

МИНИСТЕРСТВО НАУКИ И ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Казанский (Приволжский) федеральный университет»

УТВЕРЖДАЮ

Первый проректор
Проректор по научной деятельности

_____ Д.А. Тагорский

« 26 » _____ 2025 г.



Программа кандидатского экзамена по научной специальности
1.4.16. Медицинская химия

Цель и задачи кандидатского экзамена по научной специальности 1.4.16. Медицинская химия

Цель:

Цель экзамена – установить уровень профессиональных знаний соискателя ученой степени, уровень подготовленности к самостоятельной научно-исследовательской работе.

Задачами является выявление:

- способности формулировать и доказывать основные положения и результаты медицинской химии;
- готовности понимать, излагать и критически оценивать информацию;
- способности анализировать современные научные достижения в области медицинской химии и применять их при решении исследовательских и практических задач;
- способности владеть навыками решения задач медицинской химии;
- готовности использовать знания в области медицинской химии для постановки и решения научно-исследовательских задач.

Основные требования:

Аспирант (соискатель) должен четко ориентироваться во всех разделах специальной дисциплины, содержащихся в ее рабочей программе. Необходимо твердо знать теоретическое содержание данных разделов, уметь использовать знания при решении практических задач, свободно ориентироваться в современной литературе и электронных источниках при необходимости поиска актуальной информации. Экзаменуемый должен грамотно строить свою речь, понятно излагать решение проблем в своей области, уметь логически верно доказывать основные утверждения. Кандидатский экзамен по специальной дисциплине сдается по программе, состоящей из двух частей: типовой программы - минимум по специальности и дополнительной программы, разрабатываемой совместно сдающим кандидатский экзамен и научным руководителем. Дополнительная программа должна включать новые разделы, связанные с направлением исследований аспиранта (соискателя), а также учитывать последние достижения в данной отрасли науки и новейшую литературу. Дополнительная программа утверждается на заседании Ученого совета института.

Порядок проведения кандидатского экзамена

Кандидатский экзамен проводится по билетам в форме письменного ответа и устного опроса. Для подготовки ответа экзаменуемые используют экзаменационные листы. Время для подготовки ответа – 60 минут

Критерии оценивания

Для оценки ответов на кандидатском экзамене по специальной дисциплине «1.4.16 Медицинская химия» программы аспирантуры учитываются следующие критерии: - теоретическая точность; - полнота содержания; - использование собственных суждений и оценок; - умение отстаивать свою позицию; - грамотное изложение материала. Уровень знаний экзаменуемого оценивается на «отлично», «хорошо», «удовлетворительно», «неудовлетворительно».

Отлично. Обучающийся обнаружил всестороннее, систематическое и глубокое знание материала, умение свободно выполнять задания, усвоил основную литературу и знаком с дополнительной литературой, рекомендованной данной программой, усвоил взаимосвязь основных понятий медицинской химии в их значении для приобретаемой профессии, проявил творческие способности в понимании, изложении и использовании учебно-программного

материала. Оценка «отлично» допускается при отсутствии или недостаточном проявлении одного из указанных критериев в общем ответе по экзаменационному билету.

Хорошо. Обучающийся обнаружил полное знание вопросов медицинской химии, успешно выполнил предусмотренные задания, показал систематический характер знаний в области медицинской химии и способен к их самостоятельному пополнению и обновлению в ходе дальнейшей учебной работы и профессиональной деятельности. Оценка «хорошо» может быть выставлена при отсутствии двух критериев в ответе экзаменуемого.

Удовлетворительно. Обучающийся обнаружил знание основ медицинской химии в объеме, необходимом для дальнейшей учебы и предстоящей работы по профессии, справился с выполнением заданий, знаком с основной литературой, рекомендованной данной программой, допустил погрешности в ответе на экзамене и при выполнении экзаменационных заданий.

Неудовлетворительно. Обучающийся обнаружил значительные пробелы в знаниях основ медицинской химии, допустил принципиальные ошибки в выполнении заданий и не способен продолжить обучение по медицинской химии.

Вопросы программы кандидатского экзамена по научной специальности 1.4.16 медицинская химия

Блок I: Общие принципы и теоретические основы дизайна лекарств

1. Предмет медицинской химии. Цели и задачи медицинской химии. Место медицинской химии в современной разработке лекарств. Основные этапы разработки новых лекарственных средств.
2. Основные термины и понятия медицинской химии. Понятие соединений-хитов, соединений-лидеров, доклинических кандидатов и кандидатов в лекарственные средства.
3. Концепция биоизостеризма в дизайне лигандов. Биоизостеры по Эрленмейеру и Фридману. Распределение электронной плотности и объем молекулы в зависимости от замены классических групп. Неклассические биоизостеры (тетразол как аналог карбоксильной группы) и их роль в улучшении липофильности.
4. Физико-химические дескрипторы и закон Ганша. Термодинамический смысл параметров $\log P$ и p_i . Уравнение Ганша: сочетание гидрофобных, электронных (константы Гаммета) и стерических (константы Тафта) эффектов. Границы применимости линейных и параболических моделей.
5. Критический анализ правил «лекарственноподобности» (Lipinski & Veber). Параметры «правила пяти». Молекулярная масса и количество ротационных связей в пероральной биодоступности. Современные исключения (natural products, протеин-протеиновые ингибиторы), выходящие за рамки этих правил.
6. Влияние внутримолекулярных водородных связей на ADME-профиль. Химические механизмы формирования V_horC. Замыкание временных циклов в прохождении через липидные мембраны («скрытая полярность»). Примеры молекул, где этот эффект используется для улучшения проницаемости ГЭБ.
7. Стереохимия и хиральность в медицинской химии. Эутомеры, дистомеры и изомерный балласт. Механизмы хиральной инверсии *in vivo* талидомида и ибупрофена. Требования регуляторных органов к разработке рацематов и чистых энантиомеров.

8. Стратегии оптимизации «Соединения-лидера». Подходы к упрощению (dissection) и усложнению (rigidification) структуры. Ограничение конформационной подвижности (введение циклов или кратных связей) и ее влияние на энтропию связывания с мишенью.
9. Фармакофорное и аукофорное моделирование. Фармакофор как абстрактный набор признаков. Методы 3D-QSAR. Анализ стерических и электростатических полей вокруг молекулы в активном центре.
10. Термодинамика взаимодействия лиганд-мишень. Вклад энтальпии (водородные связи, ионные взаимодействия) и энтропии (эффект десольватации) в свободную энергию Гиббса (ΔG). Феномен «магической метильной группы».
11. Типы химических связей в комплексах лекарство-мишень. Энергетика и обратимость ионных взаимодействий, диполь-дипольных связей и ван-дер-ваальсовых сил. Гидрофобный эффект как основная движущая сила связывания большинства ЛС.
12. Рецепторы GPCR как мишени. Архитектура 7-ТМ доменов. Концепция «смещенного агонизма» (biased agonism) и возможности аллостерической модуляции для повышения селективности (на примере мускариновых и опиоидных рецепторов).
13. Химия ионных каналов. Механизмы действия блокаторов (state-dependent blocking) потенциал-зависимых натриевых и кальциевых каналов. Структура лекарства и селективность между подтипами каналов.
14. Взаимодействие с нуклеиновыми кислотами. Механизмы действия интеркаляторов (плоские ароматические системы) и агентов, связывающихся в малой бороздке (minor groove binders). Химизм алкилирования ДНК на примере производных хлорэтиламинов.
15. Эпигенетические мишени и ингибиторы HDAC. Структура активного центра гистондеацетилаз. Роль цинк-связывающих групп (гидроксаматы, бензамиды) в дизайне селективных ингибиторов.
16. Ингибирование белок-белковых взаимодействий (PPI). Классический дизайн «ключ-замок» в эффективности для PPI. Использование пептидомиметиков и «якорных» малых молекул для воздействия на большие плоские поверхности контактов.
17. Ковалентные ингибиторы направленного действия (TCI). Концепция «warhead» (электрофильная ловушка). Настройка реакционной способности (например, акриламидного фрагмента), для обеспечения селективного связывания с цистеиновым фрагментом мишени, избегая общего токсического действия.

Блок II: Ферментативный катализ и механизмы ингибирования

18. Кинетика ферментативного ингибирования. Координаты Лайнуивера-Бёрка, различия между конкурентным, неконкурентным и бесконкурентным типами. Наиболее предпочтительное ингибирование для лекарств.
19. Дизайн аналогов переходного состояния. Прочность связывания аналога субстрата и молекулы-имитатора переходного состояния. Ингибиторы протеаз ВИЧ и нейраминидазы гриппа.

20. Ингибиторы-самоубийцы (Suicide substrates). Механизм необратимой инактивации фермента. Биотрансформация инертного пролекарства в активный алкилирующий агент внутри каталитического центра (MAO и β -лактамазы).
21. Дизайн селективных ингибиторов киназ. Роль шарнирного участка (hinge region) в связывании АТФ-миметиков. Ингибиторы I типа (связывание с активной конформацией) и II типа (связывание с неактивной DFG-out конформацией).
22. Химическая эволюция ингибиторов АПФ. Путь разработки от пептидов из яда змей до малых молекул. Координационная химия сульфгидрильных (каптоприл), карбоксильных (эналаприл) и фосфинильных групп с ионом цинка.

Блок III: ADMET (Абсорбция, Распределение, Метаболизм, Экскреция, Токсичность)

23. Система цитохрома P450 в метаболизме I фазы. Каталитический цикл железо-оксо комплекса. Основные типы реакций. Гидроксилирование алифатических и ароматических систем, N- и O-деалкилирование.
24. Реакции конъюгации (II фаза). УДФ-глюкуронилтрансфераза и глутатион-S-трансфераза. Конъюгация с глутатионом – защитный механизм против реакционноспособных метаболитов.
25. Химические подходы к созданию пролекарств. Стратегии маскировки полярных групп (этерификация карбоксиллов). Каскадные пролекарства и системы, активируемые специфическими ферментами опухолей.
26. Оптимизация метаболической стабильности. Введение «блокирующих» групп (фтор, дейтерий) или замена лабильных эфиров на амиды/оксадиазолы и увеличение периода полувыведения ($t_{1/2}$).
27. Технология PROTAC в деградации белков. Структура химеры. Лиганд интереса — линкер — лиганд E3-лигазы. Химические требования, предъявляемые к длине и гибкости линкера для формирования тройного комплекса.
28. Химическая токсикология и токсикофоры. Структурные фрагменты, ассоциированные с генотоксичностью (Structural Alerts). Тест Эймса и механизмы образования аддуктов с ДНК.
29. Преодоление пресистемного метаболизма. Физико-химические причины низкой оральной биодоступности. Модификация структуры и защита молекулы от гидролиза в желудке и первичного прохождения через печень.
30. Современные системы доставки лекарств. ПЭГилирование (пегилирование) в увеличении времени циркуляции. Принципы «умных» наносистем, высвобождающих груз при изменении pH или под действием света.
31. Фармакокинетическое моделирование (ADME). Химическая структура (липофильность, ионизация) с параметрами клиренса и объема распределения. «Свободная фракция» лекарства и ее важность для эффекта.
32. Метаболизм азотсодержащих гетероциклов. Особенности окисления электроннодефицитных (пиридин) и электронноизбыточных (пиррол) циклов. Роль альдегидоксидазы в метаболизме ЛС.

33. Понятие биодоступности. Основные фармакокинетические характеристики. Примеры изменения структуры ФАВ с целью улучшения фармакокинетических характеристик и других нежелательных свойств лекарств. Попытки предсказания возможности «доведения» активного соединения до лекарства; правила Липинского.
34. Гематоэнцефалический барьер и способы его «преодоления» химическими веществами. Мембранотропность препаратов, придание и регуляция мембранотропности введением якорной группы (гидрофобизацией, гликозилированием).

Блок IV: Органический синтез в медицинской химии

35. Реакция Сузуки-Мияуры в промышленном синтезе. Каталитический цикл Pd(0)/Pd(II). Предпочтительность в фармации бороновых кислот по отношению к оловоорганическим соединениям (реакция Стилле).
36. Аминирование по Бухвальду-Хартвигу. Роль объемных фосфиновых лигандов в формировании связи C–N. Применение метода для синтеза библиотек производных анилина и аминогетероциклов.
37. Клик-химия и биоортогональность. Механизм азид-алкинового циклоприсоединения (CuAAC). Уникальность этой реакции для мечения биомолекул и создания библиотек методом «фрагментного дизайна».
38. Реакция Мицунобу в модификации биомолекул. Механизм инверсии конфигурации. Ограничения метода при работе с кислыми нуклеофилами.
39. Стратегии восстановительного аминирования. Использование NaBH_3CN , $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ и каталитического гидрирования. Подходы для предотвращения побочного восстановления карбонильных групп.
40. Ретросинтетический анализ азотистых гетероциклов. Пути синтеза производных пиримидина и триазола, исходя из доступных ациклических предшественников (конденсация мочевины, 1,3-дикарбонильных соединений).
41. Комбинаторная химия на твердой фазе. Метод «сплит-микс» синтеза. Наиболее востребованные типы линкеров (лабильные к кислотам или свету) в SPOS.
42. Метатезис олефинов (RCM). Роль катализаторов Граббса и Шрока. Замыкание больших циклов (12-16 членные) в синтезе макролидных антибиотиков и ингибиторов протеаз.
43. Современные методы асимметрического синтеза. Использование хиральных катализаторов (Нойори, Шарплесс) и органокатализа. Преимущество ферментативного расщепления рацематов на поздних стадиях.
44. Химия защитных групп в многостадийном синтезе. Концепция ортогональности. Примеры защит для аминогрупп (Boc, Fmoc, Cbz) и механизмы их селективного снятия.
45. Принципы «Зеленой химии» в фарминдустрии. Расчёт атомной эффективности. Замена хлорированных растворителей на воду или сверхкритический CO_2 .
46. Микроволновое ускорение органических реакций. Эффекты диэлектрического нагрева. Примеры как микроволны часто меняют селективность реакций синтеза гетероциклов.

47. Проточный синтез (Flow Chemistry) в сравнении с периодическим. Преимущества контроля температуры и работы с опасными реагентами (азиды, diazometan). Масштабирование процессов.
48. Синтез полифункциональных лекарств. Трудности тотального синтеза. Роль полусинтетических методов (модификация природных прекурсоров). Таксол и ванкомицин.
49. Фоторедокс-катализ. Механизмы активации связей C–H через перенос одного электрона (SET). Использование комплексов рутения и иридия для создания новых C–C связей в мягких условиях.

Блок V: Аналитика и контроль качества

50. Многомерная ЯМР-спектроскопия. Отличие региоизомеров азотистых гетероциклов с помощью методов HSQC и HMBC. Использование NOESY для определения конформации лиганда в растворе.
51. Масс-спектрометрия (ЖХ-МС). Методы ионизации (ESI vs APCI). Роль точного измерения масс (HRMS) в установлении элементного состава примесей.
52. Высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ). Принципы разработки градиентного метода. Роль ион-парных реагентов при анализе сильнополярных или ионизируемых ЛС.
53. Энантиоселективный анализ. Сравните использование хиральных подвижных фаз и хиральных колонок (циклодекстрины, полисахариды). Определение энантиомерного избытка (ee).
54. Валидация по ICH Q2. «Робастность» и «аналитическая область». Установление пределов обнаружения (LOD) на основе отношения сигнал/шум.
55. Стратегии контроля примесей (ICH Q3A). Отличия пороговых значений идентификации, уведомления и квалификации. Оценка токсикологического риска неизвестной примеси.
56. Анализ нитрозаминов и генотоксичных примесей. Использование классической ВЭЖХ-УФ. Использование ЖХ-МС/МС в режиме MRM для анализа следовых количеств.
57. Исследования стабильности (ICH Q1). Различия между долгосрочными, промежуточными и ускоренными испытаниями. Расчет срока годности при помощи уравнения Аррениуса.
58. Рентгенофазовый анализ и РСА. Монокристалльный РСА в подтверждение абсолютной конфигурации нового ЛС. Роль РФА в контроле чистоты полиморфных модификаций.
59. Спектроскопия в ближней ИК-области (NIR) и Раман. Преимущества неразрушающего анализа таблеток и капсул через упаковку. Метод «химического картирования».
60. ЯМР на ядрах ^{19}F и ^{31}P в фармацевтике. Фтор – идеальный «шпион» для изучения метаболизма и связывания с белками. Анализ фосфорилированных интермедиатов.
61. Биоаналитика (ЖХ-МС/МС). Пробоподготовка биожидкостей (осаждение белков, ТФЭ). Требования к селективности и эффекты матрицы (matrix effects).

62. Контроль остаточных растворителей (ICH Q3C). Классификация растворителей (1, 2 и 3 классы). Принцип парового (Headspace) ввода пробы в ГХ.
63. Термический анализ (ДСК и ТГА). Определение температур плавления, полиморфных переходов и содержания кристаллизационной воды/сольватов.
64. Фармацевтическая разработка (ICH Q8). Концепция «Качество через дизайн» (QbD). Проектное поле (Design Space). Обеспечение стабильности качества АФС.
65. Государственная фармакопея (ГФ) РФ как главный инструмент стандартизации качества фармацевтических субстанций и лекарственных средств.
66. Важнейшие общие фармакопейные статьи из ГФ XV для разработки фармацевтических субстанций:
 - ОФС.1.1.0006 «Субстанции для фармацевтического применения»;
 - ОФС.1.1.0023 «Родственные примеси в фармацевтических субстанциях и лекарственных препаратах»;
 - ОФС.1.2.2.2.0012 «Тяжёлые металлы»;
 - ОФС.1.2.2.2.0014 «Сульфатная зола»;
 - ОФС.1.2.1.0005 «Растворимость»;
 - ОФС.1.1.0017 «Полиморфизм»;
 - ОФС.1.1.0008 «Остаточные органические растворители»;
 - ОФС.1.1.0040 «Элементные примеси»;
 - ОФС.1.2.2.2.0031 «Примеси N-нитрозаминов»;
 - ОФС.1.1.0009 «Стабильность и сроки годности лекарственных средств»;
 - ОФС.1.1.0012 «Валидация аналитических методик».
67. Масштабирование технологии получения фармацевтических субстанций. Лабораторные и опытно-промышленные регламенты в соответствии с ОСТ 64-02-003-2002 «Производство медицинской промышленности. Технологические регламенты производства», основные разделы.

**Учебно-методическое обеспечение и информационное обеспечение программы
кандидатского экзамена в аспирантуру по научной специальности 1.4.16 медицинская
химия**

Основная литература

1. Граник В. Г. Основы медицинской химии. 7-е изд. М.: Вузовская книга, 2019.
2. Альбертс Б., Брей Д., Хопкин К., Джонсон А., Льюис Дж., Рэфф М., Робертс К., Уолтер П. Основы молекулярной биологии клетки. пер. с англ. — 2-е изд., испр. — М.: Лаборатория знаний, 2018.
3. Нельсон Д., Кохс М. Основы биохимии Ленинджера. 1–3 том, — М.: Лаборатория знаний, 2017.

4. Уолкер Дж. Принципы и методы биохимии и молекулярной биологии. М.: Лаборатория знаний, 2021.
5. Кнорре Д. Г., Годовикова Т. С., Мызина С. Д., Фёдорова О. С. Биоорганическая химия. Новосибирск, РИЦ НГУ, 2011.
6. Тюкавкина Н. А., Бауков Ю.И., Зурабян С.Э. И. Биоорганическая химия. — М., ГЭОТАР-Медиа, 2023 г.
7. Физическая химия биопроцессов / Рос. акад. наук, Московский гос. ун-т им. М.В. Ломоносова. М.: URSS, 2014.
8. Реутов О. А., Курц А. Л., Бутин К. П. Органическая химия. Том 1–4. Лаборатория знаний, 2022 г.
9. Наноструктуры в биомедицине [Электронный ресурс]: пер. с англ. / под ред. К. Гонсалвес – 4-е изд. (эл.). – Москва: Лаб. знаний, 2020.
10. Биомедицинские нанотехнологии, [Электронный ресурс] / Будкевич Е.В., Будкевич Р. — Издательство "Лань" ЭБС ЛАНЬ. 2020. Режим доступа: <http://e.lanbook.com>
11. Пентин Ю. А., Вилков Л. В. Физические методы исследования в химии М.: Мир, 2006.
12. Мушкамбаров Н. Н., Кузнецов С. Л.. Молекулярная биология. М., Медицинское информационное агентство. 2016.
13. Северин Е. С., Алейникова Т. Л., Осипов Е. В. Биохимия. М., ГЭОТАР-Медиа, 2011.
14. Кольман Я., Рем К. Г. Наглядная биохимия. — М.: Лаборатория знаний, 2025.
15. Wang B., Siahaan T. Teruna, Soltero R.. Drug Delivery - Principles and Applications. John Wiley & Sons 2005.
16. Шмид Р. Наглядная биотехнология и генетическая инженерия / Шмид Р.; Виноградова А.А. и Синюшин А.А. (пер. с нем.); Мосолова Т.П. и Синюшин А.А. (ред.). М.: БИНОМ. Лаб. знаний, 2020.
17. Наномолекулярные углеродные и графитовые лекарственные средства, обладающие дермотропным и противоопухолевым действием [Текст] / Новицкий Ю. А. - Москва; Рязань:, 2010.
18. Аппель Б., Бенке Б.-И., Бененсон Я. Нуклеиновые кислоты от А до Я, под ред. С. Мюллер, М.: «Бином. Лаборатория знаний», 2013.
19. Орецкая Т. С., Метелев В. Г., Романова Е. А., Готтих М. Б. Синтетические нуклеиновые кислоты. Получение и перспективы терапевтического применения. М.: МГУ, 2015.
20. Лебедев А. Т., Артеменко, К. А., Самгина Т. Ю. Основы масс-спектрометрии белков и пептидов. М.: Техносфера. 2012.
21. Принципы и методы биохимии и молекулярной биологии (под ред. К. Уилсона и Дж. Уолкера-2-е изд.). М.: Бином. Лаборатория знаний. 2015.
22. Нолтинг Б. Новейшие методы исследования биосистем. М.: Техносфера. 2005.

Дополнительная литература

1. Руководство по инструментальным методам исследований при разработке и экспертизе качества лекарственных препаратов / под ред. Быковского С.Н., проф. д.х.н., Василенко М.А. к.м.н. и др. – М.: Изд.-во Перо, 2014. – 656 с.
2. Фармацевтическая разработка, концепция и практические рекомендации/ Научно-практическое руководство для фармацевтической отрасли // Под ред. Быковского С.Н., проф. д.х.н., Василенко М.А. к.м.н. и др. – М.: Изд.-во Перо, 2015. – 422 с.
3. ОСТ 64-02-003-2002 «Продукция медицинской промышленности. Технологические регламенты производства».
4. Государственная фармакопея Российской Федерации XV издания (<https://pharmacopoeia.regmed.ru/pharmacopoeia/izdanie-15/>).

Информационное обеспечение

Сайт Научной библиотеки им. Н. И. Лобачевского <http://kpfu.ru/library>

Электронная библиотека «Наука и техника» <http://n-t.ru>

Научно-популярный сайт «Элементы большой науки» <http://elementy.ru>

Поисковик электронных книг <http://www.poiskknig.ru>

База данных по биомедицинской литературе (Medline, США) - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>

Научная электронная библиотека ELibrary - <http://elibrary.ru/>

Поисковая библиографическая система ScienceDirect - <http://www.sciencedirect.com/>

Страница Медицинская химия Химфака МГУ им. М.В. Ломоносова - <http://www.chem.msu.ru/rus/chair/medchem.html>