

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

УТВЕРЖДАЮ

Заведующий кафедрой
медицинской биохимии, молекулярной и клеточной биологии



Т.Н.Попова
02.05.2024 г.

РАБОЧАЯ ПРОГРАММА УЧЕБНОЙ ДИСЦИПЛИНЫ

Б1.В.04 Доклинические исследования лекарственных средств

1. Код 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: медицинской биохимии, молекулярной и клеточной биологии

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 22.04.2024 г., № 3

8. Учебный год: 2029/2030

Семестр(ы)/Триместр(ы): 11

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. Планируемые результаты обучения по дисциплине/модулю (знания, умения, навыки), соотнесенные с планируемыми результатами освоения образовательной программы (компетенциями выпускников):

Код	Название компетенции	Код(ы)	Индикатор(ы)	Планируемые результаты обучения
ПК-2	Способен разрабатывать и выполнять доклинические исследования (испытания) лекарственных средств для медицинского применения, в том числе биологических лекарственных средств, биомедицинских клеточных продуктов.	ПК-2.1	Разрабатывает протокол, план, программу доклинического исследования лекарственного средства для медицинского применения, в том числе биологических лекарственных средств, биомедицинских клеточных продуктов.	Знать: принципы методов анализа токсичности лекарственных средств и оценки их фармакологического эффекта Уметь: пользоваться лабораторными инструментами и оборудованием для осуществления методов анализа токсичности и эффективности лекарственных средств Владеть: способностью оценки безопасности и эффективности лекарственных средств
		ПК-2.2	Проводит доклинические	Знать: основные механизмы проявления токсического и

			исследования лекарственного средства для медицинского применения, в том числе биологических лекарственных средств, биомедицинских клеточных продуктов.	фармакологического действия тестируемыми лекарственными средствами Уметь: интерпретировать данные, касающиеся токсичности и эффективности лекарственных средств Владеть: навыками планирования работы и анализа результатов по оценке безопасности и эффективности лекарственных средств
		ПК-2.3	Обеспечивает качество проведения доклинического исследования лекарственного средства для медицинского применения, в том числе биологических лекарственных средств, биомедицинских клеточных продуктов.	Знать: основные аспекты организации и проведения научных исследований токсического и фармакологического действия лекарственных средств Уметь: осознанно применять современные методы доклинических исследований лекарственных средств Владеть: навыками анализа данных и составления отчетов по безопасности и эффективности лекарственных средств

12. Объем дисциплины в зачетных единицах/час.(в соответствии с учебным планом) — 5/180.

Форма промежуточной аттестации(зачет/экзамен) экзамен.

13. Трудоемкость по видам учебной работы

Вид учебной работы		Трудоемкость			
		Всего	По семестрам		
			В семестр	№ семестра	...
Аудиторные занятия		90	90		
в том числе:	лекции	30	30		
	групповые консультации	30	30		
	лабораторные	30	30		
Самостоятельная работа		54	54		
в том числе: курсовая работа (проект)					
Форма промежуточной аттестации (экзамен – __ час.)		36	36		
Итого:		180	180		

13.1. Содержание дисциплины

п/п	Наименование раздела дисциплины	Содержание раздела дисциплины	Реализация раздела дисциплины с помощью онлайн-курса, ЭУК*
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.	https://edu.vsu.ru/course/view.php?id=18997
1.2	Инструментальные методы скрининга биологической активности	Виртуальный скрининг. Синтез вещества с заданной структурой. Панельный скрининг. Задачи методологии QSAR. Понятие фармакофор.	https://edu.vsu.ru/course/view.php?id=18997
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.	https://edu.vsu.ru/course/view.php?id=18997
1.4	Анализ безопасности лекарственных средств	Токсикология и ее задачи. Механизмы воздействия токсикантов на организм. Токсикокинетика. Токсикометрия. Виды отравлений и факторы, их определяющие.	https://edu.vsu.ru/course/view.php?id=18997

		<p>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.</p>	
1. 5	Моделирование патологических состояний	<p>Основные подходы к моделированию патологических состояний на лабораторных животных для изучения эффективности лекарственных средств.</p>	https://edu.vsu.ru/course/view.php?id=18997
1. 6	Анализ эффективности лекарственных средств	<p>Расширенное изучение специфической гепатопротекторной активности и исследование механизма действия отобранных на</p>	https://edu.vsu.ru/course/view.php?id=18997

		<p>первом этапе соединений. Дополнительные исследования, расширяющие представления о противопаркинсонической активности препаратов. Принципиальная схема поиска и доклинического изучения кардиотонических средств. Первичная оценка фармакологического вещества с потенциальным противоишемическим (антиангинальным) действием. Исследование основных механизмов противоишемического действия препарата.</p>	
2. Практические занятия			
3. Лабораторные работы			
3.1	Анализ безопасности лекарственных средств	<p>Свойства токсиканта, определяющие его токсичность. Механизмы токсического действия химических соединений. Определение острой токсичности по методу Беренса. Проведение биохимических тестов для оценки общей токсичности. Оценка канцерогенности лекарственных средств и вспомогательных веществ в краткосрочных тестах. Репарационный тест на <i>E. Coli</i>.</p>	https://edu.vsu.ru/course/view.php?id=18997
3.2	Анализ эффективности лекарственных средств	<p>Изучение гепатозащитной активности фармакологических веществ (Оценка эффективности гепатопротекторного действия тиоктовой кислоты (ТК) при остром токсическом гепатите). Методические указания</p>	https://edu.vsu.ru/course/view.php?id=18997

		<p>по изучению антипаркинсонической активности фармакологических веществ (Оценка эффективности противопаркинсонического действия лимонной кислоты). Изучение эффективности кардиопротекторного действия лекарственных средств (Оценка кардиопротекторного действия сукцината хитозана на протериноловой модели повреждения сердца). Реферативные работы на тему: «Современные подходы к оценки эффективности лекарственных средств»</p>	
--	--	---	--

13.2. Темы (разделы) дисциплины и виды занятий

№ п/п	Наименование раздела дисциплины	Виды занятий (часов)					Всего
		Лекции	Лабораторные	Групповые консультации	Самостоятельная работа	Экзамен	
01	Основные этапы разработки лекарственных средств	2			6		8
02	Инструментальные методы скрининга биологической активности	2		2	8		12
03	Модельные объекты для проведения доклинических исследований	4		4	12		20
04	Анализ безопасности лекарственных средств	9	15	10	8		42
05	Моделирование патологических состояний	4		4	12		20
06	Анализ эффективности лекарственных средств	9	15	10	8		42
	Итого	30	30	30	54	36	180

14. Методические указания для обучающихся по освоению дисциплины

(рекомендации обучающимся по освоению дисциплины: работа с конспектами лекций, презентационным материалом, выполнение практических заданий, тестов, заданий текущей аттестации и т.д.)

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-2).

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

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 литературы)

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

№ 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 Образовательные технологии, используемые при реализации учебной дисциплины, включая дистанционные образовательные технологии (ДОТ, электронное обучение (ЭО), смешанное обучение):

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.1, 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.1, 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, биохимиллюминиметр 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.1, 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.1, 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.1, 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. Оценочные средства для проведения текущей и промежуточной аттестаций

Порядок оценки освоения обучающимися учебного материала определяется содержанием следующих разделов дисциплины:

№ п/п	Наименование раздела дисциплины (модуля)	Компетенция(и)	Индикатор(ы) достижения компетенции	Оценочные средства
1	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	Способен разрабатывать и выполнять доклинические исследования (испытания) лекарственных средств для медицинского применения, в том числе биологических лекарственных средств, биомедицинских клеточных продуктов.	Разрабатывает протокол, план, программу доклинического исследования лекарственного средства для медицинского применения, в том числе биологических лекарственных средств, биомедицинских клеточных продуктов.	Устный опрос. Коллоквиум. Практические задания.
2	Раздел 1. Основные этапы разработки лекарственных средств Раздел 2. Инструментальные методы скрининга биологической активности Раздел 3. Модельные объекты для проведения доклинических исследований	Способен разрабатывать и выполнять доклинические исследования (испытания) лекарственных средств для медицинского применения, в том числе биологических лекарственных средств, биомедицинских	Проводит доклинические исследования лекарственного средства для медицинского применения, в том числе биологических лекарственных средств, биомедицинских клеточных продуктов.	Устный опрос. Коллоквиум. Практические задания.

№ п/п	Наименование раздела дисциплины (модуля)	Компетенция(и)	Индикатор(ы) достижения компетенции	Оценочные средства
	Раздел 4. Анализ безопасности лекарственных средств Раздел 5. Моделирование патологических состояний Раздел 6. Анализ эффективности лекарственных средств	клеточных продуктов.		
3	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	Способен разрабатывать и выполнять доклинические исследования (испытания) лекарственных средств для медицинского применения, в том числе биологических лекарственных средств, биомедицинских клеточных продуктов.	Обеспечивает качество проведения доклинического исследования лекарственного средства для медицинского применения, в том числе биологических лекарственных средств, биомедицинских клеточных продуктов.	Устный опрос. Коллоквиум. Практические задания.
Промежуточная аттестация форма контроля - экзамен				Комплект КИМ

20. Типовые оценочные средства и методические материалы, определяющие процедуры оценивания

20.1 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 гиполипидемической 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».

20.2 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 материала 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.

20.3 Пример тестовых заданий

Задание 1. Токсикология - это:

- А. Наука о законах взаимодействия токсичных химических веществ и живых организмов.
- Б. Медицинская наука

20.4 Пример практических заданий

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

20.5 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 рациионе 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 внутрижелудочно 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/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), теофиллин (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	Теофиллин	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.

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

1) тестовые задания:

1. О выраженности межвидовой чувствительности судят по величине:

Коэффициента межвидовых различий

Коэффициента возможности ингаляционного отравления

Ориентировочно безопасного уровня воздействия

Пороговой действующей дозы вещества

2. Для каких препаратов обязательно тестирование на наличие иммунотоксичности?

Применения в детской практике, а также для лечения беременных женщин и при назначении в период лактации

Для применения длительными повторными курсами

Для лечения заболеваний, представляющих непосредственную угрозу для жизни

Для средств, предназначенных для лечения злокачественных новообразований

3. Коэффициент межвидовых различий (КВР) - это:

Отношение максимально допустимой концентрации паров вредного вещества при 20° С (Сi20) к среднесмертельной концентрации его паров (Сi50)

Отношение среднесмертельных доз у наиболее устойчивых животных к среднесмертельным дозам у наиболее чувствительных животных

Отношение реальной концентрации вещества (С) к его предельно допустимой концентрации (ПДК)

Отношение клиренса вещества у наиболее устойчивых животных к среднесмертельным дозам у наиболее чувствительных животных

4. Кумулятивная токсичность – это:

Вредные эффекты повторных доз, возникающие в результате длительного воздействия или повышенной концентрации введенного вещества или его метаболитов на чувствительные ткани

Вредный эффект, возникающий при длительном комплексном воздействии нескольких токсических соединений или их метаболитов на чувствительные ткани

Вредный эффект, распространяющийся на нехарактерные биологические мишени для данного токсиканта в результате длительного воздействия или повышенной концентрации введенного вещества или его метаболитов

Вредный эффект, возникающий в результате добавления к фармакологическому веществу вспомогательных соединений

5. Назовите типы введения препарата, применяемые в доклинической оценке его иммунотоксичности:

Пероральный, подкожный, внутрибрюшинный

Внутрибрюшинный, пероральный, энтеральный

Энтеральный, подкожный, пероральный

Соответствующий предполагаемому типу введения в клинику

6. Порог хронического действия ($Lim\ CH$) - это:

Наибольшая концентрация вещества или примеси (доза вещества или примеси), вызывающая при хроническом воздействии изменение биологических показателей на уровне целостного организма, выходящее за пределы приспособительных реакций

Наименьшая концентрация вещества или примеси (доза вещества или примеси), вызывающая при хроническом воздействии изменение биологических показателей на уровне целостного организма, выходящее за пределы приспособительных реакций

Концентрация вещества или примеси (доза вещества или примеси), вызывающая при хроническом воздействии изменение биологических показателей на уровне целостного организма, выходящее за пределы приспособительных реакций

Максимальная концентрация вещества или примеси (доза вещества или примеси), не вызывающая при хроническом воздействии изменение биологических показателей на уровне целостного организма, выходящее за пределы приспособительных реакций

7. Линейные или имбридные животные - это:

Совокупность животных близкородственного разведения в пределах одной популяции

Совокупность животных одного вида

Геномодифицированные животные

Совокупность гнотобиотных животных одной популяции

8. Наиболее высокую специфичность в переносе токсикантов через биологические мембраны обеспечивает:

Осмоз

Фильтрация

Активный транспорт

Рецептор-обусловленный эндоцитоз

9. Какова должна быть численность экспериментальной группы грызунов в доклинических исследованиях общей токсичности лекарственных средств?

А. Не менее 5

Б. Не менее 8

В. Не менее 10

Г. Не менее 3

10. Мутационный тест на *Salmonella typhimurium* называют:

Методом Шор
Метод Меллер-5
Тестом Эймса
Критерий Уилкоксона

11. Процесс проникновения токсикантов из внешней среды в кровь или лимфу — это:

Элиминация

Экскреция

Резорбция

Биотрансформация

12. Эстрогенная активность — это:

Способность химического вещества подавлять действие естественного эстрогенного гормона в организме млекопитающего

Способность химического вещества выступать в качестве синергиста естественного эстрогенного гормона в организме млекопитающего

Способность химического вещества действовать как естественный эстрогенный гормон в организме млекопитающего

Способность химического вещества предотвратить эстрогениндуцированный рост массы матки

13. Какая субстанция вводится контрольной группе животных при исследовании иммунотоксичности веществ?

Физиологический раствор

Ничего не вводится

Растворитель, входящий в состав исследуемого препарата

Исследуемое соединение в 10-кратно уменьшенной дозе

14. Укажите вид докинга, который учитывает конформационную подвижность лиганда, но не учитывает конформационную подвижность молекулы рецептора:

Жёсткий докинг (rigid docking)

Гибкий докинг (flexible docking)

Докинг лигандов (Ligand docking)

Докинг рецептора (Receptor docking)

15. При отсутствии данных о структуре лигандов и структуре рецептора применяются методы:

комбинаторной химии

молекулярный докинг

виртуальный скрининг в молекулярных базах данных

виртуальное конструирование лигандов

16. Молекулярный докинг не применяется для:

Собственно моделирования конкретного комплекса

Определения функциональных особенностей поверхности мишени (например: положение места связывания) и особенностей взаимодействия молекул в комплексе

Для исключения молекулу из списка возможных лигандов

Создания существующих ранее лигандов к конкретной мишени

17. Применяемые в настоящее время в создании лекарств компьютерные подходы подразделяют на:

дизайн, основанный на структуре мишени (Structure-Based Drug Design)

дизайн, основанный на прогнозе биологической активности вещества

дизайн, на основе структуры потенциального лекарственного средства

дизайн, на основе метафизических данных

18. Применение методов, основанных на структуре мишени, в создании новых препаратов их использование ограничено:
необходимостью наличия информации о пространственной структуре макромолекулы-мишени, которая доступна далеко не для всех белков, представляющих интерес в качестве фармакологических мишеней
динамикой изменения пространственной структуры белков в ходе функционирования, и, в частности, при образовании белок-белковых и белок-лигандных комплексов
сложностями определения биологически активной конформации для конформационно-гибких лигандов
все перечисленное
19. Правило Липински требует:
липофильность $\log P$ менее 5
чтобы лекарство имело молекулярный вес более 500 Да
чтобы в молекуле было более 5 доноров водородной связи
чтобы в молекуле было более 10 атомов азота и кислорода
20. Основными дескрипторами, наиболее часто применяемыми в QSAR, являются:
липофильность (способность растворяться в липидах), необходимая в первую очередь для оценки способности лекарства преодолевать клеточные мембраны
электронные эффекты, влияющие на ионизацию или полярность соединения
стерические особенности структуры, играющие важную роль при оценке прочности связывания исследуемого соединения в активном центре фермента или рецептора
все перечисленное
21. Наиболее часто используемым наркозом для экспериментальных животных является:
комбинированный
спинномозговое обезболивание
парентеральный наркоз
энтеральный наркоз
22. К методам оценки сенсibilизирующих свойств фармакологических веществ можно отнести:
Конъюнктивальную пробу
Цитогенетический анализ
Реакцию бласттрансформации лимфоцитов
Реакции гемагглютинации и гемолиза
23. 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
24. Классификация лабораторных животных, используемых в биомедицинских исследованиях, не включает:
Конвенциональные
Инбредные
Свободные от патогенной флоры,
Гнотобиотные

25. 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
26. 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
27. Для оценки процесса потери половины фармакологического действия вещества используют показатель:
- Объем распределения
 - Клиренс
 - Биодоступность
 - Период полувыведения
28. 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
29. Данные о количестве мутаций у объекта *Salmonella typhimurium* получают:
- Тестом Эймса
 - Методом Шор
 - Метод Меллер-5
 - Критерием Уилкоксона
30. 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
31. 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
32. Хемилюминесценция клеток при фагоцитозе опсонизированного материала позволяет оценить:
- Гуморальный иммунный ответ
 - Клеточный иммунный ответ

Активность фагоцитов

Поликлональные свойства антителообразующих клеток

33. 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

34. 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

35. Реакции гемагглютинации и гемолиза позволяют оценить:

Гуморальный иммунный ответ

Клеточный иммунный ответ

Активность фагоцитов

Поликлональные свойства антителообразующих клеток

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

QSAR

молекулярное моделирование

виртуальный скрининг

докинг

37. 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

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

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

Размножение животных

Рандомизация животных в группы

Маркировка животных

Взятие проб у животных

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

Перорального

Внутрибрюшинного

Интравагинального

Аэрозольного

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

10 дней

15 дней

32 дня

48 дней

41. 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

42. 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»

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

биополимерная молекула (ДНК, фермент или рецептор)

определенный организм

пораженный орган

патологический фактор

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

достаточное количество людей, обслуживающих животных в питомниках, экспериментально-биологических клиниках (вивариях), проинструктированных правильному 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

45. 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

46. 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

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

Объем распределения

Клиренс

Биодоступность

Период полувыведения

48. 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

49. 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

50. Показатель попадания вещества в системный кровоток:

Объем распределения

Клиренс

Биодоступность

Период полувыведения

51. 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

52. 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:

1. 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.

2. 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 вальпроевую 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 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 мышшь увеличивались в 1,9 раза по сравнению с контролем, однако за счет высокой дисперсии показателя это значение не достигло уровня статистической значимости.

3. На модели коразоловых судорог изучали наличие ГАМК-ергических свойств выбранных соединений. Механизм судорожного действия коразола обусловлен угнетающим влиянием на ГАМК_A-сайт. Исследуемый судорожный яд вводили в виде водного раствора в дозе 80 мг/кг подкожно.

Для данной судорожной модели экспериментальные животные были рандомизированы на четыре группы (n=6): 1 – контрольная патология; 2 и 3 – мышши, 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 дозе 100 мг/кг в профилактическом режиме однократно за 30 мин до введения судорожного яда. Группа сравнения получала внутривентрикулярно антиконвульсант вальпроевую кислоту в условно эффективной дозе 300 мг/кг.

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 течение коразоловых судорог у мышшей (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	6,5±1,2	51,3±8,7 ^{***}	4,5±0,9 ^{**}	42,9±10,8 ^{**}
Тяжесть судорог, баллы	3,5±0,5	0,7±0,7 ^{**}	5,0±0,6 ^{**}	1,0±0,6 [*]
Число клонических и тонических пароксизмов на 1 мышшь	2,0±0,6	0,2±0,2 [*]	3,3±0,7 ^{**}	0,3±0,2 [*]
Количество мышшей с судорогами, %:				
клоническими	100	16,7 ^{***}	100 ^{###}	33,3 ^{***}
тоническими	16,7	16,7	83,3 ^{###/###}	0
Время гибели, мин.	34,5 (n=1)	-	12,3±3,3 (n=5)	-
Летальность, %	16,7	0	83,3 ^{###/###}	0

Примечание. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$ – относительно группы контроля; # – $p < 0,05$; ## – $p < 0,01$; ### – $p < 0,001$ – относительно группы сравнения (вальпроевая кислота)

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

Как видно из таблицы 1, соединение I в дозе 100 мг/кг проявляло выраженный антагонизм с коразолом: достоверно относительно контроля увеличивался латентный период конвульсий в 7,8 раза, уменьшалась тяжесть судорог и число приступов на 1 мышшь в 5,2 и 11,8 раза соответственно, а также статистически значимо снижалось количество мышшей с клоническими пароксизмами. В целом соединение I не уступало, а по отдельным показателям (количество мышшей с клоническими судорогами) в 2 раза превышало по эффективности препарат сравнения – классический антиконвульсант вальпроевую кислоту. Соединение II в аналогичных условиях выявляло проконвульсивные свойства: его применение сопровождалось недостоверным относительно

контроля снижением латентного периода пароксизмов в 1,4 раза, увеличением тяжести и числа приступов на 1 мышшь в 1,4 и 1,7 раза соответственно. Кроме того, соединение II статистически достоверно увеличивало количество мышшей с тоническими пароксизмами и летальность в группе в 5 раз относительно контроля.

4. Эксперименты проведены на белых беспородных крысах-самцах массой 220 - 250 г. Животных содержали в обычных условиях вивария при свободном доступе к пище и воде. Дефицит холинергической системы (модель болезни Альцгеймера) вызывали длительным введением крысам скополамина. Животных случайным образом разделяли на 3 группы по 10 крыс. Крысам 1-й группы в течение 20 дней ежедневно вводили физиологический раствор (пассивный контроль), крысам 2-й и 3-й групп — м-холиноблокатор скополамин в дозе 1 мг/кг/день. С 21-го по 30-й день крысам 1-й группы (пассивный контроль) и 2-й группы (активный контроль) вводили физиологический раствор, а животные 3-й группы получали ежедневно вещество (I) в дозе 2 мг/кг. Все вещества вводили внутривентриально. Поведение, память, эмоциональное состояние крыс исследовали на следующий день после 10-дневного введения веществ с использованием комплекса методов, традиционно применяемых в нейропсихофармакологии.

Табл. Влияние вещества (I) (2 мг/кг 10 дней) на поведение крыс в условиях приподнятого крестообразного лабиринта на модели холинергического дефицита, вызванного длительным введением скополамина ($M \pm m$)

Группа животных, $n = 10$	Латентное время рефлекса	Количество заходов на открытые рукава	Количество заходов на закрытые рукава	Время нахождения на открытых рукавах	Общее число переходов
Пассивный контроль (физраствор)	4,90 ± 0,67	5,80 ± 1,69	1,00 ± 0,45	5,20 ± 2,64	6,80 ± 2,01
Активный контроль (скополамин)	9,25 ± 3,06	0,25 ± 0,23*	1,00 ± 0,40	0,38 ± 0,35*	1,50 ± 0,52*
Мемантин (скополамин)	6,25 ± 1,22	0,13 ± 0,12	2,25 ± 0,68	0,25 ± 0,23	2,38 ± 0,75

* — достоверность отличий от пассивного контроля при $p \leq 0,05$ (критерий Стьюдента).

Основываясь на предоставленных в таблице экспериментальных данных, оцените влияние вещества (I) (2 мг/кг 10 дней) на поведение крыс в условиях приподнятого крестообразного лабиринта на модели холинергического дефицита, вызванного длительным введением скополамина ($M \pm m$)

Изучение эмоционального состояния крыс через 10 дней после длительного введения скополамина в ПКЛ показало, что у животных активного контроля (введение скополамина) в сравнении с пассивным контролем (введение физиологического раствора) наблюдалось уменьшение ($p < 0,05$) основного показателя — времени, проведенного крысами в открытых рукавах, и уменьшение двигательной активности, регистрируемой по числу переходов ($p < 0,05$). Наряду с этим в группе крыс активного контроля отмечалось увеличение латентного времени рефлекса и уменьшение заходов в открытые рукава лабиринта. Комплекс этих изменений свидетельствует о повышенной тревожности крыс с холинергическим дефицитом. Вещество (I) практически не оказывало влияния на поведение крыс с холинергическим дефицитом в условиях приподнятого крестообразного лабиринта; наблюдалась лишь тенденция коррекции латентного времени рефлекса и увеличение заходов в открытые рукава (табл.).

5. На модели пикротоксиновых судорог изучали наличие ГАМК-ергических свойств выбранных соединений. Механизм судорожного действия пикротоксина заключается в блокировании хлорного ионофора ГАМК-барбитурат-бензодиазепинового комплекса, что приводит к ослаблению ГАМК-ергических тормозных процессов в ЦНС.

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 получала внутрижелудочно антиконвульсант вальпроевую 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).

Данный судорожный яд вводили в виде водного раствора в дозе 2,5 мг/кг подкожно. Противосудорожное действие оценивали по следующим показателям: латентный период судорог, количество клонико-тонических пароксизмов на 1 мышь, 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 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 мышь	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 судорожный синдром у мышей, вызванный введением пикротоксина опишите для какого соединения показан наиболее выраженный эффект.

Из таблицы видно, что соединение I в дозе 100 мг/кг, как и препарат сравнения вальпроевая кислота в дозе 300 мг/кг, повышало латентный период конвульсий, уменьшало тяжесть пароксизмов, число приступов на 1 мышь, а также количество мышей с клоническими и тоническими судорогами, однако за счет большой дисперсии эта разница не достигала уровня статистической значимости. Все показатели экспериментальной группы, в которой животные получали соединение II в дозе 100 мг/кг, не отличались от аналогичных группы контроля.

6. 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, мочевой 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.

7. 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.

8. 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 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 пароксизмов, вызванных стрихнином, судорожное действие которого связано с угнетением глицинергического торможения – внутрибрюшинно водный раствор глицина в дозе 50 мг/кг в таком же режиме. Животным групп контрольной патологии вводили внутрибрюшинно 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 – 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 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 мышшь 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 мышшь 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.

9. Для моделирования интрацеребральной посттравматической гематомы (геморрагического инсульта, ГИ) у крыс, наркотизированных хлоралгидратом (400 мг/кг, внутрибрюшинно), 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 животных с ГИ, 3-я группа — крысы с ГИ, получавшие вещество (I) (1 мг/кг, внутривентриально) 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.).

10. 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 крыс, предобработанных соволом (300 мг/кг, однократно, внутривентриально, 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*.

11. 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. 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±2.2	10.10±2.8	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.

2. 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.

3. 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.

4. 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.

5. 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.

6. 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.

7. 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: $[1 - (Sa/4n)] \times 100$, где а — 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.

8. 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.

9. 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 внутривенным 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 внутривенного введения уксусной кислоты в течение 30 мин. Исследуемые вещества вводили внутривенно 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

10. 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.

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

Выбор препарата сравнения проводится в связи с задачами эксперимента. Эталоном 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 (однонаправленному) профилю среди ЛП, применяемых в практике.

12. Описанные в литературе средства, оказывающие положительное влияние на гепатоциты при патологии печени, подразделяются по механизму действия на группы. Назовите эти группы.

Ответ:

1. Антиоксиданты — растительные полифенолы.
2. Средства, осуществляющие репарацию мембран гепатоцитов.
3. Стимуляторы регенерации паренхимы печени.

13. Приведите примеры фармакологического действия гепатопротекторов.

Ответ Фармакологическое действие гепатопротекторов обусловлено собственным антиоксидантным эффектом и потенцированием эндогенных антиоксидантных систем гепатоцитов, ингибированием фосфолиполиза и восстановлением нормального спектра фосфолипидов мембран, улучшением депонирования ионов Ca^{2+} , а также улучшением матричной и барьерной функций цитолеммы, мембран митохондрий, эндоплазматического ретикулаума (ЭПР) и лизосом.

14. Назовите 3 этапа доклинической оценки гепатопротекторов.

Ответ:

1. Первичный отбор соединений.
2. Расширенное изучение специфической гепатозащитной активности и исследование механизма действия отобранных на первом этапе соединений.
3. Оценка общетоксического действия и специфических видов токсичности (мутагенные, канцерогенные, аллергогенные, иммунотоксические, эмбриотоксические и тератогенные свойства).

15. У беспородных или линейных мышей и крыс вызывают острый гепатит введением CCl_4 или D-галактозамина. Опишите методики.

Ответ - CCl_4 в 50 % растворе на оливковом масле вводят в желудок однократно в дозах 4—5 мл/кг или в течение 4—6 дней в дозах 1—1,25 мл/кг, внутривентриально однократно в дозах 0,2—0,4 мл/кг, подкожно на протяжении 2—4 дней в дозе 2 мл/кг D-галактозамин в водном растворе вводят в желудок или внутривентриально 1—3 дня в дозах 300—1000 мг/кг.

16. Для моделирования паркинсонического синдрома используют методику каталепсии, вызванной галоперидолом. В чем заключается механизм действия галоперидола?

Ответ Механизм действия галоперидола связывают с блокадой дофаминовых-рецепторов центральным альфа-адреноблокирующим действием и нарушением процесса обратного нейронального захвата и депонирования адреналина.

17. Опишите метод оценки каталепсии с использованием параллельных перекладин или стенок.

Ответ Передние и задние конечности животного помещают на параллельные перекладки (стенки) таким образом, чтобы спина животного была прямой. Фиксируют время пребывания крысы в неподвижном состоянии. Оценивают общую продолжительность каталепсии, а также процент животных с каталепсией в группе.

4) задания, требующего короткого ответа (20 шт.)

Задание 1. Для дифференциальной диагностики основных патологических синдромов, установления эффективности и механизма действия новых гепатопротективных агентов достаточно исследовать активность индикаторных ферментов цитолитического синдрома. Приведите не менее 4-х примеров ферментов.

Ответ.

Аспартат- и аланин-трансаминазы, ЛДГ, сорбит-, глутаматдегидрогеназы, гамма-глутамилтрансфераза, альдолаза, урокиназа, кислая фосфатаза, фосфолипаза А и др.

Задание 2. Опишите схему перорального моделирования острого токсического повреждения печени.

Ответ

У беспородных или линейных мышей и крыс вызывают острый гепатит введением CCl_4 или D-галактозамина. CCl_4 в 50 % растворе на оливковом масле вводят в желудок однократно в дозах 4—5 мл/кг.

Задание 3. Для изучения антипаркинсонической активности фармакологических веществ *in vivo* используют модели болезни Паркинсона: генетические, нейротоксические. Ротенон - это известный нейротоксин, избирательный по отношению к дофаминергическим нейронам при введении грызунам посредством стереотаксических инъекций. Опишите схему моделирования болезни Паркинсона с помощью ротенона.

Ответ

Крысы обычные линейные (спраг-дейли, льюис, вистар). Используют 2-3 мг / мл ротенона в 98% подсолнечного масла, 2% ДМСО. Вводят подкожно в дозе 2 мг/кг в течение 10 дней. Вариант: внутривентриальное введение в теч. 3 или 4 недель. Либо вводят до наступления клинических проявлений.

Задание 4. Существует общая схема изучения активности потенциальных противопаркинсонических препаратов. В соответствии с данной схемой назовите требования к дозе изучаемого вещества и способу его введения.

Ответ

По каждому тесту вещество изучают не менее чем в трех дозах должны быть использованы по меньшей мере два способа введения, один из которых соответствует предполагаемому клиническому способу применения препарата.

Задание 5. Назовите не менее двух возможных маркеров развития болезни Паркинсона (модели, основанные на использовании нейротоксинов), изменение которых в сторону контроля оценивают при изучении эффективности противопаркинсонического действия соединений.

Ответ

Поведенческие тесты

Иммуногистохимия на тирозингидроксилазу

Гистологическая оценка срезов среднего мозга с окрашиванием толуидиновым синим по Нисслю

Вестерн-блоттинг на альфа-синуклеин

Задание 6. Оценка кардиопротекторного действия соединений проводится на изопротериноловой модели повреждения сердца. Опишите схему данной модели.

Ответ

Повреждение миокарда у животных может быть индуцировано путем подкожного введения синтетического катехоламина изопротеренола в дозе 85 мг/кг в виде раствора в 0,5 мл 0,9 % NaCl один раз в сутки, в течение 2-х суток с интервалом в 24 часа.

Забор материала для исследований – венозной крови и ткани миокарда, производился через 48 часов после первой инъекции изопротеренола. .

Задание 7. Назовите не менее 2-х параметров, по изменению которых в сторону контрольных значений, судят об эффективности кардиопротекторного эффекта:

Ответ

1. Содержание сердечных тропонинов
2. Активность лактатдегидрогеназы
3. Активность креатинфосфокиназы
4. Активность АсАТ

Задание 8. Программа поиска и доклинического изучения кардиотонических средств включает несколько этапов. Назовите 2-й этап.

Ответ

2 этап. Изучение активности отобранных соединений на различных моделях экспериментальной недостаточности кровообращения в экспериментах *in vivo*.

Задание 9. Программа поиска и доклинического изучения кардиотонических средств включает несколько этапов. Назовите 3-й этап.

3 этап. Изучение спектра сердечно-сосудистой активности потенциальных кардиотонических соединений:

Найдите соответствия:

Токсикокинетический показатель	Единицы измерения
1. клиренс	А. с^{-1}
2. объём распределения	Б. л
3. константа элиминации	В. мл / с
4. период полувыведения	Г. %
5. степень связывания с белками плазмы крови	Д. час

1 В

2 Б

3 А

4 Д

5 Г

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

Простая диффузия, облегченная диффузия, активный транспорт, эндоцитоз

11. 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

12. В ходе доклинической оценки общей токсичности соединения была проведена оценка биохимических показателей в сыворотке крови лабораторных животных. Результаты анализа показали двукратное повышение активности аспартатаминотрансферазы 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

13. 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

14. Сопоставьте обозначения и их определения:

А. NOEC

Б. LC0

В. LC50

Г. LC100

Варианты: 1) стандартная мера токсичности вещества, показывающая, какая концентрация вещества вызывает гибель 50% тест-организмов за установленное время; 2) высший смертельный порог для всех животных или тест-культур, использованных в опыте; 3) максимально переносимая концентрация вещества; 4) минимальный порог чувствительности, при котором отмечаются специфические тест-реакции или смертность тест-объектов; 5) стандартная мера токсичности вещества, показывающая количество погибших тест-организмов за установленное время при воздействии данного соединения в 50% концентрации; 6) максимальная концентрация токсичности вещества, при которой не отмечаются специфические тест-реакции или смертность тест-объектов

А – 6

Б – 3

В – 1

Г – 2

15. 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

16. Соотнесите оцениваемые параметры в ходе анализа иммунотоксического действия веществ и применяемые для этого тесты:

А. Гуморальный иммунный ответ

Б. Клеточный иммунный ответ

В. Активность фагоцитов

Варианты:

1) Определение антителообразующих клеток к эритроцитам барана в реакции локального гемолиза в геле агарозы (метод Эрне).

2) Хемилюминесценция клеток при фагоцитозе опсонизированного материала.

- 3) Реакция гиперчувствительности замедленного типа к эритроцитам барана или гаптену — тринитробензосульфоновой кислоте (ТНБС)
- 4) Фагоцитоз агентов различной природы (эритроциты барана, тушь, латекс, стафилококк и др.) перитонеальными макрофагами.
- 5) Реакции гемагглютинации и гемолиза

А - 1, 5

Б - 3

В - 2, 4

17. Найдите соответствие между типом эксперимента и периодом его проведения.

А. Оценка острой токсичности соединения в эксперименте на лабораторных животных

Б. Оценка хронической токсичности соединения в эксперименте на лабораторных животных, если известно, что длительность его клинического применения составляет 60 дней

Варианты: 1) 1-5 мин.; 2) 15 мин – 1 час; 3) 1 час – 24 часа; 4) 24 часа – 5 сут.; 5) 14 дней; 6) 30 дней; 7) 90 дней; 8) 1 год; 9) большая часть жизни животного; 10) период до появления следующего поколения животных

А – 5

Б – 7

18. Соотнесите оцениваемые параметры при втором этапе анализа иммунотоксического действия фармакологических средств и применяемые тесты

А. Митогенные свойства

Б. Поликлональные свойства

В. Функциональная активность лимфоцитов

Г. Резистентность мышей к экспериментальной инфекции

Варианты:

1) Реакция бласттрансформации лимфоцитов (спонтанная и индуцированная Т- и В-митогенами)

2) Реакция бласттрансформации лимфоцитов (РБТЛ) под влиянием исследуемого препарата *in vitro*

3) Учет выживаемости и продолжительности жизни

4) Определение антителообразующих клеток к различным антигенам в реакции локального гемолиза (эритроциты барана, эритроциты кролика)

А – 2

Б – 4

В – 1

Г – 3

19. 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

20. Исследования потенциальных гепатопротекторов проводят в сравнении с эталонными средствами, выбираемыми в зависимости от происхождения, химического строения и предполагаемого механизма действия нового соединения. Назовите препарат сравнения при исследовании препаратов фосфолипидов

Ответ – эссенциале

21. В скольких дозах в ходе скрининговых исследований оценивают действие новых гепатопротекторов по каждому тесту

Ответ - в 3—5 дозах

22. В ходе скрининговых исследований оценивают действие новых гепатопротекторов по каждому тесту. Должна ли одна из исследуемых доз соответствовать дозе эталонного препарата?

Ответ - Да

23. В какой дозе вводят новые гепатопротекторы при расширенном изучении гепатозащитной активности веществ.

Ответ - вещества вводят в ранее определенной оптимальной терапевтической дозе.

24. Какой путь введения новых гепатопротекторов в ходе исследований по оценке их действия выбирают?

Ответ.

В клинике гепатопротекторы чаще всего назначают внутрь, поэтому в эксперименте их вводят животным в желудок с помощью зонда.

25. Что нужно иметь в виду при оценке мутагенных свойств гепатопротекторов-антиоксидантов?

Ответ следует иметь в виду возможность перехода антиоксидантного эффекта в прооксидантный.

26. У беспородных или линейных мышей и крыс вызывают острый гепатит введением CCl_4 или D-галактозамина. Укажите, когда необходимо после этого вводить изучаемые гепатопротекторы?

Ответ - Введение изучаемых веществ проводят за 1 ч до применения гепатотоксинов.

27. Группа противопаркинсонических средств включает в себя препараты различного механизма действия, направленного на основные звенья патогенеза паркинсонического синдрома (ПС). Назовите средства, имеющие наибольшее значение

Ответ - средства, повышающие дофаминергическую передачу.

28. В связи с чем использование резерпина позволяет моделировать дофамин-дефицитное состояние, наблюдающееся при паркинсоническом синдроме?

Ответ - Резерпин вызывает истощение запасов катехоламинов в ЦНС

29. Назовите 3 основных группы противоишемических (антиангинальных) средств.

Ответ - органические нитраты, β -адреноблокаторы, антагонисты кальция

30. Назовите соединения, с помощью которых чаще всего моделируют фиброз и цирроз печени у крыс

Ответ - CCl_4 (самостоятельно или совместно с этанолом) или тиоацетамид.

20.6 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 гепатозащитного 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 соединений 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 протериноловой 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 вальпроевую 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 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.

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.