

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
Федеральное государственное автономное учреждение  
высшего профессионального образования  
"Казанский (Приволжский) федеральный университет"  
Институт фундаментальной медицины и биологии



**УТВЕРЖДАЮ**

Проректор  
по образовательной деятельности КФУ  
Проф. Минзарипов Р.Г.

\_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

**Программа дисциплины**

Механизмы трансформации ксенобиотиков М2.В.2

Направление подготовки: 020400.68 - Биология

Профиль подготовки: Медико-биологические науки

Квалификация выпускника: магистр

Форма обучения: очное

Язык обучения: русский

**Автор(ы):**

Фаттахова А.Н.

**Рецензент(ы):**

Кравцова О.А.

**СОГЛАСОВАНО:**

Заведующий(ая) кафедрой: Алимова Ф. К.

Протокол заседания кафедры No \_\_\_\_ от "\_\_\_\_" \_\_\_\_\_ 201\_\_ г

Учебно-методическая комиссия Института фундаментальной медицины и биологии:

Протокол заседания УМК No \_\_\_\_ от "\_\_\_\_" \_\_\_\_\_ 201\_\_ г

Регистрационный No

Казань  
2013

## Содержание

1. Цели освоения дисциплины
2. Место дисциплины в структуре основной образовательной программы
3. Компетенции обучающегося, формируемые в результате освоения дисциплины /модуля
4. Структура и содержание дисциплины/ модуля
5. Образовательные технологии, включая интерактивные формы обучения
6. Оценочные средства для текущего контроля успеваемости, промежуточной аттестации по итогам освоения дисциплины и учебно-методическое обеспечение самостоятельной работы студентов
7. Литература
8. Интернет-ресурсы
9. Материально-техническое обеспечение дисциплины/модуля согласно утвержденному учебному плану

Программу дисциплины разработал(а)(и) доцент, к.н. (доцент) Фаттахова А.Н. кафедра биохимии ИФМиБ отделение фундаментальной медицины, Alfia.Fattakhova@kpfu.ru

### 1. Цели освоения дисциплины

Цели освоения дисциплины "Механизмы трансформации лекарств" - формирование у магистров знаний о основных проблемах молекулярной фармакологии, определяющие взаимодействия лекарственных молекул с мишенями в организме человека: молекулярные мишени действия лекарственных молекул, системы тестирования скорости метаболизма, молекулярные причины и последствия взаимодействия лекарств в организме, влияние гематоэнцефалического, гематоретинального и плацентарного барьеров на метаболизм лекарственных молекул. Рассмотрены молекулярные мишени лекарственных препаратов и молекулярные механизмы развития побочных свойств лекарств.

### 2. Место дисциплины в структуре основной образовательной программы высшего профессионального образования

Данная учебная дисциплина включена в раздел " М2.В.2 Профессиональный" основной образовательной программы 020400.68 Биология и относится к вариативной части. Осваивается на 2 курсе, 3 семестр.

Является составной профессионального цикла, цикл М2.В.2 Проводится на 2 курсе, 3 семестр.

Предметом изучения курса "Механизмы трансформации лекарств" являются молекулярные причины и последствия взаимодействия лекарств в организме.

Предшествующими курсами, на которых непосредственно базируется данная дисциплина, являются биохимия (Б3.Б.7), генетика (Б3.Б.5), биофизика (Б3.В.8).

Курс "Механизмы трансформации лекарств" является основой для изучения следующих дисциплин: М2.ДВ1 - Основы фармакогенетики, М2.ДВ1 - Основы фармакогенетики, М2.В.3. - Молекулярная эндокринология, М2В.4 - Патоморфология и хирургия лабораторных животных", М2.ДВ.3 - Методы гистологии и иммуноцитохимии.

### 3. Компетенции обучающегося, формируемые в результате освоения дисциплины /модуля

В результате освоения дисциплины формируются следующие компетенции:

Шифр компетенции	Расшифровка приобретаемой компетенции
ПК-10 (профессиональные компетенции)	глубоко понимает и творчески использует в научной и производственной деятельности знания фундаментальных разделов и специальных дисциплин магистерской программы
ПК-2 (профессиональные компетенции)	знает и использует основные теоретические концепции и принципы в области механизмов трансформации лекарств, способен к системному мышлению
ПК-3 (профессиональные компетенции)	самостоятельно анализирует информацию о новых методах, выявляет фундаментальную проблему мутагенеза, канцерогенеза и тератогенеза, и выполняет лабораторные исследования при решении конкретных задач по курсу ?Механизмы трансформации лекарств? с использованием современной аппаратуры и вычислительных средств

В результате освоения дисциплины студент:

1. должен знать:

молекулярные принципы взаимодействия лекарственной молекулы со специфической мишенью в организме и влияние множественных факторов на взаимодействие

2. должен уметь:

самостоятельно приобретать новые знания в данной области и применять полученные знания на практике и при изучении других дисциплин

3. должен владеть:

навыками работы с литературой

? понимать молекулярные принципы взаимодействия лекарственной молекулы со специфической мишенью в организме и влияние множественных факторов на взаимодействие,

? обладать теоретическими знаниями о ферментных системах, рецепторах, типах взаимодействия лекарств и реакций, реализующихся в биологический ответ.

#### 4. Структура и содержание дисциплины/ модуля

Общая трудоемкость дисциплины составляет 3 зачетных(ые) единиц(ы) 108 часа(ов).

Форма промежуточного контроля дисциплины экзамен в 3 семестре.

Суммарно по дисциплине можно получить 100 баллов, из них текущая работа оценивается в 50 баллов, итоговая форма контроля - в 50 баллов. Минимальное количество для допуска к зачету 28 баллов.

86 баллов и более - "отлично" (отл.);

71-85 баллов - "хорошо" (хор.);

55-70 баллов - "удовлетворительно" (удов.);

54 балла и менее - "неудовлетворительно" (неуд.).

#### 4.1 Структура и содержание аудиторной работы по дисциплине/ модулю

##### Тематический план дисциплины/модуля

N	Раздел Дисциплины/ Модуля	Семестр	Неделя семестра	Виды и часы аудиторной работы, их трудоемкость (в часах)			Текущие формы контроля
				Лекции	Практические занятия	Лабораторные работы	
1.	Тема 1. Молекулярные мишени действия лекарственных молекул	3	1	2	2	0	контрольная работа
2.	Тема 2. Системы тестирования скорости метаболизма лекарственных препаратов in vitro и in vivo	3	2-3	2	2	0	контрольная работа
3.	Тема 3. Молекулярные основы взаимодействия лекарств	3	4-5	2	2	0	контрольная работа
4.	Тема 4. Механизмы взаимодействия лекарств	3	6-7	2	4	0	контрольная работа

N	Раздел Дисциплины/ Модуля	Семестр	Неделя семестра	Виды и часы аудиторной работы, их трудоемкость (в часах)			Текущие формы контроля
				Лекции	Практические занятия	Лабораторные работы	
5.	Тема 5. Влияние гематоэнцефалического барьера и гематоретинального барьера на поведение лекарственных молекул в организме	3	8-9	4	4	0	контрольная работа
6.	Тема 6. Молекулярные последствия взаимодействия лекарств в организме	3	10	4	4	0	контрольная работа
	Тема . Итоговая форма контроля	3		0	0	0	экзамен
	Итого			16	18	0	

## 4.2 Содержание дисциплины

### Тема 1. Молекулярные мишени действия лекарственных молекул

#### **лекционное занятие (2 часа(ов)):**

1.Молекулярная гомология мишеней новых нанопрепаратов как причина развития лекарственного синдрома и синдрома побочных реакций организма. 2.Мишени: рецепторы, ферменты, мембраны и мембранные белки. 3.Психотропные лекарства и антидепрессанты, агонисты и антагонисты рецепторов (бензодиазепины, амфетамины, интерлейкины, гормоны), блокаторы Ca каналов, антидепрессанты, анестетики, тромболитики, антиноацептивные препараты, наркотики (опиаты, кокаин), галлюциногены (псилобицины, мескалин, LSD-25), и не гормональные противовоспалительные вещества (НВПВ).

#### **практическое занятие (2 часа(ов)):**

типы молекулярных мишеней в организме человека и животных

### Тема 2. Системы тестирования скорости метаболизма лекарственных препаратов in vitro и in vivo

#### **лекционное занятие (2 часа(ов)):**

1.Культуры гепатоцитов и клеточные линии гепатомы и нейробластомы человека. Микросомы печени животных и человека. Трансгенные дрожжевые линии, экспрессирующие P450 человека. Трансгенные КО мыши. Адекватность систем тестирования психотропных препаратов. Корреляция данных нескольких систем. Тесты in vivo. Тесты с кофеином, тестостероном и антипирином. 2.Определение внутреннего клиренса (C<sub>int</sub>) лекарственных препаратов. Корреляция показателей C<sub>int</sub> с клиническим показателем клиренса для пациентов с фенотипом PM. Клеточная линия гепатоцитов человека позволяет адекватно предсказать клиническое значение клиренса субстратов CYP 3A4 бензодиазепинов midazolam, triazolam, diazepam, flunitrazepam и alprazolam. 3.Значения C<sub>int</sub> лекарственных препаратов тканеспецифичны и видоспецифичны. Клиническое значение фенотипов PM, MM и EM. Проблема идентификации полиморфных аллелей систем синтеза и переноса гема и вклад в формирование фенотипов PM и NM. Изменения фенотипов PM, MM и EM вследствие лекарственной нагрузки.

#### **практическое занятие (2 часа(ов)):**

Системы детекции активности клинически важных цитохромов P450 in vitro

### Тема 3. Молекулярные основы взаимодействия лекарств

#### **лекционное занятие (2 часа(ов)):**

1. Понятие субстратной специфичности цитохромов P450. 2. Лекарственные цитохромы P450 печени человека. Главные системы метаболизма лекарств - 2D6 и 3A4. Сайты связывания лекарственных молекул на ферменте. 3. Константы, описывающие аффинность лекарственной молекулы к гемму и скорость образования фермент-субстратного комплекса. Индивидуальные специфичные спектральные константы первого порядка ( $K_{s1}$ ). Спектральные константы второго порядка  $K_{s2}$ , описывающие распад фермент-субстратного комплекса и скорость метаболизма лекарственной молекулы. Зависимость значений  $K_{s1}$  и  $K_{s2}$  от вида, типа ткани и заболевания. Спектральные константы лекарственных коктейлей, в том числе токсичных коктейлей.

**практическое занятие (2 часа(ов)):**

Метод экспериментального определения спектральных констант образования и распада фермент субстратных комплексов

**Тема 4. Механизмы взаимодействия лекарств**

**лекционное занятие (2 часа(ов)):**

1. Лекарство 1 является ингибитором ферментной системы (CYP или ферментов второй фазы детоксикации), участвующей в метаболизме Лекарства 2. 2. Лекарство 1 является индуктором (общего или специфического типа) ферментов, катализирующих биотрансформацию Лекарства 2. 3. Лекарство 1 и Лекарство 2 являются субстратами одного CYP 450 и конкурируют за активный центр фермента. 4. Лекарство 1 и Лекарство 2 являются субстратами двух CYP 450, но специфичность образования комплекса субстрата и гема каждого изофермента P450 определяется дозой каждого Лекарства. 5. Органические и неорганические вещества в составе пищи и напитков влияют на величину клиренса Лекарства. Эндogenous биологически активные молекулы влияют (опосредованно или прямо) на величину клиренса и специфичность конечных метаболитов Лекарства. Специфический состав P450 мозга и печени определяют клиренс и состав метаболитов лекарств, преодолевающих ГЭБ в норме и при патологиях, сопровождающихся повреждением ГЭБ. Полиморфизм генов главных лекарственных изоэнзимов P450 CYP 2D6 и CYP 3A3/4.

**практическое занятие (4 часа(ов)):**

Молекулярные механизмы взаимодействия лекарств в организме

**Тема 5. Влияние гематоэнцефалического барьера и гематоретинального барьера на поведение лекарственных молекул в организме**

**лекционное занятие (4 часа(ов)):**

1. Астроциты: регуляция гомеостаза мозга посредством аполипептида А. Эндogenous системы переноса молекул. 2. Пластичность ГЭБ и ГРБ в норме и при патологии. Цитохромы P450 мозга как системы, определяющие метаболизм психотропных препаратов и любых молекул при повреждении ГЭБ и ГРБ..

**практическое занятие (4 часа(ов)):**

Молекулярные механизмы нарушения ГЭБ при диабете, высокой лекарственной нагрузке и слабоумии

**Тема 6. Молекулярные последствия взаимодействия лекарств в организме**

**лекционное занятие (4 часа(ов)):**

1. Механизмы развития побочных действий лекарственных препаратов. 2. Извращение лечебного эффекта вследствие патологического метаболизма лекарственной молекулы. Агонисты и антагонисты рецепторов: опиатных, гормональных, рецепторов цитокинов. Индукторы и ингибиторы апоптоза. 3. Мембранотропные лекарства. Ингибиторы ферментов. Блокаторы ионных каналов. Поведение антибиотиков при повышении дозы. Цитостатики и пролифераторы размножения клеток

**практическое занятие (4 часа(ов)):**

Механизм развития побочных действий препарата в случае взаимодействия с структурно гомологичными мишенями

**4.3 Структура и содержание самостоятельной работы дисциплины (модуля)**

N	Раздел Дисциплины	Семестр	Неделя семестра	Виды самостоятельной работы студентов	Трудоемкость (в часах)	Формы контроля самостоятельной работы
1.	Тема 1. Молекулярные мишени действия лекарственных молекул	3	1	подготовка к контрольной работе	4	контрольная работа
2.	Тема 2. Системы тестирования скорости метаболизма лекарственных препаратов in vitro и in vivo	3	2-3	подготовка к контрольной работе	2	контрольная работа
3.	Тема 3. Молекулярные основы взаимодействия лекарств	3	4-5	подготовка к контрольной работе	4	контрольная работа
4.	Тема 4. Механизмы взаимодействия лекарств	3	6-7	подготовка к контрольной работе	4	контрольная работа
5.	Тема 5. Влияние гематоэнцефалического барьера и гематоретинального барьера на поведение лекарственных молекул в организме	3	8-9	подготовка к контрольной работе	2	контрольная работа
6.	Тема 6. Молекулярные последствия взаимодействия лекарств в организме	3	10	подготовка к контрольной работе	4	контрольная работа
	Итого				20	

### 5. Образовательные технологии, включая интерактивные формы обучения

Освоение дисциплины "Механизмы трансформации лекарств" предполагает использование как традиционных (лекции, практические занятия с использованием методических материалов), так и инновационных образовательных технологий с использованием в учебном процессе активных и интерактивных форм проведения занятий: проблемные лекции, лекции визуализации, практические занятия: мозговые штурмы, дискуссии, использование мультимедийных программ, включающих подготовку и выступления студентов на семинарских занятиях с фото-, аудио- и видеоматериалами по предложенной тематике. Встреча с приглашенным специалистом в области исследования молекулярных взаимодействий в системе микроорганизмы-растения.

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

#### Тема 1. Молекулярные мишени действия лекарственных молекул

контрольная работа , примерные вопросы:

G-белок сцепленные рецепторы как мишени лекарственных препаратов

#### Тема 2. Системы тестирования скорости метаболизма лекарственных препаратов in vitro и in vivo

контрольная работа , примерные вопросы:

Культуры клеток человека как тест- системы для тестирования скорости метаболизма субстратов

### **Тема 3. Молекулярные основы взаимодействия лекарств**

контрольная работа , примерные вопросы:

Изменение кинетических параметров метаболизма препарата в присутствии индуктора Р450

### **Тема 4. Механизмы взаимодействия лекарств**

контрольная работа , примерные вопросы:

Соотношение спектральных констант двух препаратов, при котором изменяются все параметры метаболизма двух препаратов

### **Тема 5. Влияние гематоэнцефалического барьера и гематоретинального барьера на поведение лекарственных молекул в организме**

контрольная работа , примерные вопросы:

Белки плотных контактов между перicyтами

### **Тема 6. Молекулярные последствия взаимодействия лекарств в организме**

контрольная работа , примерные вопросы:

Группы побочных эффектов

### **Тема . Итоговая форма контроля**

Примерные вопросы к экзамену:

Промежуточный контроль осуществляется в виде написания рефератов, проведения коллоквиумов.

Итоговый контроль - экзамен

САМОСТОЯТЕЛЬНАЯ РАБОТА СТУДЕНТОВ (СРС) включает следующие виды работ:

-изучение теоретического лекционного материала;

-проработка теоретического материала (конспекты лекций, основная и дополнительная литература);

-подготовка к коллоквиумам.

#### **7.1. Основная литература:**

1.Клиническая фармакология: учебник для студентов медицинских вузов / [Кукес В. Г. и др.]; под ред. акад. РАМН, проф. В.Г. Кукеса.Изд. 4-е, перераб. и доп.Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009.1052 с.: ил., портр., табл.; 21 см+ 1 электрон. опт. диск (CD-ROM).Авт. указаны на 8-й с.Библиогр.: с. 1039 (16 назв.).Указ. лекарст. средств: с. 1040-1052.ISBN 978-5-9704-1182-7((в пер.)), 2000.

2. Катцунг, Бертрам Г. Базисная и клиническая фармакология: учебное пособие для системы последиplomного и дополнительного медицинского и фармацевтического образования: [в 2 т.] / Бертрам Г. Катцунг; пер. с англ. под ред. д-ра мед. наук, проф. Э. Э. Звартау.Москва; Санкт-Петербург: Бином: Диалект, 2007-2008; 27.ISBN 978-5-9518-0191-3. Т. 2.2008.774 с.: ил.Алф. указ.: с. 749-774.Библиогр. в тексте.ISBN 978-5-98230-045-4((Диалект)).ISBN 978-5-9518-0262-0((Бином)), 3000.

#### **7.2. Дополнительная литература:**

1.Харкевич, Дмитрий Александрович. Фармакология: учебник для студентов медицинских вузов / Д.А. Харкевич.Изд. 10-е, испр., перераб. и доп.Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010 .750 с.: ил., портр., табл., цв. ил.; 26.На 2-й с. авт.: акад. Рос. акад. мед. наук, засл. деят. науки РФ, д.м.н., проф. Д.А. Харкевич.Указ. препаратов: с. 730-750.ISBN 978-5-9704-1568-9((в пер.)), 10000.



2. Реферативный журнал; 04. Биология. Часть 11, 04Т.

3. Фармакология.Токсикология.04Т.Фармакология обшая.Фармакология нервной системы. (Т1, 2007 (5 экз.); Т2, 2008 (6 экз.)) : Сводный том: В 12 частях / Российская академия наук; Всероссийский институт научной и технической информации (ВИНИТИ).М.: ВИНТИ РАН, Б.г.ISSN 0034-2300.

4. Дедов, Иван Иванович. Эндокринология: учебник для вузов: учебник для студентов медицинских вузов / И. И. Дедов, Г. А. Мельниченко, В. В. Фадеев.Изд. 2-е, перераб. и доп.Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2008.422 с.: ил., цв. ил.; 22.На 1-й непрономер. с. авт.: Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. - доктора мед. наук, профессора.ISBN 978-5-9704-0823-0, 3000.

5. Нанолечения: концепции доставки лекарств в нанонауке / ред. Алф Лампрехт; пер. с англ. О. В. Таратиной; науч. ред. рус. изд. Н. Л. Клячко.Москва: Научный Мир, 2010.230 с., [2] л. цв. ил.: ил.; 25.(Фундаментальные основы нанотехнологий: исследования и разработки / Моск. гос. ун-т им. М. В. Ломоносова, Науч.-образоват. центр по нанотехнологиям).Пер. изд.: Nanotherapeutics / edited by Alf Lamprecht. (Pan Stanford Publishing, 2009).Библиогр. в конце гл.Предм. указ.: с. 228-230.ISBN 978-5-91522-221-1((в пер.)), 1000.

### **7.3. Интернет-ресурсы:**

FDA - [www.prou.com](http://www.prou.com)

Lancet Publishing - [www.lancet.com](http://www.lancet.com)

Nature Publishing - [www.nature.com](http://www.nature.com)

Pubmed - [www.pubmed.com](http://www.pubmed.com)

Sciencedirect - [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

### **8. Материально-техническое обеспечение дисциплины/модуля согласно утвержденному учебному плану**

Освоение дисциплины "Механизмы трансформации ксенобиотиков" предполагает использование следующего материально-технического обеспечения:

Мультимедийная аудитория, вместимостью более 60 человек. Мультимедийная аудитория состоит из интегрированных инженерных систем с единой системой управления, оснащенная современными средствами воспроизведения и визуализации любой видео и аудио информации, получения и передачи электронных документов. Типовая комплектация мультимедийной аудитории состоит из: мультимедийного проектора, автоматизированного проекционного экрана, акустической системы, а также интерактивной трибуны преподавателя, включающей тач-скрин монитор с диагональю не менее 22 дюймов, персональный компьютер (с техническими характеристиками не ниже Intel Core i3-2100, DDR3 4096Mb, 500Gb), конференц-микрофон, беспроводной микрофон, блок управления оборудованием, интерфейсы подключения: USB, audio, HDMI. Интерактивная трибуна преподавателя является ключевым элементом управления, объединяющим все устройства в единую систему, и служит полноценным рабочим местом преподавателя. Преподаватель имеет возможность легко управлять всей системой, не отходя от трибуны, что позволяет проводить лекции, практические занятия, презентации, вебинары, конференции и другие виды аудиторной нагрузки обучающихся в удобной и доступной для них форме с применением современных интерактивных средств обучения, в том числе с использованием в процессе обучения всех корпоративных ресурсов. Мультимедийная аудитория также оснащена широкополосным доступом в сеть интернет. Компьютерное оборудование имеет соответствующее лицензионное программное обеспечение.

Программа составлена в соответствии с требованиями ФГОС ВПО и учебным планом по направлению 020400.68 "Биология" и магистерской программе Медико-биологические науки .

Автор(ы):

Фаттахова А.Н. \_\_\_\_\_

"\_\_" \_\_\_\_\_ 201\_\_ г.

Рецензент(ы):

Кравцова О.А. \_\_\_\_\_

"\_\_" \_\_\_\_\_ 201\_\_ г.

Лист согласования

<b>N</b>	<b>ФИО</b>	<b>Согласование</b>
1	Алимова Ф. К.	
2	Внимание! Согласующий на данном этапе не определен. Обратитесь в отдел внедрения, обучения и сопровождения ДИИС по тел. 233-73-30.	
3	Тимофеева О. А.	
4	Чижанова Е. А.	
5	Соколова Е. А.	
6	Тимофеева О. А.	