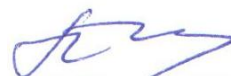


МИНОБРНАУКИ РОССИИ
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ВОРОНЕЖСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»
(ФГБОУ ВО «ВГУ»)

УТВЕРЖДАЮ

Заведующий кафедрой
медицинской биохимии и микробиологии



Т.Н.Попова

24.03.2023г.

РАБОЧАЯ ПРОГРАММА УЧЕБНОЙ ДИСЦИПЛИНЫ

Б1.В.07 Доклинические исследования лекарственных средств

- 1. Шифр и наименование специальности: 30.05.01 Медицинская биохимия**
- 2. Специализация: Медицинская биохимия**
- 3. Квалификация выпускника: врач-биохимик**
- 4. Форма обучения: очная**
- 5. Кафедра, отвечающая за реализацию дисциплины: кафедра медицинской биохимии и микробиологии медико-биологического факультета**
- 6. Составители программы: Попова Татьяна Николаевна, д.б.н., профессор;
Агарков Александр Алексеевич, к.б.н., доцент;
Крыльский Евгений Дмитриевич, к.б.н., доцент**

7. Рекомендована:

НМС медико-биологического факультета, протокол № 2 от 15.03.2023

8. Учебный год: 2023-2024

Семестр: В

9. Цели и задачи учебной дисциплины:

Цель дисциплины: сформировать у студентов навыки планирования и реализации мероприятий в области доклинических исследований безопасности и эффективности лекарственных средств.

Задачи дисциплины:

- познакомить обучающихся с основными методами физико-химической биологии и общей токсикологии для проведения доклинических исследований лекарственных средств;
- научить обучающихся использовать современную аппаратуру для проведения доклинических исследований лекарственных средств, осуществлять обработку и анализ полученных результатов;
- обеспечить наличие у студентов знаний об основных механизмах проявления лекарственными средствами общей и специфической токсичности, терапевтического эффекта, принципах их исследований.

10. Место учебной дисциплины в структуре ООП:

Учебная дисциплина «Доклинические исследования лекарственных средств» является обязательной дисциплиной вариативной части Блока 1 «Дисциплины (модули)» Федерального государственного образовательного стандарта высшего образования по специальности 30.05.01 Медицинская биохимия (специалист). Для освоения дисциплины обучающийся должен иметь представления о: современных проблемах и актуальных направлениях медицинской биохимии; современных методах медицинской и биологической химии; основных классах органических соединений; принципах проведения измерений в медицинской биохимии. «Доклинические исследования лекарственных средств» является предшествующей для освоения дисциплины «Молекулярные механизмы действия биологически активных веществ и методы их исследования».

11. Перечень планируемых результатов обучения по дисциплине

Компетенция		Планируемые результаты обучения
Код	Название	
ПК-4	готовность к проведению лабораторных и иных исследований в целях распознавания состояния или установления факта наличия или отсутствия заболевания	<p>Знать: принципы методов анализа токсичности лекарственных средств и оценки их фармакологического эффекта</p> <p>Уметь: пользоваться лабораторными инструментами и оборудованием для осуществления методов анализа токсичности и эффективности лекарственных средств</p> <p>Владеть: способностью оценки безопасности и эффективности лекарственных средств</p>
ПК-5	готовность к оценке результатов лабораторных, инструментальных, патолого-анатомических и иных исследований в целях распознавания состояния или	<p>Знать: основные механизмы проявления токсического и фармакологического действия тестируемыми лекарственными средствами</p> <p>Уметь: интерпретировать данные, касающиеся токсичности и эффективности лекарственных средств</p> <p>Владеть: навыками планирования работы и</p>

	установления факта наличия или отсутствия заболевания	анализа результатов по оценке безопасности и эффективности лекарственных средств
ПК-12	способность к определению новых областей исследования и проблем в сфере разработки биохимических и физико-химических технологий в здравоохранении	<p>Знать: основные аспекты биохимических и физико-химических технологий в здравоохранении</p> <p>Уметь: анализировать имеющуюся литературу с целью поиска новых областей исследования и проблем в сфере разработки биохимических и физико-химических технологий в здравоохранении</p> <p>Владеть: навыками анализа предполагаемых потенциальных предшественников лекарственных средств для решения ключевых проблем здравоохранения</p>
ПК-13	способность к организации и проведению научных исследований, включая выбор цели и формулировку задач, планирование, подбор адекватных методов, сбор, обработку, анализ данных и публичное их представление с учетом требований информационной безопасности	<p>Знать: основные аспекты организации и проведения научных исследований токсического и фармакологического действия лекарственных средств</p> <p>Уметь: осознанно применять современные методы доклинических исследований лекарственных средств</p> <p>Владеть: навыками анализа данных и составления отчетов по безопасности и эффективности лекарственных средств</p>

12 Объем дисциплины в зачетных единицах/часах в соответствии с учебным планом — 3/108.

13. Виды учебной работы:

Вид учебной работы	Трудоемкость (часы)			
	Всего	По семестрам		
		В сем.	
Аудиторные занятия	44	44		
в том числе: лекции	14	14		
практические				
лабораторные	30	30		
Самостоятельная работа	64	64		
Форма промежуточной аттестации: зачет				
Итого	108	108		

13.1 Содержание разделов дисциплины:

п/п	Наименование раздела	Содержание раздела дисциплины
-----	----------------------	-------------------------------

дисциплины		
1. Лекции		
1.1	Основные этапы разработки лекарственных средств	Эволюция процесса поиска биологически активных веществ. Основные направления в компьютерном моделировании биологической активности веществ. Модернизация ключевых этапов процесса разработки лекарственных средств. Выявление мишени для лекарственного вещества. Поиск соединения-лидера. Оптимизация соединения-лидера. Доклиническая оценка фармакологических свойств. Клинические испытания.
1.2	Инструментальные методы скрининга биологической активности	Виртуальный скрининг. Синтез вещества с заданной структурой. Панельный скрининг. Задачи методологии QSAR. Понятие фармакофор.
1.3	Модельные объекты для проведения доклинических исследований	Этические аспекты использования лабораторных животных. Принципы использования лабораторных животных в доклинических исследованиях. Применение культур клеток и микроорганизмов в доклинических исследованиях.
1.4	Анализ безопасности лекарственных средств	Токсикология и ее задачи. Механизмы воздействия токсикантов на организм. Токсикокинетика. Токсикометрия. Виды отравлений и факторы, их определяющие. Специальные виды токсического действия. Детоксикация организма. Изучение общетоксического действия веществ. Доклиническая оценка безопасности взаимодействия лекарственных веществ при комбинированном применении. Доклиническое изучение безопасности вспомогательных веществ в лекарственных препаратах. Оценка аллергизирующих свойств веществ. Оценка иммунотоксического действия веществ. Изучение репродуктивной токсичности веществ. Оценка мутагенных свойств веществ. Оценка канцерогенности лекарственных средств и вспомогательных веществ в краткосрочных тестах. Доклинические исследования канцерогенных свойств веществ в хронических экспериментах на животных. Доклиническое изучение безопасности веществ, полученных биотехнологическими методами.
1.5	Моделирование патологических состояний	Основные подходы к моделированию патологических состояний на лабораторных животных для изучения эффективности лекарственных средств.

1.6	Анализ эффективности лекарственных средств	<p>Расширенное изучение специфической гепатозащитной активности и исследование механизма действия отобранных на первом этапе соединений.</p> <p>Дополнительные исследования, расширяющие представления о противопаркинсонической активности препаратов.</p> <p>Принципиальная схема поиска и доклинического изучения кардиотонических средств.</p> <p>Первичная оценка фармакологического вещества с потенциальным противоишемическим (антиангинальным) действием.</p> <p>Исследование основных механизмов противоишемического действия препарата.</p>
2. Лабораторные работы		
2.1	Анализ безопасности лекарственных средств	<p>Свойства токсиканта, определяющие его токсичность. Механизмы токсического действия химических соединений.</p> <p>Определение острой токсичности по методу Беренса. Проведение биохимических тестов для оценки общей токсичности.</p> <p>Оценка канцерогенности лекарственных средств и вспомогательных веществ в краткосрочных тестах. Репарационный тест на <i>E. Coli</i>.</p>
2.2	Анализ эффективности лекарственных средств	<p>Изучение гепатозащитной активности фармакологических веществ (Оценка эффективности гепатопротекторного действия тиоктовой кислоты (ТК) при остром токсическом гепатите).</p> <p>Методические указания по изучению антипаркинсонической активности фармакологических веществ (Оценка эффективности противопаркинсонического действия лимонной кислоты).</p> <p>Изучение эффективности кардиопротекторного действия лекарственных средств (Оценка кардиопротекторного действия сукцината хитозана на протериноловой модели повреждения сердца).</p> <p>Реферативные работы на тему: «Современные подходы к оценке эффективности лекарственных средств»</p>

13.2 Разделы дисциплины и виды занятий:

№ п/п	Наименование раздела дисциплины	Виды занятий (часов)					Всего
		Лекции	Практические	Лабораторные	Самостоятельная работа	Экзамен	
01	Основные этапы разработки лекарственных средств	1			10		11

02	Инструментальные методы скрининга биологической активности	1			10		11
03	Модельные объекты для проведения доклинических исследований	2			10		12
04	Анализ безопасности лекарственных средств	4		15	12		31
05	Моделирование патологических состояний	2			10		12
06	Анализ эффективности лекарственных средств	4		15	12		31
	Итого	14		30	64		108

14. Методические указания по освоению дисциплины:

Студенты знакомятся с теоретическим материалом в процессе лекционного курса, самостоятельно прорабатывают и усваивают теоретические знания с использованием рекомендуемой учебной литературы, учебно-методических пособий, согласно указанному списку (п.15).

На практических занятиях обеспечивается формирование необходимых в рамках компетенции умений и навыков (владений). Изучение данной дисциплины предусматривает также самостоятельную работу. Выполнение самостоятельной работы предполагает: качественную подготовку ко всем видам учебных занятий; реферирование и аннотирование указанных преподавателем источников литературы; систематический просмотр периодических изданий с целью выявления публикаций в области изучаемой проблематики; изучение учебной литературы; использование интернет-ресурсов. В процессе самостоятельной подготовки при освоении дисциплины необходимо изучить основную литературу, затем – дополнительную. Именно знакомство с дополнительной литературой, значительная часть которой существует как в печатном, так и электронном виде, способствует более глубокому освоению изученного материала.

Текущая аттестация обеспечивает проверку освоения учебного материала, приобретения знаний, умений и навыков в процессе аудиторной и самостоятельной работы студентов, формирования профессиональных компетенций (ПК-4, ПК-5, ПК-12, ПК-13,).

Формой промежуточной аттестации знаний, умений и навыков обучающихся является устный экзамен.

Обучение лиц с ограниченными возможностями здоровья осуществляется с учетом их индивидуальных психофизических особенностей и в соответствии с индивидуальной программой реабилитации.

Промежуточная аттестация для лиц с нарушениями слуха проводится в письменной форме, при этом используются общие критерии оценивания. При необходимости, время подготовки на аттестации может быть увеличено.

Для лиц с нарушением зрения допускается аудиальное предоставление информации (например, с использованием программ-синтезаторов речи), а также

использование на лекциях звукозаписывающих устройств (диктофонов и т.д.). На лекционных занятиях и лабораторных занятиях при необходимости допускается присутствие ассистента.

При проведении промежуточной аттестации для лиц с нарушением зрения тестирование может быть заменено на устное собеседование по вопросам. При необходимости, время подготовки на аттестации может быть увеличено.

Промежуточная аттестация для лиц с нарушениями опорно-двигательного аппарата проводится на общих основаниях, при необходимости процедура аттестации может быть реализована дистанционно.

15. Перечень основной и дополнительной литературы, ресурсов интернет, необходимых для освоения дисциплины (список литературы оформляется в соответствии с требованиями ГОСТ и используется общая сквозная нумерация для всех видов источников)

а) основная литература:

№ п/п	Источник
1.	Бузлама, А. В. Доклинические исследования лекарственных веществ : учеб. пособие / А. В. Бузлама [и др.] ; под ред. А. А. Свистунова. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 384 с. - ISBN 978-5-9704-3935-7. - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970439357.html
2.	Токсикологическая химия [Электронный ресурс] / Плетенева Т.В., Сыроешкин А.В., Максимова Т.В.; Под ред. Т.В. Плетенёвой - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013." - https://www.studentlibrary.ru/ru/book/ISBN9785970426357.html

б) дополнительная литература:

№ п/п	Источник
3.	Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / Под ред. А.Н. Миронова. — М.: Гриф и К, 2012. — 944 с. -
4.	Абилев С.К. Основы мутагенеза и генотоксикологии : лекции / С.К. Абилев, В.М. Глазер, М.М. Асланян ; Моск. гос. ун-т им. М. В. Ломоносова, Рос. акад. наук, Ин-т общей генетики им. Н.И. Вавилова, Учеб.-науч. центр каф. генетики Биол. фак. МГУ и Ин-та общей генетики им. Н.И. Вавилова .— Москва ; Санкт-Петербург : Нестор-История, 2012 .— 144 с.
5.	Батян, А.Н. Основы общей и экологической токсикологии [Электронный ресурс] : учебное пособие / А.Н. Батян, Г.Т. Фрумин, В.Н. Базылев. — Электрон. дан. — СПб. : СпецЛит, 2009. — 352 с. — http://lanbook.lib.vsu.ru/books/element.php?p11_id=59872
6.	Основы токсикологии : [учебное пособие для студ. вузов, обуч. по направлениям подгот. "Безопасность жизнедеятельности", "Защита окружающей среды"] / [П.П. Кукин и др.] .— М. : Высш. шк., 2008 .— 278 с.
7.	Журавлева, С.А. Гистология. Практикум [Электронный ресурс] : учебное пособие. — Электрон. дан. — Минск : "Вышэйшая школа", 2013. — 320 с. — http://lanbook.lib.vsu.ru/books/element.php?p11_id=65443
8.	Общая токсикология / Курляндский Б. А. и др. ; под ред. Б.А. Курляндского, В.А. Филова .— М. : Медицина, 2002 .— 606 с.:
9.	Рецкий, Михаил Исаакович. Токсикология : учебное пособие для вузов / М.И. Рецкий, Н.Н. Каверин, М.Н. Аргунов ; Воронеж. гос. ун-т. — Воронеж : ЛОП ВГУ, 2006 .— 55 с. : ил., табл. — 2 экз. - копия .— Библиогр.: с. 54 .— <URL: http://www.lib.vsu.ru/elib/texts/method/vsu/may07005.pdf >.
10.	Токсикологическая химия. Аналитическая токсикология [Электронный

	ресурс] : учебник / Еремин С.А., Калетин Г.И., Калетина Н.И. и др. Под ред. Р.У. Хабриева, Н.И. Калетиной - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2010. - https://studmedlib.lib.vsu.ru/book/ISBN9785970415375.html
11.	Токсикологическая химия. Метаболизм и анализ токсикантов [Электронный ресурс] : учебное пособие / Под ред. Н.И. Калетиной. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. - https://studmedlib.lib.vsu.ru/book/ISBN9785970406137.html

в) информационные электронно-образовательные ресурсы:

№ п/п	Источник
11.	https://urait.ru
12.	http://biblioclub.ru/
13.	http://www.studentlibrary.ru
14.	https://e.lanbook.com/
15.	www.lib.vsu.ru – ЗНБ ВГУ
16.	www.molbiol.ru – Классическая и молекулярная биология.
17.	www.pubmed.com - National Center for Biotechnology Information /US National Library of Medicine.
18.	https://edu.vsu.ru/course/view.php?id=9824
19.	Тотальные ресурсы

16. Перечень учебно-методического обеспечения для самостоятельной работы (учебно-методические рекомендации, пособия, задачки, методические указания по выполнению практических (контрольных) работ и др.)

№ п/п	Источник
1.	Токсикологическая химия. Ситуационные задачи и упражнения [Электронный ресурс] : учебное пособие / Под ред. Н.И.Калетиной. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. - https://studmedlib.lib.vsu.ru/book/ISBN9785970405406.html
2	Микроядерный анализ и цитогенетическая нестабильность / Н. Н. Ильинских, В. В. Новицкий, Н. Н. Ванчугова, И. Н. Ильинских ; Томский мед. ин-т. — Томск : Изд-во Томского ун-та, 1992. — 269 с.
3	Цитогенетический мониторинг: методы оценки загрязнения окружающей среды и состояния генетического аппарата организма : Учебное пособие : Специальность 011600- биология / В.Н. Калаев, С.С. Карпова ; Воронеж. гос. ун-т. Каф. генетики, селекции и теории эволюции. — Воронеж, 2004. — 79 с.— <URL: http://www.lib.vsu.ru/elib/texts/method/vsu/mar04075.pdf >.
4	www.lib.vsu.ru
5	MOLBIOL. RU – Классическая и молекулярная биология (http://www.molbiol.ru).
6	National Center for Biotechnology Information /US National Library of Medicine (http://www.pubmed.com).
7	Тотальные ресурсы

17. Информационные технологии, используемые для реализации учебной дисциплины, включая программное обеспечение и информационно-справочные системы (при необходимости)

При реализации дисциплины используются элементы электронного обучения и дистанционные образовательные технологии

18. Материально-техническое обеспечение дисциплины:

Учебная аудитория для проведения занятий лекционного типа (г.Воронеж, площадь Университетская, д.1, пом.1, ауд. 190): Специализированная мебель, проектор Acer X115H DLP, экран для проектора, ноутбук Lenovo G580 с возможностью подключения к сети «Интернет»

Помещение для хранения и профилактического обслуживания учебного оборудования (г.Воронеж, площадь Университетская, д.1, пом.І, ауд. 184а): Ноутбук Lenovo G580 с возможностью подключения к сети «Интернет»

Лаборатория клинической лабораторной диагностики (для проведения занятий семинарского типа, текущего контроля и промежуточной аттестации) (г.Воронеж, Университетская пл., д.1, пом.І, ауд. 195): Специализированная мебель, дозаторы, лабораторная посуда, шприцы, скарификаторы, капилляры, проектор SANYO PLS-SL20, ноутбук ASUS V6800V, центрифуга для пробирок типа «Эппендорф» MiniSpin, спектрофотометр СФ-56А, спектрофотометр СФ-26, биохемилюминетр БХЛ-06М, анализатор иммуноферментных реакций «УНИПЛАН» АИФР-01, прибор для вертикального электрофореза VE-2М, рН-метр Анион 4102, торсионные весы Techniprot T1, T3, T4, магнитная мешалка MM5, ротамикс Elmi RM1

Дисплейный класс, аудитория для проведения групповых и индивидуальных консультаций, помещение для самостоятельной работы (г.Воронеж, площадь Университетская, д.1, пом.І, ауд. 67): Специализированная мебель, компьютеры (системный блок Intel Celeron CPU 430 1.8 GHz, монитор Samsung SyncMaster 17) (12 шт.) с возможностью подключения к сети «Интернет»

Компьютерный класс, аудитория для проведения групповых и индивидуальных консультаций, помещение для самостоятельной работы (г.Воронеж, площадь Университетская, д.1, пом.І, ауд. 40/5): Специализированная мебель, компьютеры (системный блок Pentium Dual Core CPU E6500, монитор LG Flatron L1742 (17 шт.) с возможностью подключения к сети «Интернет»

Компьютерный класс, помещение для самостоятельной работы (г.Воронеж, площадь Университетская, д.1, пом.І, ауд. 40/3): Специализированная мебель, компьютеры (системный блок Intel Core i5-2300 CPU, монитор LG Flatron E2251 (10 шт.) с возможностью подключения к сети «Интернет»

19. Фонд оценочных средств:

19.1 Перечень компетенций с указанием этапов формирования и планируемых результатов обучения

Код и содержание компетенции (или ее части)	Планируемые результаты обучения (показатели достижения заданного уровня освоения компетенции посредством формирования знаний, умений, навыков)	Этапы формирования компетенции (разделы (темы) дисциплины или модуля и их наименование)	ФОС* (средства оценивания)
ПК-4 готовность к проведению лабораторных и иных исследований в целях распознавания состояния или установления факта наличия или отсутствия заболевания	Знать: принципы методов анализа токсичности лекарственных средств и оценки их фармакологического эффекта	Раздел 1. Основные этапы разработки лекарственных средств Раздел 2. Инструментальные методы скрининга биологической активности Раздел 3. Модельные объекты для проведения доклинических исследований Раздел 4. Анализ безопасности лекарственных средств Раздел 5. Моделирование патологических состояний Раздел 6. Анализ эффективности лекарственных средств	Устный опрос. Коллоквиум. Практические задания.
	Уметь: пользоваться лабораторными инструментами и оборудованием для осуществления методов анализа токсичности и эффективности лекарственных средств	Раздел 2. Инструментальные методы скрининга биологической активности Раздел 4. Анализ безопасности лекарственных средств Раздел 6. Анализ эффективности лекарственных средств	Устный опрос. Коллоквиум. Практические задания.

		средств	
	Владеть: способностью оценки безопасности и эффективности лекарственных средств	Раздел 1. Основные этапы разработки лекарственных средств Раздел 2. Инструментальные методы скрининга биологической активности Раздел 3. Модельные объекты для проведения доклинических исследований Раздел 4. Анализ безопасности лекарственных средств Раздел 5. Моделирование патологических состояний Раздел 6. Анализ эффективности лекарственных средств	Устный опрос. Коллоквиум. Практические задания.
ПК-5 готовность к оценке результатов лабораторных, инструментальных, патолого-анатомических и иных исследований в целях распознавания состояния или установления факта наличия или отсутствия заболевания	Знать: основные механизмы проявления токсического и фармакологического действия тестируемыми лекарственными средствами	Раздел 4. Анализ безопасности лекарственных средств Раздел 6. Анализ эффективности лекарственных средств	Устный опрос. Коллоквиум. Практические задания.
	Уметь: интерпретировать данные, касающиеся токсичности и эффективности лекарственных средств	Раздел 2. Инструментальные методы скрининга биологической активности Раздел 4. Анализ безопасности лекарственных средств Раздел 6. Анализ эффективности лекарственных средств	Устный опрос. Коллоквиум. Практические задания.

		средств	
	Владеть: навыками планирования работы и анализа результатов по оценке безопасности и эффективности лекарственных средств	Раздел 1. Основные этапы разработки лекарственных средств Раздел 2. Инструментальные методы скрининга биологической активности Раздел 3. Модельные объекты для проведения доклинических исследований Раздел 4. Анализ безопасности лекарственных средств Раздел 5. Моделирование патологических состояний Раздел 6. Анализ эффективности лекарственных средств	Устный опрос. Коллоквиум. Практические задания.
ПК-12 способность к определению новых областей исследования и проблем в сфере разработки биохимических и физико-химических технологий в здравоохранении	Знать: основные аспекты биохимических и физико-химических технологий в здравоохранении	Раздел 1. Основные этапы разработки лекарственных средств Раздел 5. Моделирование патологических состояний	Устный опрос. Коллоквиум. Практические задания.
	Уметь: анализировать имеющуюся литературу с целью поиска новых областей исследования и проблем в сфере разработки биохимических и физико-химических технологий в здравоохранении	Раздел 1. Основные этапы разработки лекарственных средств Раздел 2. Инструментальные методы скрининга биологической активности Раздел 3. Модельные объекты для проведения доклинических исследований Раздел 4. Анализ безопасности	Устный опрос. Коллоквиум. Практические задания.

		<p>лекарственных средств Раздел 5. Моделирование патологических состояний Раздел 6. Анализ эффективности лекарственных средств</p>	
	<p>Владеть: навыками анализа предполагаемых потенциальных предшественников лекарственных средств для решения ключевых проблем здравоохранения</p>	<p>Раздел 1. Основные этапы разработки лекарственных средств Раздел 2. Инструментальные методы скрининга биологической активности Раздел 3. Модельные объекты для проведения доклинических исследований Раздел 4. Анализ безопасности лекарственных средств Раздел 5. Моделирование патологических состояний Раздел 6. Анализ эффективности лекарственных средств</p>	<p>Устный опрос. Коллоквиум. Практические задания.</p>
<p>ПК-13 способность к организации и проведению научных исследований, включая выбор цели и формулировку задач, планирование, подбор адекватных методов, сбор, обработку, анализ данных и публичное их представление с учетом требований информационной безопасности</p>	<p>Знать: основные аспекты организации и проведения научных исследований токсического и фармакологического действия лекарственных средств</p>	<p>Раздел 1. Основные этапы разработки лекарственных средств Раздел 2. Инструментальные методы скрининга биологической активности Раздел 3. Модельные объекты для проведения доклинических исследований Раздел 4. Анализ безопасности</p>	<p>Устный опрос. Коллоквиум. Практические задания.</p>

		лекарственных средств Раздел 5. Моделирование патологических состояний Раздел 6. Анализ эффективности лекарственных средств	
	Уметь: осознанно применять современные методы доклинических исследований лекарственных средств	Раздел 2. Инструментальные методы скрининга биологической активности Раздел 3. Модельные объекты для проведения доклинических исследований Раздел 4. Анализ безопасности лекарственных средств Раздел 5. Моделирование патологических состояний Раздел 6. Анализ эффективности лекарственных средств	Устный опрос. Коллоквиум. Практические задания.
	Владеть: навыками анализа данных и составления отчетов по безопасности и эффективности лекарственных средств	Раздел 2. Инструментальные методы скрининга биологической активности Раздел 4. Анализ безопасности лекарственных средств Раздел 6. Анализ эффективности лекарственных средств	Устный опрос. Коллоквиум. Практические задания.
Промежуточная аттестация			КИМ

* В графе «ФОС» в обязательном порядке перечисляются оценочные средства текущей и промежуточной аттестаций.

19.2 Описание критериев и шкалы оценивания компетенций (результатов обучения) при промежуточной аттестации

Критерии оценивания компетенций	Уровень сформированности компетенций	Шкала оценок
<i>Всесторонние и глубокие знания, полное обоснованное изложение материала по соответствующим разделам дисциплины. Безупречное выполнение в процессе изучения дисциплины всех заданий, предусмотренных формами текущего контроля. Свободное владение навыками, осваиваемыми в ходе обучения, умение пользоваться информационными технологиями.</i>	<i>Повышенный уровень</i>	<i>Отлично</i>
<i>Полное знание учебного материала, предусмотренного рабочей программой, успешное выполнение всех заданий, предусмотренных формами текущего контроля. Ответ обоснован, аргументирован. Допущены незначительные ошибки, неточности, которые исправлены после замечаний преподавателя.</i>	<i>Базовый уровень</i>	<i>Хорошо</i>
<i>Знание основных положений программы. Ответ неполный, без обоснований, объяснений. Значительные затруднения в вопросах комплексного использования аналитических подходов в биохимическом анализе. Ошибки устраняются по дополнительным вопросам преподавателя.</i>	<i>Пороговый уровень</i>	<i>Удовлетворительно</i>
<i>Знания несистематические, отрывочные. В ответах допущены грубые, принципиальные ошибки. Затруднения в формулировании основных определений, при решении задач, которые не устранены после наводящих вопросов.</i>	<i>–</i>	<i>Неудовлетворительно</i>

ЗАДАНИЯ, УКАЗАННЫЕ НИЖЕ, РЕКОМЕНДУЮТСЯ К ИСПОЛЬЗОВАНИЮ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ РАБОТ С ЦЕЛЬЮ ОЦЕНКИ ОСТАТОЧНЫХ ЗНАНИЙ ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ОСВОЕНИЯ ДАННОЙ ДИСЦИПЛИНЫ

1) тестовые задания: (4 шт.)

1. Постимплантационную гибель определяют по:

Разности между количеством нежизнеспособных плодов и количеством живых плодов

Разности между количеством желтых тел в яичниках и количеством мест имплантации в матке

Разности между количеством желтых тел в яичниках и количеством живых плодов

Разности между количеством мест имплантаций и количеством живых плодов

2. Для оценки процесса потери половины фармакологического действия вещества используют показатель:

Объем распределения

Клиренс

Биодоступность

Период полувыведения

3. Анализ пресистемной элиминации позволяет получить сведения о:

Скорости полного удаления ксенобиотика из системы кровообращения

Канцерогенных свойствах вещества

Особенностях биотрансформации веществ при их первом прохождении через печень

Скорости фильтрации веществ почками

4. Данные о количестве мутаций у объекта *Salmonella typhimurium* получают:

Тестом Эймса

Методом Шор

Метод Меллер-5

Критерием Уилкоксона

5. Тест-функция в токсикологии:

Жизненная функция или критерий токсичности (toxicity criterion), используемые в биотестировании для характеристики отклика тест-объекта на действие среды или внешнего фактора.

Критерий, характеризующий изменения в функционировании определенной системы организма, подверженной повреждающему воздействию среды или внешнего фактора. Жизненная функция или критерий токсичности (toxicity criterion), оцениваемые при развитии патологии на фоне повреждающего воздействия среды или внешнего фактора. Организм, используемый при оценке токсичности химических веществ

6. Определение антителообразующих клеток к эритроцитам барана в реакции локального гемолиза в геле агарозы (метод Эрне) позволяет оценить:

Гуморальный иммунный ответ

Клеточный иммунный ответ

Активность фагоцитов

Поликлональные свойства антителообразующих клеток

7. Хемилюминесценция клеток при фагоцитозе опсонизированного материала позволяет оценить:

Гуморальный иммунный ответ

Клеточный иммунный ответ

Активность фагоцитов

Поликлональные свойства антителообразующих клеток

8. Реакция гиперчувствительности замедленного типа к эритроцитам барана или гаптену — тринитробензосульфоновой кислоте (ТНБС) позволяет оценить:

Гуморальный иммунный ответ

Клеточный иммунный ответ

Активность фагоцитов

Поликлональные свойства антителообразующих клеток

9. Фагоцитоз агентов различной природы (эритроциты барана, тушь, латекс, стафилококк и др.) перитонеальными макрофагами позволяет оценить:

Гуморальный иммунный ответ

Клеточный иммунный ответ

Активность фагоцитов

Поликлональные свойства антителообразующих клеток

10. Реакции гемагглютинации и гемолиза позволяют оценить:

Гуморальный иммунный ответ

Клеточный иммунный ответ

Активность фагоцитов

Поликлональные свойства антителообразующих клеток

11. Результаты какого метода не соответствуют задачам поиска новых лекарственных соединений:

QSAR

молекулярное моделирование

виртуальный скрининг

докинг

12. Достоверность полученных данных обеспечивается следующим типом стандартизации лабораторных животных:

достижению воспроизводимых результатов с использованием максимального количества животных

выбору лабораторных животных, полученных путем близкородственного скрещивания
использованию стандартных по микробиологическим, генетическим и экологическим параметрам животных

оптимальному планированию и использованию статистических методов не только при обработке полученных данных, но и на стадии планирования

13. Качество каких стандартных операционных процедур не влияет на результаты исследования:

Размножение животных

Рандомизация животных в группы

Маркировка животных

Взятие проб у животных

14. К методам оценки сенсibiliзирующих свойств фармакологических веществ можно отнести:

Конъюнктивальную пробу

Цитогенетический анализ

Реакцию бласттрансформации лимфоцитов

Реакции гемагглютинации и гемолиза

15. Длительность карантина для лабораторных животных перед проведением доклинических исследований общей токсичности лекарственных средств составляет:

3-5 дней

7-10 дней

10-14 дней

14-18 дней

16. Классификация лабораторных животных, используемых в биомедицинских исследованиях, не включает:

Конвенциональные

Инбредные

Свободные от патогенной флоры,

Гнотобиотные

17. Для изготовления стандартных препаратов, испытания препаратов на токсичность, а также в хронических экспериментах длительностью 6 мес. используются следующие категории животных:

Конвенциональные

Улучшенные конвенциональные

Свободные от патогенной флоры

Гнотобиотные

18. Какого типа введения препарата следует избегать при оценке его репродуктивной токсичности?

Перорального

Внутрибрюшинного

Интравагинального

Аэрозольного

19. Какого периода времени введения фармакологического вещества будет достаточно для исследования его репродуктивной токсичности у самцов?

10 дней

15 дней

32 дня

48 дней

20. При оценке передвижения биообъекта выделяют следующие фазы токсикологического процесса:

Фаза заблуждения и увеличения двигательной активности, нарушение координации, гибель

Фаза заблуждения и увеличения двигательной активности, понижение активности, полная потеря активности, гибель

Фаза заблуждения и увеличения двигательной активности, нарушение координации, понижение активности, полная потеря активности, гибель

Фаза заблуждения и увеличения двигательной активности, нарушение координации, понижение активности, судороги, полная потеря активности, гибель

21. Целью первой фазы патофизиологического эксперимента является:

Изучение физиологических параметров интактных животных

Изучение исходных морфофункциональных показателей у подопытных животных

Изучение только тех показателей, значения которых можно обозначить термином «норма»

Изучение только тех показателей, значения которых можно обозначить термином «патология»

22. «Биомишень», свойства которой надо видоизменить за счет действия лекарства - это:

биополимерная молекула (ДНК, фермент или рецептор)

определенный организм

пораженный орган

патологический фактор

23. Биобезопасность при работе с лабораторными животными обеспечивается за счет:

достаточное количество людей, обслуживающих животных в питомниках, экспериментально-биологических клиниках (вивариях), проинструктированных правильно обращению с животными

строгое соблюдение правил личной гигиены работников

не допустимость носителей патогенной для животных флоры, включая антропозоонозы, также больных людей, к работе с животными

все перечисленное

24. В качестве точек окончания эксперимента на животных обычно не принимают:

если потери веса от первоначального превышают 20%

если произошла потеря в весе более чем 10% за 24 часа

если рост опухоли более чем на 10% не превышает вес животного

если развился абсцесс

25. Токсикометрия - это:

Система принципов и методов определения токсичности и опасности химических соединений с целью ограничения содержания ядов в продуктах, сырье и окружающей среде в целом

Система принципов и методов оценки токсического воздействия химического соединения на организм

Система принципов и методов оценки реакции организма адаптивного характера на токсическое воздействие химического соединения

Система принципов и методов, позволяющих оценивать восприимчивость объектов к токсическому действию ксенобиотиков

26. Условный объем плазмы крови, который полностью очищается от данного вещества за единицу времени:

Объем распределения

Клиренс

Биодоступность

Период полувыведения

27. Аддитивный потенциал фармакологических средств – это:

Способность накапливаться в тканях организма

Способность вызывать патологическое пристрастие

Способность усиливать свое воздействие в сочетании с другими соединениями

Способность ослаблять свое воздействие в сочетании с другими соединениями

28. Гуманная конечная точка – это:

Пороговая концентрация токсического вещества, вызывающая сильную боль, дистресс, страдания или приближающуюся гибель животного

Пороговый период времени с момента введения токсического вещества, после которого наблюдается сильная боль, дистресс, страдания или приближающуюся гибель животного

Наиболее ранний показатель, указывающий на сильную боль, дистресс, страдания или приближающуюся гибель животного

Гуманный способ выведения животного из эксперимента

29. Показатель попадания вещества в системный кровоток:

Объем распределения

Клиренс

Биодоступность

Период полувыведения

30. Если нет сведений о строении биомишени, но есть данные о необходимой биоактивности для серии соединений, используются методы:

виртуальный скрининг в молекулярных базах данных

виртуальное конструирование лигандов

методы непрямого поиска, главным образом QSAR

молекулярный докинг

31. Принципы «трех R», не включают:

replacement – замена болезненных для животных экспериментов опытами, не причиняющими страданий

reduction – уменьшение числа опытов с животными

refinement – улучшение методики с целью облегчения страданий подопытных животных

reuse – повторное использование животных

2) ситуационные задания с развернутым ответом сложные: (2 шт.)

1 Вы проводите доклинические исследования иммунотоксичности препарата при курсовом введении. Разовая терапевтическая доза препарата составляет 10 мг/кг. Каких лабораторных животных предпочтительно использовать? Укажите численность в группах, продолжительность эксперимента, а также исследуемые дозы вещества.

Мыши-гибриды (CBA × C57BL/6)F1, (DBA × C57BL/6)F1, 6–8-недельного возраста.

Минимальная численность в каждой группе – 10 особей. Сроки наблюдения: оценку

состояния иммунной системы проводят по окончании введения фармакологического средства и в случае выявления изменений какого-либо параметра через 7–21 день с целью определения срока восстановления нарушенной функции. Тестируется минимум две дозы: 100 мг/кг и 1000 мг/кг.

2 Вы исследуете фармакологическое вещество, которое вводится ингаляционным методом 4 раза в сутки по 1 мг/кг. Укажите виды животных, необходимое количество особей в экспериментальных группах, а также дозы, пути и схему введения анализируемого вещества.

Используются инбредные половозрелые мыши. В каждой группе должно быть минимум 5-6 особей. Путь введения – ингаляционный. Минимальное количество доз – две: 4 мг/кг и 1/10–1/5 ЛД₅₀. В первой серии испытуемый препарат вводят однократно. Во второй серии исследуемый препарат ежедневно на протяжении 4-5 суток.

3 Модель стрихниновых судорог выбрана для изучения глицинергических свойств новых веществ.

Для данной судорожной модели экспериментальные животные были рандомизированы на четыре группы (n=6): 1 – контрольная патология; 2 и 3 – мыши, которым вводили соединения I и II соответственно; 4 – группа сравнения, животные которой получали референс-препарат.

Животные экспериментальных групп 2 и 3 получали внутривентриально исследуемые фармакологические препараты в виде водного раствора в дозе 100 мг/кг в профилактическом режиме однократно за 30 мин до введения судорожного яда. Группа сравнения на модели пароксизмов, вызванных стрихнином, судорожное действие которого связано с угнетением глицинергического торможения – внутривентриально водный раствор глицина в дозе 50 мг/кг в таком же режиме. Животным групп контрольной патологии вводили внутривентриально воду очищенную в аналогичном объеме (0,1 мл на 10 г массы тела).

Стрихнин вводили в виде водного раствора в дозе 1,2 мг/кг подкожно.

Противосудорожное действие оценивали по следующим показателям: латентный период судорог, количество клонико-тонических пароксизмов на 1 мышшь, количество животных с клоническими и тоническими конвульсиями, тяжесть пароксизмов в баллах, время судорожного периода, время гибели и летальность. Если судороги не наступали в течение 1 ч, считали, что латентный период составляет 60 мин. Тяжесть судорог определяли в баллах: 1 – вздрагивание, 2 – маневный бег, 3 – клонические приступы, 4 – клонико-тонические судороги с боковым положением, 5 – тоническая экстензия, 6 – тоническая экстензия, завершившаяся гибелью животного.

Влияние исследуемых соединений на судорожный синдром у мышей, вызванный введением пикротоксина (M±m)

Показатели	Контроль (n=6)	Соединение I, 100 мг/кг (n=6)	Соединение II, 100 мг/кг (n=6)	Вальпроевая кислота, 300 мг/кг (n=6)
Латентный период судорог, мин	30,0±9,6	49,1±7,0	30,9±6,3*	53,1±6,9
Тяжесть судорог, баллы	2,5±0,9	0,5±0,5	2,5±0,5*	0,5±0,5
Число клонических и тонических пароксизмов на 1 мышшь	0,7±0,2	0,3±0,2	0,8±0,2	0,3±0,3
Количество мышей с судорогами, %:				
клоническими	50	16,7	83,3	16,7
тоническими	16,7	0	0	0
Время гибели, мин.	1,1 (n=1)	-	-	-
Летальность, %	16,7	0	0	0

Примечание. * – p<0,05 – относительно группы сравнения, животные которой получали вальпроевую кислоту.

Исходя из предоставленных в таблице результатов по оценке влияния исследуемых соединений на течение стрихниновых судорог у мышей опишите для какого соединения показан наиболее выраженный эффект.

По результатам, приведенным в таблице, соединение I проявляло ярко выраженные антиконвульсивные свойства, оказывая 100%-ный защитный эффект на данной экспериментальной модели. Соединение II в аналогичных условиях также демонстрировало значительную противосудорожную активность: достоверно увеличивало латентный период конвульсий в 4,8 раза, снижало тяжесть приступов и число пароксизмов на 1 мышь в 4 раза по отношению к контролю. К тому же соединение II в 3 раза уменьшало количество мышей с клоническими судорогами и в 6 раз – с тоническими, а также в 6 раз статистически достоверно снижалась летальность в группе относительно контроля. Препарат сравнения - глицин - в дозе 50 мг/кг на данной модели также оказывал противосудорожный эффект, что проявлялось в удлинении латентного периода первых конвульсий в 3 раза ($p > 0,05$), достоверном снижении тяжести приступов в 2,2 раза, количества мышей с клоническими и тоническими судорогами (в 2 и 1,5 раза соответственно), тенденцией к уменьшению числа пароксизмов на 1 мышь в 1,7 раза. Кроме того, препарат сравнения достоверно снижал летальность животных в 1,5 раза относительно контроля. Однако по выраженности эффекта глицин значительно уступал как соединению II, так и соединению I.

4 При постановке исследований по изучению антибиотикочувствительности к новым препаратам соблюдение вами каких важнейших условий является определенной гарантией достоверности?

— Выбор адекватных питательных сред, которые должны отвечать требованиям стандартности и воспроизводимости результатов. В их составе не должны содержаться вещества, подавляющие действие антибиотиков и синтетических препаратов.

— Первоначальные концентрации оцениваемых препаратов устанавливаются с учетом токсичности, установленной в исследованиях по изучению острой токсичности, ориентировочной химической структуры нового соединения. Первая пробирка ряда при проведении исследований методом серийных разведений в исходной питательной среде обычно содержит испытуемый раствор в концентрации 100–200 мг/л. В ее присутствии обычно подавляется рост большинства музейных антибиотикочувствительных штаммов, а также множественноустойчивых эталонных и клинических штаммов. Эти концентрации превышают в 8–10 и более раз максимальные уровни концентраций антибиотиков в крови при их введении в максимально переносимых дозах.

— Величина посевной дозы. Обычно используют взвесь суточной бульонной или агаровой культуры тест-штаммов из расчета 10^3 , 10^5 , 10^7 , 10^9 КОЕ/мл в объеме 0,2 мл, которую в зависимости от задачи исследования добавляют в каждую пробирку с разведениями испытуемого препарата.

5. Подберите перечень показателей, оценку которых необходимо провести при исследовании общей хронической токсичности фармакологического вещества в эксперименте на животных.

Интегральные показатели: внешний вид, поведение, симптомы интоксикации, масса тела (еженедельно), суточное потребление корма и воды (еженедельно)

Гематологические исследования: число форменных элементов крови, лейкоцитарная формула, гемоглобин, гематокрит, коагулограмма, резистентность эритроцитов

Биохимические исследования сыворотки крови - общий белок, белковые фракции, общий холестерин, общие липиды, глюкоза триглицериды, активность основных ферментов, имеющих диагностическое значение (ЩФ, АЛТ, АСТ, ЛДГ и др.)

Биохимические исследования мочи: концентрация мочевины, креатинина, глюкозы, белка

Физиологические исследования: частота сердечных сокращений, параметры ЭКГ во втором отведении.

Диурез, рН, относительная плотность мочи, мочевого осадок.

Ритм и глубина дыхания.

Поведение в тесте «открытое поле»

Патоморфологические исследования: вскрытие, макроскопическое описание картины органов и тканей, места введения, определение относительной массы органов, гистологические исследования внутренних органов.

6. Для проведения доклинических исследований вещества вы получили информацию о его фармакокинетике. Какие необходимо знать основные пути поступления и распределения в организме токсикантов?

Токсиканты, проникая в организм, должны преодолеть встречающиеся барьеры – в первую очередь, биологические мембраны, которые представляют собой структуры, образованные белково-фосфолипидными комплексами. Проникновение ядовитых веществ через мембраны может осуществляться путем как пассивного, так и активного переноса.

Ткани, через которые всасываются ядовитые вещества, могут служить как первыми барьерами на пути проникновения яда в организм, так и местом первичного взаимодействия яда с биохимической системой тканей. Практически все отравляющие вещества и многие яды проникают в организм в виде пара и аэрозолей через органы дыхания. Такой путь поступления называется – ингаляционный. Через неповрежденную кожу всасываются токсические вещества в форме жидкости, газа или твердых частиц, растворяющихся в потовой жидкости и кожном жире (перкутанный путь, через эпидермис, волосяные фолликулы и выводные протоки сальных желез). Ядовитые вещества через пищеварительный тракт (пероральный путь) могут проникать внутрь при употреблении зараженной ОВ воды и пищи, а также различных спиртов и других технических жидкостей. Через слизистую оболочку полости рта и желудка могут всасываться различные вещества, но главным образом растворимые в липидах.

Представляют также опасность вещества, хорошо растворяющиеся в воде (крови) и обладающие высокой токсичностью. С поверхности слизистых тонкого и толстого кишечника с большой интенсивностью всасываются как растворимые, так и не растворимые в липидах ядовитые вещества (алкалоиды, соли тяжелых металлов). Большинство из них всасываются в липоидную мембрану эпителиальных клеток пищеварительного тракта и далее в кровь по механизму простой диффузии (жиронерастворимые вещества, как правило, проникают через клеточные мембраны слизистых оболочек по порам или пространствам между мембранами). При таком пути поступления в организм ядовитые вещества преодолевают печеночный барьер, прежде чем попадают в большой круг кровообращения.

Распределение. Во многом распределение ядов в организме определяется способностью химических веществ обратимо связываться с альбуминами плазмы, а также кровоснабжением органов и тканей, поскольку количество яда, поступившего к органу, зависит от его объемного кровотока, отнесенного к единице массы тканей. Важным условием распределения ядов является их способность поразному растворяться в липидах и воде. В результате распределения яды могут накапливаться в определенных органах и тканях, то есть оказывать избирательное действие. Коэффициентом избирательности распределения выражают отношение концентрации вещества в крови к концентрации вещества в органе или ткани. Для липидорастворимых веществ наибольшей емкостью обладают жировая ткань и органы, богатые липидами (например, костный мозг). Некоторые яды, главным образом труднорастворимые (например, тяжелые металлы), откладываясь в соединительной ткани, паренхиматозных органах, костях, образуют «депо». При этом могут создаваться условия, способствующие «мобилизации» ядов из депо и возможности рецидивов отравления.

7. Модель камфорных судорог выбрана с целью анализа влияния исследуемых соединений на обмен моноаминов в головном мозге.

Для данной судорожной модели экспериментальные животные были рандомизированы на четыре группы (n=6): 1 – контрольная патология; 2 и 3 – мыши, которым вводили соединения I и II соответственно; 4 – группа сравнения, животные которой получали референс-препарат.

Животные экспериментальных групп 2 и 3 получали внутривентрикулярно исследуемые фармакологические препараты в виде водного раствора в дозе 100 мг/кг в профилактическом режиме однократно за 30 мин до введения судорожного яда. Группа сравнения на модели камфорных судорог получала внутривентрикулярно антиконвульсант вальпроевую кислоту в условно эффективной дозе 300 мг/кг. Животным групп контрольной патологии вводили внутривентрикулярно воду очищенную в аналогичном объеме (0,1 мл на 10 г массы тела).

Камфору вводили в виде раствора в персиковом масле в дозе 1000 мг/кг внутривентрикулярно. Противосудорожное действие оценивали по следующим показателям: латентный период судорог, количество клонико-тонических пароксизмов на 1 мышшь, количество животных с клоническими и тоническими конвульсиями, тяжесть пароксизмов в баллах, время судорожного периода, время гибели и летальность. Если судороги не наступали в течение 1 ч, считали, что латентный период составляет 60 мин. Тяжесть судорог определяли в баллах: 1 – вздрагивание, 2 – маневренный бег, 3 – клонические приступы, 4 – клонико-тонические судороги с боковым положением, 5 – тоническая экстензия, 6 – тоническая экстензия, завершившаяся гибелью животного.

Влияние исследуемых соединений на судорожный синдром у мышей, вызванный камфорой (M±m)

Показатели	Контроль (n=6)	Соединение I, 100 мг/кг (n=6)	Соединение II, 100 мг/кг (n=6)	Вальпроевая кислота, 300 мг/кг (n=6)
Латентный период судорог, мин	4,3±1,1	17,0±8,7	5,6±2,1	10,2±4,3
Тяжесть судорог, баллы	5,3±0,4	4,0±0,9	5,3±0,4 [#]	3,8±0,3 [*]
Число клонических и тонических пароксизмов на 1 мышшь	4,7±1,1	5,2±1,4	4,5±0,8	8,7±2,1
Количество мышей с судорогами, %:				
клоническими	100	83,3	100	100
тоническими	100	50 [*]	83,3	66,7 [*]
Время гибели, мин.	11,3±2,9	16,0±1,6	13,7±2,7	26,2±8,5
Летальность, %	100	83,3	100	66,7 [*]

Примечание. ^{*} – p<0,05 – относительно группы контроля; [#] – p<0,05 – относительно группы сравнения, животные которой получали вальпроевую кислоту.

Исходя из предоставленных в таблице результатов по оценке **влияния исследуемых соединений на судорожный синдром у мышей, вызванный камфорой** опишите для какого соединения показан наиболее выраженный эффект.

Анализ таблицы показывает, что соединение I обладало умеренными противосудорожными свойствами на данной экспериментальной модели: в 4 раза увеличивало латентный период конвульсий, в 1,3 раза снижало тяжесть приступов и количество мышей с тоническими пароксизмами в 2 раза, однако лишь последний показатель достигал уровня статистической значимости. Соединение II в аналогичных условиях не оказывало фармакологического эффекта – все показатели находились на уровне группы контроля. Препарат сравнения - вальпроевая кислота - по выраженности противосудорожного действия превышало соединение I: на фоне его приема в 2,4 раза возрастал латентный период конвульсий (p>0,05), а также достоверно снижалась тяжесть пароксизмов в 1,4 раза, количество мышей с тоническими приступами и показатель

летальности в 1,5 раза; число клонических и тонических пароксизмов на 1 мышь увеличивались в 1,9 раза по сравнению с контролем, однако за счет высокой дисперсии показателя это значение не достигло уровня статистической значимости.

8. Для моделирования интрацеребральной посттравматической гематомы (геморрагического инсульта, ГИ) у крыс, наркотизированных хлоралгидратом (400 мг/кг, внутривенно), проводили трепанацию черепа и осуществляли деструкцию мозговой ткани в области внутренней капсулы (координаты Н = 4 мм, L = 3,0 мм, А = 1,5 мм от брегмы) по атласу G. Paxinos с последующим введением в место повреждения крови, взятой из-под языка. Ложнооперированным животным (ЛОЖ) под наркозом проводили скальпирование и трепанацию черепа.

Животные были разделены на 3 группы по 10 крыс в каждой: 1-я группа — ЛОЖ, 2-я группа — животные с ГИ, 3-я группа — крысы с ГИ, получавшие вещество (I) (1 мг/кг, внутривенно) ежедневно в течение первых трех дней после операции. Гибель животных, показатели поведения и состояние крыс регистрировали через 1, 3, 7 и 14 дней после ГИ. Неврологический дефицит у животных определяли по шкале Stroke-index McGrow в модификации. Отмечали количество крыс с легкой симптоматикой (вялость движений, слабость конечностей, односторонний полуптоз, тремор, маневренные движения) и с тяжелыми проявлениями неврологических нарушений (парезы и параличи 1-4 конечностей). Для оценки когнитивных функций использовали методику обучения условному рефлексу пассивного избегания в установке Passive avoidance. Эмоциональный статус крыс определяли в условиях методики приподнятого крестообразного лабиринта (ПКЛ).

Влияние вещества (I) (1 мг/кг 3 дня) на поведение крыс после интрацеребральной посттравматической гематомы (ГИ) в приподнятом крестообразном лабиринте (M ± m)

Группа животных	Время нахождения в открытых рукавах	Кол-во крыс, зашедших в открытые рукава		Число заходов в открытые рукава	Число заходов в закрытые рукава
		абс.	%		
<i>1-е сутки</i>					
ЛОЖ	1,92 ± 1,38	3/10	30	2,43 ± 1,54	2,86 ± 1,60
ГИ	2,00 ± 1,89	1/9	11,1	0,44 ± 0,23	1,11 ± 0,25
ГИ+мемантин	6,20 ± 3,96	2/10	20	0,90 ± 0,67	2,40 ± 1,10
<i>7-е сутки</i>					
ЛОЖ	20,57 ± 9,62	4/10	40	2,29 ± 1,10	4,71 ± 1,83
ГИ	1,17 ± 0,76 ^{&}	2/6	33,3	0,50 ± 0,20	1,67 ± 0,56
ГИ+мемантин	14,67 ± 7,39	5/10	50	2,60 ± 1,34	2,89 ± 0,84

[&] — достоверность отличия от ложнооперированных животных (ЛОЖ) при $p \leq 0,05$ (критерий Стьюдента).

Основываясь на предоставленных в таблице экспериментальных данных, оцените влияние вещества (I) 1 мг/кг 3 дня) на поведение крыс после интрацеребральной посттравматической гематомы (ГИ) в приподнятом крестообразном лабиринте (M ± m). Изучение поведения крыс с ГИ в ПКЛ показало, что у всех животных отмечались эмоциональные нарушения, регистрируемые по уменьшению числа переходов и времени, проведенному в открытых рукавах. В группе ЛОЖ к 7-м суткам поведение в ПКЛ нормализовалось. Животные с ГИ на протяжении всего времени наблюдения имели низкую двигательную активность и достоверно, по сравнению с ЛОЖ, низкий основной показатель — время, проведенное животными в открытых рукавах лабиринта. Вещество (I) оптимизировало поведение крыс в ПКЛ, увеличивая, хотя и недостоверно, основной показатель поведения — время пребывания в открытых рукавах, а также общее число и количество животных, исследующих открытые рукава установки (табл.).

9. Известно, что для исследуемого соединения отсутствуют структурные аналоги, обладающие канцерогенными свойствами. Как вы будете оценивать способность вещества индуцировать повреждения ДНК у индикаторных штаммов *E. coli*?

В качестве тестерных организмов используются штаммы *E. coli* В/г WP2 (дикий тип по репарации ДНК), WP67 (*polA*) и CM571 (*recA*). В качестве экзогенной метаболической активации используется фракция S9 печени крысы, предобработанных соволом (300 мг/кг, однократно, внутривенно, за 5 сут до эвтаназии). Максимальная концентрация тестируемого соединения определяется его токсичностью и растворимостью. Токсичность тестируемого соединения может изменяться при использовании экзогенной метаболической активации. Для нетоксичных хорошо растворимых соединений максимальная концентрация может быть в пределах 1000–5000 мкг/мл. В каждом эксперименте обязательны одновременно проводимые негативный (необработанный или растворитель) и позитивный контроли. В качестве растворителя используется дистиллированная вода или, в случае водонерастворимых соединений, диметилсульфоксид (конечная концентрация в инкубационной смеси не должна быть более 2,5%).

В методе введения вещества на чашку в варианте без метаболической активации обычно 0,05 мл или 0,1 мл раствора исследуемого вещества, 0,1 мл свежей бактериальной культуры (содержащей, приблизительно, 10⁷ жизнеспособных клеток) и 0,5 мл стерильного буферного раствора смешивается с 2,0 мл верхнего агара. В варианте с метаболической активацией обычно 0,5 мл микросомальной активирующей смеси, содержащей адекватное количество постмитохондриальной фракции смешивается с верхним агаром (2,0 мл) вместе с бактериями и раствором исследуемого вещества. Содержимое каждой пробирки смешивается и выливается на чашку на поверхность минимального агара. Верхнему агару нужно дать затвердеть перед инкубацией. Наличие или отсутствие роста отмечается символами «+» или «-». Позитивные результаты в этом тесте указывают на то, что тестируемое соединение индуцирует повреждения ДНК у данного микроорганизма. Негативные результаты в этом тесте указывают на то, что в данных условиях тестируемое соединение не индуцирует повреждения ДНК у *E. coli*.

10. Опишите принципы проведения исследования канцерогенного действия препарата в хронических экспериментах на животных. Известно, что препарат представляет собой синтетический гормональный аналог с антидиуретическим действием и принимается перорально в течение месяца в дозе 0,3 мг в сутки. Укажите необходимое количество особей в экспериментальных группах, а также дозы, пути и схему введения анализируемого вещества.

При тестировании на канцерогенность следует стремиться к созданию условий, обеспечивающих максимальное проявление у ЛС этих свойств, исходя из концепции, что таковое возможно при использовании максимально переносимой дозы (МПД). В соответствии с международным определением МПД является дозой, не приводящей в субхроническом эксперименте к гибели животного или торможению массы тела более чем на 10%. Следует использовать минимум два вида (см. раздел 5) экспериментальных животных (не менее 50 голов каждого пола в получающих ЛС и контрольных группах). Обязательным является линейность животных и их чувствительность к канцерогенным соединениям, например, крыс Вистар и мышей гибридов F1 (СВАхС57В16). Для полноценности исследования и с целью оценки доза-эффектной зависимости, которая является важным дополнительным критерием наличия канцерогенной активности, необходимо использовать не менее трех (3) доз ЛС, не считая контрольной группы, где доза принимается за нулевую (0). За максимальную — следует брать МПД, каждая последующая должна быть ниже предыдущей дозы не менее чем в 2 раза. Одна из доз

должна соответствовать терапевтической. При возможности число доз следует увеличить. Путь введения ЛС животным может быть одним, но, по возможности, соответствовать или приближаться к способу введения ЛС в организм человека. Увеличение числа путей введения — желательно. Тестируемое ЛС вводится крысам в течение 24 месяцев, мышам — 18 месяцев. По истечении стандартного срока оставшиеся в живых животные могут быть подвергнуты эвтаназии сразу, через 3 месяца или оставлены на дожитие (по решению экспериментатора). Если к этому сроку выжило более 50% животных, введение вещества следует продолжить до их гибели. Павшие или подвергнутые эвтаназии животные, получавшие ЛС, и контрольных групп подвергаются тщательному патологоанатомическому исследованию. Морфологическое исследование должно проводиться специалистом, обладающим знаниями в области патологии и онкологии экспериментальных животных.

3) ситуационные с развернутым ответом простые (1 шт.)

1 Вы проводите доклиническое исследование бактерицидного препарата. Каким образом необходимо определять минимальную бактерицидную концентрацию данного препарата? Бактерицидную концентрацию определяют путем высева из 2–3 последних пробирок ряда с отсутствием видимых признаков роста на агаре или бульоне. После оптимального для каждого микробного вида срока инкубации посевов отмечают наименьшую концентрацию вещества в пробирке, высев из которой не дал роста. Эту концентрацию принимают за минимальную бактерицидную.

2 Вы исследуете эмбрио- и фетотоксическое действие в антенатальном периоде противовоспалительного соединения, которое предполагается вводить внутримышечно в течение 7 дней в дозе 2 мг/кг. Укажите численность в группах, продолжительность эксперимента, способ введения, а также исследуемые дозы вещества.

В каждой группе должно быть не менее 10 особей. Срок исследования должен охватывать весь период беременности. Способ введения – внутримышечный. Минимум исследуется 2 дозы – 2 мг/кг и 20 мг/кг.

3 Исследование антитромботической активности проводят на модели венозного стаза у крыс-самцов линии Wistar массой 250–350 г по Wessler S. и др.. Для наркоза внутривенно вводят нембутал в дозе 60 мг/кг по 1 мл на 200 г веса животного. Образцы предполагаемых антикоагулянтов (АК) в объеме до 1 мл в/в вводят в левую яремную вену, в эту же вену, с целью подавления защитной реакции противосвертывающей системы, вводят раствор атропина сульфата в дозе 5 мг/кг. Для моделирования тромбоза через 15 мин после введения АК активируют свертывающую систему крови крыс сывороткой человека. Затем перевязывают нитью участок вены (0,5–0,7 см), которая не используется для введения веществ. Перечислите критерии оценки антитромботической эффективности препаратов.

1. По форме тромба, извлеченного из перевязанного участка вены (0 и 1 балл — выраженный антитромботический эффект, в поле зрения сгустка либо нет, либо несколько микроскопических нитей; 2 балла — умеренный антитромботический эффект, в поле зрения несколько маленьких тромбиков; 3 и 4 балла — эффект отсутствует или незначителен, в поле зрения один большой или 2–3 тромба меньшего размера); пересчет системы баллов на процент предотвращения тромбоза проводят по следующей формуле: $[1 - (a/4n)] \times 100$, где a — антитромботический эффект в баллах, n — число экспериментов;

2. По весу влажного тромба на аналитических весах;

3. По концентрации белка в гомогенате тромба по Лоури.

4. По размеру изображения в пикселах.

4. Рассчитайте минимальную летальную дозу в мг кодеина ($DL_{min} = 15$ мг/кг), эуфиллина ($DL_{min} = 8,4$ мг/кг), тиоридазина ($DL_{min} = 15$ мг/кг), димедрола ($DL_{min} = 25$ мг/кг) для детей массой тела 25 и 32 кг.

Для детей массой тела 25 кг: кодеин – 375 мг, эуфиллин – 210 мг, тиоридазина – 375 мг, димедрол – 625 мг.

Для детей массой тела 32 кг: кодеин – 480 мг, эуфиллин – 268,8 мг, тиоридазина – 480 мг, димедрол – 800 мг.

5. Анальгетическую активность потенциального лекарственного средства необходимо проверить с использованием модели укусных «корчей» в опытах на белых крысах линии Вистар массой 140-180 г. Корчи вызывают внутрибрюшинным введением 0,75% водного раствора уксусной кислоты в дозе 1 мл на 100 г массы тела животного.

Опишите схему экспериментальных манипуляций и критерии оценки, способствующие проверки анальгетической активности потенциального лекарственного средства.

Подсчет числа корчей проводят спустя 20 мин. после внутрибрюшинного введения уксусной кислоты в течение 30 мин. Исследуемые вещества вводили внутривентрикулярно в дозе 0,05 ЛД₅₀ с помощью специального зонда за 30 мин. до введения 0,75% водного раствора уксусной кислоты.

Уменьшение количества корчей у животных по сравнению с контрольной группой служило показателем анальгетической активности веществ. Анальгетическую активность выражали в процентах снижения числа укусных корчей у опытных животных по сравнению с контрольными группами

6. Как вы будете проводить тест анальгетической активности вещества с помощью метода «горячей пластинки»?

Мышь помещают на нагретую до 55-56 градусов Цельсия металлическую площадку, постоянная температура которой поддерживалась с помощью ультратермостата.

Регистрируют время от помещения на горячую площадку до начала облизывания лапок; этот показатель оценивался перед введением исследуемых соединений, а также через 10 мин., 30 мин., 1 ч, 2 ч после их введения.

7. Вы выбираете соединение из кандидатов для купирования острых гипертензивных состояний (гипертонических кризов) с целью проведения дальнейших доклинических исследований. Какими предпочтительными свойствами должно обладать это вещество?

1. Обладать высокой антигипертензивной активностью, специфичностью действия на сердечно-сосудистую систему.

2. Приводить к быстрому, но нерезкому снижению системного АД. Оказывать кратковременное гипотензивное действие.

3. Не вызывать тахифилаксии.

4. Не нарушать кровоснабжение жизненно важных органов, не оказывать кардиотоксического действия.

8. В экспериментах использованы морские свинки обоего пола массой 500-700 г.

Животных содержали в стандартных условиях вивария и за 24 ч до начала эксперимента лишали пищи. Объектом исследования явился оригинальный препарат (ОП), содержащий аффинно очищенные антитела к морфину. В качестве референтного препарата использовали морфина гидрохлорид. Противокашлевое действие ОП изучали на модели кашля, индуцированного лимонной кислотой. Для этого использовали аэрозоль 17% лимонной кислоты (субстанция, х.ч.) через небулайзер фирмы «Pary». Кислоту (2 мл) распыляли в течение 5 мин. Каждое животное тестировали по реакции на лимонную кислоту за 1 день до опыта. Выделены 3 группы животных: высокореактивные (18-43 приступа кашля), низкореактивные (11-13 приступов) и очень низко реактивные (1-6 приступов). На следующий день высокореактивным животным непосредственно на слизистую оболочку ротовой полости вводили испытуемое вещество в разных дозах с помощью микропипетки (1 капля=20 мкл), после чего снова подвергали аэрозольному

воздействию лимонной кислоты. Подсчитывали количество приступов кашля в течение 30 мин.

В качестве референтного препарата использовали морфина гидрохлорид (субстанция) в тех же объемах, что и испытуемый препарат.

Влияние ОП на частоту кашля, индуцированного лимонной кислотой, у высокореактивных морских свинок ($M \pm m$)

Воздействие	Исходно	Морфин	ОП, мкл		
			20	40	80
Лимонная кислота	28.99±2.28	10.10±2.86*	8.90±2.34*	6.70±0.99*	—
% торможения	—	53.6±10.6	67.6±11.2	74.9±3.7	—

Согласно приведенным в таблице экспериментальным данным сделайте вывод о противокашлевой эффективности действия ОП по сравнению с референтным веществом.

На модели кашля, индуцированного лимонной кислотой, ОП давал значительный противокашлевой эффект, происходящий (с учетом дозы) таковой препарата сравнения (таблица).

Таким образом, на модели кашля у морских свинок, индуцированного лимонной кислотой, новый препарат показал высокую терапевтическую эффективность.

9. В ходе доклинической оценки общей токсичности соединения была проведена оценка биохимических показателей в сыворотке крови лабораторных животных. Результаты анализа показали двукратное повышение активности аспаратаминотрансферазы относительно контроля, трехкратное повышение активности аланинаминотрансферазы и гамма-глутамилтранспептидазы, а также увеличение уровня общего билирубина. К какой группе токсинов по нарушаемым системам организма в данном случае относится тестируемое соединение?

Тестируемое соединение относится к гепатотоксинам

4) задания, требующего короткого ответа (1 шт.)

1 Определите биодоступность токсиканта X, доза которого составила 0,5 г. Известно, что токсикант распределяется по всей жидкой фазе организма и концентрация его в плазме крови равна 0,012 г/л.

0,024 л⁻¹

2 Какова биодоступность токсиканта X, доза которого составила 0,5 г, если известно, что концентрация его в плазме крови составила 0,11 мг/мл? Токсикант распределяется только в плазме крови и не депонируется.

0,22 мл⁻¹

3 Укажите фазы патофизиологического эксперимента, обозначив их последовательность:

1. Изучение в исходном состоянии показателей жизнедеятельности организма, соответствующих цели и задачам эксперимента.
2. Апробация в эксперименте новых лекарственных препаратов.
3. Поиски экспериментальной терапии.
4. Моделирование патологического процесса

1, 4, 3, 2

4 К какому этапу принципиальной программы поиска и доклинического изучения кардиотонических средств относится скрининг (первичный отбор) и первичная оценка возможных механизмов действия соединений.

Ответ - 1 этап.

5 Назовите структурный элемент или фрагмент молекулы, обеспечивающий фармакологическую активность соединения.

Ответ - Фармакофор

6 Какие основные этапы оценки специфической фармакологической активности потенциальных антиагрегантов необходимо выполнить при доклинических исследованиях эффективности?

1) оценка антиагрегационных свойств *in vitro*;
2) оценка специфической фармакологической активности *in vivo* на интактных животных;
3) оценка специфической фармакологической активности *in vivo* с использованием модельных состояний, сопровождающихся повышением агрегации и адгезии тромбоцитов.

7 Какими принципами вы будете руководствоваться при выборе препарата сравнения для оценки кардиотонической активности лекарственных средств.

Выбор препарата сравнения проводится в связи с задачами эксперимента. Эталон может быть:

— препарат данного ряда (аналог исследуемого вещества по химической структуре), если он успешно применяется в клинике как кардиотоническое средство;
— препарат, сходный по механизму действия;
— наиболее эффективный по изучаемому (однаправленному) профилю среди ЛП, применяемых в практике.

8 Вычислите объем распределения сердечного гликозида, если известно, что через 10 мин после внутривенного введения 1 ампулы, содержащей 1 мл 0,05% раствора дигитоксина, концентрация его в плазме крови равна 35,7 нг/мл.

14 л

9 Какие способы проникновения веществ через мембрану нужно учитывать при оценке их доступности клеткам органа-мишени?

Простая диффузия, облегченная диффузия, активный транспорт, эндоцитоз

19.3 Типовые контрольные задания или иные материалы, необходимые для оценки знаний, умений, навыков и (или) опыта деятельности, характеризующие этапы формирования компетенций в процессе освоения образовательной программы

19.3.1 Примерные темы поисковых исследовательских работ для текущего контроля умений:

1. Составление плана изучения анальгетической активности потенциальных лекарственных средств
2. Составление плана исследования потенциальных лекарственных средств для лечения алкоголизма
3. Составление алгоритма оценки местноанестезирующей активности потенциальных лекарственных средств

4. Составление плана изучения кардиотонической активности потенциальных лекарственных средств
5. Разработка плана изучения гиполлипидемической и антисклеротической активности потенциальных лекарственных средств

Показатели и критерии оценки поисковых исследовательских работ

Показатели оценки	Критерии оценки	Баллы (max)
1. Степень раскрытия сущности проблемы	- соответствие плана теме поисковой исследовательской работы ; - соответствие содержания теме и плану поисковой исследовательской работы ; - полнота и глубина раскрытия основных понятий проблемы; - обоснованность способов и методов работы с материалом; - умение работать с литературой, систематизировать и структурировать материал; - умение обобщать, сопоставлять различные точки зрения по рассматриваемому вопросу, аргументировать основные положения и выводы.	2
2. Обоснованность выбора источников	- круг, полнота использования литературных источников по проблеме; - привлечение новейших работ по проблеме (журнальные публикации, материалы сборников научных трудов и т.д.).	1
3. Соблюдение требований к изложению доклада	- грамотность и культура изложения; - владение терминологией и понятийным аппаратом проблемы; - свободное владение текстом;	1
4. Грамотность	- отсутствие орфографических и синтаксических ошибок, стилистических погрешностей; -- литературный стиль.	1

Критерии оценки:

5 баллов – оценка «отлично»;

3-4 балла – оценка «хорошо»;

1-2 балла – оценка «удовлетворительно»;

0 баллов – оценка «неудовлетворительно».

19.3.2 Индивидуальные письменные задания для текущего контроля знаний:

Задание 1. Перечислите наиболее информативные тесты, доказывающие эффективность соединений, испытываемых в качестве гепатопротекторов.

Задание 2. Укажите особенности моделирования и характеристику развития острого токсического повреждения печени.

Задание 3. Опишите вещества и механизм их патогенного действия, используемые для моделирования острого гепатита на крысах.

Задание 4. О влиянии препаратов на состояние пораженной паренхимы печени судят по биохимическим показателям крови, отражающим метаболизм и функцию печени. Дайте характеристику данному показателю.

Задание 5. О влиянии препаратов на состояние пораженной паренхимы печени судят по оценке антитоксической функции печени. Дайте характеристику данному показателю.

Критерии оценки:

«Отлично» – полный, правильный ответ на вопрос, системные, глубокие знания и полное понимание программного материала, умение обосновать свои суждения, привести необходимые примеры, в т.ч. самостоятельно составленные; изложение материал последовательно и правильно с точки зрения норм литературного языка и научной терминологии.

«Хорошо» – неполное определение, 1-2 недочета в последовательности и языковом оформлении ответа на вопрос

«Удовлетворительно» – неполное и неточное определение понятий, неумение достаточно глубоко и доказательно обосновать свои суждения и привести свои примеры; непоследовательное изложение материала, ошибки в языковом оформлении излагаемого.

«Неудовлетворительно» – нет ответа на поставленный вопрос или ответ не верный: незнание соответствующего вопроса, ошибки в формулировке определений, искажающие их смысл, беспорядочное и неуверенное изложение материала.

19.3.3 Пример тестовых заданий

Задание 1. Токсикология - это:

А. Наука о законах взаимодействия токсичных химических веществ и живых организмов.

Б. Медицинская наука

19.3.4 Пример практических заданий

Задание 11. Подберите перечень показателей, оценку которых необходимо провести при исследовании общетоксического действия фармакологического вещества в эксперименте на животных.

19.3.5 Примерные кейсовые задания для проведения текущего контроля навыков:

Задание 1. В экспериментах использовали крыс-самцов с массой тела 80–120 г, предварительно отобранных с помощью двухбутылочного метода”, для установления их предрасположенности к этанолу. В период отбора (2–3 недели) крыс рассаживали в индивидуальные клетки с двумя поилками: одна содержала мерное количество воды, другая – 15%-й раствор этанола. В конце каждой недели измеряли количество жидкости, оставшейся в поилках, для установления объема выпитой жидкости.

В дальнейший эксперимент брали животных, которые для питья отдавали предпочтение этанолу. Затем с целью получения модели алкоголизма отобранных крыс оставляли в клетках только с поилками, содержащими 15%-й раствор этанола. Животные контрольной группы в качестве жидкости получали воду. Хронический эксперимент длился 19–20 недель. На протяжении этого срока животных содержали на рационе вивария.

Модель абстиненции (отмена алкоголя). Через 19–20 недель животных, которые получали только 15%-й раствор этанола, переводили на воду. Через 3 и 7 дней крыс обеих групп умерщвляли декапитацией (с использованием эфирного наркоза) и в тканях отдельных органов анализировали некоторые биохимические показатели.

Показатель	Экспериментальная группа животных			
	Контрольная	с моделью алкоголизма	с моделью абстиненции	
			через 3 дня	через 7 дней
Концентрация этанола	7,5 ± 1,3	13,0 ± 2,9*	9,4 ± 2,5	8,0 ± 1,5
Активность АДГ	14,01 ± 1,53	19,68 ± 1,05*	19,18 ± 1,90	15,30 ± 2,42
Активность АХЭ	32,6 ± 9,6	52,2 ± 7,9*	–	48,34 ± 3,01

Примечание: АДГ – алкогольдегидрогеназа, АХЭ – ацетилхолинэстераза.

Проанализируйте представленные в таблице экспериментальные данные и сделайте вывод о влиянии алкоголя на биохимические параметры организма, предположите

связанные с этим последствия. Укажите, чем сопровождается действие потенциальных лекарственных веществ, направленных на облегчение симптомов абстиненции.

Задание 2. Экспериментальный инфаркт миокарда (ЭИМ) воспроизводили на 60 беспородных крысах-самцах (массой 180-230 г), содержащихся в виварии при естественном световом режиме на стандартной диете со свободным доступом к воде. Животные были разделены на 4 группы (по 15 особей): I-я группа - интактный контроль, II-я группа - ЭИМ (без лечения), III-я группа - ЭИМ + предуктал (50,0 мг/кг) и IV-я группа – ЭИМ + кардиопротектор (150,0 мг/кг). Препараты вводили в крахмальной взвеси внутривенно один раз в сутки курсом 5 дней до ЭИМ и один раз в сутки курсом 7 дней после ЭИМ. Интактным животным и животным без лечения вводили крахмальную взвесь. Моделирование инфаркта миокарда проводили перевязкой левой коронарной артерии.

По окончании периода наблюдения выживших животных из каждой группы усыпляли, декапитировали, забирали кровь с гепарином и готовили гомогенат миокарда с использованием трис-буфера (1:1) на холоде. Определяли активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови животных, а также содержание малонового диальдегида (МДА), восстановленного глутатиона, гликогена, молочной кислоты, АТФ, МДА, активность каталазы, сукцинатдегидрогеназы (СДГ) и интенсивность тканевого дыхания в левом желудочке сердца крыс.

Некоторые биохимические показатели крови и миокарда левого желудочка крыс через 24 часа после окклюзии коронарной артерии

Показатели	1 группа контроль 1	2 группа контроль 2	3 группа предуктал	4 группа кардиопротектор
ЛДГ, кровь, моль/ч/л	5,09±0,31	9,17±0,35	6,62±0,28	4,87±0,39
Восстановленный глутатион, сердце, мкг/г	810±10	390±5	450 ± 5	850±15
Гликоген, сердце, мг/г	24,88±1,1	8,77±0,86	13,08±1,01	11,09±1,84
Молочная кислота, сердце, мкмоль/г	6,54±0,99	20,4±1,55	18,53±0,97	9,10±1,11
АТФ, сердце, мкмоль/г	2,24±0,11	0,53±0,09	1,17±0,13	1,58±0,18
СДГ, сердце, мкг формазана/г белка/ч	140±15	75±10	57±14	151±121
Интенсивность тканевого дыхания, сердце, мкл O ₂ /100 мг/ч	60±5	37±3	39±4	56±7
МДА, сердце, нмоль/мг белка	3,63±0,35	7,87±0,44	4,49±0,34	3,37±0,25
Каталаза, сердце, H ₂ O ₂ /мг мин	4,62±0,20	2,59±0,35	2,61±0,37	4,45±0,30

Проведя анализ экспериментальных данных таблицы, сделайте обоснованный вывод об эффективности применяемого кардиопротектора по сравнению с предукталом, основываясь на изменении ряда биохимических показателей, отражающих степень ишемических изменений в миокарде левого желудочка крыс с экспериментальным инфарктом миокарда.

Задание 3. В экспериментах были использованы морские свинки обоих полов массой 400—600 г, крысы- самцы Вистар массой 200—250 г, 500 неинбредных мышей-самцов массой 20—25 г. Основным объектом исследования явились новые химические соединения в ряду металлокомплексных соединений, содержащих металлы переходной группы (кобальт, титан, цинк, медь).

Тестирование новых соединений проводили в соответствии с требованиями по экспериментальному (доклиническому) изучению лекарственных веществ на модели бронхоспазма и воспаления: гистамин-, ацетилхолин-индуцированной контрактуры гладкомышечного препарата трахеи морской свинки.

В качестве референтных препаратов использовали кромогликат натрия (Fisons), субстанцию будесонида (Пульмомед, Россия), теofilлин (KRKA), формотерол,

сальбутамола сульфат (Polfa), индометацин (Taicang Foreign Trade Corp., CHINA), ацетилцистеин — АЦЦ.

Среднеэффективная концентрацию (IC₅₀) определяли графически по методу Литчфилда и Вилкоксона.

Влияние металлокомплексных соединений на ацетилхолин-индуцированную контрактуру гладкомышечного препарата трахеи морской свинки *in vitro* (кумулятивный режим внесения ХС)

ХС (n=5)	IC ₅₀ (М/л)	ХС (n=5)	IC ₅₀ (М/л)
PQ 907	8 × 10 ⁻⁵	PQ 914	3 × 10 ⁻⁶
PQ 906	>10 ⁻⁴	PQ 910	2 × 10 ⁻⁴
PQ 908	8 × 10 ⁻⁴	PQ 912	10 ⁻⁴
PQ 911	10 ⁻⁴	PQ 916	3 × 10 ⁻⁵
PQ 915	8 × 10 ⁻⁵	PQ 901	10 ⁻⁴
PQ 886	10 ⁻⁴	PQ 902	> 10 ⁻⁴
PQ 920	> 10 ⁻⁴	PQ 1213	> 10 ⁻⁴
Ацизол	> 10 ⁻⁴	PQ 919	Н/э
PQ 903	Н/э	PQ 948	Н/э
Сальбутамол	6 × 10 ⁻⁸	Теofilлин	1,0 × 10 ⁻⁴

Примечание: PQ 886, 903, 906-908, 911, 915, 920 – обозначения исследуемых препаратов.

Сделав анализ приведенных в таблице экспериментальных данных, осуществите аргументированный выбор соединений, обладающих наиболее выраженной эффективностью в отношении влияния на **ацетилхолин-индуцированную контрактуру гладкомышечного препарата трахеи морской свинки *in vitro***

Задание 4. Исследование противотуберкулезной активности препарата проводили с использованием экспериментальной модели туберкулезной инфекции [1-4] на лабораторных животных - белых беспородных мышах. При экспериментальном моделировании туберкулезной инфекции в качестве потенциальных противотуберкулезных препаратов использовали вещества 1, -2 и -3. Вещество 2 было выбрано как антимикробный препарат широкого спектра действия, обладающий аналогичным с веществом 1 механизмом бактерицидного действия на клетки микроорганизмов [6].

1 группа - контроль заражения, n=8

2 группа - Вещество 2 - 200 мг/кг, внутримышечно 2 раза в нед., n=6

3 группа - Вещество 2 - 600 мг/кг, внутримышечно 2 раза в нед., n=6

4 группа - Вещество 2 - 600 мг/кг, внутримышечно 1 раз в нед., n=6

5 группа - Вещество 3 - 10 мг/кг, подкожно, ежедневно, n=17

6 группа - Вещество 1 - 2,0 мл/кг, внутримышечно, ежедневно, n=17

Динамика гибели животных в ходе опыта (в % к исходному количеству мышей)

Группы	Процент погибших и выживших животных в группах					
	28 день после заражения		35 день после заражения		39 день после заражения	
	погибшие	выжившие	погибшие	выжившие	погибшие	выжившие
1	28,6	71,4	40,4	59,6	40,4	59,6
2	29,4	70,6	58,8	41,2	64,7	35,3
3	35,3	64,7	70,6	29,4	70,6	29,4
4	23,5	76,5	47,0	53,0	52,9	47,1
5	0	100,0	0	100,0	0	100,0
6	0	100,0	0	100,0	0	100,0

На основе данных таблицы сделайте заключение об эффективности воздействия исследуемых веществ на течение туберкулезной инфекции и выживаемость животных.

Задание 5. Анксиоседативные свойства веществ (I - VIII) изучены с использованием модели “методика конфликтной ситуации” (вариант Vogel), основанной на столкновении оборонительного и пищевого рефлексов. Исследование выполнено на крысах самцах линии Вистар массой 200 - 220 г. Введение осуществляли в желудок, вещества растворяли в 2% крахмальной слизи, приготовление растворов проводили непосредственно перед опытом. Все вещества вводили однократно за 60 мин до выполнения тестов. Контрольная группа животных получала раствор крахмальной слизи в эквивалентном объеме.

Регистрацию показателей в тесте конфликтной ситуации в модификации Vogel (латентный период, ЛП - первого взятия и количество наказуемых взятий воды из поилки) проводили после 48-часовой водной депривации животных.

Показатели	контроль	Соединение I	Соединение II	Соединение III	Соединение IV	Соединение V	Соединение VI	Соединение VII	Соединение VIII
Влияние исследуемых соединений на поведение животных в конфликтной ситуации в модификации Вогеля									
ЛП первого наказуемого взятия, с	50	21,29	8,43	32,57	76,14	36	38,86	28,43	180,86
Количество наказуемых взятий	3,14	7,57	5,86	7,43	4,71	6,42	4,43	2,86	1,57

Исходя из представленных в таблице данных эксперимента укажите вещество, обладающее наиболее выраженными анксиоседативными свойствами. Ответ мотивируйте.

19.3.6 Перечень вопросов к экзамену:

1. Раскройте основные этапы эволюции процесса поиска биологически активных веществ.
2. Дайте характеристику основных направлений в компьютерном моделировании биологической активности веществ.
3. Охарактеризуйте основные моменты модернизации ключевых этапов процесса разработки лекарственных средств: выявление мишени для лекарственного вещества, поиск соединения-лидера.
4. Охарактеризуйте основные моменты модернизации ключевых этапов процесса разработки лекарственных средств: оптимизация соединения-лидера, доклиническая оценка фармакологических свойств.
5. Дайте характеристику основных этапов виртуального скрининга.
6. Перечислите основные требования к аналитическим скрининговым методам. Дайте им характеристику.
7. Клинические испытания лекарственных средств.
8. Этические аспекты использования лабораторных животных.
9. Принципы использования лабораторных животных в доклинических исследованиях.
10. Применение культур клеток и микроорганизмов в доклинических исследованиях.
11. Токсикология и ее задачи.
12. Механизмы воздействия токсикантов на организм.

13. Токсикокинетика.
14. Токсикометрия.
15. Виды отравлений и факторы, их определяющие.
16. Специальные виды токсического действия.
17. Детоксикация организма.
18. Изучение общетоксического действия веществ.
19. Доклиническая оценка безопасности взаимодействия лекарственных веществ при комбинированном применении.
20. Доклиническое изучение безопасности вспомогательных веществ в лекарственных препаратах.
21. Оценка аллергизирующих свойств веществ.
22. Оценка иммунотоксического действия веществ.
23. Изучение репродуктивной токсичности веществ.
24. Оценка мутагенных свойств веществ.
25. Оценка канцерогенности лекарственных средств и вспомогательных веществ в краткосрочных тестах.
26. Доклинические исследования канцерогенных свойств веществ в хронических экспериментах на животных.
27. Доклиническое изучение безопасности веществ, полученных биотехнологическими методами.
28. Основные подходы к моделированию патологических состояний на лабораторных животных для изучения эффективности лекарственных средств.
29. Перечислите наиболее информативные тесты, доказывающие эффективность соединений, испытываемых в качестве гепатопротекторов.
30. Укажите особенности моделирования и характеристику развития острого токсического повреждения печени.
31. Опишите вещества и механизм их патогенного действия, используемые для моделирования острого гепатита на крысах.
32. О влиянии препаратов на состояние пораженной паренхимы печени судят по биохимическим показателям крови, отражающим метаболизм и функцию печени. Дайте характеристику данному показателю.
33. О влиянии препаратов на состояние пораженной паренхимы печени судят по оценке антитоксической функции печени. Дайте характеристику данному показателю.
34. Опишите процедуру исследования гепатопротективного эффекта в культуре гепатоцитов, а также на модели экспериментального фиброза и цирроза печени.
35. Перечислите используемые модели с краткой характеристикой одной из них, используемые для дополнительных исследований, расширяющих представления о противопаркинсонической активности препаратов.
36. Опишите общую схему изучения активности потенциальных противопаркинсонических препаратов, с учетом характеристики групп противопаркинсонических.
37. Предложите возможные методы оценки эффективности противопаркинсонического действия соединений, основанные на угнетении дофаминергической передачи.
38. Предложите возможные методы оценки эффективности противопаркинсонического действия соединений, основанные на использовании нейротоксинов.
39. Дайте характеристику основным сопутствующим нейропсихотропным эффектам и побочным действиям соединениям с потенциальной противопаркинсонической активностью.
40. Раскройте содержание первого и второго этапов исследования эффективности потенциальных лекарственных веществ с кардиотонической активностью.
41. Раскройте содержание этапов исследования эффективности потенциальных лекарственных веществ с кардиотонической активностью (кроме первого и второго этапов).

42. Предложите возможную процедуру первичной оценки фармакологического вещества с потенциальным противоишемическим (антиангинальным) действием.
43. Перечислите основные методы изучения влияния вещества на перераспределение кровотока между ишемизированной и условно-интактными зонами сердечной мышцы. Дайте характеристику одному из них.
44. Перечислите известные вам модели, используемые при изучении противоишемического действия отобранного вещества на различных моделях патологического изменения миокарда. Дайте характеристику одной из них.
45. Раскройте тактику оценки кардиопротекторного действия сукцината хитозана на протериоловой модели повреждения сердца

Пример КИМ

УТВЕРЖДАЮ

_____.____.20__

Специальность 30.05.01 Медицинская биохимия

Дисциплина Б1.В.07. Доклинические исследования лекарственных средств

Форма обучения - очная

Вид контроля – экзамен

Вид аттестации – промежуточная

Контрольно-измерительный материал № 3

1. Охарактеризуйте модели острой и хронической ишемии миокарда
2. Составление концепции и плана изучения противомикробной активности потенциальных лекарственных средств
3. Модель камфорных судорог выбрана с целью анализа влияния исследуемых соединений на обмен моноаминов в головном мозге.

Для данной судорожной модели экспериментальные животные были рандомизированы на четыре группы (n=6): 1 – контрольная патология; 2 и 3 – мыши, которым вводили соединения I и II соответственно; 4 – группа сравнения, животные которой получали референс-препарат.

Животные экспериментальных групп 2 и 3 получали внутрибрюшинно исследуемые фармакологические препараты в виде водного раствора в дозе 100 мг/кг в профилактическом режиме однократно за 30 мин до введения судорожного яда. Группа сравнения на модели камфорных судорог получала внутрижелудочно антиконвульсант вальпроовую кислоту в условно эффективной дозе 300 мг/кг.

Животным групп контрольной патологии вводили внутрибрюшинно воду очищенную в аналогичном объеме (0,1 мл на 10 г массы тела).

Камфору вводили в виде раствора в персиковом масле в дозе 1000 мг/кг внутрибрюшинно.

Противосудорожное действие оценивали по следующим показателям: латентный период судорог, количество клонико-тонических пароксизмов на 1 мышшь, количество животных с клоническими и тоническими конвульсиями, тяжесть пароксизмов в баллах, время судорожного периода, время гибели и летальность.

Если судороги не наступали в течение 1 ч, считали, что латентный период составляет 60 мин. Тяжесть судорог определяли в баллах: 1 – вздрагивание, 2 – манежный бег, 3 – клонические приступы, 4 – клонико-тонические судороги с боковым положением, 5 – тоническая экстензия, 6 – тоническая экстензия, завершившаяся гибелью животного.

Влияние исследуемых соединений на судорожный синдром у мышей, вызванный камфорой (M±m)

Показатели	Контроль (n=6)	Соединение I, 100 мг/кг (n=6)	Соединение II, 100 мг/кг (n=6)	Вальпроевая кислота, 300 мг/кг (n=6)
Латентный период судорог, мин	4,3±1,1	17,0±8,7	5,6±2,1	10,2±4,3
Тяжесть судорог, баллы	5,3±0,4	4,0±0,9	5,3±0,4*	3,8±0,3*
Число клонических и тонических параксизмов на 1 мышь	4,7±1,1	5,2±1,4	4,5±0,8	8,7±2,1
Количество мышей с судорогами, %: клоническими тоническими	100 100	83,3 50*	100 83,3	100 66,7*
Время гибели, мин.	11,3±2,9	16,0±1,6	13,7±2,7	26,2±8,5
Летальность, %	100	83,3	100	66,7*

Примечание. * – p<0,05 – относительно группы контроля; * – p<0,05 – относительно группы сравнения, животные которой получали вальпроевую кислоту.

Исходя из предоставленных в таблице результатов по оценке влияния исследуемых соединений на судорожный синдром у мышей, вызванный камфорой, опишите для какого соединения показан наиболее выраженный эффект.

Преподаватель _____

Критерии оценки:

«Отлично» – полный, правильный ответ на вопрос, системные, глубокие знания и полное понимание программного материала, умение обосновать свои суждения, привести необходимые примеры, в т.ч. самостоятельно составленные; изложение материал последовательно и правильно с точки зрения норм литературного языка и научной терминологии.

«Хорошо» – неполное определение, 1-2 недочета в последовательности и языковом оформлении ответа на вопрос

«Удовлетворительно» – неполное и неточное определение понятий, неумение достаточно глубоко и доказательно обосновать свои суждения и привести свои примеры; непоследовательное изложение материала, ошибки в языковом оформлении излагаемого.

«Неудовлетворительно» – нет ответа на поставленный вопрос или ответ не верный: незнание соответствующего вопроса, ошибки в формулировке определений, искажающие их смысл, беспорядочное и неуверенное изложение материала.