНП в развитии атеросклероза: окисление ЛНП, рецепторы CD36/SR-A, превращение макрофагов в пенистые клетки и образование атеросклеротических бляшек. ЛВП и их роль в транспорте и перераспределении холестерина, молекулярные механизмы обратного транспорта холестерина (транспортер ABCA1, лецитин-холестеролацилтрансфераза, рецептор SR-BI, транспортный белок CETP, липаза печени). Патологические состояния липидного обмена: гиперхолестеремия, гипертриглицеридемия, смешанная гиперлипидемия, нарушения метаболизма ЛВП, вторичная гиперлипидемия. Фармакологические агенты, снижающие уровень холестерина в крови, и механизмы их действия: секвестранты желчных кислот (*холестирамин*), ингибиторы абсорбции холестерина, ингибиторы синтеза холестерина (*статины*), активаторы PPAR α (*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, тиреотропный гормон, адренкортикотропный гормон) и соответствующие им стимулирующие и ингибирующие гормоны гипоталамуса (соматолиберин, грелин, соматостатин, дофамин, гонадолиберин, тиреолиберин, кортиколиберин). Кинетика секреции гормонов гипоталамуса. Принцип отрицательной обратной связи в организации эндокринных осей; первичные, вторичные и третичные эндокринные расстройства.

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

4.2. Фармакология щитовидной железы

Строение щитовидной железы. Синтез и секреция тироидных гормонов: тироксин, трийодтиронины T3 и rT3; роль Na⁺/I⁻-симпортера и тироидпероксидазы; тироглобулин. Связывание тироидных гормонов с тироидсвязывающим глобулином и транстиринеом 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 тироидных гормонов тиреолиберинем и тироидным 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 β -гидроксистероиддегидрогеназой. Молекулярные механизмы действия глюкокортикоидов: минералокортикоидные и глюкокортикоидные рецепторы, GRE-элементы; действие кортизола на метаболизм; аденоиммунная 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 α -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, зависящих 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 α -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 α -, β -, δ - 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.х/SURх), 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 Ca^{2+} и фосфата. Паратироидный гормон, его действие; белок RANKL и рецептор RANK. Синтез, активация и механизм действия витамина D. Кальцитонин и его механизм действия. Роль других гормонов в метаболизме костной ткани. Механизмы развития дефектов метаболизма костной ткани при различных заболеваниях: рахит, остеомалация, гипер- и гипопаратироз, остеопороз, болезнь Педжета, хроническая почечная недостаточность. Фармакологические агенты, направленные на нормализацию метаболизма костной ткани: антирезорптивные агенты (гормонозамещающая терапия, селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, бифосфонаты, кальцитонин), анаболики костной ткани (фториды, паратироидный гормон), соли кальция, витамин D, регуляторы уровня Ca^{2+} в крови.

5. Химиотерапия

5.1. Основные принципы противомикробной и 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 (*гидроксимочевина*). Аналоги пуринов и пиримидинов, включающиеся в ДНК (*тиогуанин*, *цитарабин*, *азациитидин*).

5.3. Фармакология репликации ДНК и митоза

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

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

5.4. Фармакология транскрипции и трансляции

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

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

5.5. Фармакология 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 (*энфувиртин*). 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*); нуклеозидные ингибиторы ДНК-полимераз (*фоскарнет*) и обратных транскриптаз (*невирапин*). Ингибиторы созревания вирусных частиц на примере ингибиторов протеазы ВИЧ-1; *ритонавир* как пример рационального дизайна лекарств. Особенности высвобождения вируса гриппа из клетки и ингибиторы этого процесса (*озельтамивир*). Механизм противовирусного действия интерферонов.

5.6. 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 синтез жирных кислот FAS1 и FAS2 в синтезе миколовой кислоты. Роль аутолизина (NAM-L-аланинамидаза и др.) в жизненном цикле бактерий и в действии антибиотиков, естественные ингибиторы аутолизина (липотейхоевая кислота).

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

5.7. Фармакология грибковых инфекций

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

5.8. Фармакология паразитарных инфекций

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

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

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

5.9. Принципы комбинаторной химиотерапии

Противомикробная комбинаторная 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 комбинаторной терапии: лечение туберкулеза; синергичные комбинации для разных видов бактерий; совместное применение β -лактамов антибиотиков и ингибиторов β -лактамазы; лечение полимикробных инфекций. Антагонистические комбинации классов лекарственных препаратов.

Противовирусная комбинаторная терапия на примере лечения СПИД.

Антинеопластическая комбинаторная терапия: общие соображения и способы применения. Комбинаторная 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 Т-клеточных рецепторов. Иммунологическая толерантность. Гуморальная и клеточная системы адаптивного иммунитета, белки-медиаторы (антитела, перфорины, гранзимы). Хелперные и цитотоксические Т-лимфоциты, их роли и механизмы их активации.

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

6.2. Фармакология эйкозаноидов

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

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

Используемые и перспективные фармакологические агенты, влияющие на систему эйкозаноидов. Ингибиторы фосфолипазы 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, сенсибилизация, 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 гематопозеза 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 α . 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 лечении онкозаболеваний.

6.5. Фармакология иммуносупрессии

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

Основные классы иммуносупрессантов. Общие ингибиторы экспрессии генов: глюкокортикоиды. Цитотоксические агенты и механизмы их действия: антиметаболиты (*азатиоприн, метотрексат, микофеноловая кислота, лефлуномид*), алкилирующие агенты (*циклофосфамид*). Ca²⁺-зависимая (кальциневрин, кальмодулин, фактор NFAT) и IL2-зависимая (mTOR, p70 S6-киназа, RAS-1) передача внутриклеточного сигнала в Т-лимфоцитах, специфические ингибиторы этих процессов (*циклоспорин, такролимус, сиролимус*) роль белков циклофилина и FKBP в их действии. Ингибиторы цитокинов: роль фактора некроза опухолей α в регуляции иммунного ответа, аналоги рецептора TNF α (*этанерцепт*) и антитела к TNF α (*инфликсимаб*), аналоги рецептора интерлейкина IL-1 (*анакинра*). Антитела к цитокинам и их рецепторам: поликлональные (*антигемоглобулин*), моноклональные (*ОКТ3, даклизумаб, алемтузумаб*); цитокиновый шок. Роль костимуляции в развитии иммунного ответа, роль рецепторов CD28, CTLA-4 и CD40; анэргия; ингибиторы костимуляции как перспективные иммуносупрессанты. Клеточная адгезия, роль интегринов в ней, ингибиторы интегринов (*эфализумаб*).

7. Основы фармакологической токсикологии

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

Молекулярные механизмы токсичности. Апоптоз, некроз, дисфункция органов, фиброз, канцерогенез, тератогенез. Неспецифическое повреждение тканей (кислоты, щелочи, детергенты). Реактивные интермедиаты (нуклеофилы, электрофилы, свободные радикалы). Механизмы, опосредованные воспалительным и иммунным ответом; гиперсенситивность типов I–IV, аутоиммунные реакции. Механизмы, опосредованные ферментами или рецепторами на примерах ингибиторов ацетилхолинэстеразы (*органофосфаты*), активаторов рецепторов ароматических углеводородов (*диоксин*), инактиваторов гемоглобина (*CO*), и ингибиторов цитохром *c*-оксидазы (*цианиды*). Механизмы репарации повреждений и клеточной смерти. Органоспецифическая 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 (*фометизол*). 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.

8. Современные принципы разработки лекарственных средств и тенденции фармакологии

8.1. Основы разработки новых лекарственных средств

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

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

8.2. 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.

8.3. 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.

8.4. Фармакологическое применение макромолекул

Использование полипептидов в медицинских целях. Белки с ферментативной или регуляторной активностью как терапевтические агенты: восстановление дефицитной или аномальной функции (*инсулин, панкреатические ферменты*), усиление существующей функции (*эритропоэтин, фолликулостимулирующий гормон, тканевый активатор плазминогена*), обеспечение новой функции (*напаин, 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.

8.5. Фармакогеномика

Генетическое разнообразие популяций человека; однонуклеотидные полиморфизмы. Вариабельность фармакологических мишеней (на примерах 5-липоксигеназы, адренэргического рецептора β_2 и апополипротеина Е). Вариабельность ферментов метаболизма ксенобиотиков (на примерах метаболизма изониазида N-ацетилтрансферазой и дебризохина цитохромом CYP2D6). Идиосинкратическое действие лекарств (на примерах взаимодействия оральных контрацептивов с лейденским фактором V и сульфонамидов с глюкозо-6-фосфатдегидрогеназой). Перспективы индивидуализированной фармакологии.

4.4. Перечень примерных контрольных 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 йод сравнительно безопасным и специфичным средством при гипертиреозе?
12. Из-за чего возникает сахарный диабет? Чем сахарный диабет типа I отличается от диабета типа II? Каков молекулярный механизм действия инсулина?
13. Почему эффективность антиметаболитов в лечении бактериальных инфекций за последние десятилетия 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.?

4.5. Примерная тематика рефератов, курсовых работ.

1. Тирозинкиназы как фармакологические мишени при онкозаболеваниях: современное состояние проблемы.
2. Противотуберкулезные средства и механизмы их действия.
3. Лечение СПИД: проблемы и перспективные подходы.
4. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы: от экзотических ядов к лекарственным препаратам.
5. Механизмы обезболивания: анестезия и аналгезия.
6. Болезнь Паркинсона, современные и перспективные подходы к ее лечению.
7. Различные виды аритмий и средства для их контроля.
8. NO как естественный регулятор и связанные с ним лекарственные средства.
9. Свертывание крови и его фармакологическая регуляция.
10. Гормон роста и его применение в медицине.

11. Оральные контрацептивные средства.
12. Остеопороз в пожилом возрасте и способы его предотвращения.
13. Комбинированная химиотерапия онкологических заболеваний.
14. Бета-лактамы антибиотики: механизм действия, развития устойчивости и аллергических реакций.
15. Хронические воспалительные процессы и их контроль.
16. Терапевтическое применение факторов роста.

5. Учебно-методическое и информационное обеспечение дисциплины (курса)

5.1. Примерный перечень вопросов к экзамену по всему курсу.

Билет №1

1. Основные принципы фармакокинетики. Кинетика двухкомпарментной модели.
2. Метаболизм холестерина и липопротеидов. Фармакологические агенты, снижающие уровень холестерина в крови.

Билет №2

1. Метаболизм лекарственных средств как ксенобиотиков.
2. Применение стероидных гормонов и их синтетических аналогов в лечебных целях.

Билет №3

1. Синаптическая нейротрансмиссия в периферической нервной системе.
2. Молекулярные механизмы возникновения диабета типа I и II. Фармакологические агенты, используемые при лечении диабета.

Билет №4

1. Синаптическая нейротрансмиссия в центральной нервной системе.
2. Фармакологические агенты, подавляющие синтез нуклеотидов.

Билет №5

1. Распространение нервного импульса в мембране нейрона.
2. Фармакологические агенты, подавляющие репликацию и митоз.

Билет №6

1. Автоматическая и возбудимая функции сердечной мышцы.
2. Механизмы действия основных противогрибковых средств.

Билет №7

1. Сократительная функция сердечной мышцы.
2. Механизмы действия противопаразитарных средств на примерах хинина и метронидазола.

Билет №8

1. Регуляция объема жидкости в организме.
2. Гематопоз и фармакологические агенты, используемые для его регуляции.

Билет №9

1. Регуляция сосудистого тонуса.
2. Иммуносупрессия и ее использование в клинической практике.

Билет №10

1. Гемостаз и тромбоз.
2. Уравнение Хилла–Ленгмюра. Физиологический ответ. Агонисты и антагонисты, их различные виды.

Билет №11

1. Основные оси гормональной сигнализации в организме человека.
2. Фармакологические агенты, действующие в области холинэргических синапсов.

Билет №12

1. Механизм действия основных классов антибиотиков.

2. Механизм действия нервно-паралитических отравляющих веществ на примере органофосфатов.

Билет №13

1. Основные классы противовирусных агентов и механизм их действия.
2. Фармакологические агенты, действующие в области адренэргических синапсов.

Билет №14

1. Воспалительные реакции и их медиаторы.
2. Механизм действия барбитуратов и бензодиазепинов.

Билет №15

1. Основные принципы разработки новых лекарств и клинических испытаний.
2. Анестезия и аналгезия.

5.2. Основная литература.

- 1) Альтман Д.Ф., Аминофф М.Дж., Барбуто Х.А.М. Базисная и клиническая фармакология. В 2 т.—М.: Бином; СПб.: Невский Диалект, 2000.
- 2) Боргер М., Штрауб М.Э. Клиническая фармакология по Гудману и Гилману (под ред. Гилмана А.Г.).—М.: Практика, 2006.
- 3) Харкевич Д.А. Фармакология.—М.: ГЭОТАР-МЕД, 2002.

5.3. Дополнительная литература.

- 1) Блинков И.Л., Верткин А.Л., Кукес В.Г. Клиническая фармакология.—М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004.
- 2) Машковский М.Д. Лекарственные средства. В 2 т.—М.: Медицина, 1986.
- 3) Михайлов И.Б. Клиническая фармакология.—СПб.: Фолиант, 2002.
- 4) Рабинович М.И. Ноздрин Г.А. Самородова И.М. Общая фармакология. Изд. 2-е, испр., доп.—М.: Лань, 2006.
- 5) Энциклопедия лекарств.—12-й вып./Гл. ред. Вышковский Г.Л.—М.: РЛС, 2004.

5.4. Программное и коммуникационное обеспечение (если используется).

Программное и коммуникационное обеспечение не используется.

6. Методические рекомендации по организации изучения дисциплины

Рекомендуется организация преподавания курса в форме лекций (2 акад. часа в неделю) с аттестацией в форме сдачи экзамена (см. примерный список вопросов, п. 5.1). Возможна замена экзамена для части обучающихся сдачей рефератов с собеседованием по ним (см. примерную тематику рефератов, п. 4.5).