

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Кафедра фармакологии и клинической фармакологии

**ФОНД ОЦЕНОЧНЫХ МАТЕРИАЛОВ ПО ДИСЦИПЛИНЕ (МОДУЛЮ)
«Б1.О.03 ДОКЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ»**

Уровень высшего образования: магистратура

Направление подготовки: 06.04.01 Биология

Направленность (профиль) подготовки: Организация и проведение доклинических исследований лекарственных средств

Квалификация (степень) выпускника: магистр

Форма обучения: очная

Год набора (приема на обучение): 2024

Срок получения образования: 2 года

Объем: в зачетных единицах: 12 з.е.
в академических часах: 432 ак.ч.

Разработчики:

Доцент, кафедра фармакологии и клинической фармакологии,
кандидат биологических наук Ивкин Д. Ю.

Фонд оценочных материалов по дисциплине (модулю) составлена в соответствии с требованиями ФГОС ВО по направлению подготовки Направление подготовки: 06.04.01 Биология, утвержденного приказом Минобрнауки России от 11.08.2020 №934, с учетом трудовых функций профессиональных стандартов: "Специалист по промышленной фармации в области исследований лекарственных средств", утвержден приказом Минтруда России от 22.05.2017 № 432н; "Специалист по научно-исследовательским и опытно-конструкторским разработкам", утвержден приказом Минтруда России от 04.03.2014 № 121н; "Специалист по организации и управлению научно-исследовательскими и опытно-конструкторскими работами", утвержден приказом Минтруда России от 11.02.2014 № 86н.

Согласование и утверждение

| № | Подразделение или коллегиальный орган | Ответственное лицо | ФИО | Виза | Дата, протокол (при наличии) |
|---|---------------------------------------|--|----------------|-------------|------------------------------|
| 1 | Методическая комиссия УГСН 06.00.00 | Председатель методической комиссии/совета | Гончаров М. Ю. | Согласовано | 21.05.2024, № 3 |
| 2 | | Ответственный за образовательную программу | Ивкин Д. Ю. | Согласовано | 15.05.2024 |

Согласование и утверждение образовательной программы

| № | Подразделение или коллегиальный орган | Ответственное лицо | ФИО | Виза | Дата, протокол (при наличии) |
|---|---------------------------------------|--------------------------------------|----------------|-------------|------------------------------|
| 1 | фармацевтический факультет | Декан, Руководитель подразделения | Ладутько Ю. М. | Согласовано | 28.05.2024, № 5 |

1. Планируемые результаты обучения, соотнесенные с планируемыми результатами освоения образовательной программы

ОПК-1 Способен использовать и применять фундаментальные биологические представления и современные методологические подходы для постановки и решения новых нестандартных задач в сфере профессиональной деятельности

ОПК-1.2 Применяет современные методологические подходы для постановки и решения новых нестандартных задач в сфере профессиональной деятельности

Знать:

ОПК-1.2/Зн1 Знать конкретные методологические подходы для постановки и решения новых нестандартных задач в сфере профессиональной деятельности

Уметь:

ОПК-1.2/Ум1 Уметь выбирать методологические подходы для постановки и решения новых нестандартных задач в сфере профессиональной деятельности

ОПК-2 Способен творчески использовать в профессиональной деятельности знания фундаментальных и прикладных разделов дисциплин (модулей), определяющих направленность программы магистратуры

ОПК-2.1 Творчески использует в профессиональной деятельности фундаментальные и прикладные разделы биологии и химии для решения задач в области доклинических исследований

Знать:

ОПК-2.1/Зн1 Знать методы анализа испытуемых субстанций

Уметь:

ОПК-2.1/Ум1 Уметь выбирать метод и проводить анализ испытуемых субстанций в зависимости от их свойств

ОПК-2.2 Творчески использует в профессиональной деятельности прикладные разделы фармакологии для решения задач в области доклинических исследований

Знать:

ОПК-2.2/Зн1 Знать основные биологические свойства и пути метаболизма биомолекул

Уметь:

ОПК-2.2/Ум1 Уметь объяснять основные пути метаболизма биомолекул и возможные механизмы их нарушения

ОПК-5 Способен участвовать в создании и реализации новых технологий в сфере профессиональной деятельности и контроле их экологической безопасности с использованием живых объектов

ОПК-5.1 Участвует в создании и реализации новых технологий в сфере профессиональной деятельности

Знать:

ОПК-5.1/Зн1 Знать необходимый перечень оборудования и реактивов при работе с эукариотическими клеточными линиями

ОПК-5.1/Зн2 Знать методы утилизации отходов при работе с клеточными культурами эукариот

Уметь:

ОПК-5.1/Ум1 Уметь выполнять стандартные операционные процедуры при работе с клеточными культурами

Владеть:

ОПК-5.1/Нв1 Владеть навыками подбора необходимого оборудования и реактивов для решения конкретных исследовательских задач

ОПК-8 Способен использовать современную исследовательскую аппаратуру и вычислительную технику для решения инновационных задач в профессиональной деятельности

ОПК-8.1 Использует современную исследовательскую аппаратуру и приборную базу для решения инновационных задач в профессиональной деятельности

Знать:

ОПК-8.1/Зн1 Знать аналитические возможности и область применения аналитического оборудования для анализа испытуемых веществ

ОПК-8.1/Зн2 Знать технические характеристики, аналитические возможности современной исследовательской аппаратуры для проведения доклинических исследований.

Уметь:

ОПК-8.1/Ум1 Уметь применять аналитическое оборудование для анализа испытуемых веществ

ОПК-8.1/Ум2 Уметь выбирать диапазон аналитических возможностей оборудования для проведения аналитических работ в рамках доклинических исследований (фармакокинетика).

Владеть:

ОПК-8.1/Нв1 Владеть навыками интегрирования и обработки полученного пула аналитических данных.

ПК-3. Способен руководить и управлять доклиническими исследованиями лекарственных средств

ПК-3.4. Координирует деятельность соисполнителей, участвующих в реализации научно-исследовательских проектов по доклиническим исследованиям, в том числе проводит аудиты организаций, проводящих доклинические исследования лекарственных средств, на соответствие установленным требованиям

Знать:

ПК-3.4/Зн1 Знать способы координации деятельности соисполнителей, участвующих в реализации научно-исследовательских проектов по доклиническим исследованиям

Уметь:

ПК-3.4/Ум1 Уметь проводить аудиты организации, проводящих доклинические исследования лекарственных средств, на соответствие установленным требованиям

Владеть:

ПК-3.4/Нв1 Владеть навыками для координации деятельности соисполнителей, участвующих в реализации научно-исследовательских проектов по доклиническим исследованиям

ПК-4. Способен проводить доклинические исследования лекарственных средств, обосновывая выбранные методы, оборудование, материалы, реагенты, тест-системы

ПК-4.1. Производит поиск и сбор актуальной научной информации, используя соответствующие базы данных, получает собственные результаты ДКИ

Знать:

ПК-4.1/Зн1 Знать конкретные методы сбора актуальной научной информации

Уметь:

ПК-4.1/Ум1 Уметь использовать существующие способы поиска и сбора актуальной научной информацией

Владеть:

ПК-4.1/Нв1 Владеть навыками для поиска и сбора актуальной научной информацией

ПК-4.2. Осуществляет теоретическое обобщение научных данных и оформляет аналитическую справку в соответствии с установленными требованиями

Знать:

ПК-4.2/Зн1 Знать требования к оформлению аналитической справки

ПК-4.2/Зн2 Знать способы обобщения научных данных

Уметь:

ПК-4.2/Ум1 Уметь применять способы обобщения научных данных

Владеть:

ПК-4.2/Нв1 Владеть соответствующими знаниями для обобщения научных данных

ПК-5. Способен самостоятельно определять стратегию и проблематику исследований, принимать решения, в том числе инновационные, планировать лабораторные работы экспериментального характера в области доклинических исследований лекарственных средств и анализировать результаты доклинических исследований лекарственных средств

ПК-5.1. Производит оценку промежуточных и окончательных результатов исследования специфической активности лекарственных средств

Знать:

ПК-5.1/Зн1 Знать критерии оценки промежуточных и окончательных результатов исследования специфической активности лекарственных средств

Уметь:

ПК-5.1/Ум1 Уметь объективно проводить оценку промежуточных и окончательных результатов исследования специфической активности лекарственных средств

Владеть:

ПК-5.1/Нв1 Владеть необходимыми знаниями для оценки промежуточных и окончательных результатов исследования специфической активности лекарственных средств

ПК-5.2. Производит оценку результатов испытаний общей и специфической токсичности испытуемых объектов

Знать:

ПК-5.2/Зн1 Знать критерии оценивания результатов испытаний общей и специфической токсичности испытуемых объектов

Уметь:

ПК-5.2/Ум1 Уметь объективно проводить оценку результатов испытаний общей и специфической токсичности испытуемых объектов

Владеть:

ПК-5.2/Нв1 Владеть необходимыми знаниями для оценки результатов испытаний общей и специфической токсичности испытуемых объектов

ПК-5.3. Использует статистические методы обработки результатов доклинических исследований испытуемых объектов

Знать:

ПК-5.3/Зн1 Знать конкретные статистические методы

Уметь:

ПК-5.3/Ум1 Уметь применять статистические методы на практике

Владеть:

ПК-5.3/Нв1 Владеть знаниями для использования статистических методов для обработки результатов доклинических исследований испытуемых объектов

2. Шкала оценивания

2.1. Уровни овладения

Компетенция: ОПК-1 Способен использовать и применять фундаментальные биологические представления и современные методологические подходы для постановки и решения новых нестандартных задач в сфере профессиональной деятельности.

Индикатор достижения компетенции: ОПК-1.2 Применяет современные методологические подходы для постановки и решения новых нестандартных задач в сфере профессиональной Деятельности

| Уровень | Характеристика |
|---------|----------------|
|---------|----------------|

| | |
|-----------------|---|
| Повышенный | Знает необходимые методологические подходы для постановки и решения новых нестандартных задач в сфере профессиональной деятельности и самостоятельно их применяет. Умеет объективно выбирать методологические подходы для постановки и решения новых нестандартных задач в сфере профессиональной деятельности. |
| Базовый | Знает некоторые методологические подходы для постановки и решения новых нестандартных задач в сфере профессиональной деятельности. Умеет выбирать методологические подходы для постановки и решения новых нестандартных задач в сфере профессиональной деятельности |
| Пороговый | Знает несколько методологических подходов для постановки и решения новых нестандартных задач в сфере профессиональной деятельности. Умеет выбирать методологические подходы для постановки и решения новых нестандартных задач в сфере профессиональной деятельности под руководством преподавателя. |
| Ниже порогового | Не знает методологических подходов для постановки и решения новых нестандартных задач в сфере профессиональной деятельности. Не умеет выбирать методологические подходы для постановки и решения новых нестандартных задач в сфере профессиональной деятельности даже под руководством преподавателя. |

Компетенция: ОПК-2 Способен творчески использовать в профессиональной деятельности знания фундаментальных и прикладных разделов дисциплин (модулей), определяющих направленность программы магистратуры.

Индикатор достижения компетенции: ОПК-2.1 Творчески использует в профессиональной деятельности фундаментальные и прикладные разделы биологии и химии для решения задач в области доклинических исследований.

| Уровень | Характеристика |
|-----------------|---|
| Повышенный | Знает важнейшие функциональные свойства и основные пути метаболизма биомолекул. Умеет объяснять молекулярные механизмы нарушений метаболизма. Владеет методиками определения химического состава биологических жидкостей и тканей. |
| Базовый | Знает важнейшие функциональные свойства и основные пути метаболизма биомолекул. Умеет объяснять молекулярные механизмы нарушений метаболизма. Допускает ошибки, которые самостоятельно исправляет. Владеет большинством методик определения химического состава биологических жидкостей и тканей. |
| Пороговый | Знает основные пути метаболизма биомолекул. Умеет объяснять молекулярные механизмы нарушений метаболизма. Допускает ошибки, которые исправляет под руководством преподавателя. Владеет небольшим количеством методик определения химического состава биологических жидкостей и тканей, может воспроизвести под руководством преподавателя. |
| Ниже порогового | Не знает важнейшие функциональные свойства и основные пути метаболизма биомолекул. Не умеет объяснять молекулярные механизмы нарушений метаболизма. Не владеет методиками определения химического состава биологических жидкостей и тканей. Допускает систематические ошибки, которые не может исправить под руководством преподавателя. |

Индикатор достижения компетенции: ОПК-2.2 Творчески использует в профессиональной деятельности прикладные разделы фармакологии для решения задач в области доклинических исследований.

| Уровень | Характеристика |
|-----------------|---|
| Повышенный | Знает основные биологические свойства и основные пути метаболизма биомолекул. Умеет объяснять основные пути метаболизма биомолекул и возможные механизмы их нарушений. |
| Базовый | Знает основные биологические свойства и основные пути метаболизма биомолекул. Умеет объяснять основные пути метаболизма биомолекул и возможные механизмы их нарушений, допускает ошибки, которые исправляет самостоятельно. |
| Пороговый | Знает основные пути метаболизма биомолекул. Умеет объяснять основные пути метаболизма биомолекул и, допускает ошибки, которые исправляет под руководством преподавателя. |
| Ниже порогового | Не знает основные биологические свойства и основные пути метаболизма биомолекул. Не умеет объяснять основные пути метаболизма биомолекул и возможные механизмы их нарушений. Допускает систематические ошибки, которые не может исправить под руководством преподавателя. |

Компетенция: ОПК-5 Способен участвовать в создании и реализации новых технологий в сфере профессиональной деятельности и контроле их экологической безопасности с использованием живых объектов.

Индикатор достижения компетенции: ОПК-5.1 Участвует в создании и реализации новых технологий в сфере профессиональной деятельности.

| Уровень | Характеристика |
|------------|--|
| Повышенный | Знает необходимый перечень оборудования и реактивов при работе с эукариотическими клетками. Знает методы утилизации отходов при работе с клеточными культурами эукариот. Умеет выполнять стандартные операционные процедуры при работе с клеточными культурами. Владеет навыками подбора необходимого оборудования и реактивов для решения конкретных исследовательских задач. |
| Базовый | Знает необходимый перечень оборудования и реактивов при работе с эукариотическими клетками. Знает методы утилизации отходов при работе с клеточными культурами эукариот. Умеет выполнять стандартные операционные процедуры при работе с клеточными культурами. Владеет навыками подбора необходимого оборудования и реактивов для решения конкретных исследовательских задач, самостоятельно исправляет допущенные ошибки. |
| Пороговый | Знает необходимый перечень оборудования и реактивов при работе с эукариотическими клетками, требуется руководство преподавателя. Умеет выполнять стандартные операционные процедуры при работе с клеточными культурами. Допускает ошибки, которые исправляет под руководством преподавателя. Владеет небольшим количеством навыков подбора необходимого оборудования и реактивов для решения конкретных исследовательских задач, часто требуется помощь преподавателя при решении задач. |

| | |
|-----------------|---|
| Ниже порогового | <p>Не знает необходимый перечень оборудования и реактивов при работе с эукариотическими клетками. Не знает методы утилизации отходов при работе с клеточными культурами эукариот.</p> <p>Не умеет выполнять стандартные операционные процедуры при работе с клеточными культурами.</p> <p>Не владеет навыками подбора необходимого оборудования и реактивов для решения конкретных исследовательских задач.</p> <p>Допускает систематические ошибки, которые не может исправить под руководством преподавателя.</p> |
|-----------------|---|

Компетенция: ОПК-8 Способен использовать современную исследовательскую аппаратуру и вычислительную технику для решения инновационных задач в профессиональной деятельности.

Индикатор достижения компетенции: ОПК-8.1 Использует современную исследовательскую аппаратуру и приборную базу для решения инновационных задач в профессиональной деятельности.

| Уровень | Характеристика |
|------------|--|
| Повышенный | <p>Знает технические характеристики, аналитические возможности современной исследовательской аппаратуры для проведения доклинических исследований.</p> <p>Знает аналитические возможности оборудования, применяемого для исследования фармакокинетики.</p> <p>Умеет выбирать диапазон аналитических возможностей оборудования для проведения аналитических работ в рамках доклинических исследований (фармакокинетика). Умеет работать на аналитическом оборудовании отличающимся высокой точностью и разрешением.</p> <p>Владеет навыками интегрирования и обработки полученного пула аналитических данных.</p> |
| Базовый | <p>Знает технические характеристики, аналитические возможности современной исследовательской аппаратуры для проведения доклинических исследований.</p> <p>Знает аналитические возможности оборудования, применяемого для исследования фармакокинетики.</p> <p>Умеет выбирать диапазон аналитических возможностей оборудования для проведения аналитических работ в рамках доклинических исследований (фармакокинетика). Умеет работать на аналитическом оборудовании отличающимся высокой точностью и разрешением, допускает ошибки, которые самостоятельно исправляет.</p> <p>Владеет навыками интегрирования и обработки полученного пула аналитических данных, допускает незначительные ошибки в обработке данных, самостоятельно исправляет.</p> |
| Пороговый | <p>Знает аналитические возможности современной исследовательской аппаратуры для проведения доклинических исследований.</p> <p>Умеет выбирать диапазон аналитических возможностей оборудования для проведения аналитических работ в рамках доклинических исследований (фармакокинетика), часто требуется руководство преподавателя. Умеет работать на аналитическом оборудовании отличающимся высокой точностью и разрешением, допускает ошибки, которые исправляет под руководством преподавателя.</p> <p>Владеет навыками интегрирования и обработки полученного пула аналитических данных, допускает ошибки в обработке данных, исправляет под руководством преподавателя.</p> |

| | |
|-----------------|---|
| Ниже порогового | <p>Не знает технические характеристики, аналитические возможности современной исследовательской аппаратуры для проведения доклинических исследований.</p> <p>Не знает аналитические возможности оборудования, применяемого для исследования фармакокинетики.</p> <p>Не умеет выбирать диапазон аналитических возможностей оборудования для проведения аналитических работ в рамках доклинических исследований (фармакокинетика). Не умеет работать на аналитическом оборудовании отличающимся высокой точностью и разрешением.</p> <p>Не владеет навыками интегрирования и обработки полученного пула аналитических данных.</p> <p>Допускает систематические ошибки, которые не может исправить под руководством преподавателя.</p> |
|-----------------|---|

Компетенция: ПК-3 Способен руководить и управлять доклиническими исследованиями лекарственных средств

Индикатор достижения компетенции: ПК-3.4. Координирует деятельность соисполнителей, участвующих в реализации научно-исследовательских проектов по доклиническим исследованиям, в том числе проводит аудиты организаций, проводящих доклинические исследования лекарственных средств, на соответствие установленным требованиям

| Уровень | Характеристика |
|-----------------|--|
| Повышенный | Свободно знает и применяет способы координации деятельности соисполнителей, участвующих в реализации научно-исследовательских проектов по доклиническим исследованиям. Умеет самостоятельно проводить аудиты организации, проводящих доклинические исследования лекарственных средств, на соответствие установленным требованиям. Владеет всеми необходимыми навыками для координации деятельности соисполнителей, участвующих в реализации научно-исследовательских проектов по доклиническим исследованиям |
| Базовый | Знает определенные способы координации деятельности соисполнителей, участвующих в реализации научно-исследовательских проектов по доклиническим исследованиям. Умеет проводить аудиты организации, проводящих доклинические исследования лекарственных средств, на соответствие установленным требованиям. Владеет некоторыми навыками для координации деятельности соисполнителей, участвующих в реализации научно-исследовательских проектов по доклиническим исследованиям |
| Пороговый | Знает базовые способы координации деятельности соисполнителей, участвующих в реализации научно-исследовательских проектов по доклиническим исследованиям. Умеет проводить аудиты организации, проводящих доклинические исследования лекарственных средств, на соответствие установленным требованиям с некоторой помощью преподавателя. Владеет стандартными навыками для координации деятельности соисполнителей, участвующих в реализации научно-исследовательских проектов по доклиническим исследованиям |
| Ниже порогового | Не знает способы координации деятельности соисполнителей, участвующих в реализации научно-исследовательских проектов по доклиническим исследованиям. Не умеет проводить аудиты организации, проводящих доклинические исследования лекарственных средств, на соответствие установленным требованиям даже под руководством преподавателя. Не владеет базовыми навыками для координации деятельности соисполнителей, участвующих в реализации научно-исследовательских проектов по доклиническим исследованиям. |

Компетенция: ПК-4 Способен проводить доклинические исследования лекарственных средств, обосновывая выбранные методы, оборудование, материалы, реагенты, тест-системы.

Индикатор достижения компетенции: ПК-4.1 Производит поиск и сбор актуальной научной информации, используя соответствующие базы данных, получает собственные результаты ДКИ.

| Уровень | Характеристика |
|-----------------|--|
| Повышенный | Знает необходимые методы сбора актуальной научной информации и может применить их на практике. Умеет самостоятельно использовать существующие способы поиска и сбора актуальной научной информации. Свободно владеет навыками для поиска и сбора актуальной научной информацией. |
| Базовый | Знает конкретные методы сбора актуальной научной информации. Умеет использовать существующие способы поиска и сбора актуальной научной информацией. Владеет необходимыми навыками для поиска и сбора актуальной научной информацией. |
| Пороговый | Знает часть методов сбора актуальной научной информации. Умеет использовать существующие способы поиска и сбора актуальной научной информацией под руководством преподавателя. Владеет базовыми навыками для поиска и сбора актуальной научной информацией. |
| Ниже порогового | Не знает каких-либо методов сбора актуальной научной информации. Не умеет использовать существующие способы поиска и сбора актуальной научной информацией даже под руководством преподавателя. Не владеет навыками для поиска и сбора актуальной научной информацией. |

Индикатор достижения компетенции: ПК-4.2 Участвует в создании и реализации новых технологий в сфере профессиональной деятельности.

| Уровень | Характеристика |
|-----------------|---|
| Повышенный | Знает все требования к оформлению аналитической справки и способен применить их на практике. Знает способы обобщения научных данных и свободно использует их. Умеет самостоятельно применять способы обобщения научных данных. Владеет избыточными знаниями для обобщения научных данных. |
| Базовый | Знает необходимые требования к оформлению аналитической справки. Знает способы обобщения научных данных. Умеет применять способы обобщения научных данных с некоторой помощью. Владеет необходимыми знаниями для обобщения научных данных. |
| Пороговый | Знает обязательные требования к оформлению аналитической справки. Знает некоторые способы обобщения научных данных. Умеет применять способы обобщения научных данных под руководством преподавателя. Владеет минимальными знаниями для обобщения научных данных. |
| Ниже порогового | Не знает требований к оформлению аналитической справки. Не знает способов обобщения научных данных и не умеет применять их даже под руководством преподавателя. Не владеет минимальными знаниями для обобщения научных данных. |

Компетенция: ПК-5 Способен самостоятельно определять стратегию и проблематику исследований, принимать решения, в том числе инновационные, планировать лабораторные работы экспериментального характера в области доклинических исследований лекарственных средств и анализировать результаты доклинических исследований лекарственных средств

Индикатор достижения компетенции: ПК-5.1 Производит оценку промежуточных и окончательных результатов исследования специфической активности лекарственных средств.

| Уровень | Характеристика |
|-----------------|---|
| Повышенный | Знает все критерии оценки промежуточных и окончательных результатов исследования специфической активности лекарственных средств. Умеет объективно и обосновано проводить оценку промежуточных и окончательных результатов исследования специфической активности лекарственных средств. Свободно владеет избыточными знаниями для оценки промежуточных и окончательных результатов исследования специфической активности лекарственных средств. |
| Базовый | Знает все необходимые критерии оценки промежуточных и окончательных результатов исследования специфической активности лекарственных средств. Умеет самостоятельно проводить оценку промежуточных и окончательных результатов исследования специфической активности лекарственных средств. Владеет необходимыми знаниями для оценки промежуточных и окончательных результатов исследования специфической активности лекарственных средств. |
| Пороговый | Знает обязательные критерии оценки промежуточных и окончательных результатов исследования специфической активности лекарственных средств. Умеет под руководством преподавателя проводить оценку промежуточных и окончательных результатов исследования специфической активности лекарственных средств. Владеет минимальными знаниями для оценки промежуточных и окончательных результатов исследования специфической активности лекарственных средств. |
| Ниже порогового | Не знает критериев оценки промежуточных и окончательных результатов исследования специфической активности лекарственных средств. Не умеет объективно проводить оценку промежуточных и окончательных результатов исследования специфической активности лекарственных средств даже под руководством преподавателя. Не владеет минимальными знаниями для оценки промежуточных и окончательных результатов исследования специфической активности лекарственных средств. |

Индикатор достижения компетенции: ПК-5.2 Производит оценку результатов испытаний общей и специфической токсичности испытуемых объектов

| Уровень | Характеристика |
|------------|--|
| Повышенный | Знает все критерии оценивания результатов испытаний общей и специфической токсичности испытуемых объектов. Умеет объективно и обосновано проводить оценку результатов испытаний общей и специфической токсичности испытуемых объектов. Свободно владеет избыточными знаниями для оценки результатов испытаний общей и специфической токсичности испытуемых объектов. |
| Базовый | Знает все необходимые оценивания результатов испытаний общей и специфической токсичности испытуемых объектов. Умеет самостоятельно проводить оценку результатов испытаний общей и специфической токсичности испытуемых объектов. Владеет необходимыми знаниями для оценки результатов испытаний общей и специфической токсичности испытуемых объектов. |

| | |
|-----------------|--|
| Пороговый | Знает обязательные критерии оценивания результатов испытаний общей и специфической токсичности испытуемых объектов. Умеет проводить оценку результатов испытаний общей и специфической токсичности испытуемых объектов под руководством преподавателя. Владеет минимальными знаниями для оценки результатов испытаний общей и специфической токсичности испытуемых объектов. |
| Ниже порогового | Не знает критерии оценивания результатов испытаний общей и специфической токсичности испытуемых объектов. Не умеет объективно проводить оценку результатов испытаний общей и специфической токсичности испытуемых объектов даже под руководством преподавателя. Не владеет минимальными знаниями для оценки результатов испытаний общей и специфической токсичности испытуемых объектов. |

Индикатор достижения компетенции: ПК-5.3 Использует статистические методы обработки результатов доклинических исследований испытуемых объектов

| Уровень | Характеристика |
|-----------------|--|
| Повышенный | Знает и свободно применяет конкретные статистические методы, необходимые для обработки результатов доклинических исследований испытуемых объектов. Умеет самостоятельно применять изученные статистические методы на практике, в частности, для обработки результатов доклинических исследований испытуемых объектов. Свободно владеет всеми необходимыми статистическими методами для обработки результатов доклинических исследований испытуемых объектов. |
| Базовый | Знает конкретные статистические методы, необходимые для обработки результатов доклинических исследований испытуемых объектов, но применяет их с некоторыми затруднениями. Умеет применять изученные статистические методы на практике, в частности, для обработки результатов доклинических исследований испытуемых объектов. Владеет необходимыми знаниями для использования статистических методов для обработки результатов доклинических исследований испытуемых объектов. |
| Пороговый | Знает статистические методы, необходимые для обработки результатов доклинических исследований испытуемых объектов. Умеет применять изученные статистические методы на практике под руководством преподавателя. Владеет минимальными знаниями для использования статистических методов для обработки результатов доклинических исследований испытуемых объектов. |
| Ниже порогового | Не знает статистических методов, необходимых для обработки результатов доклинических исследований испытуемых объектов. Не умеет применять изученные статистические методы на практике, в частности, для обработки результатов доклинических исследований испытуемых объектов даже под руководством преподавателя. Не владеет минимальными знаниями для использования статистических методов для обработки результатов доклинических исследований испытуемых объектов. |

3. Контрольные мероприятия по дисциплине

| | |
|--------------------------|--|
| Вид контроля | Форма контроля/Оценочное средство |
| Текущий контроль | Доклад, сообщение Контроль самостоятельной работы Отчет по практической работе Тест |
| Промежуточная аттестация | Дифференцированный зачет Экзамен |

| № п/п | Наименование раздела | Контролируем ыџ ИДК | Вид контроля/ используемые |
|-------|----------------------|------------------------|-------------------------------|
|-------|----------------------|------------------------|-------------------------------|

| | | оценочные материалы | | |
|-------|--|---|--|-------------------------------------|
| № п/п | Наименование раздела | Контролируемые ИДК | Текущий | Промежут. аттестация |
| 1 | Нормативные документы, регламентирующие проведение доклинических исследований. | ОПК-1.2, ОПК-2.1, ОПК-2.2, ОПК-5.1, ОПК-8.1, ПК-3.4, ПК-4.1 ПК-4.2, ПК-5.1, ПК-5.2, ПК-5.3 | Доклад, сообщение Контроль самостоятельной работы Отчет по практической работе | Дифференцированный зачет Экзамен |
| 2 | Исследование токсичности лекарственных средств. | ОПК-1.2, ОПК-2.1, ОПК-2.2, ОПК-5.1, ОПК-8.1, ПК-3.4, ПК-4.1 ПК-4.2, ПК-5.1, ПК-5.2, ПК-5.3 | Доклад, сообщение Контроль самостоятельной работы Отчет по практической работе | Дифференцированный зачет Экзамен |
| 3 | Исследование фармакодинамики | ОПК-1.2, ОПК-2.1, ОПК-2.2, ОПК-5.1, ОПК-8.1, ПК-3.4, ПК-4.1 ПК-4.2, ПК-5.1, ПК-5.2, ПК-5.3 | Контроль самостоятельной работы Отчет по практической работе | Дифференцированный зачет Экзамен |
| 4 | Исследование фармакокинетических параметров | ОПК-1.2, ОПК-2.1, ОПК-2.2, ОПК-5.1, ОПК-8.1, ПК-3.4, ПК-4.1 ПК-4.2, ПК-5.1, ПК-5.2, ПК-5.3 | Доклад, сообщение Контроль самостоятельной работы Отчет по практической работе Тест | Дифференцированный зачет Экзамен |

4. Оценочные материалы текущего контроля

Раздел 1. Нормативные документы, регламентирующие проведение доклинических исследований.

Контролируемые ИДК: ОПК-1.2, ОПК-2.1, ОПК-2.2, ОПК-5.1, ОПК-8.1, ПК-3.4, ПК-4.1, ПК-4.2, ПК-5.1, ПК-5.2, ПК-5.3

Тема 1.1. История создания надлежащей лабораторной практики. Система надлежащих практик.

Форма контроля/оценочное средство: Контроль самостоятельной работы Вопросы/Задания:

Для оценки знаний по теме используется комплект заданий и вопросов, полнотекстовые версии которых размещены в эиос: <https://edu-spcpu.ru/course/view.php?id=3797>

1. Оценка знаний, которые студент приобрел после самостоятельного изучения материала Оценивается в категории зачтено-не зачтено в соответствии с критериями оценивания указанными в разделе “2. Шкала оценивания”

1) Зачтено выставляется, когда выполнены все задания:

а. Ответить на вопрос: какие ключевые события привели к созданию Надлежащей лабораторной практики (GLP)?

Ответ: ключевыми событиями, которые привели к созданию Надлежащей лабораторной практики (GLP), были скандалы с фальсификацией данных доклинических исследований, особенно скандал с компанией Industrial Bio-Test Laboratories (IBT) в 1970-х годах. В результате этих событий Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) разработало и ввело стандарты GLP

в 1978 году. Эти стандарты были позже адаптированы Организацией экономического сотрудничества и развития (ОЭСР), что способствовало их международному признанию и внедрению.

б. Написать краткое эссе по заданию: опишите эволюцию системы надлежащих практик (GxP) и роль Надлежащей лабораторной практики (GLP) в этой системе.

Ответ: Система надлежащих практик (GxP) начала формироваться в середине XX века в ответ на необходимость обеспечения качества и безопасности лекарственных средств. Одной из первых практик, введенных в систему, была Надлежащая производственная практика (GMP), которая появилась в 1960-х годах и была направлена на стандартизацию производственных процессов. В 1970-х годах, после скандалов с фальсификацией данных доклинических исследований, была введена Надлежащая лабораторная практика (GLP). В 1980-х годах появилась Надлежащая клиническая практика (GCP), которая регулирует проведение клинических испытаний. В последующие годы были разработаны и другие практики, такие как Надлежащая дистрибьюторская практика (GDP) и Надлежащая фармацевтическая практика (GPP), каждая из которых направлена на обеспечение качества на различных этапах жизненного цикла лекарственных средств.

Надлежащая лабораторная практика (GLP) играет ключевую роль в системе GxP, поскольку она фокусируется на обеспечении качества и надежности данных доклинических исследований. GLP устанавливает стандарты для проведения исследований, включая требования к оборудованию, методам, документации и персоналу. Это позволяет гарантировать, что результаты доклинических исследований будут воспроизводимыми и надежными, что является критически важным для последующих этапов разработки лекарственных средств. Благодаря GLP, регуляторные органы и научное сообщество могут доверять данным, полученным на доклиническом этапе, что способствует ускорению процесса разработки и регистрации новых лекарственных средств.

в. Анализ кейса: проанализируйте кейс, в котором компания, проводящая доклинические исследования, не соблюдала принципы Надлежащей лабораторной практики (GLP). Какие последствия могли бы возникнуть для компании и какие меры могли бы предотвратить эти последствия?

Ответ: компания, проводящая доклинические исследования, не соблюдала принципы Надлежащей лабораторной практики (GLP), что привело к фальсификации данных и искажению результатов исследований.

Возможные последствия для компании:

1. Несоблюдение GLP может привести к отказу в регистрации лекарственного средства со стороны регуляторных органов, а также к штрафам и другим санкциям.
2. Фальсификация данных может подорвать доверие со стороны научного сообщества, инвесторов и партнеров, что может привести к потере финансирования и сотрудничества.
3. Скандал с фальсификацией данных может нанести серьезный урон репутации компании, что может повлиять на её будущие проекты и возможности на рынке.

Меры для предотвращения последствий:

1. Компания должна внедрить и строго соблюдать принципы GLP, включая стандартизацию методов, документирование всех этапов исследований и регулярное обучение персонала.
2. Регулярные внутренние и внешние аудиты помогут выявить и устранить нарушения на ранних стадиях.
3. Создание культуры, основанной на этических принципах и ответственности, поможет предотвратить фальсификацию данных и другие нарушения.

г. Практическое задание: разработайте план внедрения Надлежащей лабораторной практики (GLP) в лаборатории, проводящей доклинические исследования лекарственных средств.

Ответ: план внедрения Надлежащей лабораторной практики (GLP):

1. Оценка текущего состояния:

- Провести аудит текущих процессов и процедур в лаборатории.
- Оценить соответствие существующих методов и оборудования стандартам GLP.

2. Разработка политики и процедур:

- Создать и утвердить политику GLP, включая стандартные операционные процедуры (СОП).
- Разработать руководства по проведению исследований, документированию и хранению данных.

3. Обучение персонала:

- Провести обучение для всего персонала лаборатории по принципам GLP.
- Организовать регулярные тренинги и семинары для поддержания знаний и навыков.

4. Внедрение и мониторинг:

- Внедрить разработанные СОП и руководства в повседневную работу лаборатории.
- Установить систему мониторинга и контроля за соблюдением GLP, включая регулярные внутренние аудиты.

5. Внешние инспекции и сертификация:

- Подготовить лабораторию к внешним инспекциям и сертификации по стандартам GLP.
 - Провести необходимые доработки и улучшения на основе рекомендаций инспекторов.
- б. Непрерывное улучшение:
- Регулярно пересматривать и обновлять политику и процедуры GLP.
 - Внедрять новые технологии и методы для повышения качества и эффективности исследований.

2) Не зачтено выставляется, когда не выполнено одно или более заданий.

Тема 1.2. Документы ЕАЭС (решения и положения) о проведении ДКИ

Форма контроля/оценочное средство: Контроль самостоятельной работы

Вопросы/Задания:

Для оценки знаний по теме используется комплект заданий и вопросов, полнотекстовые версии которых размещены в эиос: <https://edu-spcpu.ru/course/view.php?id=3797>

1. Оценка знаний, которые студент приобрел после самостоятельного изучения материала

Оценивается в категории зачтено-не зачтено в соответствии с критериями оценивания указанными в разделе “2. Шкала оценивания”

1) Зачтено выставляется, когда выполнены все задания

а. Проанализируйте документы Евразийского экономического союза (ЕАЭС), касающиеся проведения доклинических исследований (ДКИ) лекарственных средств. Подготовьте аналитическую записку, в которой:

1. Опишите основные требования к проведению ДКИ;
2. Объясните, как эти требования влияют на процесс разработки и регистрации лекарственных средств в странах ЕАЭС;
3. Приведите примеры, как эти требования могут быть реализованы на практике.

Ответ: основные требования к проведению ДКИ:

- ДКИ должны проводиться в соответствии с принципами надлежащей лабораторной практики (GLP).
- Исследования должны включать фармакологические, токсикологические и фармакокинетические испытания.
- Необходимо обеспечить надлежащую документацию и отчетность по результатам исследований.
- Исследования должны проводиться в аккредитованных лабораториях.

Влияние требований на процесс разработки и регистрации лекарственных средств:

Требования оказывают значительное влияние на процесс разработки и регистрации лекарственных средств в странах ЕАЭС:

- Стандартизация процессов ДКИ способствует повышению качества и безопасности лекарственных средств.
- Соблюдение принципов GLP обеспечивает признание результатов исследований на международном уровне, что упрощает процесс регистрации препаратов в других странах.
- Требования к аккредитации лабораторий стимулируют развитие инфраструктуры для проведения ДКИ в странах ЕАЭС.

Примеры реализации требований на практике:

- Фармакологическая компания, разрабатывающая новый препарат, проводит ДКИ в аккредитованной лаборатории, соблюдая принципы GLP. Результаты исследований оформляются в соответствии с требованиями документа и подаются на регистрацию в уполномоченный орган.
- Исследовательский центр, специализирующийся на токсикологических испытаниях, получает аккредитацию в соответствии с требованиями ЕАЭС и проводит исследования для нескольких фармацевтических компаний, обеспечивая высокий уровень качества и надежности результатов.

б. Практическое задание: представьте, что вы являетесь руководителем отдела доклинических исследований в фармацевтической компании, которая планирует провести ДКИ нового лекарственного средства в соответствии с требованиями ЕАЭС. Разработайте план проведения ДКИ, включающий следующие элементы:

1. Выбор и обоснование лаборатории для проведения исследований.
2. Описание этапов ДКИ, включая фармакологические, токсикологические и фармакокинетические испытания.
3. Планирование документации и отчетности по результатам исследований.

Ответ:

Для проведения ДКИ выбрана лаборатория "ФармТест", аккредитованная в соответствии с требованиями ЕАЭС и имеющая опыт проведения исследований в соответствии с принципами GLP.

- Фармакологические испытания: изучение фармакодинамических свойств препарата, включая механизм действия, эффективность и безопасность. Проведение экспериментов на животных для оценки

терапевтического эффекта.

- Токсикологические испытания: оценка острой и хронической токсичности препарата, а также его влияния на репродуктивную функцию и эмбриотоксичность. Проведение тестов на различных видах животных.
- Фармакокинетические испытания: изучение абсорбции, распределения, метаболизма и выведения препарата из организма. Проведение исследований для определения оптимальной дозировки и режима дозирования.
- Ведение лабораторных журналов, протоколов исследований и регистрационных форм в соответствии с требованиями GLP. Сохранение всех данных и результатов исследований в электронном и бумажном виде.
- Подготовка итогового отчета по результатам ДКИ, включающего описание методов, полученные данные, анализ результатов и выводы. Отчет должен соответствовать требованиям ЕАЭС и быть готовым для подачи на регистрацию препарата.

2) Не зачтено выставляется, когда не выполнено одно или более заданий.

Тема 1.3. Планирование доклинических исследований безопасности с целью последующего проведения клинических исследований и регистрации лекарственных средств

Форма контроля/оценочное средство: Доклад, сообщение

Презентация с устным выступлением:

1. Требования к регистрации лекарственных средств.
2. Модуль 2.4., модуль 2.5. регистрационного досье.
3. Доклинические исследования безопасности.

Форма контроля/оценочное средство: Отчет по практической работе

Вопросы/Задания:

1. Представьте на проверку отчет о практической работе в соответствии с требованиями.

Шаблон отчета представлен ЭИОС по ссылке: <https://edu-spcpu.ru/course/view.php?id=3797>

Требования к отчету: Оформляется в тетради или на листах формата А4. Представляет собой письменные формы деятельности студента, раскрывающие его индивидуальные образовательные достижения в освоении данной темы

Оценивается в категориях зачтено-не зачтено в соответствии с критериями оценивания указанными в разделе “2. Шкала оценивания”

- 1) Зачтено выставляется, когда выполнены доклад, подготовлена презентация и устное выступление;
- 2) Не зачтено выставляется, если отсутствует хотя бы один из указанных элементов: доклад, презентация, устное выступление.

Раздел 2. Исследование токсичности лекарственных средств.

Контролируемые ИДК: ОПК-1.2, ОПК-2.1, ОПК-2.2, ОПК-5.1, ОПК-8.1, ПК-3.4, ПК-4.1, ПК-4.2, ПК-5.1, ПК-5.2, ПК-5.3

Тема 2.1. Общая токсичность (острая, субхроническая, хроническая, местно-раздражающее действие)

Форма контроля/оценочное средство: Контроль самостоятельной работы

Вопросы/Задания:

Для оценки знаний по теме используется комплект заданий и вопросов, полнотекстовые версии которых размещены в ЭИОС: <https://edu-spcpu.ru/course/view.php?id=3797>

1. Оценка знаний, которые студент приобрел после самостоятельного изучения материала

Форма контроля/оценочное средство: Отчет по практической работе

Вопросы/Задания:

1. Представьте на проверку отчет о практической работе в соответствии с требованиями.

Шаблон отчета представлен в ЭИОС: <https://edu-spcpu.ru/course/view.php?id=3797>

Требования к отчету:

Оформляется в тетради или на листах формата А4. Представляет собой письменные формы деятельности студента, раскрывающие его индивидуальные образовательные достижения в освоении данной темы

Оценивается в категориях зачтено-не зачтено в соответствии с критериями оценивания указанными в разделе “2. Шкала оценивания”

- 1) Зачтено выставляется, когда выполнены все задания;
 - а. Практическое задание: представьте, что вы являетесь токсикологом, работающим в фармацевтической компании, которая разрабатывает новое лекарственное средство. Вам необходимо провести исследования общей токсичности препарата. Разработайте план исследований, включающий следующие аспекты:
 1. Описание методов оценки острой токсичности.
 2. Описание методов оценки субхронической токсичности.

3. Описание методов оценки хронической токсичности.
4. Описание методов оценки местно-раздражающего действия.

Ответ:

1. Методы оценки острой токсичности:

- Метод фиксированной дозы (Fixed Dose Procedure, FDP): животным вводится фиксированная доза препарата, и наблюдается их реакция в течение 14 дней. На основе результатов определяется LD50 (летальная доза для 50% животных).
- Метод восходящих доз (Up-and-Down Procedure, UDP): животным последовательно вводятся возрастающие дозы препарата, и на основе реакции животных определяется LD50.

2. Методы оценки субхронической токсичности:

- Повторное введение препарата: животным ежедневно вводится препарат в различных дозах. В течение и по окончании исследования проводятся клинические наблюдения, анализы крови и мочи, а также гистологическое исследование органов.
- Оценка влияния на органы и системы: проводится оценка влияния препарата на различные органы и системы организма, включая печень, почки, сердце и нервную систему.

3. Методы оценки хронической токсичности:

- Длительное введение препарата: животным ежедневно вводится препарат в различных дозах. В течение и по окончании исследования проводятся клинические наблюдения, анализы крови и мочи, а также гистологическое исследование органов.
- Оценка долгосрочных эффектов: проводится оценка долгосрочных эффектов препарата на организм, включая возможное развитие опухолей и других патологий.

4. Методы оценки местно-раздражающего действия:

- Кожные тесты: препарат наносится на кожу животных, и в течение 24-72 часов оценивается степень раздражения (покраснение, отек).
- Тесты на слизистые оболочки: препарат вводится в глаза или на слизистые оболочки животных, и в течение 24-72 часов оценивается степень раздражения (покраснение, отек, слезотечение).

б. Аналитическая работа: проанализируйте различные виды общей токсичности (острая, субхроническая, хроническая, местно-раздражающее действие) и их значение в доклинических исследованиях лекарственных средств. Подготовьте аналитическую записку, в которой:

1. Опишите основные методы оценки каждого вида токсичности.
2. Объясните, как результаты этих исследований влияют на дальнейшую разработку и регистрацию лекарственных средств.
3. Приведите примеры, как результаты исследований общей токсичности могут быть интерпретированы и использованы на практике.

Ответ:

1. Основные методы оценки каждого вида токсичности.

- Острая токсичность: метод фиксированной дозы (FDP) и метод восходящих доз (UDP) для определения LD50.
- Субхроническая токсичность: повторное введение препарата в течение 28-90 дней с оценкой влияния на органы и системы.
- Хроническая токсичность: длительное введение препарата в течение 6-12 месяцев с оценкой долгосрочных эффектов.
- Местно-раздражающее действие: кожные тесты и тесты на слизистые оболочки для оценки степени раздражения.

2. Влияние результатов исследований на разработку и регистрацию лекарственных средств:

- Безопасность: Результаты исследований позволяют определить безопасные дозы препарата и выявить потенциальные риски для здоровья.
- Регистрация: Данные о токсичности необходимы для подачи заявки на регистрацию препарата в уполномоченные органы.
- Дозировка и режим дозирования: Результаты исследований влияют на выбор оптимальной дозировки и режима дозирования препарата.

3. Примеры интерпретации и использования результатов исследований общей токсичности:

- Острая токсичность: если LD50 препарата оказывается низкой, это может указывать на высокую токсичность и необходимость пересмотра дозировки или даже прекращения разработки препарата.
- Субхроническая токсичность: если в ходе исследований выявляется негативное влияние на печень, это может потребовать дополнительных исследований для оценки гепатотоксичности и возможной корректировки дозировки.

- Хроническая токсичность: если длительное введение препарата приводит к развитию опухолей, это может стать основанием для отказа в регистрации препарата.

- Местно-раздражающее действие: если препарат вызывает сильное раздражение кожи или слизистых оболочек, это может потребовать изменения формы выпуска препарата или добавления вспомогательных веществ для снижения раздражающего действия.

2) Не зачтено выставляется, когда не выполнено одно или более заданий.

Студенту выставляется оценка «зачтено» при условии самостоятельного выполнения или под руководством преподавателя практической работы, а также проведения, при необходимости, соответствующих расчётов, правильного оформления отчета по практической работе

Тема 2.2. Специфическая токсичность (аллергенность, иммунотоксичность, мутагенность, репродуктивная токсичность, фототоксичность)

Форма контроля/оценочное средство: Контроль самостоятельной работы

Вопросы/Задания:

Для оценки знаний по теме используется комплект заданий и вопросов, полнотекстовые версии которых размещены в ЭИОС: <https://edu-spcpu.ru/course/view.php?id=3797>

1. Оценка знаний, которые студент приобрел после самостоятельного изучения материала

Форма контроля/оценочное средство: Отчет по практической работе.

Шаблон отчета представлен в ЭИОС по ссылке: <https://edu-spcpu.ru/course/view.php?id=3797>

Вопросы/Задания:

1. Представьте на проверку отчет о практической работе в соответствии с требованиями. Оценивается в категориях зачтено-не зачтено в соответствии с критериями оценивания указанными в разделе “2. Шкала оценивания”

1) Зачтено выставляется, когда выполнено кейс-задание;

Кейс-задание: представьте, что вы являетесь токсикологом в фармацевтической компании, которая разрабатывает новое лекарственное средство для лечения хронического заболевания. Вам поручено провести исследования специфической токсичности препарата, включая аллергенность, иммунотоксичность, мутагенность, репродуктивную токсичность и фототоксичность. Разработайте план исследований, включающий следующие элементы:

1. Описание методов оценки каждого вида специфической токсичности.

2. Обоснование выбора методов и их применимость к данному препарату.

3. Планирование документации и отчетности по результатам исследований.

4. Анализ возможных результатов и их влияние на дальнейшую разработку препарата.

Ответ:

Описание методов оценки каждого вида специфической токсичности:

Аллергенность:

Метод: тесты на сенсибилизацию, такие как тест Максимилизации Бюлера (Buehler test) и тест на локальный лимфатический узел (LLNA).

Описание: животным наносится препарат на кожу или вводится внутрь, и затем оценивается их реакция на повторное воздействие. LLNA измеряет увеличение лимфатических узлов как индикатор сенсибилизации.

Иммунотоксичность:

Метод: исследования на животных с оценкой иммунного ответа, включая анализ уровня антител, активности Т-клеток и функции макрофагов.

Описание: животным вводится препарат, и затем проводятся иммунологические тесты для оценки его влияния на иммунную систему.

Мутагенность:

Метод: тест Эймса (Ames test) для оценки мутагенности на бактериях и тест на микроядра (micronucleus test) на млекопитающих.

Описание: тест Эймса оценивает способность препарата вызывать обратные мутации у бактерий *Salmonella typhimurium*. Тест на микроядра оценивает наличие микроядер в клетках костного мозга животных, что указывает на хромосомные аберрации.

Репродуктивная токсичность:

Метод: исследования на животных, включающие оценку фертильности, эмбриотоксичности и тератогенности.

Описание: животным вводится препарат до и во время беременности, и оценивается его влияние на репродуктивную функцию, развитие эмбриона и плода.

Фототоксичность:

Метод: тест на фототоксичность *in vitro* (3T3 NRU PT) и *in vivo* (фототоксичность на животных).

Описание: в тесте 3T3 NRU PT клетки подвергаются воздействию препарата и ультрафиолетового

излучения, и оценивается их жизнеспособность. В *in vivo* тесте животным наносится препарат на кожу, затем они подвергаются УФ-облучению, и оценивается степень раздражения.

Обоснование выбора методов и их применимость к данному препарату:

Аллергенность: тесты на сенсибилизацию необходимы для оценки потенциала препарата вызывать аллергические реакции, что особенно важно для препаратов, предназначенных для длительного применения.

Иммунотоксичность: поскольку препарат предназначен для лечения хронического заболевания, важно оценить его влияние на иммунную систему, чтобы избежать иммунодепрессии или аутоиммунных реакций.

Мутагенность: тесты на мутагенность необходимы для оценки потенциала препарата вызывать генетические изменения, что критично для безопасности препарата при длительном применении.

Репродуктивная токсичность: оценка репродуктивной токсичности важна для препаратов, которые могут применяться у пациентов репродуктивного возраста, чтобы исключить негативное влияние на фертильность и развитие плода.

Фототоксичность: поскольку препарат может применяться наружно или иметь фотосенсибилизирующие свойства, важно оценить его фототоксичность для предотвращения кожных реакций при воздействии солнечного света.

Планирование документации и отчетности по результатам исследований:

Документация: ведение лабораторных журналов, протоколов исследований и регистрационных форм в соответствии с принципами GLP. Сохранение всех данных и результатов исследований в электронном и бумажном виде.

Отчетность: подготовка итогового отчета по результатам исследований специфической токсичности, включающего описание методов, полученные данные, анализ результатов и выводы. Отчет должен соответствовать требованиям регулирующих органов и быть готовым для подачи на регистрацию препарата.

Анализ возможных результатов и их влияние на дальнейшую разработку препарата:

Аллергенность: если препарат вызывает сенсибилизацию, может потребоваться изменение его состава или формы выпуска для снижения аллергенного потенциала.

Иммунотоксичность: если препарат оказывает негативное влияние на иммунную систему, это может потребовать дополнительных исследований для оценки механизма действия и возможной корректировки дозировки.

Мутагенность: если препарат оказывается мутагенным, это может стать основанием для прекращения его разработки или проведения дополнительных исследований для выяснения механизма мутагенности и возможности ее устранения.

Репродуктивная токсичность: если препарат оказывает негативное влияние на фертильность или развитие плода, это может потребовать ограничения его применения у пациентов репродуктивного возраста или изменения состава препарата.

Фототоксичность: если препарат вызывает фототоксичность, это может потребовать изменения его состава или добавления предупреждений в инструкцию по применению о необходимости избегать солнечного света во время лечения.

2) Не зачтено выставляется, если кейс-задание не выполнено.

Студенту выставляется оценка «зачтено» при условии самостоятельного выполнения или под руководством преподавателя практической работы, а также проведения, при необходимости, соответствующих расчётов, правильного оформления отчета по практической работе

Тема 2.3. Исследования фармакологической безопасности

Форма контроля/оценочное средство: Контроль самостоятельной работы Вопросы/Задания:

Для оценки знаний по теме используется комплект заданий и вопросов, полнотекстовые версии которых размещены в ЭИОС: <https://edu-spcpu.ru/course/view.php?id=3797>

1. Оценка знаний, которые студент приобрел после самостоятельного изучения материала

Форма контроля/оценочное средство: Доклад, сообщение

Вопросы/Задания:

1. Подготовка сообщения по теме лекции

Подготовка сообщения на предложенную тему по лекции. Список тем представлен в ЭИОС по ссылке: <https://edu-spcpu.ru/course/view.php?id=3797>

Форма контроля/оценочное средство: Отчет по практической работе.

Шаблон отчета представлен в ЭИОС по ссылке: <https://edu-spcpu.ru/course/view.php?id=3797>

Вопросы/Задания:

1. Представьте на проверку отчет о практической работе в соответствии с требованиями Требования к отчету:

Оформляется в тетради или на листах формата А4. Представляет собой письменные формы деятельности студента, раскрывающие его индивидуальные образовательные достижения в освоении данной темы. Оценивается в категориях зачтено-не зачтено в соответствии с критериями оценивания указанными в разделе "2. Шкала оценивания"

1) Зачтено выставляется, когда выполнено кейс-задание;

Кейс-задание: Вам предоставлен кейс о новом препарате, который предполагается использовать для лечения гипертонии. Препарат называется "Гипотензин" и действует как антагонист рецепторов ангиотензина II. Ваша задача — разработать план исследований фармакологической безопасности для этого препарата. В вашем плане должны быть отражены следующие аспекты:

1. Цели и задачи исследований фармакологической безопасности.
2. Выбор моделей животных и обоснование их использования.
3. Описание основных этапов исследований, включая токсикологические и фармакологические испытания.
4. Критерии оценки безопасности препарата.
5. Выводы и рекомендации для перехода к клиническим исследованиям

Ответ:

План исследований фармакологической безопасности препарата "Гипотензин" для лечения гипертонии:

Цели и задачи исследований фармакологической безопасности:

Цель: оценить безопасность препарата "Гипотензин" для лечения гипертонии.

Задачи:

Провести токсикологические исследования для выявления потенциальных побочных эффектов.

Оценить влияние препарата на различные органы и системы организма.

Изучить возможные взаимодействия с другими лекарственными средствами.

Выбор моделей животных и обоснование их использования:

Модели животных: крысы и собаки.

Обоснование: крысы и собаки являются наиболее подходящими моделями для исследования безопасности препаратов, влияющих на сердечно-сосудистую систему. Они позволяют моделировать гипертонию и оценивать влияние препарата на различные органы и системы.

Описание основных этапов исследований:

Токсикологические испытания:

Острые токсикологические исследования: введение препарата в высоких дозах для оценки немедленных побочных эффектов.

Хронические токсикологические исследования: длительное введение препарата для оценки долгосрочных эффектов на различные органы и системы.

Фармакологические испытания:

Исследования взаимодействий: оценка взаимодействий препарата с другими лекарственными средствами, часто используемыми при гипертонии.

Исследования репродуктивной токсичности: оценка влияния препарата на репродуктивную функцию и развитие плода.

Критерии оценки безопасности препарата:

Безопасность: отсутствие значительных побочных эффектов, особенно на сердечно-сосудистую систему, почки и печень.

Токсичность: оценка уровня токсичности препарата, включая летальную дозу (LD50) и дозу, вызывающую минимальные побочные эффекты.

Взаимодействия: отсутствие значительных взаимодействий с другими лекарственными средствами.

Выводы и рекомендации для перехода к клиническим исследованиям:

Выводы: если исследования фармакологической безопасности покажут приемлемую безопасность препарата "гипотензин", можно рекомендовать переход к клиническим исследованиям.

Рекомендации: провести фазу I клинических исследований для оценки безопасности препарата у здоровых добровольцев, а затем фазу II для оценки эффективности и безопасности у пациентов с гипертонией.

2) Не зачтено выставляется, если кейс-задание не выполнено.

Студенту выставляется оценка «зачтено» при условии самостоятельного выполнения или под руководством преподавателя практической работы, а также проведения, при необходимости, соответствующих расчётов, правильного оформления отчета по практической работе

Раздел 3. Исследование фармакодинамики

Контролируемые ИДК: ОПК-1.2, ОПК-2.1, ОПК-2.2, ОПК-5.1, ОПК-8.1, ПК-3.4, ПК-4.1, ПК-4.2, ПК-5.1, ПК-5.2, ПК-5.3

Тема 3.1. Доклинические исследования лекарственных препаратов, влияющих на сердечно-сосудистую систему

Форма контроля/оценочное средство: Контроль самостоятельной работы

Вопросы/Задания:

Для оценки знаний по теме используется комплект заданий и вопросов, полнотекстовые версии которых размещены в ЭИОС: <https://edu-spcpu.ru/course/view.php?id=3797>

1. Оценка знаний, которые студент приобрел после самостоятельного изучения материала

Форма контроля/оценочное средство: Отчет по практической работе.

Шаблон отчета представлен в

ЭИОС по ссылке: <https://edu-spcpu.ru/course/view.php?id=3797>

Вопросы/Задания:

1. Представьте на проверку отчет о практической работе в соответствии с требованиями

Требования к отчету:

Оформляется в тетради или на листах формата А4. Представляет собой письменные формы деятельности студента, раскрывающие его индивидуальные образовательные достижения в освоении данной темы

Оценивается в категориях зачтено-не зачтено в соответствии с критериями оценивания указанными в разделе “2. Шкала оценивания”

1) Зачтено выставляется, когда выполнены все задания;

а. Практическое задание: представьте, что вы являетесь фармакологом, работающим в фармацевтической компании, которая разрабатывает новое лекарственное средство, влияющее на сердечно-сосудистую систему. Вам необходимо провести доклинические исследования (ДКИ) этого препарата. Разработайте план исследований, включающий следующие аспекты:

1. Описание методов оценки фармакологической активности препарата на сердечно-сосудистую систему.

2. Описание методов оценки безопасности препарата, включая токсикологические испытания.

Ответ:

1. Методы оценки фармакологической активности препарата на сердечно-сосудистую систему:

- Исследования *in vitro*: использование изолированных сердечных тканей (например, изолированного сердца Лэнга-Эндрова) для оценки влияния препарата на сократительную функцию миокарда, частоту сердечных сокращений и проводимость.

- Исследования *in vivo*: введение препарата лабораторным животным (например, крысам или кроликам) и мониторинг артериального давления, частоты сердечных сокращений, электрокардиограммы (ЭКГ) и других параметров сердечно-сосудистой системы.

- Фармакокинетические исследования: изучение абсорбции, распределения, метаболизма и выведения препарата для определения оптимальной дозировки и режима дозирования.

2. Методы оценки безопасности препарата, включая токсикологические испытания:

- Острая токсичность: однократное введение препарата животным в различных дозах для определения LD50 и оценки симптомов острой токсичности.

- Субхроническая токсичность: многократное введение препарата животным в течение 28-90 дней для оценки влияния на сердечно-сосудистую систему и другие органы.

- Хроническая токсичность: длительное введение препарата животным в течение 6-12 месяцев для оценки долгосрочных эффектов на сердечно-сосудистую систему и выявления возможных патологий.

- Кардиотоксичность: специфические исследования для оценки влияния препарата на сердце, включая гистологическое исследование миокарда и анализ биомаркеров кардиотоксичности (например, тропонинов).

б. Проанализируйте особенности доклинических исследований лекарственных препаратов, влияющих на сердечно-сосудистую систему. Подготовьте аналитическую записку, в которой:

1. Опишите основные этапы и методы ДКИ таких препаратов.

2. Объясните, как результаты этих исследований влияют на дальнейшую разработку и регистрацию лекарственных средств.

Ответ:

1. Основные этапы и методы ДКИ препаратов, влияющих на сердечно-сосудистую систему:

- Фармакологические исследования: оценка влияния препарата на сердечно-сосудистую систему с использованием *in vitro* и *in vivo* моделей. Изучение фармакодинамики и фармакокинетики препарата.

- Токсикологические исследования: оценка острой, субхронической и хронической токсичности, а также специфической кардиотоксичности. Использование различных видов животных и методов для выявления потенциальных рисков.

- Безопасность и эффективность: проведение исследований для определения безопасной и эффективной дозировки препарата, а также его влияния на другие органы и системы.

2. Влияние результатов ДКИ на разработку и регистрацию лекарственных средств:

- Безопасность: результаты ДКИ позволяют определить безопасные дозы препарата и выявить потенциальные риски для сердечно-сосудистой системы и других органов.

- Эффективность: данные о фармакологической активности препарата помогают определить его терапевтический потенциал и оптимальный режим дозирования.

- Регистрация: результаты ДКИ необходимы для подачи заявки на регистрацию препарата в уполномоченные органы, такие как FDA или ЕМА, и для получения разрешения на проведение клинических испытаний.

2) Не зачтено выставляется, когда не выполнено одно или более заданий.

Студенту выставляется оценка «зачтено» при условии самостоятельного выполнения или под руководством преподавателя практической работы, а также проведения, при необходимости, соответствующих расчётов, правильного оформления отчета по практической работе

Тема 3.2. Доклинические исследования лекарственных препаратов, влияющих на центральную нервную систему

Форма контроля/оценочное средство: Контроль самостоятельной работы

Вопросы/Задания:

Для оценки знаний по теме используется комплект заданий и вопросов, полнотекстовые версии которых размещены в ЭИОС: <https://edu-spcpu.ru/course/view.php?id=3797>

1. Самостоятельное изучение темы по методическим рекомендациям и нормативным документам. Литература и документы представлены в

ЭИОС: <https://edu-spcpu.ru/course/view.php?id=3797>

Форма контроля/оценочное средство: Отчет по практической работе.

Шаблон отчета представлен в ЭИОС по ссылке: <https://edu-spcpu.ru/course/view.php?id=3797>

Вопросы/Задания:

1. Представьте на проверку отчет о практической работе в соответствии с требованиями Требования к отчету:

Оформляется в тетради или на листах формата А4. Представляет собой письменные формы деятельности студента, раскрывающие его индивидуальные образовательные достижения в освоении данной темы

Оценивается в категориях зачтено-не зачтено в соответствии с критериями оценивания указанными в разделе “2. Шкала оценивания”

1) Зачтено выставляется, когда выполнены все задания;

а. Представьте, что вы являетесь фармакологом, работающим в фармацевтической компании, которая разрабатывает новое лекарственное средство, влияющее на центральную нервную систему (ЦНС). Вам необходимо провести доклинические исследования (ДКИ) этого препарата. Разработайте план исследований, включающий следующие аспекты:

1. Описание методов оценки фармакологической активности препарата на ЦНС.

2. Описание методов оценки безопасности препарата, включая токсикологические испытания.

Ответ:

1. Методы оценки фармакологической активности препарата на ЦНС:

- Исследования *in vitro*: использование нейронных культур для оценки влияния препарата на нейротрансмиссию, синаптическую пластичность и нейронную активность. Например, можно использовать методы, такие как патч-клэмп для измерения ионных токов, и флуоресцентные методы для оценки кальциевых сигналов.

- Исследования *in vivo*: введение препарата лабораторным животным (например, мышам или крысам) и мониторинг поведенческих изменений, таких как локомоторная активность, тревожность, когнитивные функции и сон. Использование тестов, таких как открытый лабиринт, тест на подвешивание, тест на обучение и память (например, лабиринт Морриса).

- Фармакокинетические исследования: изучение абсорбции, распределения, метаболизма и выведения препарата для определения оптимальной дозировки и режима дозирования, а также его проникновения через гематоэнцефалический барьер.

2. Методы оценки безопасности препарата, включая токсикологические испытания:

- Острая токсичность: однократное введение препарата животным в различных дозах для определения LD50 и оценки симптомов острой токсичности, таких как судороги, потеря сознания или смерть.

- Субхроническая токсичность: многократное введение препарата животным в течение 28-90 дней для оценки влияния на ЦНС и другие органы. Проведение гистологического исследования мозга и анализа

биомаркеров нейротоксичности.

- Хроническая токсичность: длительное введение препарата животным в течение 6-12 месяцев для оценки долгосрочных эффектов на ЦНС и выявления возможных патологий, таких как нейродегенерация или изменения в поведении.

- Нейротоксичность: специфические исследования для оценки влияния препарата на нервные клетки, включая анализ нейронной дегенерации, воспаления и апоптоза.

6. Проанализируйте особенности доклинических исследований лекарственных препаратов, влияющих на центральную нервную систему. Подготовьте аналитическую записку, в которой:

1. Опишите основные этапы и методы ДКИ таких препаратов.

2. Объясните, как результаты этих исследований влияют на дальнейшую разработку и регистрацию лекарственных средств.

3. Приведите примеры, как результаты ДКИ могут быть интерпретированы и использованы на практике.

Ответ:

1. Основные этапы и методы ДКИ препаратов, влияющих на ЦНС:

- Фармакологические исследования: оценка влияния препарата на ЦНС с использованием *in vitro* и *in vivo* моделей. изучение фармакодинамики (механизма действия, эффективности) и фармакокинетики (абсорбция, распределение, метаболизм, выведение) препарата.

- Токсикологические исследования: оценка острой, субхронической и хронической токсичности, а также специфической нейротоксичности. Использование различных видов животных и методов для выявления потенциальных рисков для ЦНС.

- Безопасность и эффективность: проведение исследований для определения безопасной и эффективной дозировки препарата, а также его влияния на другие органы и системы.

2. Влияние результатов ДКИ на разработку и регистрацию лекарственных средств:

- Безопасность: результаты ДКИ позволяют определить безопасные дозы препарата и выявить потенциальные риски для ЦНС и других органов. Это критически важно для препаратов, которые могут вызывать нейротоксичность или психические расстройства.

- Эффективность: данные о фармакологической активности препарата помогают определить его терапевтический потенциал и оптимальный режим дозирования. Это необходимо для разработки эффективных методов лечения заболеваний ЦНС.

- Регистрация: результаты ДКИ необходимы для подачи заявки на регистрацию препарата в уполномоченные органы, такие как FDA или ЕМА, и для получения разрешения на проведение клинических испытаний.

3. Примеры интерпретации и использования результатов ДКИ:

- Фармакологическая активность: если препарат демонстрирует положительное влияние на ЦНС (например, улучшение когнитивных функций или снижение тревожности), это может стать основанием для дальнейшей разработки и клинических испытаний.

- Токсичность: если в ходе исследований выявляется нейротоксичность (например, повреждение нейронов или изменения в поведении), это может потребовать пересмотра состава препарата или его дозировки, а в некоторых случаях — прекращения разработки.

- Фармакокинетика: если исследования показывают, что препарат плохо проникает через гематоэнцефалический барьер или быстро метаболизируется, это может потребовать изменения формы выпуска или режима дозирования для достижения терапевтического эффекта.

2) Не зачтено выставляется, когда не выполнено одно или более заданий.

Студенту выставляется оценка «зачтено» при условии самостоятельного выполнения или под руководством преподавателя практической работы, а также проведения, при необходимости, соответствующих расчётов, правильного оформления отчета по практической работе

Тема 3.3. Доклинические исследования лекарственных препаратов, применяемых при инфекционных заболеваниях

Форма контроля/оценочное средство: Контроль самостоятельной работы

Вопросы/Задания:

Для оценки знаний по теме используется комплект заданий и вопросов, полнотекстовые версии которых размещены в ЭИОС: <https://edu-spcpu.ru/course/view.php?id=3797>

1. Оценка знаний, которые студент приобрел после самостоятельного изучения материала.

Форма контроля/оценочное средство: Отчет по практической работе.

Шаблон отчета представлен в ЭИОС по ссылке: <https://edu-spcpu.ru/course/view.php?id=3797>

Вопросы/Задания:

1. Представьте на проверку отчет о практической работе в соответствии с требованиями

Требования к отчету:

Оформляется в тетради или на листах формата А4. Представляет собой письменные формы деятельности студента, раскрывающие его индивидуальные образовательные достижения в освоении данной темы

Оценивается в категориях зачтено-не зачтено в соответствии с критериями оценивания указанными в разделе “2. Шкала оценивания”

1) Зачтено выставляется, когда выполнены все задания;

а. Выберите один из современных антибиотиков, используемых для лечения бактериальных инфекций, и проанализируйте результаты его доклинических исследований. В вашем анализе должны быть отражены следующие аспекты:

1. Описание препарата и его механизма действия.

2. Основные этапы доклинических исследований, включая модели животных, используемые для тестирования.

3. Ключевые результаты исследований, включая эффективность и безопасность препарата.

4. Выводы и рекомендации для дальнейших клинических исследований.

Ответ: препарат - цефтриаксон

1. Описание препарата и механизм действия:

Цефтриаксон является третьим поколением цефалоспоринового антибиотика, который действует путем ингибирования синтеза клеточной стенки бактерий. Он эффективен против широкого спектра грамположительных и грамотрицательных бактерий.

2. Основные этапы доклинических исследований:

- Модели животных: для тестирования цефтриаксона использовались модели грызунов с индуцированными бактериальными инфекциями (например, мыши с пневмонией, вызванной *Streptococcus pneumoniae*).

- Этапы исследований: исследования включали фармакокинетические и фармакодинамические испытания, а также токсикологические исследования для оценки безопасности.

3. Ключевые результаты исследований:

- Эффективность: цефтриаксон показал высокую эффективность в снижении бактериальной нагрузки и улучшении состояния животных с инфекциями. Было отмечено значительное снижение смертности у моделей животных.

- Безопасность: доклинические исследования выявили минимальные побочные эффекты, в основном связанные с желудочно-кишечным трактом и аллергическими реакциями.

4. Выводы и рекомендации:

Доклинические исследования цефтриаксона показали его высокую эффективность и приемлемую безопасность. Рекомендуется проведение дальнейших клинических исследований для подтверждения этих результатов у людей и оценки долгосрочных эффектов.

б. Выберите один из современных противовирусных препаратов, используемых для лечения вирусных инфекций, и проанализируйте результаты его доклинических исследований. В вашем анализе должны быть отражены следующие аспекты:

1. Описание препарата и его механизма действия.

2. Основные этапы доклинических исследований, включая модели животных, используемые для тестирования.

3. Ключевые результаты исследований, включая эффективность и безопасность препарата.

4. Выводы и рекомендации для дальнейших клинических исследований.

Ответ: препарат - осельтамивир

1. Описание препарата и механизм действия:

Осельтамивир является ингибитором нейраминидазы, используемым для лечения и профилактики гриппа. Он действует, блокируя высвобождение вирусных частиц из инфицированных клеток, тем самым снижая распространение вируса.

2. Основные этапы доклинических исследований:

- Модели животных: для тестирования осельтамивира использовались модели грызунов с индуцированным гриппом (например, мыши, инфицированные вирусом гриппа А).

- Этапы исследований: исследования включали фармакокинетические и фармакодинамические испытания, а также токсикологические исследования для оценки безопасности.

3. Ключевые результаты исследований:

- Эффективность: осельтамивир показал значительное снижение вирусной нагрузки и улучшение состояния животных с гриппом. Было отмечено снижение смертности и уменьшение продолжительности заболевания.

- Безопасность: доклинические исследования выявили минимальные побочные эффекты, в основном связанные с желудочно-кишечным трактом.

4. Выводы и рекомендации:

Доклинические исследования осельтамивира показали его высокую эффективность и приемлемую безопасность. Рекомендуется проведение дальнейших клинических исследований для подтверждения этих результатов у людей и оценки долгосрочных эффектов.

2) Не зачтено выставляется, когда не выполнено одно или более заданий.

Студенту выставляется оценка «зачтено» при условии самостоятельного выполнения или под руководством преподавателя практической работы, а также проведения, при необходимости, соответствующих расчётов, правильного оформления отчета по практической работе

Тема 3.4. Доклинические исследования лекарственных препаратов, применяемых при сахарном диабете 2 типа и ожирении

Форма контроля/оценочное средство: Контроль самостоятельной работы

Вопросы/Задания:

Для оценки знаний по теме используется комплект заданий и вопросов, полнотекстовые версии которых размещены в ЭИОС: <https://edu-spcpu.ru/course/view.php?id=3797>

1. Оценка знаний, которые студент приобрел после самостоятельного изучения материала

Форма контроля/оценочное средство: Отчет по практической работе.

Шаблон отчета представлен в ЭИОС по ссылке: <https://edu-spcpu.ru/course/view.php?id=3797>

Вопросы/Задания:

1. Представьте на проверку отчет о практической работе в соответствии с требованиями

Требования к отчету:

Оформляется в тетради или на листах формата А4. Представляет собой письменные формы деятельности студента, раскрывающие его индивидуальные образовательные достижения в освоении данной темы

Оценивается в категориях зачтено-не зачтено в соответствии с критериями оценивания указанными в разделе “2. Шкала оценивания”

1) Зачтено выставляется, когда выполнены все задания;

а. Выберите один из современных препаратов, используемых для лечения сахарного диабета 2 типа, и проанализируйте результаты его доклинических исследований. В вашем анализе должны быть отражены следующие аспекты:

1. Описание препарата и его механизма действия.

2. Основные этапы доклинических исследований, включая модели животных, используемые для тестирования.

3. Ключевые результаты исследований, включая эффективность и безопасность препарата.

4. Выводы и рекомендации для дальнейших клинических исследований.

Ответ: препарат - метформин.

1. Описание препарата и механизм действия:

Метформин является одним из наиболее широко используемых препаратов для лечения сахарного диабета 2 типа. Он принадлежит к классу бигуанидов и действует, снижая продукцию глюкозы в печени и повышая чувствительность к инсулину в мышцах.

2. Основные этапы доклинических исследований:

- Модели животных: для тестирования метформина использовались модели грызунов с индуцированным диабетом (например, крысы с диабетом, вызванным стрептозотоцином).

- Этапы исследований: исследования включали фармакокинетические и фармакодинамические испытания, а также токсикологические исследования для оценки безопасности.

3. Ключевые результаты исследований:

- Эффективность: метформин показал значительное снижение уровня глюкозы в крови у моделей животных с диабетом. Также было отмечено улучшение чувствительности к инсулину.

- Безопасность: доклинические исследования выявили минимальные побочные эффекты, в основном связанные с желудочно-кишечным трактом.

4. Выводы и рекомендации:

Доклинические исследования метформина показали его высокую эффективность и приемлемую безопасность. Рекомендуется проведение дальнейших клинических исследований для подтверждения этих результатов у людей и оценки долгосрочных эффектов.

б. Выберите один из современных препаратов, используемых для лечения ожирения, и проанализируйте результаты его доклинических исследований. В вашем анализе должны быть отражены следующие аспекты:

1. Описание препарата и его механизма действия.
2. Основные этапы доклинических исследований, включая модели животных, используемые для тестирования.
3. Ключевые результаты исследований, включая эффективность и безопасность препарата.
4. Выводы и рекомендации для дальнейших клинических исследований.

Ответ: препарат - лираглутид.

1. Описание препарата и механизм действия:

Лираглутид является агонистом рецепторов GLP-1 (глюкагоноподобного пептида-1) и используется для лечения ожирения. Он действует, стимулируя секрецию инсулина, снижая аппетит и замедляя опорожнение желудка.

2. Основные этапы доклинических исследований:

- Модели животных: для тестирования лираглутида использовались модели грызунов с диет-индуцированным ожирением.

- Этапы исследований: исследования включали фармакокинетические и фармакодинамические испытания, а также токсикологические исследования для оценки безопасности.

3. Ключевые результаты исследований:

- Эффективность: лираглутид показал значительное снижение массы тела у моделей животных с ожирением. Также было отмечено улучшение метаболических параметров, таких как уровень глюкозы и липидов в крови.

- Безопасность: доклинические исследования выявили минимальные побочные эффекты, в основном связанные с желудочно-кишечным трактом.

4. Выводы и рекомендации:

Доклинические исследования лираглутида показали его высокую эффективность и приемлемую безопасность. Рекомендуется проведение дальнейших клинических исследований для подтверждения этих результатов у людей и оценки долгосрочных эффектов.

- 2) Не зачтено выставляется, когда не выполнено одно или более заданий.

Студенту выставляется оценка «зачтено» при условии самостоятельного выполнения или под руководством преподавателя практической работы, а также проведения, при необходимости, соответствующих расчётов, правильного оформления отчета по практической работе

Тема 3.5. Доклинические исследования противовоспалительных и обезболивающих лекарственных препаратов

Форма контроля/оценочное средство: Контроль самостоятельной работы

Вопросы/Задания:

Для оценки знаний по теме используется комплект заданий и вопросов, полнотекстовые версии которых размещены в эиос: <https://edu-spcpu.ru/course/view.php?id=3797>

Форма контроля/оценочное средство: Отчет по практической работе.

Шаблон отчета представлен в ЭИОС по ссылке: <https://edu-spcpu.ru/course/view.php?id=3797>

Вопросы/Задания:

Кейс-задание: Вам предоставлен кейс о новом препарате, который предполагается использовать для лечения ревматоидного артрита. Препарат называется "Артрилин" и действует как ингибитор интерлейкина-6 (IL-6). Ваша задача — разработать план доклинических исследований для этого препарата. В вашем плане должны быть отражены следующие аспекты:

1. Цели и задачи доклинических исследований.
2. Выбор моделей животных и обоснование их использования.
3. Описание основных этапов исследований, включая фармакокинетические, фармакодинамические и токсикологические испытания.
4. Критерии оценки эффективности и безопасности препарата.

Ответ:

План доклинических исследований препарата "Артрилин" для лечения ревматоидного артрита:

1. Цели и задачи доклинических исследований:

- Цель: Оценить эффективность и безопасность препарата "Артрилин" для лечения ревматоидного артрита.

- Задачи:

- Изучить фармакокинетические свойства препарата.

- Оценить фармакодинамические эффекты препарата на моделях животных с ревматоидным артритом.

- Провести токсикологические исследования для выявления потенциальных побочных эффектов.

2. Выбор моделей животных и обоснование их использования:

- Модели животных: крысы и мыши с индуцированным ревматоидным артритом (например, с использованием адьюванта Фрейнда или коллагена).

- Обоснование: крысы и мыши являются наиболее изученными моделями для исследования ревматоидного артрита. Они позволяют моделировать воспалительные процессы и оценивать эффективность препарата в условиях, близких к человеческим.

3. Описание основных этапов исследований:

- Фармакокинетические испытания:

- Изучение абсорбции, распределения, метаболизма и выведения препарата после его введения.

- Использование методов, таких как масс-спектрометрия и хроматография, для анализа концентрации препарата в крови и тканях.

- Фармакодинамические испытания:

- Оценка эффективности препарата в снижении воспаления и боли у моделей животных с ревматоидным артритом.

- Измерение параметров, таких как уровень воспалительных маркеров (например, IL-6, CRP), степень отека суставов и поведенческие тесты на болевую чувствительность.

- Токсикологические испытания:

- Проведение острых и хронических токсикологических исследований для выявления потенциальных побочных эффектов.

- Оценка влияния препарата на различные органы и системы организма, включая печень, почки и сердечно-сосудистую систему.

4. Критерии оценки эффективности и безопасности препарата:

- Эффективность: снижение уровня воспалительных маркеров, уменьшение отека суставов и улучшение болевых ощущений у моделей животных с ревматоидным артритом.

- Безопасность: отсутствие значительных побочных эффектов, особенно на печень, почки и сердечно-сосудистую систему.

1) Не зачтено выставляется, если кейс-задание не выполнено.

Тема 3.6. Доклинические исследования лекарственных препаратов, влияющих на прочие системы и органы

Форма контроля/оценочное средство: Контроль самостоятельной работы Вопросы/Задания:

Для оценки знаний по теме используется комплект заданий и вопросов, полнотекстовые версии которых размещены в ЭИОС: <https://edu-spcpu.ru/course/view.php?id=3797>

1. Оценка знаний, которые студент приобрел после самостоятельного изучения материала

Форма контроля/оценочное средство: Отчет по практической работе

Вопросы/Задания:

1. Представьте на проверку отчет о практической работе в соответствии с требованиями.

Шаблон отчета представлен в ЭИОС по ссылке: <https://edu-spcpu.ru/course/view.php?id=3797> Требования к отчету:

Оформляется в тетради или на листах формата А4. Представляет собой письменные формы деятельности студента, раскрывающие его индивидуальные образовательные достижения в освоении данной темы. Оценивается в категориях зачтено-не зачтено в соответствии с критериями оценивания указанными в разделе "2. Шкала оценивания"

1) Зачтено выставляется, когда выполнено кейс-задание;

Кейс-задание: Вам предоставлен кейс о новом препарате, который предполагается использовать для лечения хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ). Препарат называется "Бронхолитин" и действует как бронходилататор. Ваша задача — разработать план доклинических исследований для этого препарата. В вашем плане должны быть отражены следующие аспекты:

1. Цели и задачи доклинических исследований.

2. Выбор моделей животных и обоснование их использования.

3. Описание основных этапов исследований, включая фармакокинетические, фармакодинамические и токсикологические испытания.

4. Критерии оценки эффективности и безопасности препарата.

5. Выводы и рекомендации для перехода к клиническим исследованиям.

Ответ:

План доклинических исследований препарата "Бронхолитин" для лечения ХОБЛ:

1. Цели и задачи доклинических исследований:
 - Цель: оценить эффективность и безопасность препарата "Бронхолитин" для лечения ХОБЛ.
 - Задачи:
 - Изучить фармакокинетические свойства препарата.
 - Оценить фармакодинамические эффекты препарата на моделях животных с ХОБЛ.
 - Провести токсикологические исследования для выявления потенциальных побочных эффектов.
2. Выбор моделей животных и обоснование их использования:
 - Модели животных: крысы и мыши с индуцированной ХОБЛ (например, с использованием табачного дыма или других химических агентов).
 - Обоснование: крысы и мыши являются наиболее изученными моделями для исследования респираторных заболеваний. Они позволяют моделировать ХОБЛ и оценивать эффективность препарата в условиях, близких к человеческим.
3. Описание основных этапов исследований:
 - Фармакокинетические испытания:
 - Изучение абсорбции, распределения, метаболизма и выведения препарата после его введения.
 - Использование методов, таких как масс-спектрометрия и хроматография, для анализа концентрации препарата в крови и тканях.
 - Фармакодинамические испытания:
 - Оценка эффективности препарата в улучшении функции легких у моделей животных с ХОБЛ.
 - Измерение параметров, таких как объем форсированного выдоха (FEV1) и пиковая скорость выдоха (PEF).
 - Токсикологические испытания:
 - Проведение острых и хронических токсикологических исследований для выявления потенциальных побочных эффектов.
 - Оценка влияния препарата на различные органы и системы организма.
4. Критерии оценки эффективности и безопасности препарата:
 - Эффективность: улучшение функции легких, снижение воспаления и улучшение качества жизни у моделей животных с ХОБЛ.
 - Безопасность: отсутствие значительных побочных эффектов, особенно на сердечно-сосудистую систему и печень.
5. Выводы и рекомендации для перехода к клиническим исследованиям:
 - Выводы: если доклинические исследования покажут высокую эффективность и приемлемую безопасность препарата "Бронхолитин", можно рекомендовать переход к клиническим исследованиям.
 - Рекомендации: провести фазу I клинических исследований для оценки безопасности препарата у здоровых добровольцев, а затем фазу II для оценки эффективности у пациентов с ХОБЛ.

2) Не зачтено выставляется, если кейс-задание не выполнено.

Студенту выставляется оценка «зачтено» при условии самостоятельного выполнения или под руководством преподавателя практической работы, а также проведения, при необходимости, соответствующих расчётов, правильного оформления отчета по практической работе

Раздел 4. Исследование фармакокинетических параметров

Контролируемые ИДК: ОПК-1.2 ОПК-2.1 1 ОПК-2.2 ОПК-7.1 ОПК-8.1 ПК-3.4 ПК-4.1 ПК-4.2 ПК-5.1 ПК-5.2 ПК-5.3

Тема 4.1. Исследование фармакокинетических параметров

Форма контроля/оценочное средство: Контроль самостоятельной работы

Вопросы/Задания:

1. Оценка знаний, которые студент приобрел после самостоятельного изучения материала
- Самостоятельное изучение темы по методическим рекомендациям и нормативным документам. Литература и документы представлены в ЭИОС: <https://edu-spcpu.ru/course/view.php?id=3797>

Форма контроля/оценочное средство: Доклад, сообщение

Вопросы/Задания:

1. Выполнить доклад с презентацией на предложенную тему

Темы доклада:

1. Понятие фармакокинетики. Фармакокинетические параметры и их значения
2. Фармакокинетика биологических тест-систем. Отличия.
3. Фармакокинетика человека.

4. ADME и другие предсказательные программы.
5. Методы количественного анализа биопроб.

Форма контроля/оценочное средство: Отчет по практической работе

Вопросы/Задания:

1. Представьте на проверку отчет о практической работе в соответствии с требованиями.

Шаблон отчета представлен в ЭИОС по ссылке: <https://edu-spcpu.ru/course/view.php?id=3797> Требования к отчету:

Оформляется в тетради или на листах формата А4. Представляет собой письменные формы деятельности студента, раскрывающие его индивидуальные образовательные достижения в освоении данной темы. Оценивается в категориях зачтено-не зачтено в соответствии с критериями оценивания указанными в разделе “2. Шкала оценивания”

- 1) Зачтено выставляется, когда выполнены доклад, подготовлена презентация и устное выступление;
- 2) Не зачтено выставляется, если отсутствует хотя бы один из указанных элементов: доклад, презентация, устное выступление.

Студенту выставляется оценка «зачтено» при условии самостоятельного выполнения или под руководством преподавателя практической работы, а также проведения, при необходимости, соответствующих расчётов, правильного оформления отчета по практической работе

Форма контроля/оценочное средство: Тест

Тестирование проводится в электронной информационно-образовательной среде СПХФУ или в очном формате посредством письменной работы. Тестирование проводится с ограничением по времени не более 1 минуты на одно тестовое задание закрытого типа и не более 3 минут на тестовое задание открытого типа. Студенту для получения положительного результата предоставляется 1 попытка для прохождения тестирования.

Оценивание осуществляется следующим образом:

60% и более правильных ответов - "зачтено" менее

60% правильных ответов - "не зачтено"

Вопросы/Задания:

Вопросы теста вопросы 1–3, 10–12, 14, 22, 32–33 формируют ПК-3; вопросы 4–7, 13, 16–18, 28–29, 43–44, 50 формируют ОПК-1; вопросы 8, 15, 19–20, 31, 84–85 формируют ОПК-5; вопросы 9, 21, 23–24, 34–36, 47, 49, 52 формируют ПК-4; вопросы 1–2, 25, 37–42, 45–46, 51, 54, 57, 60, 64–65, 68–73, 80, 82–83, 86–87, 89–90 формируют ПК-5; вопросы 26–27, 59, 61–63 формируют ПК-2; вопросы 55–56, 77–79, 81 формируют ПК-1; вопросы 30, 48, 74–76 формируют ОПК-1, 53, 58, 66–67, формируют ОПК-2.

1. Какая тест-система является наиболее удобной для снятия ЭЭГ?

Ответ: Кролики

2. Что необходимо сделать перед установкой манжеты для измерения давления?

Ответ: нагреть хвост

3. На каких видах животных изучают хроническую токсичность?

Ответ: грызуны и не грызуны

4. Что является датой начала эксперимента?

Ответ: Дата получения первых экспериментальных данных

5. Что предусматривается в составе “чистых” помещений?

Ответ: помещения экспериментальных животных

6. Что необходимо предусмотреть при проведении экспериментов с использованием возбудителей инфекционных заболеваний человека и/или животных?

Ответ: наличие фильтров на вытяжных системах вентиляции

7. Что представляет собой испытательная площадка?

Ответ: место проведения определенного этапа исследования

8. За что отвечают работники испытательного центра?

Ответ: за разработку, оформление, пересмотр/актуализацию, внесение изменений, использование, обучение, хранение СОП, посвященных доклинической деятельности в рамках GLP

9. Сколько составляет общая продолжительность наблюдения за животными при исследовании острой токсичности?

Ответ: не менее 2 недель

10. Что такое субплантарное введение препарата? Ответ: Введение под подошвенный апоневроз задней лапы

11. Как долго предпринимаются меры по устранению санитарно-микробиологического неблагополучия?

Ответ: до получения отрицательных результатов микробиологического обследования

12. Сколько типов инспекций предусмотрено в соответствии со стандартными операционными процедурами, определенными в программе обеспечения качества?
 Ответ: 3 типа инспекции
13. В соответствии с чем необходимо осуществлять производство и хранение исследуемых продуктов, а также обращение с ними?
 Ответ: С правилами надлежащей производственной практики (GMP)
14. В каком модуле содержатся данные о фармакодинамике ЛП, полученные в ходе доклинических исследований?
 Ответ: 4-й модуль
15. Что относится к отличительным особенностям сердца данио-рерио?
 Ответ: двухкамерность
16. Как называется прибор для оценки содержания воды в организме?
 Ответ: биоимпедансметр
17. Как называется прибор для оценки массовой доли жира в организме?
 Ответ: импедансометр
18. Какой прибор позволяет измерять антиоксидантную активность?
 Ответ: Хемилюминометр
19. Какая тест-система устойчива к аллоксан-индуцированному сахарному диабету?
 Ответ: Морские свинки
20. Какой тест является аналогом теста 6-ти минутной ходьбы у человека у крыс?
 Ответ: тредмил
21. Каким образом можно преодолеть проблему всасывания аналогов глибенкламида в ЖКТ у грызунов?
 Ответ: Введение в виде натриевых солей или с добавлением щёлочи
22. С чем связано замедленное всасывание производных сульфонилмочевины у грызунов и кроликов по сравнению с человеком?
 Ответ: с незначительным количеством щелочей в кишечнике
23. До какого дня оценивают гибель животных на модели хронической стафилококковой септикоемии?
 Ответ: до 10 дня
24. Какой показатель регистрируют при проведении теста механического раздражения лапы или хвоста?
 Ответ: уровень вокализации
25. Какое вещество используют при моделировании гемической гипоксии?
 Ответ: натрия нитрит
26. Какое вещество используют при моделировании гистотоксической гипоксии?
 Ответ: натрия нитропруссид
27. Какая модель алопеции чаще применяется?
 Ответ: Физическая (выбывание).
28. Что изучает фармакокинетика?
 Ответ: фармакокинетика изучает всасывание, распределение, метаболизм и экскрецию веществ в организме
29. Установить соответствие фармакокинетических параметров с их определениями
 Фармакокинетический параметр / Определение
- А. $T_{1/2}$
 Б. $T_{макс}$
 В. Биодоступно
 Г. Клиренс
- 1 Время достижения максимальной концентрации вещества
 2 Объём тест-ткани, освобождающийся от вещества в единицу времени
 3 Период времени, в течение которого концентрация вещества снижается вдвое
 4 Отношение площадей под фармакокинетическими кривыми при внесосудистом и внутрисосудистом введении
- Запишите выбранные цифры под соответствующими буквами. Ответ:
 А → Б → В → Г
 3 → 1 → 4 → 2
30. Выберите один правильный ответ. Полный объём исследования фармакокинетики проводится для:
 1 Новых лекарственных форм, содержащих известное фармакологическое средство;
 2 Для воспроизведенных фармакологических средств;
 3 Для оригинального фармакологически активного вещества;
 4 Для обоснования расширения показаний к применению ранее зарегистрированных средств
 Ответ: 3
31. Выбрать все правильные ответы. Для определения концентрации фармакологических средств в биоматериале могут быть использованы следующие методы:

- 1 Физико-химические;
- 2 Статистические;
- 3 Иммунологические;
- 4 Микробиологические.

Ответ: 1, 2, 4.

32. По какой причине недопустимо дозирование фармакологических веществ путём добавления в корм и воду?

Ответ: невозможность соблюдения точного дозирования

33. Фаза элиминации подразделяется на ...

Ответ: метаболизм и экскрецию (выведение).

34. Почему фармакокинетика фармакологического средства, предположительно применяемого внесосудистым путём, также должна быть определена внутривенно?

Ответ: такие данные необходимы для оценки биодоступности и других фармакокинетических параметров

35. Перечислите экскреты, используемые для определения концентрации фармакологических средств.

Ответ: моча, желчь, фекалии

36. Перечислите основные подходы при введении испытуемых веществ внутрь.

Ответ: Вводят натошак, животные не получают пищи в течение ночи, без ограничения в питьевой воде, введение с помощью глоточного или дуоденального зонда.

37. Куда преимущественно вводят фармакологические средства внутривенно у крыс? Ответ: в хвостовую вену

38. Куда преимущественно вводят фармакологические средства внутривенно у кроликов?

Ответ: в ушные вены

39. Куда вводят фармакологические средства при внутримышечной инъекции?

Ответ: в бедренную мышцу

40. Дайте определение линейной фармакокинетики.

Ответ: Линейность фармакокинетики – зависимость концентрации вещества от введённой дозы

41. Является ли обязательным определение концентрации фармакологических средств в крови при местном применении?

Ответ: да

42. Какова минимальная продолжительность наблюдения за концентрацией фармакологического средства в биоматериале?

Ответ: не менее 5 периодов полувыведения.

43. Доклинические исследования лекарственных препаратов включают следующие виды:

- а) Острая (подострая, субхроническая, хроническая) токсичность;
- б) Местно-раздражающее действие, аллергенность и иммунотоксичность;
- в) Эмбриотоксичность, тератогенность и мутагенность;
- г) Кумулятивное действие;
- д) Все ответы верные

Ответ: д

44. Надлежащая лабораторная практика представляет собой:

- а) Международный этический и научный стандарт планирования и проведения исследований с участием человека в качестве субъекта, а также документального оформления и представления результатов таких исследований;
- б) Национальный научный стандарт планирования и проведения исследований с участием человека в качестве субъекта, а также документального оформления и представления результатов таких исследований;
- в) Международный этический и научный стандарт планирования и проведения исследований с участием экспериментального животного в качестве субъекта, а также документального оформления и представления результатов таких исследований;
- г) Международный стандарт производства лекарственных средств, планирования и проведения исследований с участием человека в качестве субъекта, а также документального оформления и представления результатов таких исследований

Ответ: в

45. Допустимый срок адаптации для животных в методах ОЭСР составляет:

- а) 3 дня;
- б) Более 2-х недель;
- в) Не менее 5-ти дней;
- г) 1 день.

Ответ: в

46. Условия содержания животных в методах ОЭСР:

- а) Температура $20 \pm 3^\circ\text{C}$, влажность от 30% до 60%, искусственное освещение 12 часов – свет, 12 часов – темнота;

- б) Температура $22\pm 3^{\circ}\text{C}$, влажность от 30% до 60%, искусственное освещение 12 часов – свет, 12 часов – темнота;
в) Температура $22\pm 3^{\circ}\text{C}$, влажность от 30% до 60%, естественное освещение 12 часов – свет, 12 часов – темнота;
г) Температура $22\pm 3^{\circ}\text{C}$, влажность от 30% до 70%, искусственное освещение 12 часов – свет, 12 часов – темнота

Ответ: г

47. Максимально допустимое количество жидкости, вводимое лабораторному животному (крысе) внутривентрикулярно:

- а) 1 мл;
б) 5 мл;
в) 15 мл;
г) 30 мл

Ответ: б

48. Нейротоксичность – это негативные изменения в структуре и функциях _____? _____, вызванные воздействием химических, биологических или физических агентов:

- а) Сердечно-сосудистой системы;
б) Желудочно-кишечного тракта;
в) Нервной системы

Ответ: в

49. Частота проведения подробных клинических обследований при 28-дневном исследовании нейротоксичности:

- а) Ежедневно;
б) Перед первым воздействием, один раз в неделю после;
в) Перед первым воздействием, во время четвертой недели воздействия как можно ближе к концу периода воздействия;
г) Только во время четвертой недели воздействия как можно ближе к концу периода воздействия б

50. Частота проведения функциональных тестов при 28-дневном исследовании нейротоксичности:

- а) Ежедневно;
б) Перед первым воздействием, один раз в неделю после;
в) Перед первым воздействием, во время четвертой недели воздействия как можно ближе к концу периода воздействия;
г) Только во время четвертой недели воздействия как можно ближе к концу периода воздействия.

Ответ: в

51. Функциональные тесты при изучении нейротоксичности должны включать в себя: а) Проверку сенсорной реакции на раздражители различных модальностей;

- б) Оценка силы захвата;
в) Оценка двигательной активности;
г) Оценка обучения и памяти.
д) Все ответы верные. Ответ: д

52. В испытании по нейротоксичности офтальмологическое обследование проводится, если исследование:

- а) Острое;
б) 28-дневное;
в) 90-дневное или хроническое;
г) Все ответы верные

Ответ: в

53. Гистологическое исследование при исследовании нейротоксичности должно быть проведено для:

- а) Отделов периферической нервной системы;
б) Отделов центральной нервной системы;
в) Все ответы верные

Ответ: в

54. В испытании нейротоксичности может быть получена информация, позволяющая:

- а) Получить характеристику изменений нервной системы, связанных с воздействием химического вещества, и понимание основного механизма воздействия;
б) Определить, является ли поражение нервной системы в результате воздействия химического вещества обратимым;
в) Получить описание зависимостей «доза-ответ» и «время-ответ» для оценки NOAEL (который может быть использован для установления критериев безопасности химического вещества);
г) Все ответы верные

Ответ: г

55. Проведение предварительного исследования для подбора начальной дозы используется при оценке класса острой токсичности в соответствии с:

- а) ГОСТ 32373-2013 (Тест № 402:1987 OECD);
- б) ГОСТ 32296-2013 (Тест № 420:2001 OECD);
- в) ГОСТ 32644-2014 (Тест № 423:2001 OECD);
- г) Первый и второй ответы верны

Ответ: б

56. В соответствии, с каким тестом при проведении оценки острой токсичности на первом этапе используют 3 животных, затем оценивается степень интоксикации или наличие погибших животных, после чего исследуемый препарат вводится ещё 3 животным:

- а) ГОСТ 32373-2013 (Тест № 402:1987 OECD);
- б) ГОСТ 32641-2014 (Тест № 407:2008 OECD);
- в) ГОСТ 32296-2013 (Тест № 420:2001 OECD);
- г) ГОСТ 32644-2014 (Тест № 423:2001 OECD).

Ответ: г

57. Назовите 4 фиксированных уровня доз, использующихся в тестах №420 ОЭСР (ГОСТ 32296-2013) и №423 ОЭСР (ГОСТ 32644-2014):

- а) 0,7 мг/кг, 7мг/кг, 40 мг/кг и 300 мг/кг;
- б) 5 мг/кг, 50 мг/кг, 300 мг/кг и 2000 мг/кг;
- в) 10 мг/кг, 30 мг/кг, 300 мг/кг и 1000 мг/кг;
- г) 1 мг/кг, 100 мг/кг, 500 мг/кг и 5000 мг/кг

Ответ: б

58. Микроскопический анализ органов необходимо проводить:

- а) Для животных, погибших в течение первых 24-х часов;
- б) Для всех выживших животных, погибших следует исключить;
- в) В случае обнаружения патологических изменений у животных, проживших 24 и более часов после введения препарата;
- г) Для всех животных, как погибших в течение эксперимента, так и подвергнутых аутопсии. Ответ: в

59. Испытание предельной дозы препарата 2000 мг/кг возможно в тесте:

- а) ГОСТ 32373-2013 (Тест № 402:1987 OECD);
- б) ГОСТ 32296-2013 (Тест № 420:2001 OECD);
- в) ГОСТ 32644-2014 (Тест № 423:2001 OECD);
- г) Во всех трёх случаях

Ответ: г

60. Хроническую токсичность фармацевтической субстанции исследуют, как правило, в трёх дозах. Как определяют максимальную дозу:

- а) Рассчитывают с учётом ЛД₅₀, полученной при изучении острой токсичности исследуемого вещества для данного вида лабораторного животного;
- б) Доза, максимально приближенная к терапевтической дозе.

Ответ: а

61. Токсическое действие вещества, введённого многократно, внутривентрикулярно, в течение 21/28 дней и наблюдение за физиологическими, гематологическими, биохимическими, морфофункциональными изменениями. К какому методу исследования относится:

- а) ГОСТ 32641-2014 (Тест № 407:2008 OECD);
- б) ГОСТ 32642-2014 (Тест № 410:1981 OECD);
- в) ГОСТ 32519-2013 (Тест № 452:2008 OECD);
- г) ГОСТ 32437-2013 (Тест № 452:2008 OECD).

Ответ: а

62. Токсическое действие вещества, введённого многократно, внутривентрикулярно, в течение 90 дней и более, также наблюдение за физиологическими, гематологическими, биохимическими, морфофункциональными изменениями, проведение офтальмологического осмотра. К какому методу исследования относится:

- а) ГОСТ 32641-2014 (Тест № 407:2008 OECD);
- б) ГОСТ 32642-2014 (Тест № 410:1981 OECD);
- в) ГОСТ 32519-2013 (Тест № 452:2008 OECD);
- г) ГОСТ 32437-2013 (Тест № 452:2008 OECD)

Ответ: в

63. Какие задачи позволяет решить изучение хронического воздействия:

- а) Определить переносимые и токсические дозы;
- б) Выявить наиболее чувствительные к изучаемому фармакологически активному веществу органы и системы организма, характер и степень патологических изменений в них, а также исследовать обратимость изменений в

- них;
- в) Изучить зависимость токсического эффекта от дозы и длительности применения фармакологически активного вещества.
- г) Все ответы верные
- Ответ: г
64. Как часто тест-системы подлежат взвешиванию при проведении испытаний хронической токсичности:
- а) Не реже 2-х раз в неделю;
- б) Не реже 1-го раза в неделю;
- в) 1 раз в месяц;
- г) 1 раз в 2 недели
- Ответ: в
65. При надкожном введении фармакологического вещества, какая площадь поверхности тела тест-системы должна быть очищена от шерсти
- а) Не менее 10%;
- б) Не менее 20%;
- в) 5%.
- Ответ: а
66. К отрицательным действиям на плод относятся:
- а) Тератогенное и фетотоксическое действие;
- б) Эмбриотоксическое действие;
- в) Действие на репродуктивную систему
- Ответ: а
67. Репродуктивная токсичность:
- а) Повреждение не имплантированной оплодотворённой клетки, приводящее в большинстве случаев к её гибели;
- б) Побочное действие лекарственного препарата, которое принимала беременная женщина, проявляющееся у ребёнка;
- в) Неблагоприятное воздействие на потомство и/или ослабление мужских и женских репродуктивных функций или способностей;
- г) Нарушение дифференцировки тканей плода, проявляющееся в нарушении формирования различных органов, систем, конечностей
- Ответ: в
68. Длительность беременности у крысы:
- а) 15-17 суток;
- б) 19-21 сутки;
- в) До 35-ти суток;
- г) 2 месяца.
- Ответ: б
69. При испытании репродуктивной/эмбриональной токсичности по тесту № 421 ОЭСР (ГОСТ 32379-2013), лекарственный препарат необходимо вводить крысам-самцам:
- а) Только во время спаривания;
- б) В течение 48-ми дней до спаривания;
- в) Две недели до спаривания, во время спаривания, две недели после спаривания; г) Две недели до спаривания, в течение 14-ти дней спаривания
- Ответ: в
70. Какой день называют нулевым днём беременности крысы: а) Первый день ссаживания животных для спаривания;
- б) День, когда в мазке из влагалища самки обнаружены сперматозоиды самца; в) 21 день до дня родов крысы;
- г) Второй день после ссаживания животных для спаривания б
71. Масса рождённого детёныша крысы на момент рождения: а) 4-6 грамм;
- б) Около 15 грамм;
- в) Около 50 грамм;
- г) 30-40 грамм
- Ответ: а
72. Эстральный (менструальный) цикл у самки крысы продолжается:
- а) 10 дней;
- б) 4-6 дней;
- в) 28 дней;
- г) 15 дней
- Ответ: б

73. При проведении теста № 421 ОЭСР (ГОСТ 32379-2013) по испытанию репродуктивной/эмбриональной токсичности аутопсию самок и детёнышей проводят на:

- а) 1-е сутки после рождения;
- б) 4-е сутки после рождения;
- в) 21-е сутки после рождения;
- г) Не проводят

Ответ: б

74. Тератогенное действие – это:

- а) Повреждение не имплантированной оплодотворённой клетки, приводящее в большинстве случаев к её гибели;
- б) Побочное действие лекарственного препарата, которое принимала беременная женщина, проявляющееся у ребёнка;
- в) Неблагоприятное воздействие на потомство и/или ослабление мужских и женских репродуктивных функций или способностей;
- г) Нарушение дифференцировки тканей плода, проявляющееся в нарушении формирования различных органов, систем, конечностей

Ответ: г

75. Эмбриотоксическое действие – это:

- а) Повреждение не имплантированной оплодотворённой клетки, приводящее в большинстве случаев к её гибели;
- б) Побочное действие лекарственного препарата, которое принимала беременная женщина, проявляющееся у ребёнка;
- в) Неблагоприятное воздействие на потомство и/или ослабление мужских и женских репродуктивных функций или способностей;
- г) Нарушение дифференцировки тканей плода, проявляющееся в нарушении формирования различных органов, систем, конечностей.

Ответ: а

76. Фетотоксическое действие – это:

- а) Повреждение не имплантированной оплодотворённой клетки, приводящее в большинстве случаев к её гибели;
- б) Побочное действие лекарственного препарата, которое принимала беременная женщина, проявляющееся у ребёнка;
- в) Неблагоприятное воздействие на потомство и/или ослабление мужских и женских репродуктивных функций или способностей;
- г) Нарушение дифференцировки тканей плода, проявляющееся в нарушении формирования различных органов, систем, конечностей

Ответ: б

77. При испытании репродуктивной токсичности одного поколения используют метод ОЭСР:

- а) ГОСТ 32378-2013 (Тест № 415:2007 OECD);
- б) ГОСТ 56698-2015 (Тест № 416:2001 OECD);
- в) ГОСТ 32379-2013 (Тест № 421:2010 OECD);
- г) ГОСТ 32380-2013 (Тест № 414:2001 OECD).

Ответ: а

78. При испытании репродуктивной токсичности двух поколений используют метод ОЭСР:

- а) ГОСТ 32378-2013 (Тест № 415:2007 OECD);
- б) ГОСТ 56698-2015 (Тест № 416:2001 OECD);
- в) ГОСТ 32379-2013 (Тест № 421:2010 OECD);
- г) ГОСТ 32380-2013 (Тест № 414:2001 OECD).

Ответ: б

79. Форма распределения ответственности:

- а) Составляется после написания отчёта;
- б) Содержит информацию об обязанностях, выполняемых каждым участником исследования;
- в) Подписывается руководителем отдела качества;
- г) Составляется после завершения исследования

Ответ: б

80. Срок акклиматизации животных, доставленных из того же географического региона составляет:

- а) 15 дней;
- б) 30 дней;
- в) 3-4 дня;
- г) 7 дней

Ответ: в

81. За ведение документации по учёту и хранению лекарственного препарата в каждом доклиническом

исследовании ответственным является:

- а) Провизорская служба;
- б) Руководитель исследования;
- в) Отдел качества доклинических исследований;
- г) Архивная служба

Ответ: а

82. Дезинфекция помещений для проведения доклинических исследований должна проводиться:

- а) Ежедневно;
- б) Ежедневно;
- в) Ежемесячно;
- г) Все ответы правильные

Ответ: г

83. Сколько составляет коэффициент пересчёта дозы препарата на крыс?

Ответ: 5,9

84. Как называется необычная реакция на первое введение лекарственного вещества?

Ответ: идиосинкразия

85. Когда наблюдается наибольшая вероятность тератогенного действия лекарственных препаратов?

Ответ: в первый триместр беременности

86. Сколько доз анализируют при первичной оценке эффективности потенциальных гипогликемических средств?

Ответ: 3 и более доз

87. Для каких препаратов проводится тест на аномальную токсичность?

Ответ: Для инъекционных форм

89. Какая тест-система не предназначена для оценки изониазида?

Ответ: собаки

90. Что является критерием эффективности препарата на модели формалинового отека?

Ответ: снижение объема лапы

5. Оценочные материалы промежуточной аттестации

Первый семестр, Экзамен

Контролируемые ИДК: ОПК-1.2 ОПК-2.1 ОПК-2.2 ОПК-5.1 ОПК-8.1 ПК-3.4 ПК-4.1 ПК-4.2 ПК-5.1 ПК-5.2 ПК-5.3

Вопросы/Задания:

Оценка собеседования по билету экзамена.

Примерный перечень вопросов к экзамену.

1 История создания надлежащей лабораторной практики.

Предпосылки:

- Середина XX века: В это время наблюдался стремительный рост научных исследований и разработок, сопровождавшийся увеличением объемов данных. При этом качество и достоверность этих данных не всегда были удовлетворительными, что вызывало серьезные опасения.
- Скандалы с лекарствами: Несколько громких скандалов, связанных с побочными эффектами лекарственных препаратов (например, талидомидовая трагедия в 1960-х), показали, что недостаточно контролируемые исследования могут иметь катастрофические последствия для здоровья людей. Это вызвало необходимость ужесточения требований к проведению доклинических испытаний.
- Различия в результатах: Зачастую исследования, проведенные в разных лабораториях, давали противоречивые результаты. Это свидетельствовало о недостаточной стандартизации процессов и методологий.

История трагедий:

1937 г. – Препарат сульфаниламид, не был протестирован на токсичность, результат: гибель 107 человек

1956 – 1962 г. – Талидомидовая трагедия

1930 – 1972 г. – Tuskegee Syphilis Study, исследование проводилось без информированного согласия, испытуемым предоставили недостоверную информацию (было обозначено как «особое бесплатное лечение»), отсутствие терапии. Основные этапы развития GLP:

- 1920 - была представлена концепция LD50. Это дало развитие методам экспериментальной токсикологии.
- 1972 год: Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) выпускает первые стандарты качества для неклинических исследований, которые стали прототипом современных принципов GLP. Эти правила были разработаны для обеспечения целостности, последовательности и воспроизводимости данных, которые используются для обоснования безопасности химических веществ и лекарств.
- 1978 год: FDA публикует окончательные правила GLP. Эти правила охватывают все аспекты проведения

неклинических исследований безопасности, включая организацию, персонал, помещения, оборудование, методы тестирования, документирование, архивное хранение и контроль качества.

- 1981 год: Организация экономического сотрудничества и развития (OECD) публикует свои принципы GLP, разработанные на основе американских стандартов, и распространяет их на страны-члены. Принципы OECD GLP стали международным стандартом для неклинических испытаний.

- Последующее развитие: На протяжении следующих десятилетий GLP постоянно совершенствовалась, а ее принципы были внедрены в различных отраслях, где проводятся исследования, связанные с безопасностью.

Ключевые принципы GLP:

- Организация и персонал: Наличие квалифицированного персонала и четкой организационной структуры, обеспечивающих проведение исследований в соответствии с установленными стандартами.

- Помещения и оборудование: Наличие помещений и оборудования, подходящих для проведения исследований и отвечающих требованиям безопасности.

- Стандартные операционные процедуры (СОП): Наличие письменных СОП, подробно описывающих все этапы проведения исследований.

- Исследовательские материалы и реагенты: Использование проверенных материалов и реагентов с подтвержденным качеством.

- Документирование: Детальное и точное документирование всех этапов исследований.

- Система контроля качества: Наличие системы контроля качества, обеспечивающей соблюдение всех принципов GLP.

- Архивирование данных: Обеспечение сохранности и доступности данных исследований на протяжении определенного периода.

2 Поиск новых лекарственных средств. Компьютерное конструирование как этап доклинических исследований лекарственных веществ.

Поиск новых лекарственных средств – это сложный, длительный и дорогостоящий процесс, требующий междисциплинарного подхода и применения передовых технологий.

Компьютерное конструирование (или *in silico drug design*) стало неотъемлемой частью этого процесса, играя ключевую роль на этапе доклинических исследований лекарственных веществ.

Традиционный путь поиска лекарств и его ограничения:

- Случайный скрининг: Тестирование большого числа химических соединений на биологическую активность, что было крайне трудоемким и требовало больших затрат.

- Модификация известных соединений: Изменение химической структуры существующих препаратов для улучшения их свойств, что имело ограниченный потенциал.

- Исследования на животных: Проведение дорогостоящих и этически сложных экспериментов для оценки безопасности и эффективности новых соединений.

Этот подход имел существенные НЕДОСТАТКИ:

- Низкая эффективность: Большинство веществ, отобранных на ранних этапах, не проходили дальнейшие испытания и не становились лекарствами.

- Высокая стоимость и длительность: Разработка нового лекарства занимала годы и обходилась в миллиарды долларов.

- Этическая проблематика: Использование большого количества животных в исследованиях.

Роль компьютерного конструирования:

Компьютерное конструирование или *in silico drug design* позволяет значительно ускорить и оптимизировать процесс поиска новых лекарственных средств, снизить его стоимость и этические риски. Этот подход использует компьютерные модели и алгоритмы для:

1. Идентификации мишеней (targets):

* Анализ геномных и протеомных данных для определения биологически важных молекул (мишеней), связанных с конкретным заболеванием.

* Изучение трехмерной структуры мишеней.

2. Конструирование молекул:

* Виртуальный скрининг (virtual screening) больших баз данных химических соединений для идентификации веществ, потенциально способных связываться с мишенью.

* Разработка *de novo* молекул, имеющих оптимальные свойства для взаимодействия с мишенью, используя различные алгоритмы и методы молекулярного моделирования.

* Оценка фармакокинетических и фармакодинамических свойств *in silico* (ADMET-прогнозирование) для отбора перспективных кандидатов.

3. Оптимизация структуры молекул:

* Уточнение химической структуры соединений с целью улучшения их свойств (активности, селективности, биодоступности, стабильности, токсичности и т.д.).

* Моделирование взаимодействия лиганд-рецептор для оценки эффективности связывания.

4. Моделирование биологических систем:

* Создание моделей для понимания сложных биологических процессов, таких как метаболизм лекарств, взаимодействие с иммунной системой и т.д.

Этапы применения компьютерного конструирования в доклинических исследованиях:

- Идентификация и валидация мишени: Использование биоинформатических инструментов для определения и подтверждения роли биологических мишеней в патогенезе заболевания.

- Виртуальный скрининг: Поиск перспективных соединений, способных взаимодействовать с мишенью, среди больших баз данных химических соединений.

- Оценка *in silico* свойств: Прогнозирование фармакокинетических (ADME) и фармакодинамических свойств отобранных соединений.

- Оптимизация лидов: Уточнение химической структуры лидирующих соединений с целью улучшения их свойств.

- Ранжирование кандидатов: Выбор наиболее перспективных кандидатов для дальнейших лабораторных исследований.

3 Система надлежащих практик.

Система надлежащих практик (Good Practices, GxP) — это комплекс стандартов и руководств, разработанных для обеспечения качества, безопасности и эффективности различных процессов в регулируемых отраслях, таких как фармацевтика, медицина, пищевая промышленность и другие. Эти практики устанавливают чёткие требования к процессам, персоналу, документации, оборудованию и другим аспектам деятельности, чтобы гарантировать соответствие продукции или услуг установленным стандартам.

Основные принципы системы надлежащих практик:

- Качество: Обеспечение соответствия продукции или услуг установленным требованиям качества.

- Безопасность: Минимизация рисков для здоровья и безопасности потребителей и работников.

- Эффективность: Оптимизация процессов для достижения максимальной производительности при минимальных затратах ресурсов.

- Достоверность данных: Обеспечение точности, целостности и надёжности данных, используемых в процессе принятия решений.

- Прозрачность: Обеспечение доступа к информации о процессах и результатах.

- Ответственность: Чёткое определение ролей и ответственности каждого участника процесса.

- Непрерывное улучшение: Постоянное совершенствование процессов для повышения качества, безопасности и эффективности.

Основные виды надлежащих практик (GxP):

1. Надлежащая лабораторная практика (Good Laboratory Practice, GLP):

- Обеспечивает качество и достоверность доклинических исследований, проводимых в лабораториях.

- Охватывает все аспекты лабораторных исследований, включая организацию, персонал, оборудование, методы, документирование и контроль качества.

- Используется для регистрации лекарственных средств, пестицидов и других химических веществ.

2. Надлежащая производственная практика (Good Manufacturing Practice, GMP):

- Обеспечивает качество и безопасность продукции в процессе производства.

- Охватывает все аспекты производственного процесса, включая сырьё, оборудование, персонал, помещения, процессы и контроль качества.

- Используется в фармацевтической, пищевой и косметической промышленности.

3. Надлежащая клиническая практика (Good Clinical Practice, GCP):

- Обеспечивает этическое и научное проведение клинических испытаний.

- Охватывает все аспекты клинических исследований, включая дизайн, проведение, мониторинг, анализ и документирование.

- Используется для регистрации лекарственных средств и медицинских устройств.

4. Надлежащая дистрибуторская практика (Good Distribution Practice, GDP):

- Обеспечивает сохранение качества и безопасности продукции при транспортировке и хранении.

- Охватывает все аспекты логистической цепочки, включая складское хранение, транспортировку, упаковку и документацию.

- Используется в фармацевтической, пищевой и косметической промышленности.

5. Надлежащая аптечная практика (Good Pharmacy Practice, GPP):

- Обеспечивает качество и безопасность лекарственного обеспечения в аптеках.

- Охватывает все аспекты работы аптеки, включая приём и хранение препаратов, отпуск лекарств, консультации пациентов и контроль качества.

6. Надлежащая практика хранения (Good Storage Practice, GSP):

* Обеспечивает правильное хранение товаров и продукции, особенно тех, которые требуют особых температурных режимов или условий хранения.

* Включает в себя требования к помещениям для хранения, вентиляции, контролю температуры и влажности, а также методы и процедуры, гарантирующие правильное складирование и инвентаризацию.

7. Надлежащая практика фармаконадзора (Good Pharmacovigilance Practice, GVP):

* Обеспечивает сбор, анализ и оценку данных о безопасности лекарственных средств после их выхода на рынок.

* Включает в себя процессы выявления, регистрации и оценки побочных эффектов лекарств, а также меры по снижению рисков.

Значение системы надлежащих практик:

- Гарантия качества: Обеспечение высокого качества продукции или услуг.

- Безопасность потребителей: Минимизация рисков для здоровья.

4 Документы ЕАЭС (решения и положения) о проведении доклинических исследований.

Ключевые нормативные документы ЕАЭС, регламентирующие доклинические исследования:

1. Решение Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 80 "Об утверждении Правил надлежащей лабораторной практики Евразийского экономического союза":

- Является основополагающим документом, определяющим требования к организации, проведению, контролю и документированию всех этапов доклинических исследований.

- Устанавливает требования к персоналу, помещениям, оборудованию, методам исследования, стандартным операционным процедурам (СОП) и контролю качества.

- Основан на принципах GLP, разработанных Организацией экономического сотрудничества и развития (ОЭСР), что обеспечивает международную сопоставимость данных.

- Обязывает все исследовательские организации, занимающиеся ДКИ для целей регистрации лекарственных средств в ЕАЭС, строго соблюдать эти правила.

- Устанавливает требования к документации и архивному хранению результатов исследований.

- Гарантирует достоверность, точность и воспроизводимость полученных результатов доклинических исследований.

2. Решение Совета ЕЭК от 22 декабря 2015 г. № 102 "Об утверждении Правил регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения":

- Определяет общий порядок регистрации лекарственных средств на территории ЕАЭС.

- Устанавливает требования к документации, которая должна быть представлена для регистрации лекарственного препарата, включая результаты доклинических исследований.

- Определяет объем и содержание информации, необходимой для оценки безопасности и эффективности лекарственного средства.

- Содержит общие требования к проведению исследований.

- Устанавливает единые требования ко всем лекарственным препаратам, регистрируемым на территории ЕАЭС, обеспечивая их качество и безопасность.

3. Решение Совета ЕЭК от 3 ноября 2016 г. № 79 "Об утверждении Правил проведения исследований биоэквивалентности лекарственных препаратов":

- Хотя в основном касается исследований биоэквивалентности, также затрагивает необходимость использования данных доклинических исследований для обоснования безопасности воспроизведенных препаратов.

- Устанавливает порядок проведения исследований биоэквивалентности, в том числе требования к выбору референсных препаратов и проведению сравнительных испытаний, включая возможность использования доклинических данных.

- Обеспечивает гармонизацию требований к подтверждению биоэквивалентности лекарственных средств и повышает доверие к результатам исследований.

5. Фармакопейные статьи ЕАЭС:

- Являются частью Евразийской фармакопеи, устанавливают требования к методам тестирования лекарственных средств, включая методы, применяемые в доклинических исследованиях.

- Обеспечивают стандартизацию методик и воспроизводимость результатов испытаний.

5 Планирование доклинических исследований безопасности с целью последующего проведения клинических исследований и регистрации лекарственных средств. Протокол исследования, предусматривающий порядок проведения исследования и все

исследовательские процедуры.

Планирование доклинических исследований безопасности – это ключевой этап в разработке лекарственных средств, необходимый для оценки рисков и обоснования возможности проведения клинических исследований и последующей регистрации. Целью является всесторонняя оценка токсичности нового препарата для обеспечения безопасности человека. Основные этапы планирования:

1. Определение цели и задач: Формулировка конкретных задач исследования (например, оценка острой, хронической, репродуктивной токсичности) с учетом типа препарата, предполагаемого применения и данных фармакологических исследований.
2. Выбор модели и метода: Обоснованный выбор моделей животных (грызуны, негрызуны), адекватных путей введения и доз, которые должны соответствовать предполагаемому клиническому применению.
3. Разработка протокола: Создание детального протокола исследования, который должен соответствовать принципам GLP и содержать все необходимые сведения для проведения воспроизводимого и контролируемого исследования.
4. Соответствие GLP: Обеспечение всех аспектов исследования (персонал, помещения, оборудование, процедуры, документация) требованиям GLP.
5. Выбор CRO: Определение квалифицированной исследовательской организации (CRO), обладающей необходимым опытом и ресурсами.
6. Анализ и интерпретация данных: Тщательный анализ и оценка полученных результатов для определения профиля безопасности и принятия решений о возможности перехода к клиническим исследованиям.

Протокол доклинического исследования безопасности:

- Общая информация: Название исследования, номер, даты, данные спонсора и организации.
- Цели и задачи: Четкое определение цели исследования и задач, необходимых для ее достижения.
- План исследования: Описание дизайна исследования, групп животных, доз, путей введения, продолжительности.
- Методы исследования: Подробное описание всех процедур, клинических наблюдений, методов сбора биоматериала, лабораторных анализов и методов оценки токсичности.
- Критерии исключения: Определение критериев для исключения или выбывания животных из исследования.
- Контроль качества: Методы контроля качества, меры по предотвращению ошибок и порядок проведения аудита.
- Статистический анализ: Описание статистических методов для обработки полученных данных.
- Условия содержания животных: Описание условий, обеспечивающих благополучие животных.
- Этические аспекты: Указание на соблюдение этических норм и одобрение протокола этическим комитетом.
- Сведения об исследователях: Информация о квалификации и обязанностях лиц, участвующих в исследовании.

ТЕМА: доклинические исследования: цели и задачи, виды исследований, международные стандарты качества.

ДКИ являются важнейшим этапом в разработке новых лекарственных средств, а также других биологически активных веществ, предшествующим их клиническому применению. Основная цель этих исследований – всесторонняя оценка безопасности и фармакологической активности изучаемого соединения перед его испытанием на людях.

Цели доклинических исследований:

- Оценка безопасности: Выявление потенциальных токсических эффектов, включая острую, подострую и хроническую токсичность, генотоксичность, канцерогенность, репродуктивную токсичность и другие виды неблагоприятного воздействия на организм.
 - Определение фармакологической активности: Изучение фармакодинамики (механизма действия) и фармакокинетики (всасывания, распределения, метаболизма и выведения) лекарственного средства.
 - Выбор оптимальной дозы: Определение диапазона доз, которые обеспечивают терапевтический эффект при минимальном риске развития побочных эффектов.
 - Выбор пути введения: Определение наиболее подходящего пути введения (например, пероральный, внутривенный, подкожный) с учетом фармакокинетических характеристик и терапевтических потребностей.
 - Обоснование клинических исследований: Предоставление достаточных данных для обоснования возможности проведения клинических исследований на людях.
2. Задачи доклинических исследований:
 - Идентификация и характеристика токсических эффектов: Выявление органов-мишеней, обратимости токсического действия, зависимости "доза-эффект".
 - Изучение фармакокинетики и фармакодинамики: Оценка абсорбции, распределения, метаболизма и выведения лекарственного средства, изучение механизма его действия на молекулярном, клеточном и

организменном уровнях.

- Изучение взаимодействия с другими веществами: Оценка потенциальных взаимодействий с другими лекарственными средствами или компонентами пищи.
- Разработка протоколов клинических исследований: Обоснование выбора доз, режима дозирования и методов мониторинга пациентов в клинических исследованиях.
- Обоснование регистрационного досье: Предоставление данных для включения в регистрационное досье лекарственного препарата.

3. Виды доклинических исследований:

- Токсикологические исследования:
- Острая токсичность: Изучение эффектов однократного введения высоких доз лекарственного средства (определение LD50).
- Подострая токсичность: Изучение эффектов повторного введения лекарственного средства в течение короткого периода времени (обычно 2-4 недели).
- Хроническая токсичность: Изучение эффектов длительного введения лекарственного средства (от нескольких месяцев до двух лет).
- Генотоксичность: Оценка способности лекарственного средства повреждать генетический материал (тесты Эймса, тесты на хромосомные аберрации и т.д.).
- Канцерогенность: Оценка способности лекарственного средства вызывать развитие опухолей (обычно длительные исследования на грызунах).
- Репродуктивная токсичность: Изучение влияния лекарственного средства на репродуктивную функцию, развитие эмбриона и плода.
- Местная токсичность: Изучение раздражающего действия лекарственного средства на кожу, слизистые оболочки и другие ткани.
- Фармакологические исследования:
- Первичная фармакодинамика: Изучение механизма действия лекарственного средства на клеточном, молекулярном и организменном уровнях.
- Вторичная фармакодинамика: Изучение неспецифических фармакологических эффектов лекарственного средства.
- Фармакокинетика: Изучение абсорбции, распределения, метаболизма и выведения лекарственного средства.
- Исследования *in vitro*: Изучение эффектов лекарственного средства на изолированных клетках или тканях.
- Исследования *in vivo*: Изучение эффектов лекарственного средства на живых организмах (обычно животных).

4. Международные стандарты качества:

Доклинические исследования должны проводиться в соответствии с международными стандартами качества, обеспечивающими достоверность, точность и воспроизводимость полученных данных. Основным международным стандартом является Good Laboratory Practice (GLP) – Надлежащая лабораторная практика, разработанная Организацией экономического сотрудничества и развития (OECD) и внедренная в большинстве стран мира. **ТЕМА: общая токсичность (острая, субхроническая).**

Общая токсичность относится к неблагоприятным эффектам, которые могут возникнуть в организме после воздействия химического вещества. Изучение общей токсичности является важным этапом доклинических исследований, позволяющим оценить потенциальную опасность лекарственных средств или других химических соединений для здоровья человека. Различают несколько видов общей токсичности в зависимости от длительности воздействия, среди которых наиболее часто изучаемыми являются острая и субхроническая токсичность.

1. Острая токсичность:

Острая токсичность – это неблагоприятные эффекты, возникающие в организме после однократного или многократного воздействия химического вещества в течение короткого периода времени (обычно до 24 часов). Цель исследования: Основная цель исследований острой токсичности – определение дозы химического вещества, способной вызвать летальный исход, а также выявление основных признаков токсического действия и органов-мишеней.

Методы оценки:

- Определение LD50 (медианная летальная доза): Это статистически рассчитанная доза вещества, вызывающая гибель 50% популяции подопытных животных при однократном введении.
- Определение LD10 и LD90: Показывают дозы, вызывающие гибель 10% и 90% животных соответственно.
- Наблюдение за клиническими признаками: Фиксируются любые отклонения от нормы в поведении животных, такие как вялость, возбуждение, нарушения дыхания, тремор, судороги и др.
- Патологоанатомическое исследование: Проводится вскрытие животных для выявления макроскопических изменений внутренних органов.

Пути введения: Вещество может вводиться различными путями, такими как пероральный, внутривенный, внутрибрюшинный, подкожный, ингаляционный и др. Выбор пути введения зависит от предполагаемого способа применения вещества у человека.

Результаты исследования:

- Позволяют оценить степень токсичности вещества при однократном воздействии.
- Дают информацию о путях введения, вызывающих наибольшую токсичность.
- Определяют органы-мишени токсического действия.
- Служат основой для выбора доз при проведении дальнейших исследований. Ограничения: Исследования острой токсичности не позволяют выявить эффекты, возникающие при длительном воздействии малых доз вещества.

Острая токсичность изучается на нескольких видах животных. Причем обязательно используют тот вид животных, на которых была показана специфическая фармакологическая активность вещества и которые будут использоваться при исследовании хронической токсичности. Обычно используют 2 вида животных. Исследования на самцах и самках проводят раздельно, минимальный размер группы 5–6 особей грызунов, при использовании собак или кроликов 3–5 особей.

Полученные результаты должны адекватно обеспечить возможность вычисления ЛД₅₀, что предполагает наличие среди изучаемых групп одной группы со 100% летальностью и одной, в которой гибель животных отсутствует. Если из-за низкой токсичности фармакологического вещества нельзя определить ЛД₅₀, следует указать максимальную дозу, которая была введена животным, но не менее 2 г/кг.

2. Субхроническая токсичность:

Субхроническая токсичность – это неблагоприятные эффекты, возникающие в организме после повторного или длительного воздействия химического вещества в течение ограниченного периода времени, обычно от нескольких недель до нескольких месяцев (обычно от 28 до 90 дней). При исследовании подострой токсичности образцов биологически активных химических соединений используют животных не менее трех видов, один из которых не относится к отрядам грызунов и зайцеобразных. Дозировки вводимого препарата разные.

Цель исследования: Основная цель исследований субхронической токсичности – выявление токсических эффектов, возникающих при повторном воздействии химического вещества, а также определение органов-мишеней, обратимости токсических эффектов и зависимости "доза-эффект".

Методы оценки:

- Наблюдение за клиническими признаками: Ежедневная регистрация общего состояния животных, поведения, аппетита, массы тела, состояния шерсти и других показателей.
- Гематологические исследования: Анализ крови для оценки изменений в клеточном составе и свертывающей системе.
- Биохимические исследования: Анализ крови и мочи для оценки изменений в показателях работы печени, почек и других органов.
- Офтальмологические исследования: Оценка состояния глаз.
- Гистопатологическое исследование: Анализ микроскопического строения органов и тканей для выявления морфологических изменений.
- Определение NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) - уровень, не вызывающий видимых неблагоприятных эффектов: Максимальная доза вещества, при которой не наблюдаются какие-либо токсические эффекты.
- Определение LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level) - минимальный уровень, вызывающий видимые неблагоприятные эффекты: Минимальная доза вещества, при которой наблюдаются токсические эффекты.

Пути введения: Аналогичны исследованиям острой токсичности. Выбор пути введения зависит от предполагаемого способа применения вещества у человека.

Результаты исследования:

- Позволяют оценить токсичность вещества при повторном воздействии.
- Идентифицируют органы-мишени и характер токсических эффектов.
- Определяют зависимость "доза-эффект".
- Устанавливают уровни NOAEL и LOAEL.
- Служат основой для планирования дальнейших токсикологических исследований (хронической токсичности) и для выбора доз в клинических исследованиях.

Ограничения: Исследования субхронической токсичности могут не выявить эффекты, развивающиеся при длительном, многолетнем воздействии, а также отсроченные эффекты.

ТЕМА: общая токсичность (хроническая, местнораздражающее действие).

1. Хроническая токсичность:

Хроническая токсичность – это неблагоприятные эффекты, развивающиеся при длительном (более 3-х месяцев, часто до 1-2 лет) многократном воздействии химического вещества на организм.

Цель исследования: Основная цель исследований хронической токсичности – выявление отсроченных токсических эффектов, которые могут развиваться при длительном воздействии, а также определение органов-мишеней, обратимости токсических изменений и зависимости "доза-эффект".

Методы оценки:

- Клинические наблюдения: Регулярный мониторинг общего состояния животных, поведения, аппетита, массы тела, состояния шерсти и других параметров.
- Гематологические исследования: Периодические анализы крови для оценки изменений в клеточном составе и свертывающей системе.
- Биохимические исследования: Анализ крови и мочи для оценки функционального состояния печени, почек и других органов.
- Офтальмологические исследования: Регулярная оценка состояния глаз.
- Электрокардиография: Оценка электрической активности сердца.
- Нейроповеденческие исследования: Оценка поведения и когнитивных функций.
- Гистопатологические исследования: Микроскопический анализ органов и тканей для выявления морфологических изменений.
- Определение NOAEL (No Observed Adverse Effect Level): Максимальная доза вещества, при которой не наблюдаются какие-либо неблагоприятные эффекты.
- Определение LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level): Минимальная доза вещества, при которой наблюдаются токсические эффекты.
- Оценка обратимости токсических эффектов: Оценка восстановления организма после прекращения воздействия вещества.

Пути введения: Выбор пути введения зависит от предполагаемого способа применения вещества у человека. Используют пероральный, ингаляционный, внутривенный и другие пути.

Результаты исследования:

- Позволяют выявить отсроченные токсические эффекты, которые могут не проявиться при кратковременном воздействии.
- Идентифицируют органы-мишени и характер токсических изменений.
- Определяют зависимость "доза-эффект" для длительного воздействия.
- Устанавливают уровни NOAEL и LOAEL для хронического воздействия.
- Дают информацию об обратимости токсических эффектов.
- Используются для оценки риска при длительном применении лекарственного средства и выбора доз для клинических исследований.

Ограничения: Исследования хронической токсичности, как правило, очень продолжительные и дорогостоящие. Хроническую токсичность изучают не менее чем на двух видах животных. Желательно использовать животных, на которых были получены сведения о специфической фармакологической активности вещества. Изучение хронической токсичности проводится на крысах, кроликах и/или собаках. Группы животных формируют из самок и самцов.

Хроническую токсичность фармакологического вещества при его системном применении исследуют в двух–трех дозах. При выборе доз руководствуются результатами, полученными при исследовании специфической фармакологической активности и острой токсичности фармакологического вещества, его способностью вызывать кумулятивный эффект, а также предполагаемыми максимальными суточными дозами, в которых фармакологическое вещество рекомендовано для клинического изучения.

2. Местнораздражающее действие:

Местнораздражающее действие – это неблагоприятные эффекты, возникающие в месте контакта химического вещества с тканями организма.

Цель исследования: Оценка способности вещества вызывать раздражение кожи, слизистых оболочек, глаз и других тканей при непосредственном контакте.

Методы оценки:

- Кожно-раздражающий тест: Нанесение вещества на кожу животного (обычно кроликов) и оценка степени раздражения по шкале Драйза.
- Глазное раздражение: Введение вещества в глаз животного и оценка степени раздражения конъюнктивы, роговицы и радужной оболочки.
- Оценка раздражения слизистых оболочек: Исследование влияния вещества на слизистые оболочки дыхательных путей, желудочно-кишечного тракта и других систем.
- Гистопатологическое исследование: Микроскопический анализ тканей в месте контакта с веществом для выявления структурных изменений.

Пути введения/нанесения: Непосредственный контакт с кожей, слизистыми оболочками, глазами.

Результаты исследования:

- Позволяют оценить степень раздражающего действия вещества.
- Определяют необходимость применения защитных мер при использовании вещества.
- Дают информацию о безопасном применении вещества.

Ограничения: Результаты могут отличаться у разных видов животных и у человека.

Средний срок проведения испытания - 14 дней (однако длительность курса введения препарата согласовывается с заказчиком, поэтому может отличаться). Количество животных должно быть достаточным для того, чтобы в дальнейшем провести статистическую обработку результатов. Исследования на самцах и самках проводят отдельно, минимальный размер группы - это 5 особей грызунов. Испытуемый препарат вводится ежедневно в дозировке, которая соответствует Высшей Терапевтической Дозе, пересчитанной на животного.

На протяжении эксперимента регулярно проводят взвешивания животных, ветеринарный и клинический осмотр каждого животного в руках и на открытой площадке. По окончании введения препарата, животные подвергаются эвтаназии для последующей некропсии. Если препарат вводился перорально, то целью некропсии является извлечение пищевода, желудка, двенадцатиперстной кишки, тощей кишки, ободочной и прямой кишки, которые будут зафиксированы в формалине и подвергнуты дальнейшему гистологическому исследованию. Если исследуемый препарат вводился парентерально, то для исследования на гистологию берут ткани, окружающие место введения препарата.

6 Специфическая токсичность (аллергенность, иммунотоксичность, мутагенность).

1. Аллергенность:

Аллергенность – это способность вещества вызывать аллергические реакции у сенсибилизированных (предрасположенных) организмов.

Цель исследования: Оценка потенциала вещества вызывать иммунный ответ по типу гиперчувствительности, что может привести к аллергическим реакциям.

Методы оценки:

- Кожные тесты: Нанесение вещества на кожу (чаще всего морских свинок) и оценка реакции.
- Тест локального лимфатического узла (LLNA): Оценка пролиферации лимфоцитов в лимфатическом узле, дренирующем место нанесения вещества.
- Определение специфических IgE-антител: Выявление специфических антител, участвующих в аллергических реакциях.
- Провокационные тесты: Введение вещества сенсибилизированным животным и оценка реакции.

Результаты исследования: Позволяют оценить аллергенный потенциал вещества и определить необходимость мер предосторожности.

Значение: Выявление аллергенов позволяет предотвратить аллергические реакции у людей, чувствительных к этим веществам.

2. Иммунотоксичность:

Иммунотоксичность – это способность вещества вызывать неблагоприятные эффекты на иммунную систему.

Цель исследования: Оценка влияния вещества на функции иммунных клеток и механизмы иммунного ответа, приводящего к иммуносупрессии, аутоиммунным реакциям или другим нарушениям иммунитета.

Методы оценки:

- Оценка клеточного иммунитета: Оценка пролиферации и активности Т-лимфоцитов, цитотоксической активности, продукции цитокинов.
- Оценка гуморального иммунитета: Оценка уровня иммуноглобулинов (антител).
- Оценка фагоцитарной активности: Оценка способности фагоцитов поглощать и уничтожать чужеродные частицы.
- Оценка естественных киллеров (NK-клеток): Оценка цитотоксической активности NK-клеток.
- Тесты на гиперчувствительность: Оценка нежелательных иммунных реакций. Результаты исследования: Дают информацию о влиянии вещества на иммунную систему и позволяют оценить риск развития иммунодефицита или аутоиммунных заболеваний.

Значение: Оценка иммунотоксичности позволяет предотвратить побочные эффекты, связанные с нарушением работы иммунной системы.

3. Мутагенность:

Мутагенность – это способность вещества вызывать изменения (мутации) в генетическом материале клеток (ДНК).

Цель исследования: Оценка потенциала вещества вызывать генетические повреждения, которые могут привести к наследственным заболеваниям или раку.

Методы оценки:

- Тест Эймса: Оценка способности вещества вызывать мутации в бактериях (обычно Salmonella).

- Тесты на хромосомные aberrации: Оценка повреждения хромосом в клетках млекопитающих (in vitro и in vivo).
- Тест на микроядра: Оценка образования микроядер в клетках, что свидетельствует о повреждении ДНК.
- Тест на генные мутации в клетках млекопитающих: Оценка повреждений на уровне генов.
- Тесты на повреждение ДНК: Оценка наличия разрывов ДНК.

Результаты исследования: Позволяют оценить мутагенный потенциал вещества и риск развития генетических заболеваний.

Значение: Предотвращение воздействия мутагенов снижает риск развития рака и наследственных болезней.

7 Специфическая токсичность (репродуктивная токсичность, фототоксичность).

1. Репродуктивная токсичность:

Репродуктивная токсичность – это способность вещества вызывать неблагоприятные эффекты на репродуктивную функцию, включая фертильность, развитие эмбриона и плода, а также постнатальное развитие. Цель исследования: Оценка влияния вещества на мужскую и женскую репродуктивную систему, развитие потомства, а также на лактацию.

Методы оценки:

- Исследование фертильности: Оценка влияния вещества на репродуктивную способность самцов и самок.
- Исследование эмбриотоксичности и тератогенности: Оценка влияния вещества на развитие эмбриона и плода (возникновение пороков развития).
- Исследование перинатального и постнатального развития: Оценка влияния вещества на развитие потомства после рождения.
- Исследование лактации: Оценка проникновения вещества в грудное молоко и его влияния на младенца.

Результаты исследования: Позволяют оценить репродуктивную токсичность вещества и риск развития нарушений фертильности, пороков развития у потомства, а также влияния на развитие младенцев.

Значение: Выявление репродуктивных токсикантов помогает предотвратить неблагоприятные последствия для будущих поколений.

2. Фототоксичность:

Фототоксичность – это способность вещества вызывать токсические эффекты под воздействием ультрафиолетового (УФ) или видимого света.

Цель исследования: Оценка способности вещества вызывать неблагоприятные эффекты на коже или в других органах при одновременном воздействии света.

Методы оценки:

- Тесты на фототоксичность in vitro: Оценка цитотоксичности вещества в культуре клеток при облучении УФ или видимым светом.
- Тесты на фототоксичность in vivo: Нанесение вещества на кожу животных с последующим облучением светом и оценка кожной реакции (эритема, отек и т.д.).

Оценка проникновения вещества в кожу: Определение способности вещества накапливаться в коже и повышать ее чувствительность к свету.

Результаты исследования: Позволяют определить фототоксический потенциал вещества и риск развития фотодерматитов или других реакций, связанных с воздействием света.

Значение: Предотвращение фототоксических реакций важно для безопасности лекарственных средств и косметических продуктов.

8 Исследования фармакологической безопасности.

1. Изучение первичной фармакодинамики:

- Оценка механизма действия лекарственного средства, включая его взаимодействие с молекулярными мишенями (рецепторами, ферментами, ионными каналами и т.д.).
- Выявление возможных нежелательных эффектов, связанных с активацией или ингибированием этих мишеней.
- Определение зависимости "доза-эффект" для фармакологических эффектов.

2. Изучение вторичной фармакодинамики:

- Оценка влияния лекарственного средства на другие физиологические системы, не связанные с его основным терапевтическим действием.
- Выявление потенциальных нежелательных эффектов на сердечно-сосудистую, дыхательную, нервную, пищеварительную и другие системы.
- Использование различных фармакологических моделей для оценки влияния препарата на органы и системы.

3. Изучение безопасности сердечно-сосудистой системы:

- Оценка влияния лекарственного средства на артериальное давление, частоту сердечных сокращений, электрокардиограмму (ЭКГ) и другие параметры.

- Выявление риска развития аритмий, ишемии, кардиомиопатии или других сердечно-сосудистых осложнений.
- Особое внимание уделяется изучению влияния препарата на интервал QT, который связан с риском развития опасных аритмий.
- 4. Изучение безопасности дыхательной системы:
 - Оценка влияния лекарственного средства на дыхательный объем, частоту дыхания и другие параметры.
 - Выявление риска развития бронхоспазма, апноэ или других дыхательных осложнений.
- 5. Изучение безопасности центральной нервной системы (ЦНС):
 - Оценка влияния лекарственного средства на поведение, двигательную активность, координацию, когнитивные функции и другие параметры.
 - Выявление риска развития седативного эффекта, стимуляции, судорог или других нежелательных эффектов со стороны ЦНС.
- 6. Изучение безопасности желудочно-кишечного тракта (ЖКТ):
 - Оценка влияния лекарственного средства на моторику ЖКТ, секрецию желудочного сока, всасывание питательных веществ и другие параметры.
 - Выявление риска развития тошноты, рвоты, диареи, запора или других нежелательных эффектов со стороны ЖКТ.
- 7. Взаимодействие с другими лекарственными средствами:
 - Оценка потенциальных взаимодействий с другими лекарственными средствами, которые могут применяться одновременно.
 - Выявление риска усиления или ослабления терапевтического эффекта или развития нежелательных побочных эффектов.

9 Общие вопросы выбора и планирования исследований фармакологической безопасности.

1. Тип лекарственного средства:
 - Химическая структура: Определение химической структуры и ее сходства с известными соединениями, имеющими неблагоприятные фармакологические эффекты.
 - Фармакологическая группа: Выбор тестов, соответствующих фармакологической группе препарата и известным эффектам ее представителей.
 - Новый механизм действия: При наличии нового механизма действия препарата, необходимо проводить более широкий спектр исследований для выявления всех возможных побочных эффектов.
2. Терапевтическое применение:
 - Показания к применению: Определение показаний к применению и предполагаемой длительности терапии для выбора адекватного плана исследований.
 - Способ введения: Выбор путей введения препарата в доклинических исследованиях, которые должны быть максимально приближены к клиническому применению.
 - Терапевтические дозы: Определение терапевтического диапазона доз для выбора адекватных доз при проведении исследований.
3. Предварительные данные:
 - Фармакодинамика: Использование данных о первичном и вторичном фармакологическом действии для выбора соответствующих тестов.
 - Фармакокинетика: Использование данных о всасывании, распределении, метаболизме и выведении препарата для выбора моделей и доз.
 - Токсикологические данные: Оценка данных о токсичности препарата для определения наиболее вероятных органов-мишеней для проведения дополнительных исследований.
4. Соответствие нормативным требованиям:
 - Руководства регулирующих органов: Соблюдение требований и рекомендаций регуляторных органов по проведению доклинических исследований безопасности.
 - Международные стандарты: Соответствие международным стандартам, таким как GLP (Надлежащая лабораторная практика).
1. Разработка программы исследований:
 - Определение набора тестов: Выбор тестов, которые позволят выявить потенциальные нежелательные фармакологические эффекты.
 - * Включает оценку сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной, желудочно-кишечной систем.
 - * Необходимо включать *in vitro* и *in vivo* исследования.
 - Обоснование выбора моделей: Выбор моделей животных или клеточных систем, наиболее подходящих для изучения выбранных эффектов.
 - Определение доз и продолжительности: Определение диапазона доз и продолжительности воздействия в доклинических исследованиях, которые должны быть адекватны клиническому применению.

- Определение конечных точек: Четкое определение показателей для оценки фармакологических эффектов.
2. Разработка протокола исследования:
 - Подробное описание процедур: Детальное описание всех процедур, методов исследования и методик сбора данных.
 - Определение критериев исключения: Четкое определение критериев для исключения животных или данных из исследования.
 - План статистического анализа: Определение методов статистической обработки данных для обеспечения достоверности результатов.
 3. Выбор исследовательской организации:
 - Квалификация персонала: Оценка опыта и квалификации персонала, участвующего в исследовании.
 - Наличие оборудования: Проверка наличия необходимого оборудования и помещений для проведения исследований.
 - Соответствие GLP: Проверка соответствия организации требованиям GLP.
 4. Оценка и интерпретация данных:
 - Тщательный анализ: Тщательный анализ и интерпретация всех полученных данных.
 - Оценка риска: Оценка потенциальных рисков, связанных с применением лекарственного средства.
 - Составление отчета: Подготовка подробного отчета о результатах исследований, включающего все необходимые данные и выводы.

Ключевые моменты при планировании:

- Поэтапный подход: Планирование исследований поэтапно, начиная с более простых *in vitro* тестов и заканчивая более сложными *in vivo* моделями.
- Использование валидированных методов: Применение валидированных методов и моделей исследований.
- Выбор адекватных доз: Выбор доз, которые должны быть адекватными терапевтическому диапазону и должны быть достаточными для выявления нежелательных эффектов.
- Многосторонний подход: Использование многостороннего подхода для оценки фармакологической безопасности, включающего изучение различных физиологических систем и использование различных моделей.
- Учет индивидуальных особенностей: Учет возможных индивидуальных особенностей (возраст, пол, сопутствующие заболевания) при планировании исследований.

10 Разработка дизайна исследования фармакологической безопасности. Разработка дизайна исследования фармакологической безопасности является критически важным шагом для получения достоверных данных о потенциальных нежелательных эффектах лекарственного средства. Дизайн исследования должен быть тщательно спланирован и адаптирован к конкретному лекарственному препарату, его фармакологическим свойствам и предполагаемому клиническому применению.

Ключевые элементы дизайна исследования фармакологической безопасности:

1. Определение цели исследования:
 - Четкая формулировка цели исследования, например, оценка влияния препарата на сердечно-сосудистую, дыхательную, нервную или другие системы.
 - Определение конкретных параметров, которые будут оцениваться.
2. Выбор модели исследования:
 - *In vitro* модели: Клеточные культуры, изолированные органы или ткани для изучения эффектов на молекулярном, клеточном или тканевом уровнях.
 - *In vivo* модели: Животные модели (грызуны, не грызуны, приматы), адекватно воспроизводящие физиологические системы человека.
 - Обоснование выбора модели: Выбор модели должен быть обоснован с учетом механизма действия препарата, предполагаемых побочных эффектов и физиологических особенностей используемой модели.
3. Определение групп и доз:
 - Контрольная группа: Получает плацебо или стандартный препарат.
 - Группы с разными дозами: Выбор доз, которые должны включать терапевтические дозы и дозы, превышающие терапевтический диапазон, для выявления зависимости "доза-эффект".
 - Обоснование выбора доз: Дозы должны быть обоснованы с учетом фармакокинетических и токсикологических данных.
4. Выбор пути введения:
 - Путь введения должен быть максимально приближен к предполагаемому клиническому применению (пероральный, внутривенный, ингаляционный и т.д.).
 - Обоснование выбора пути введения с учетом фармакокинетических свойств препарата.
5. Определение продолжительности исследования:
 - Продолжительность должна быть адекватной для выявления нежелательных фармакологических эффектов.

- Выбор продолжительности, основанный на фармакокинетических данных и предполагаемом времени воздействия препарата в организме.

6. Определение методов оценки:

- Клинические наблюдения: Мониторинг общего состояния животных, поведения, аппетита и других клинических параметров.

- Измерение физиологических параметров: Оценка артериального давления, частоты сердечных сокращений, частоты дыхания, ЭКГ и других показателей.

- Биохимические анализы: Оценка показателей крови, мочи и других биологических жидкостей для выявления изменений в работе органов и систем.

- Гистопатологические исследования: Микроскопический анализ органов и тканей для выявления морфологических изменений.

- Фармакологические тесты: Оценка влияния препарата на активность рецепторов, ферментов, ионных каналов и других молекулярных мишеней.

- Нейроповеденческие тесты: Оценка поведения и когнитивных функций.

7. Сбор и анализ данных:

- Детальное документирование всех этапов исследования.

- Использование валидированных методов сбора данных.

- Статистический анализ полученных данных для выявления статистически значимых различий между группами.

- Обеспечение качества и целостности данных.

8. Контроль качества:

- Соблюдение принципов GLP (Надлежащей лабораторной практики) на всех этапах исследования.

- Проведение внутренних и внешних аудитов.

- Обеспечение квалификации персонала, участвующего в исследовании.

9. Этическое одобрение:

- Получение одобрения этического комитета на проведение исследования с использованием животных.

- Соблюдение принципов гуманного обращения с животными.

10. Формирование отчета:

- Представление результатов в виде подробного отчета, включающего все необходимые данные и выводы.

Ключевые моменты в дизайне исследования:

- Адекватный выбор модели: Выбор модели должен соответствовать цели исследования и фармакологическим особенностям препарата.

- Контрольная группа: Обязательное наличие контрольной группы для сравнения результатов.

- Дозозависимость: Оценка влияния препарата в разных дозах для выявления зависимости "доза-эффект".

- Соответствие GLP: Соблюдение принципов GLP на всех этапах исследования.

- Статистическая достоверность: Использование адекватных методов статистического анализа для обеспечения достоверности результатов.

11 Основная батарея исследований фармакологической безопасности.

Основные исследования, входящие в базовую батарею:

1. Исследования сердечно-сосудистой системы:

- Оценка влияния на артериальное давление (АД): Измерение систолического и диастолического АД.

- Оценка влияния на частоту сердечных сокращений (ЧСС): Подсчет ЧСС.

- Электрокардиография (ЭКГ): Оценка электрической активности сердца, включая анализ интервала QT.

- Телеметрические исследования: Мониторинг АД, ЧСС и ЭКГ в режиме реального времени у свободно двигающихся животных.

2. Исследования дыхательной системы:

- Оценка частоты дыхания: Подсчет дыхательных движений.

- Оценка дыхательного объема: Измерение объема вдыхаемого и выдыхаемого воздуха.

- Плетизмография: Оценка изменений объема грудной клетки при дыхании.

- Исследование бронхиальной проходимости: Оценка влияния препарата на тонус бронхов.

3. Исследования центральной нервной системы (ЦНС):

- Оценка общего поведения: Наблюдение за активностью, состоянием покоя, координацией движений.

- Тест на двигательную активность (локомоцию): Оценка спонтанной двигательной активности.

- Тесты на нейромышечную функцию: Оценка мышечной силы и координации.

- Тесты на сенсорную функцию: Оценка реакции на внешние раздражители.

4. Исследования желудочно-кишечного тракта (ЖКТ):

- Оценка моторики ЖКТ: Оценка времени транзита пищи по ЖКТ.
- Оценка секреции желудочного сока: Измерение кислотности и объема желудочного сока.
- Оценка влияния на всасывание питательных веществ: Изучение абсорбции глюкозы, аминокислот и других веществ.
- Наблюдение за признаками дискомфорта ЖКТ: Оценка наличия рвоты, диареи, запора.

5. Общие наблюдения и клинический осмотр:

- Ежедневные клинические осмотры: Оценка общего состояния, аппетита, активности, состояния шерсти.
- Оценка массы тела: Ежедневное взвешивание животных.
- Оценка потребления корма и воды: Регулярная регистрация количества потребляемого корма и воды.

Общие принципы:

- Фармакологически релевантные дозы: Исследования проводятся в диапазоне терапевтических доз и доз, превышающих терапевтические, для выявления зависимости "доза-эффект".
- Использование адекватных моделей: Выбор моделей, наиболее подходящих для изучения эффектов препарата на различные системы организма.
- Комплексная оценка: Одновременная оценка нескольких физиологических параметров.
- Соблюдение GLP: Проведение исследований в соответствии с принципами GLP.

12 Виды дополнительных исследований фармакологической безопасности.

1. Исследования на специализированных моделях:

- Модели с нарушениями функций: Использование моделей животных с определенными патологиями (например, гипертония, аритмия, бронхиальная астма) для оценки влияния препарата на их состояние.
- Модели с генетическими особенностями: Использование моделей животных с определенными генетическими мутациями для оценки взаимодействия препарата с генами.
- Модели с особыми метаболическими особенностями: Использование моделей с нарушениями метаболизма для оценки влияния препарата на обмен веществ.

2. Исследования in vitro на специализированных клетках или тканях:

- Изучение эффектов на кардиомиоцитах: Оценка влияния препарата на сократительную функцию, электрофизиологические свойства и метаболизм кардиомиоцитов.
- Изучение эффектов на нейроны: Оценка влияния препарата на возбудимость, проводимость, нейротрансмиссию и другие функции нейронов.
- Изучение эффектов на клетки ЖКТ: Оценка влияния препарата на секрецию, моторику и абсорбцию в ЖКТ.

3. Исследования гемодинамики:

- Измерение давления в легочной артерии: Оценка влияния препарата на давление в легочных сосудах.
- Измерение сердечного выброса: Оценка объема крови, выбрасываемого сердцем за один удар.
- Оценка периферического сопротивления: Оценка тонуса кровеносных сосудов.

4. Исследования функции почек:

- Оценка клиренса креатинина: Оценка скорости клубочковой фильтрации.
- Оценка уровня электролитов: Оценка уровня калия, натрия и других электролитов в крови.
- Анализ мочи: Оценка содержания белка, глюкозы и других веществ в моче.

5. Исследования влияния на гормональную систему:

- Оценка уровней гормонов: Определение концентрации гормонов в крови (кортизол, тиреоидные гормоны, половые гормоны и др.).
- Оценка функции эндокринных желез: Исследование влияния препарата на функцию щитовидной железы, надпочечников, половых желез и др.

6. Исследования влияния на иммунную систему:

- Оценка влияния на иммунный ответ: Оценка влияния препарата на пролиферацию лимфоцитов, продукцию цитокинов, фагоцитарную активность и другие показатели иммунного ответа.
- Исследование гиперчувствительности: Оценка потенциала препарата вызывать аллергические реакции.
- Изучение аутоиммунных эффектов: Оценка риска развития аутоиммунных заболеваний.

7. Исследования на моделях лекарственной зависимости:

- Оценка потенциала препарата вызывать зависимость.
- Изучение синдрома отмены при прекращении приема препарата.

8. Исследования взаимодействия с другими препаратами:

- Оценка влияния препарата на метаболизм и фармакокинетику других препаратов.
- Оценка влияния других препаратов на метаболизм и фармакокинетику исследуемого препарата.
- Оценка потенциала взаимодействия препаратов на фармакодинамическом уровне. Принципы выбора дополнительных исследований:

- Основание на результатах основной батареи: Дополнительные исследования планируются на основе результатов основной батареи и предполагаемых фармакологических эффектов.
- Специфический риск: Выбор исследований зависит от специфических рисков, связанных с препаратом (например, кардиотоксичность, нейротоксичность, иммунотоксичность).
- Механизм действия: Изучение эффектов, связанных с механизмом действия препарата.
- Клиническая релевантность: Учет клинической значимости потенциальных побочных эффектов.
- Требования регуляторных органов: Соответствие требованиям регуляторных органов по проведению доклинических исследований.

Значение дополнительных исследований:

- Более глубокая оценка потенциальных рисков, связанных с применением препарата.
- Определение механизмов развития нежелательных эффектов.
- Обоснование выбора доз и режимов дозирования в клинических исследованиях.
- Разработка мер по минимизации рисков при клиническом применении.

Второй семестр, Дифференцированный зачет

Контролируемые ИДК: ОПК-1.2, ОПК-2.1, ОПК-2.2, ОПК-5.1, ОПК-8.1, ПК-3.4, ПК-4.1, ПК-4.2, ПК-5.1, ПК-5.2, ПК-5.3

Примерный перечень вопросов к дифференцированному зачету.

1) Доклинические исследования лекарственных препаратов, влияющих на сердечно-сосудистую систему.

Особенности доклинических исследований лекарственных препаратов, влияющих на сердечно-сосудистую систему, связаны с необходимостью тщательной оценки безопасности и эффективности таких препаратов, учитывая сложность и важность функционирования этой системы в организме. Ключевые особенности данного типа исследований:

1. Использование специфичных моделей заболеваний

При исследовании препаратов, направленных на лечение сердечно-сосудистых заболеваний, применяются специальные модели, имитирующие определенные патологические состояния, такие как:

- Ишемическая болезнь сердца: Например, индуцированная временная окклюзия коронарной артерии у крыс или кроликов.
- Артериальная гипертензия: Спонтанная гипертензия у крыс линии SHR (Spontaneously Hypertensive Rats).
- Атеросклероз: Трансгенные мыши с мутацией гена ApoE, предрасположенные к развитию атеросклероза.
- Сердечная недостаточность: Кардиомиопатия у грызунов.

2. Многоуровневый подход к оценке эффективности

Эффективность препаратов оценивается на разных уровнях:

- Молекулярный уровень: Изучение взаимодействия препарата с рецепторами, ферментами и другими биологическими молекулами.
- Клеточный уровень: Оценка влияния на функции клеток миокарда и эндотелия сосудов.
- Органный уровень: Эксперименты на изолированном сердце или сосудах для измерения функциональных параметров (сократительная функция, вазорелаксация).
- Целостный организм: Тестирование на животных моделях для оценки системных эффектов препарата.

3. Учет электрофизиологии сердца

Особое внимание уделяется изучению влияния препарата на электрические свойства сердца, так как многие сердечно-сосудистые препараты могут вызывать аритмии. Исследуется:

- Изменение проводимости ионных каналов (натриевых, калиевых, кальциевых).
- Воздействие на автоматию и возбудимость миокарда.
- Возможные проаритмические эффекты.

4. Оценка кардиотоксичности

Кардиотоксичность является одним из ключевых факторов риска при использовании многих лекарственных средств. Поэтому особое внимание уделяется выявлению любых признаков повреждения миокарда, таких как:

- Повышение уровней кардиоспецифических маркеров (тропонины, креатинкиназа-MB).
- Изменения на электрокардиограмме (ЭКГ).
- Гистологические изменения в миокарде.

5. Комплексная фармакокинетика

Для препаратов, влияющих на сердечно-сосудистую систему, важна точная оценка фармакокинетических параметров, таких как:

- Абсорбция (скорость и степень всасывания).
- Распределение (проникновение в различные ткани и органы, включая сердце и сосуды).
- Метаболизм (превращение препарата в активные или неактивные метаболиты).
- Выведение (элиминация через почки, печень и легкие).

2) Обоснование выбора тест-системы для исследований лекарственных препаратов, влияющих на сердечно-сосудистую систему.

Выбор тест-системы для исследований лекарственных препаратов, влияющих на сердечно-сосудистую систему, зависит от целей исследования и характеристик препарата. Факторы, которые необходимо учитывать при выборе тест-системы:

- **Вид животного.** Для исследований используют различные виды животных, включая грызунов (мыши, крысы), кроликов, собак, обезьян и других. Выбор вида животного зависит от задач исследования, доступности и стоимости животных, а также от их генетической и физиологической схожести с человеком.
- **Модель сердечно-сосудистых заболеваний.** Необходимо выбрать модель, которая наиболее точно отражает конкретное сердечно-сосудистое заболевание или состояние, которое будет изучаться. Это может быть модель гипертонии, ишемии, аритмии, сердечной недостаточности и т. д.
- **Методы исследования.** Выбор методов исследования зависит от типа препарата и его механизма действия. Например, для изучения влияния препарата на сердечный ритм можно использовать электрокардиографию (ЭКГ), а для оценки сократимости миокарда — эхокардиографию.
- **Доступность и стоимость.** Стоимость и доступность животных могут существенно влиять на выбор тест-системы. Некоторые виды животных могут быть более дорогими и менее доступными, что может ограничить возможности исследования.
- **Этические соображения.** При выборе тест-системы необходимо учитывать этические аспекты использования животных в исследованиях. Необходимо минимизировать страдания животных и обеспечить гуманное обращение с ними.
- **Стандартизация и воспроизводимость.** Важно выбрать тест-систему, которая позволяет стандартизировать условия исследования и обеспечивает воспроизводимость результатов. Это поможет обеспечить сопоставимость данных между различными лабораториями и исследованиями.
- **Специфичность и чувствительность.** Тест-система должна обладать достаточной специфичностью и чувствительностью для выявления эффектов препарата. Это позволит получить точные и надёжные результаты исследования.

3) Методики проведения исследований лекарственных препаратов, влияющих на сердечно-сосудистую систему.

Доклинические исследования лекарственных препаратов, влияющих на сердечно-сосудистую систему, включают ряд экспериментальных методик:

- **Фармакологические исследования.** Эти исследования направлены на изучение механизмов действия препарата на сердечно-сосудистую систему. Они включают оценку влияния препарата на сердечный ритм, артериальное давление, сократимость миокарда и другие параметры. Фармакологические исследования помогают понять, как препарат работает в организме и какие эффекты он может вызывать.
- **Токсикологические исследования.** Токсикологические исследования проводятся для оценки токсичности препарата при различных дозах и путях введения. Они позволяют определить максимально безопасную дозу препарата и выявить возможные побочные эффекты. Токсикологические исследования являются важным этапом разработки новых лекарственных средств.
- **Исследования специфической активности.** Исследования специфической активности проводятся на моделях сердечно-сосудистых заболеваний для оценки эффективности препарата в лечении этих состояний. Например, препараты для лечения гипертонии могут быть исследованы на моделях животных с искусственно вызванной гипертонией.
- **Изучение взаимодействия с другими препаратами.** Если препарат будет использоваться в комбинации с другими лекарствами, проводятся исследования возможных взаимодействий. Это позволяет определить, как совместное применение препаратов может повлиять на их эффективность и безопасность.
- **Электрофизиологические исследования.** Электрофизиологические исследования используются для изучения влияния препарата на электрические свойства сердца. Они могут включать электрокардиографию (ЭКГ), холтеровское мониторирование и другие методы. Электрофизиологические исследования помогают оценить влияние препарата на сердечный ритм и проводимость.
- **Эхокардиография.** Эхокардиография — это метод ультразвукового исследования сердца, который позволяет оценить его структуру и функцию. Эхокардиографические исследования широко используются в кардиологии для диагностики и мониторинга сердечно-сосудистых заболеваний. В исследованиях лекарственных препаратов они помогают оценить их влияние на функцию сердца.
- **Методы молекулярной биологии и генетики.** Методы молекулярной биологии и генетики используются для изучения механизмов действия препаратов на молекулярном уровне. Они позволяют выявить мишени препарата в организме и понять, как он влияет на экспрессию генов и синтез белков.

- **Стандартизация.** Разработка стандартных методов и протоколов для проведения доклинических исследований обеспечивает сопоставимость результатов между различными лабораториями и исследованиями.
- **Анализ данных.** Статистический анализ полученных результатов помогает выявить значимые эффекты препарата и определить дальнейшие направления исследований.
- **Моделирование.** Использование математических и компьютерных моделей для имитации поведения сердечно-сосудистой системы под воздействием препарата.

4) Доклинические исследования лекарственных препаратов, влияющих на центральную нервную систему.

Доклинические исследования лекарственных препаратов, влияющих на центральную нервную систему (ЦНС), отличаются особой сложностью и разнообразием применяемых методов. Эти исследования необходимы для оценки безопасности и эффективности препаратов, а также для понимания их механизмов действия на молекулярном, клеточном и системном уровнях. Ключевые аспекты таких исследований:

1. Разнообразие целевых заболеваний

Центральная нервная система участвует в регуляции практически всех функций организма, поэтому препараты, влияющие на нее, могут применяться для лечения широкого спектра заболеваний. Среди наиболее распространенных целей доклинических исследований:

- **Депрессия и тревожные расстройства:** Препараты, воздействующие на нейромедиаторы, такие как серотонин, дофамин и норадреналин, исследуются на предмет их способности улучшать настроение и снижать тревогу.
- **Эпилепсия:** Антиэпилептические препараты тестируются на их способность предотвращать или уменьшать частоту и тяжесть приступов.
- **Болезнь Альцгеймера и другие нейродегенеративные заболевания:** Препараты, способные замедлять прогрессирование дегенерации нервной ткани, исследуются на предмет улучшения когнитивных функций и замедления потери памяти.
- **Шизофрения и психозы:** Антипсихотические препараты проходят тестирование на их способность подавлять галлюцинации и бредовые идеи.
- **Хроническая боль:** Препараты, влияющие на передачу болевых сигналов в ЦНС, исследуются на предмет обезболивающего эффекта.

2. Специализированные модели животных

Для изучения эффектов препаратов на ЦНС используются различные модели животных, каждая из которых воспроизводит определенные симптомы или характеристики конкретного заболевания. Некоторые примеры:

- **Модель депрессии:** Принудительное плавание у крыс или мышей. Животные помещаются в воду, откуда невозможно выбраться, и продолжительность времени, проведенное ими в состоянии неподвижности (без активных попыток выплыть), интерпретируется как показатель депрессивного состояния.
- **Модель тревоги:** Лабиринт с приподнятыми пересекающимися дорожками (elevated plus maze). Мыши или крысы помещаются в лабиринт, состоящий из открытых и закрытых участков. Предпочтение животных закрытым участкам указывает на повышенный уровень тревоги.
- **Модель эпилепсии:** Химически индуцированные судороги у крыс или мышей. Судороги вызываются введением химических веществ, таких как пентилентетразол или каиновая кислота, и затем оценивается способность препарата уменьшить частоту и интенсивность судорог.
- **Модель болезни Альцгеймера:** Трансгенные мыши с мутацией гена APP (amyloid precursor protein). Эти мыши демонстрируют накопление амилоидных бляшек в мозге, что характерно для болезни Альцгеймера, и используются для тестирования препаратов, способных замедлить прогрессирование заболевания.

3. Оценка поведенческих реакций

Поведенческие тесты являются ключевым элементом доклинических исследований препаратов, влияющих на ЦНС. Они позволяют оценить, как препарат влияет на различные аспекты поведения животных, такие как двигательная активность, обучение, память и социальное взаимодействие. Некоторые из наиболее распространенных тестов:

- **Открытое поле:** Животное помещается в большую открытую арену, и его движения отслеживаются. Этот тест позволяет оценить общую двигательную активность и исследовательское поведение.
- **Моррисский водный лабиринт:** Животное должно найти скрытую платформу в бассейне с водой, используя внешние ориентиры. Этот тест оценивает пространственную память и способность к обучению.
- **Радикальный лабиринт:** Животное перемещается по лабиринту с несколькими рукавами, пытаясь найти пищу. Этот тест используется для оценки рабочей памяти и когнитивной гибкости.
- **Социальное поведение:** Животные помещаются вместе, и их взаимодействие друг с другом фиксируется. Этот тест полезен для оценки социальных нарушений, характерных для некоторых психиатрических расстройств.

4. Электроэнцефалограмма (ЭЭГ)

ЭЭГ представляет собой метод регистрации электрической активности мозга. Она применяется для оценки

влияния препарата на ритмы мозговой деятельности, такие как альфа-, бета-, дельта- и тета-ритмы. ЭЭГ особенно полезна при изучении антиэпилептических препаратов и седативных средств, поскольку позволяет регистрировать наличие или отсутствие судорожной активности.

5. Магнитно-резонансная томография (МРТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)

Эти методы визуализации позволяют получать подробные изображения структур мозга и оценивать изменения в мозговом кровообращении, метаболизме и связывании лигандов с рецепторами. МРТ и ПЭТ широко используются для изучения морфологических и функциональных изменений в мозге под влиянием препаратов.

6. Анализ нейрохимических показателей

Важным аспектом доклинических исследований является анализ уровней нейромедиаторов и других биохимических маркеров в мозге животных. Это помогает понять механизмы действия препаратов и их влияние на химический баланс мозга. Например, при изучении антидепрессантов часто оценивают уровни серотонина, дофамина и норадреналина.

7. Оценка нейротоксичности

Некоторые препараты могут оказывать негативное воздействие на структуру и функцию нервных клеток. Поэтому важно проводить исследования на предмет нейротоксичности, включая гистологический анализ мозга и оценку апоптоза (программированной гибели клеток). Нейротоксичность может проявляться в виде атрофии определенных областей мозга, снижения плотности нейронов или нарушения синаптической передачи.

8. Психофармакогенетика

Индивидуальные генетические вариации могут существенно влиять на чувствительность к препаратам и их эффективность. Психофармакогенетические исследования помогают предсказать, какие пациенты будут лучше реагировать на определенный препарат. Например, полиморфизмы в генах, кодирующих транспортные белки или ферменты, участвующие в метаболизме препаратов, могут влиять на их фармакокинетику и фармакодинамику.

5) Обоснование выбора тест-системы для исследований лекарственных препаратов, влияющих на центральную нервную систему.

1. Соответствие моделям заболеваний

Тест-система должна адекватно моделировать конкретное заболевание или состояние, которое планируется лечить новым препаратом. Например:

- Депрессия: Модель принудительного плавания у крыс или мышей.
- Тревога: Лабиринт с приподнятыми пересекающимися дорожками (elevated plus maze).
- Эпилепсия: Химически индуцированные судороги у крыс или мышей.
- Болезнь Альцгеймера: Трансгенные мыши с мутацией гена APP (amyloid precursor protein).

2. Возможность оценки поведенческих реакций

Поскольку многие препараты, влияющие на ЦНС, оказывают значительное воздействие на поведение, важно выбирать тест-системы, которые позволяют объективно оценивать изменения в поведении животных. Например:

- Открытое поле: Оценка общей двигательной активности и исследовательского поведения.
- Моррисский водный лабиринт: Изучение пространственной памяти и обучения.
- Радикальный лабиринт: Оценка рабочей памяти и когнитивной гибкости.
- Социальное поведение: Изучение взаимодействий между животными.

3. Наличие возможности оценки нейрохимических параметров

Для полного понимания механизмов действия препарата важно иметь возможность измерять уровни нейромедиаторов и других биохимических маркеров в мозге животных. Это включает:

- Измерение уровней серотонина, дофамина, норадреналина и других нейромедиаторов.
- Анализ экспрессии генов, связанных с синтезом и транспортом нейромедиаторов.
- Оценка метаболических путей и продуктов обмена веществ в мозге.

4. Контроль за нейротоксичностью

Некоторые препараты могут оказывать неблагоприятное воздействие на структуру и функцию нервных клеток. Поэтому важно выбирать тест-системы, которые позволяют обнаруживать любые признаки нейротоксичности:

- Гистологические исследования мозга для выявления атрофии или дегенерации нейронов.
- Оценка апоптоза (программированной гибели клеток) в различных областях мозга.
- Измерение уровней маркеров воспаления и оксидативного стресса.

5. Применение современных методов визуализации

Современные методы визуализации, такие как магнитно-резонансная томография (МРТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), позволяют получать подробные изображения структур мозга и оценивать изменения в мозговом кровообращении, метаболизме и связывании лигандов с рецепторами. Эти методы важны для оценки влияния препарата на морфологию и функциональность мозга.

6. Комплаенс с международными стандартами GLP

Все используемые тест-системы должны соответствовать стандартам Good Laboratory Practice (GLP), чтобы гарантировать высокое качество и надежность полученных данных. Это включает в себя:

- Контроль условий проведения экспериментов.
- Документирование всех процедур и результатов.
- Соответствие требованиям биоэтики.

7. Экономическая целесообразность

Хотя стоимость не должна быть определяющим фактором, она может играть роль при выборе тест-системы. Необходимо находить баланс между качеством данных и затратами на проведение исследований.

б) Методики проведения исследований лекарственных препаратов, влияющих на центральную нервную систему.

1. Поведенческие тесты

Поведенческие тесты являются одними из самых распространенных методов оценки влияния препаратов на ЦНС. Они позволяют наблюдать за изменениями в поведении животных, что даёт представление об эффективности препарата и его побочных эффектах. Примеры поведенческих тестов включают:

- Открытое поле: Животное помещается в большую открытую арену, и его движения отслеживаются. Этот тест позволяет оценить общую двигательную активность и исследовательское поведение.
- Моррисский водный лабиринт: Животное должно найти скрытую платформу в бассейне с водой, используя внешние ориентиры. Этот тест оценивает пространственную память и способность к обучению.
- Радикальный лабиринт: Животное перемещается по лабиринту с несколькими рукавами, пытаясь найти пищу. Этот тест используется для оценки рабочей памяти и когнитивной гибкости.
- Лабиринт с приподнятыми пересекающимися дорожками (elevated plus maze): Животное помещается в лабиринт, состоящий из открытых и закрытых участков. Предпочтение животным закрытых участков указывает на повышенный уровень тревоги.
- Принудительное плавание: Животное помещается в воду, откуда невозможно выбраться, и продолжительность времени, проведённое им в состоянии неподвижности, интерпретируется как показатель депрессивного состояния.

2. Электроэнцефалография (ЭЭГ)

ЭЭГ используется для регистрации электрической активности мозга. Этот метод позволяет оценить влияние препарата на ритмы мозговой деятельности, такие как альфа-, бета-, дельта- и тета-ритмы. ЭЭГ особенно полезна при изучении антиэпилептических препаратов и седативных средств, поскольку позволяет регистрировать наличие или отсутствие судорожной активности.

3. Магнитно-резонансная томография (МРТ) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)

Эти методы визуализации позволяют получать подробные изображения структур мозга и оценивать изменения в мозговом кровообращении, метаболизме и связывании лигандов с рецепторами. МРТ и ПЭТ широко используются для изучения морфологических и функциональных изменений в мозге под влиянием препаратов.

4. Анализ нейрохимических показателей

Анализ уровней нейромедиаторов и других биохимических маркеров в мозге животных помогает понять механизмы действия препаратов и их влияние на химический баланс мозга.

Например, при изучении антидепрессантов часто оценивают уровни серотонина, дофамина и норадреналина.

5. Оценка нейротоксичности

Некоторые препараты могут оказывать негативное воздействие на структуру и функцию нервных клеток. Поэтому важно проводить исследования на предмет нейротоксичности, включая гистологический анализ мозга и оценку апоптоза (программированной гибели клеток). Нейротоксичность может проявляться в виде атрофии определённых областей мозга, снижения плотности нейронов или нарушения синаптической передачи.

6. Психофармакогенетика

Индивидуальные генетические вариации могут существенно влиять на чувствительность к препаратам и их эффективность. Психофармакогенетические исследования помогают предсказать, какие пациенты будут лучше реагировать на конкретный препарат. Например, полиморфизмы в генах, кодирующих транспортные белки или ферменты, участвующие в метаболизме препаратов, могут влиять на их фармакокинетику и фармакодинамику.

7. Модели заболеваний

Для изучения эффектов препаратов на ЦНС часто используют специализированные модели животных, которые воспроизводят симптомы конкретных заболеваний. Например:

- Модель депрессии: Принудительное плавание у крыс или мышей.
- Модель тревоги: Лабиринт с приподнятыми пересекающимися дорожками (elevated plus maze).
- Модель эпилепсии: Химически индуцированные судороги у крыс или мышей.
- Модель болезни Альцгеймера: Трансгенные мыши с мутацией гена APP (amyloid precursor protein).

8. Инструментальные методы

Кроме вышеупомянутых методов, существуют и другие инструментальные подходы, такие как:

- Микроскопия: Для изучения микроскопических изменений в структуре мозга.
- Иммуногистохимия: Для определения локализации и количества определённых белков в мозге.
- Вестерн-блоттинг: Для количественного анализа белков в образцах тканей мозга.
- ПЦР в реальном времени (qRT-PCR): Для оценки экспрессии генов.

7) Доклинические исследования лекарственных препаратов, применяемых при инфекционных заболеваниях.

Доклинические исследования лекарственных препаратов, применяемых при инфекционных заболеваниях, имеют ряд особенностей:

1. Выбор видов животных. Для исследований используют различные виды животных, включая грызунов (мыши, крысы), кроликов, собак, обезьян и других. Выбор вида животного зависит от задач исследования, доступности и стоимости животных, а также от их генетической и физиологической схожести с человеком.

2. Моделирование инфекционного процесса. Необходимо выбрать модель, которая наиболее точно отражает конкретное инфекционное заболевание. Это может быть модель бактериальной, вирусной или грибковой инфекции. Модель должна быть воспроизводимой и надёжной, чтобы обеспечить достоверность результатов исследования.

3. Методы исследования. Выбор методов исследования зависит от типа препарата и его механизма действия. Например, для изучения влияния препарата на рост бактерий можно использовать микробиологические методы, а для оценки влияния на вирусную инфекцию — методы молекулярной биологии.

4. Изучение фармакокинетики и фармакодинамики. Препараты, применяемые при инфекционных заболеваниях, могут иметь специфические фармакокинетические и фармакодинамические свойства. Поэтому важно тщательно изучить распределение препарата в организме, его метаболизм и выведение, а также его взаимодействие с микроорганизмами.

5. Стандартизация и контроль качества. Важно выбрать тест-систему, которая позволяет стандартизировать условия исследования и обеспечивает воспроизводимость результатов.

Это поможет обеспечить сопоставимость данных между различными лабораториями и исследованиями.

6. Специфичность и чувствительность. Тест-система должна обладать достаточной специфичностью и чувствительностью для выявления эффектов препарата. Это позволит получить точные и надёжные результаты исследования.

7. Этические аспекты. При проведении доклинических исследований препаратов, влияющих на инфекционные заболевания, необходимо учитывать этические аспекты использования животных в исследованиях. Необходимо минимизировать страдания животных и обеспечить гуманное обращение с ними.

8. Анализ данных. Статистический анализ полученных результатов позволяет выявить значимые эффекты препарата и определить достоверность полученных результатов. Статистические методы используются для анализа данных, полученных в ходе фармакологических, токсикологических и других исследований.

9. Оценка безопасности и эффективности. Доклинические исследования должны включать оценку безопасности и эффективности препарата. Это включает изучение возможных побочных эффектов, определение оптимальной дозы и схемы применения, а также оценку эффективности препарата в лечении инфекционного заболевания.

10. Соблюдение нормативных требований. Проведение доклинических исследований должно соответствовать нормативным требованиям и стандартам, установленным регуляторными органами. Это обеспечивает качество и надёжность результатов исследования.

8) Обоснование выбора тест-системы для исследований лекарственных препаратов, применяемых при инфекционных заболеваниях.

Выбор тест-системы для доклинических исследований лекарственных препаратов, особенно в контексте инфекционных заболеваний, включает в себя множество аспектов, требующих тщательного анализа и обоснования.

1. Научно обоснованные подходы

Каждый исследуемый препарат имеет свои уникальные механизмы действия. Поэтому выбор тест-системы должен соответствовать молекулярным и биологическим характеристикам лекарственного средства. Например, для антибиотиков важно учитывать скорость и механизм превышения минимальной ингибирующей концентрации (МИК) в тех инфекционных моделях, которые наиболее точно отражают клиническую ситуацию.

2. Модели инфекционных заболеваний

Выбор между *in vitro* (клеточные культуры, микроорганизмы) и *in vivo* (животные модели) моделями зависит от специфики инфекционного заболевания. *In vitro* методы могут оказаться полезными для первичной оценки активности препарата против конкретного патогена.

Однако для более точной оценки комплексного взаимодействия препарата с иммунной системой, патогеном и

физиологическими процессами необходимо использовать *in vivo* модели.

3. Клиническая значимость

Тест-система должна обладать предсказательной ценностью, то есть давать результаты, которые могут быть перенесены на клиническую практику. Модели, которые воспроизводят ключевые аспекты патогенеза инфекционного заболевания у человека, будут более подходящими.

4. Оценка токсичности и безопасности

Оценка токсичности должна проводиться на ранних стадиях. Использование тест-систем, позволяющих проводить комплексные токсикологические исследования (например, оценка влияния на органы, выделение инфекции), поможет избежать негативных эффектов на поздних этапах клинических испытаний.

5. Регулирование и стандартизация

Регуляторные органы, такие как FDA и EMA, устанавливают четкие требования к тестированию новых препаратов. Выбор тест-системы должен учитывать существующие международные руководства и стандарты, включая ICH и GLP. Это не только упростит процесс регистрации препарата, но и повысит доверие к результатам исследований.

6. Этика в исследовании

В условиях использования живых существ необходимо соблюдение принципов 3R (Reduction, Refinement, Replacement). Методы, позволяющие сократить количество животных, минимизировать их страдания и заменять их альтернативами, должны быть отданы предпочтение.

9) Доклинические исследования лекарственных препаратов, применяемых при сахарном диабете 2 типа и ожирении.

Доклинические исследования являются важным этапом разработки новых лекарственных средств для лечения сахарного диабета 2 типа (СД2) и ожирения. Эти исследования проводятся до начала клинических испытаний на людях с целью оценки безопасности, эффективности и механизма действия препарата.

Основные этапы доклинических исследований:

1. Исследование фармакокинетики:

Оценка всасывания, распределения, метаболизма и выведения лекарственного вещества. Определение оптимальных дозировок и режима приема.

2. Оценка токсичности:

Острая токсичность: определение летальной дозы (LD50).

Подострая и хроническая токсичность: оценка влияния длительного применения препарата на различные органы и системы организма.

Генотоксичность: исследование мутагенного потенциала препарата. Канцерогенность: оценка способности вызывать раковые заболевания.

3. Фармакодинамика:

Изучение механизмов действия препарата на молекулярном уровне.

Влияние на уровень глюкозы в крови, инсулинорезистентность, липидный обмен и другие параметры, связанные с СД2 и ожирением.

4. Эксперименты на животных моделях:

Использование лабораторных животных (мышей, крыс, собак, приматов) для моделирования СД2 и ожирения. Исследование эффектов препарата на животных моделях, включая изменения массы тела, уровня глюкозы в крови, чувствительности к инсулину и других показателей.

5. Изучение взаимодействия с другими препаратами:

Оценка возможных взаимодействий нового препарата с уже существующими лекарственными средствами, которые могут применяться пациентами с СД2 и ожирением.

6. Разработка методов анализа:

Создание аналитических методик для определения концентрации препарата в биологических жидкостях (кровь, моча и т.д.).

7. Документирование результатов:

Подробное описание всех проведенных экспериментов и полученных данных. Составление отчетов о результатах доклинических исследований для представления регуляторным органам перед началом клинических испытаний.

Примеры современных препаратов для лечения СД2 и ожирения:

Метформин: Препарат первого выбора для лечения СД2, улучшает чувствительность тканей к инсулину.

Ингибиторы DPP-4: Препараты, такие как ситаглиптин и вилдаглиптин, увеличивают уровень инкретинов, что способствует снижению уровня глюкозы в крови.

Агонисты рецепторов GLP-1: Лираглутид и семаглутид стимулируют секрецию инсулина и подавляют глюкагон, а также способствуют снижению веса.

SGLT2 ингибиторы: Канаглифлозин и дапаглифлозин блокируют реабсорбцию глюкозы в почках, что приводит к ее выведению с мочой.

10) Обоснование выбора тест-системы для исследований лекарственных препаратов, применяемых при сахарном диабете 2 типа и ожирении.

Выбор тест-системы для проведения доклинических исследований лекарственных препаратов, предназначенных для лечения сахарного диабета 2 типа (СД2) и ожирения, является критически важным шагом, который должен учитывать множество факторов.

Тест-система должна быть надежной, воспроизводимой и чувствительной, чтобы обеспечить достоверную оценку безопасности и эффективности исследуемого препарата. Рассмотрим основные аспекты обоснования выбора тест-системы.

1. Тип тест-системы А. Ин витро тесты

Тест-системы *in vitro* используются для изучения клеточных и биохимических процессов, связанных с СД2 и ожирением. Например:

- Клеточные линии, моделирующие жировую ткань, мышечные клетки или бета-клетки поджелудочной железы.
- Анализ экспрессии генов, связанных с регуляцией углеводного обмена и энергетического баланса.
- Измерение уровней гормонов (инсулин, лептин, грелин), а также ферментов и белков, участвующих в регуляции метаболизма.

Б. Ин vivo тесты

Тест-системы *in vivo* включают эксперименты на животных моделях, таких как мыши, крысы, собаки или приматы. Эти модели позволяют исследовать влияние препарата на организм в целом, включая его взаимодействие с различными органами и системами. Например:

- Модели СД2 у мышей и крыс, полученные путем генетической модификации или диетического воздействия.
- Модели ожирения, индуцированные высококалорийной диетой или генетическими манипуляциями.

2. Целевые механизмы действия

Для выбора подходящей тест-системы необходимо четко понимать механизм действия исследуемого препарата. Например:

- Если препарат направлен на улучшение чувствительности к инсулину, то следует использовать тест-системы, оценивающие реакцию клеток на инсулин.
- Если препарат влияет на секрецию инсулина, то важны тесты, измеряющие уровни инсулина в плазме крови после нагрузки глюкозой.
- Для препаратов, влияющих на аппетит и энергетический баланс, актуальны тесты, оценивающие потребление пищи и массу тела.

3. Специфические маркеры и показатели

При выборе тест-системы важно учитывать специфические биомаркеры и физиологические показатели, характерные для СД2 и ожирения. Это может включать:

- Уровень глюкозы в крови натощак и после еды.
- Гликированный гемоглобин (HbA1c) – показатель долгосрочного контроля уровня глюкозы.
- Липидный профиль (общий холестерин, триглицериды, ЛПВП, ЛПНП).
- Артериальное давление и сердечно-сосудистые риски.
- Масса тела и индекс массы тела (ИМТ).
- Уровни гормонов, регулирующих аппетит и метаболизм (например, лептина, грелина).

4. Воспроизводимость и надежность

Выбранная тест-система должна обладать высокой степенью воспроизводимости и надежности. Это означает, что результаты должны быть стабильными и повторяемыми при проведении аналогичных экспериментов в разных лабораториях и условиях. Важно также учитывать возможные источники ошибок и вариаций, такие как различия между животными моделями, условия содержания и обработки образцов.

5. Регуляторные требования

Регуляторные органы, такие как FDA (США) и EMA (Европа), предъявляют строгие требования к проведению доклинических исследований. Выбор тест-системы должен соответствовать этим требованиям, чтобы гарантировать возможность дальнейшего клинического тестирования и регистрации препарата. Это включает использование стандартизированных протоколов и соблюдение принципов надлежащей лабораторной практики (GLP).

6. Экономическая эффективность

7. Экономический аспект также играет важную роль при выборе тест-системы. Необходимо учитывать стоимость оборудования, реагентов и проведения эксперимента, особенно если планируется масштабное исследование. Однако экономия не должна идти в ущерб качеству и точности получаемых данных.

Пример обоснования выбора тест-системы

Допустим, разрабатывается новый препарат для лечения СД2, направленный на повышение чувствительности к инсулину. В этом случае можно обосновать выбор следующих

тест-систем:

- **In vitro:** Культуры миоцитов и адипоцитов для оценки реакции на инсулин и измерения уровня глюкозы в среде.
- **In vivo:** Мышиные модели СД2 (например, db/db мыши) для оценки влияния препарата на уровень глюкозы в крови, массу тела и липидный профиль.
- **Биохимические анализы:** Измерение уровней инсулина, С-пептида, гликированного гемоглобина и липидов в крови.

11) Методики проведения исследований лекарственных препаратов, применяемых при сахарном диабете 2 типа и ожирении.

Экспериментальные модели на животных

— **Модели СД2:**

Используют генетически модифицированных животных (например, мышь db/db) или животных с индуцированным диабетом (высококалорийная диета, стрептозотозин).

— **Модели ожирения:**

Высококалорийная диета, генетически модифицированные животные (например, мышь ob/ob).

— **Исследования на животных моделях:**

Измеряются уровни глюкозы в крови, масса тела, толерантность к глюкозе, чувствительность к инсулину, липидный профиль и другие параметры.

1. Биомаркеры

— **Гликированный гемоглобин (HbA1c):**

Используется для оценки долгосрочного контроля уровня глюкозы в крови.

— **Липидный профиль:**

Общий холестерин, триглицериды, ЛПВП, ЛПНП.

— **Уровень инсулина и С-пептида:**

Показатели функции бета-клеток поджелудочной железы.

2. Генетическое тестирование

— **Анализ полиморфизмов генов:**

Может использоваться для предсказания индивидуальной реакции пациента на препарат.

12) Доклинические исследования противовоспалительных и обезболивающих лекарственных препаратов.

Доклинические исследования противовоспалительных лекарственных препаратов представляют собой важный этап в процессе разработки новых медикаментов, направленных на лечение воспалительных заболеваний. Эти исследования помогают оценить безопасность, эффективность и механизм действия препарата до того, как он будет протестирован на людях. Рассмотрим ключевые аспекты доклинических исследований противовоспалительных препаратов.

Этапы доклинических исследований

1. **Исследование фармакокинетики**

2. **Оценка токсичности**

3. **Фармакодинамика**

- Изучение механизмов действия препарата на молекулярном уровне.

- Влияние на воспалительные медиаторы (цитокины, простагландины, лейкотриены и др.), а также на иммунные клетки (макрофаги, нейтрофилы, лимфоциты).

4. **Эксперименты на животных моделях**

- Использование лабораторных животных (мыши, крысы, кролики, собаки, приматы) для моделирования воспалительных состояний.

- Исследование эффектов препарата на животных моделях, включая изменения воспалительного процесса, боли, температуры и других параметров.

5. **Изучение взаимодействия с другими препаратами**

- Оценка возможных взаимодействий нового препарата с уже существующими лекарственными средствами, которые могут применяться пациентами с воспалительными заболеваниями.

6. **Разработка методов анализа**

- Создание аналитических методик для определения концентрации препарата в биологических жидкостях (кровь, моча и т.д.).

7. **Документирование результатов**

- Подробное описание всех проведенных экспериментов и полученных данных. Составление отчетов о результатах доклинических исследований для представления регуляторным органам перед началом клинических испытаний.

13) Методики проведения исследований противовоспалительных и обезболивающих лекарственных препаратов.

1. Фармакокинетика и фармакодинамика

2. Токсикология

3. Экспериментальные модели на животных

– Модели воспаления:

Каррагенановая модель воспаления (отек лапы у грызунов), колит, артроз и другие модели, имитирующие воспалительные состояния.

– Модели боли:

Формалиновый тест, горячая пластинка, капсаициновый тест и другие модели, позволяющие оценивать анальгетическую активность препарата.

– Исследования на животных моделях:

Измеряются параметры воспаления (отек, покраснение, температура), болевые ощущения, а также другие физиологические и биохимические показатели.

1. Биомаркеры

– Воспалительные маркеры:

C-реактивный белок (СРБ), интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) и другие.

– Болевой порог:

Оценка порога болевой чувствительности с помощью специальных тестов.

2. Образ жизни и сопутствующие факторы

– Физическая активность:

Роль физической активности в управлении болью и воспалением.

3. Функциональные тесты

– Оценка подвижности суставов:

При исследовании противовоспалительных препаратов для лечения артрита и подобных состояний.

14) Доклинические исследования лекарственных препаратов, влияющих на прочие системы и органы.

Пищеварительная система Цель исследований:

– Определить влияние препарата на функцию желудочно-кишечного тракта, включая моторику, секрецию желудочного сока, всасывание питательных веществ и защиту слизистой оболочки.

Методики:

– Гастроскопия:

Эндоскопическое исследование желудка и двенадцатиперстной кишки для оценки состояния слизистой оболочки.

– Манометрия:

Измерение давления в различных отделах ЖКТ для оценки моторики.

– Анализ содержимого кишечника:

Исследование состава кишечного содержимого для оценки всасывания и переваривания пищи.

Животные модели:

– Крысы, мыши, собаки, свиньи.

Дыхательная система Цель исследований:

– Оценить влияние препарата на дыхательную функцию, включая вентиляцию легких, газообмен и сопротивление дыхательных путей.

Методики:

– Спирометрия:

Измерение объема и скорости дыхания для оценки функции легких.

– Капнография:

Анализ содержания углекислого газа в выдыхаемом воздухе для оценки вентиляции легких.

– Рентгенография грудной клетки:

Визуализация структур грудной клетки для выявления патологических изменений.

Животные модели:

– Мыши, крысы, морские свинки.

Мочевыделительная система Цель исследований:

– Изучить влияние препарата на функцию почек, включая фильтрационную способность, концентрационную способность мочи и электролитный баланс.

Методики:

– Анализ мочи:

Определение физико-химических свойств мочи, включая pH, удельный вес, содержание белка, глюкозы и других

компонентов.

— **Нефросцинтиграфия:**

Радиоизотопное исследование для оценки функционального состояния почек.

— **Биопсия почки:**

Микроскопическое исследование ткани почки для выявления морфологических изменений.

Животные модели:

— Крысы, мыши, собаки, свиньи.

15) Методики проведения исследований лекарственных препаратов, влияющих на прочие системы и органы.

Пищеварительная система:

Методики:

— **Модель язвы желудка:**

Индукция язвы желудка химическим агентом (например, индометацином) с последующим введением препарата и оценкой заживления язвы.

— **Модель колита:**

Вызывание колита у животных (например, с помощью декстрансульфата натрия) и последующая терапия препаратом с оценкой воспалительных изменений.

— **Модель диареи:**

Провокация диареи у животных и оценка способности препарата нормализовать стул.

— **Анализ крови:**

Определение уровней ферментов печени (АЛТ, АСТ), билирубина, холестерина и других показателей, отражающих состояние печени и желчевыводящих путей.

— **Гистологическое исследование:**

Микроскопический анализ срезов тканей желудка, кишечника, печени и поджелудочной железы для выявления патологических изменений

Дыхательная система

— **Модель бронхиальной астмы:**

Индукция аллергической реакции у животных (например, с помощью овальбумина) с последующей терапией препаратом и оценкой уменьшения бронхоспазма.

— **Модель ХОБЛ:**

Вызывание хронического воспаления дыхательных путей у животных (например, с помощью табачного дыма) и последующая терапия препаратом с оценкой улучшения функции легких.

— **Модель пневмонии:**

Инфицирование животных патогенными бактериями с последующей терапией препаратом и оценкой антибактериального эффекта.

— **Спирометрия:**

Измерение объема и скорости дыхания для оценки функции легких.

— **Капнография:**

Анализ содержания углекислого газа в выдыхаемом воздухе для оценки вентиляции легких.

— **Рентгенография грудной клетки:**

Визуализация структур грудной клетки для выявления патологических изменений. Мочевыделительная система

— **Модель острой почечной недостаточности:**

Вызывание острого повреждения почек у животных (например, с помощью цисплатина) и последующая терапия препаратом с оценкой восстановления функции почек.

— **Модель мочекаменной болезни:**

Индукция образования камней в мочевыводящих путях у животных и последующее применение препарата для оценки его литолитического эффекта.

— **Модель инфекции мочевыводящих путей:**

Заражение животных патогенными микроорганизмами с последующей терапией препаратом и оценкой антимикробного действия.

— **Анализ мочи:**

Определение физико-химических свойств мочи, включая pH, удельный вес, содержание белка, глюкозы и других компонентов.

— **Нефросцинтиграфия:**

Радиоизотопное исследование для оценки функционального состояния почек.

— **Биопсия почки:**

Микроскопическое исследование ткани почки для выявления морфологических изменений.

Вопросы/Задания:

Примерный перечень вопросов к экзамену.

1) Понятие «фармакокинетика». Основные фармакокинетические параметры (абсолютная и относительная биодоступность лекарственных веществ, объем распределения, общий и органнй клиренс, константа скорости элиминации, период полувыведения), их практическая значимость.

Фармакокинетика — это изучение действия организма на медицинский препарат. **Абсолютная биодоступность** (f) — часть дозы препарата (в %), которая достигла системного кровотока после внесосудистого введения.

Это отношение биодоступности, определенной в виде площади под кривой «концентрация-время» (ППК) активного лекарственного вещества в системном кровотоке после введения путем, иным, чем внутривенный (перорально, ректально, чрезкожно, подкожно), к биодоступности того же самого лекарственного вещества, достигнутой после внутривенного введения. Количество лекарственного вещества, всосавшегося после не внутривенного введения, является лишь долей от того количества лекарства, которое поступило после его внутривенного введения.

Относительная биодоступность - это ППК определенного лекарства, сравнимая с другой рецептурной формой этого же лекарства, принятой за стандарт, или введенной в организм другим путем. Когда стандарт представляет внутривенно введенный препарат, мы имеем дело с абсолютной биодоступностью.

Для определения относительной биодоступности могут использоваться данные об уровне содержания лекарственного вещества в крови или же его экскреции с мочой после одноразового или многократного введения. Достоверность полученных результатов значительно увеличивается при использовании перекрестного метода исследования, так как при этом устраняются различия, связанные с влиянием физиологического и патологического состояния организма на биодоступность лекарственного вещества.

Объем распределения (Vd) препарата отражает степень его захвата тканями из плазмы крови и выражается формулой $Vd = D/CO$ — условный объем жидкости, в котором нужно растворить всю попавшую в органы дозу препарата (D), чтобы получилась концентрация, равная кажущейся начальной концентрации в сыворотке крови (CO).

Клиренс (англ. clearance - очищение) - показатель скорости очищения плазмы крови, других сред или тканей организма, т.е. это объем плазмы, полностью очищающийся от данного вещества за единицу времени. Отношение скорости элиминации (всеми возможными путями) к концентрации вещества в биологической жидкости (плазме).

Различают общий клиренс, который отражает сумму всех процессов элиминации лекарства и клиренс каждого из органов элиминации (печени, почек, кожи, легких и др.).

Константа скорости элиминации - процент снижения концентрации ЛС в крови в единицу времени (чаще за сутки).

Период полувыведения (период полуэлиминации, период полужизни) ($T_{1/2}$ или , просто, T) – время, необходимое для уменьшения концентрации ЛС в сыворотке крови в 2 раза (на 50%).

2) Определяемые параметры фармакокинетики лекарственных средств при проведении их доклинических исследований.

Практическое приложение доклинических фармакокинетических исследований

Получение максимально полной информации о всасывании, распределении, метаболизме и элиминации действующего вещества

Определение оптимальных путей введения действующего вещества
Определение оптимальной лекарственной формы для действующего вещества

Определение ориентировочной схемы дозирования препарата, выбор доз препарата для I фазы клинических исследований

| Процесс | Параметр | Значение |
|---|-----------------------|--|
| Всасывание | T_{max} , C_{max} | Быстрота достижения эффективной концентрации препарата в плазме |
| Абсолютная и относительная биодоступность | AUC | Эффективность выбранной формы и постоянство концентрации вещества с изменением введенной доз Предсказуемость изменения концентрации вещества с изменением введенной доз |

| | | |
|---------------|---|--|
| Метаболизм | AUC _m /AUC, AUC _m , T _{max} , T _{1/2m} , C _{max} | Степень метаболического превращения. В случае активного метаболита – быстрота достижения эффективной концентрации |
| Распределение | Тканевая доступность, Степень связывания с белками | Прогноз отсутствия/наличия токсического действия на конкретный орган/ткань, коррекция дозы Прогноз эффективности, наличия/отсутствия лекарственных взаимодействий |
| Элиминация | Cl, T _{1/2} | Кратность приема препарата Количественная характеристика выведения препарата |

3) Механизмы всасывания лекарственных веществ. Условия, влияющие на всасывание лекарств. Биологическая доступность.

Всасывание (абсорбция) — это перенос лекарственного вещества из места введения в системный кровоток.

1. Пассивная диффузия – основной механизм всасывания лекарств. Перенос лекарственных веществ осуществляется через липидную мембрану по градиенту концентрации (из области большей концентрации в область меньшей концентрации). При этом размер молекул не столь существенен как при фильтрации

2. Фильтрация через поры. Фильтрация осуществляется через поры, имеющиеся между клетками эпидермиса слизистой оболочки ЖКТ, роговицы, эндотелия капилляров и так далее (большинство капилляров мозга не имеет таких пор). Эпителиальные клетки разделены очень узкими промежутками, через которые проходят только небольшие водорастворимые молекулы (мочевина, аспирин, некоторые ионы).

3. Активный транспорт – это транспорт ЛС против градиента концентрации. Для этого вида транспорта необходимы энергетические затраты и наличие специфической системы переноса. Механизмы активного транспорта высокоспецифичны, они сформировались в процессе эволюции организма и необходимы для реализации его физиологических потребностей. В силу этого ЛС, проникающие через клеточные мембраны посредством активного транспорта, близки по своей химической структуре к естественным для организма веществам (например, некоторые цитостатики — аналоги пуринов и пиримидинов).

4. Пиноцитоз. Суть его состоит в том, что переносимое вещество контактирует с определенным участком поверхности мембраны и этот участок прогибается внутрь, края углубления смыкаются, образуется пузырек с транспортируемым веществом. Он отшнуровывается от внешней поверхности мембраны и переносится внутрь клетки (напоминает фагоцитоз микробов макрофагами). Лекарственные вещества, молекулярная масса которых превышает 1000, могут войти в клетку только с помощью пиноцитоза. Таким образом переносятся жирные кислоты, фрагменты белков, витамин В12. Пиноцитоз играет незначительную роль во всасывании лекарств. Перечисленные механизмы «работают», как правило, параллельно, но преобладающий вклад вносит обычно один из них. Какой именно — зависит от места введения и физико-химических свойств ЛС. Так, в ротовой полости и желудке, главным образом, реализуются пассивная диффузия, в меньшей степени — фильтрация. Другие механизмы практически не задействованы. В тонком кишечнике нет препятствий к реализации всех вышеуказанных механизмов всасывания. В толстом кишечнике и прямой кишке преобладают процессы пассивной диффузии и фильтрации. Они же являются основными механизмами всасывания ЛС через кожу.

Биодоступность — доля введенной внутрь дозы вещества, которая поступает в системный кровоток в активной форме.

Факторы, влияющие на биодоступность :

1. Доза лекарственного вещества.
2. Путь введения лекарственного вещества (при внутривенном пути введения биодоступность 100%).
3. Химическая структура (некоторые препараты разрушаются кислым содержимым желудка, поэтому перорально не назначаются, например, пенициллин, инсулин).
4. Состояние ЖКТ (ускоренная перистальтика нарушает всасывание, следовательно, биодоступность снижается).

4) Основные пути метаболизма лекарств (биотрансформация). Индукция и ингибирование биотрансформации лекарств.

Выделяют два основных вида превращения лекарственных препаратов – метаболическая трансформация и конъюгация.

1. **Метаболическая трансформация** – это превращение веществ за счёт окисления, восстановления и

гидролиза.

Окисление – происходит за счёт микросомальных оксидаз смешанного действия при участии НАДФ, кислорода и цитохрома Р-450 (имизин, эфедрин, аминазин).

Восстановление – происходит под влиянием нитроредуктазы и азоредуктазы (хлоралгидрат, левомицетин).

Гидролиз – с участием эстераз, карбоксилэстераз и др. (новокаинамид, салициламид).

2. Конъюгация – это биосинтетический процесс, сопровождающийся присоединением к лекарственному веществу или его метаболитам ряда химических группировок или молекул эндогенных соединений (метилирование, ацетилирование, взаимодействие с глюкуроновой кислотой, сульфатами, глутатионом).

Конъюгация может быть единственным путем превращения веществ, либо она следует за метаболической трансформацией.

В результате метаболической трансформации и конъюгации лекарственные средства обычно теряют свою биологическую активность. Таким образом, эти процессы лимитируют во времени действие веществ.

Вещества-индукторы – увеличивают активность ферментов и ускоряют биотрансформацию, а вещества-ингибиторы ее замедляют.

Индукторы – это липофильные вещества с длительным периодом полуэлиминации: Типы:

– **Индукторы типа фенobarбитала** (противоэпилептические средства, анксиолитики) активируют транскрипцию генов, синтез белков, ферментов, мембранных фосфолипидов, вызывают пролиферацию ЭПР, улучшают биоэнергетику, уменьшают проницаемость мембраны лизосом.

– **Индукторы типа полициклических углеводов** (входят в состав табачного дыма, образуются в пережаренном мясе) не увеличивают содержания компонентов ЭПР.

– **Индукторы могут селективно ускорять** синтез изоферментов цитохрома Р450. Например, противоэпилептические средства, глюкокортикоиды и рифампицин увеличивают синтез изофермента 3А4.

При назначении ЛС со свойствами индукторов необходимо учитывать их нежелательные эффекты и опасность развития фармакологической несовместимости.

5) Выведение лекарств и их метаболитов из организма.

Лекарственные вещества и их метаболиты выводятся из организма следующими путями :

- через почки;
- через печень (с желчными кислотами);
- через кишечник с калом;
- через легкие;
- через кожу;
- с молоком матери;
- через слюнные, сальные, потовые железы.

Почки являются основным органом, выводящим из организма ЛС и их метаболиты. Выведение лекарственных веществ и их метаболитов резко страдает у больных с недостаточностью функции почек. В подобных условиях лекарства накапливаются в организме и при обычных дозах приводят к передозировке со всеми нежелательными эффектами.

ЛС, метаболизирующиеся **печенью**, могут выделяться с желчью в кишечник. При этом часть ЛС элиминирует с каловыми массами, а часть реабсорбируется. Этот феномен получил название *печеночно-кишечной* или *энтерогапатической циркуляции*. Способность печени экскретировать ЛС с желчью можно использовать и с терапевтической целью. Например, при воспалительных заболеваниях желчевыводящих путей назначают антибиотики, экскретируемые печенью в неизменном виде (тетрацилин, эритромицин), что приводит к резкому увеличению их концентрации в желчи и реализации местного антимикробного действия.

Выведение лекарств **кишечником** - таким путем выводятся, в основном, препараты, плохо всасывающиеся в ЖКТ (некоторые антибиотики и др.). Они используются преимущественно для воздействия на микрофлору кишечника.

Через **легкие** из организма экскретируются в основном газообразные ЛС (средства для ингаляционного наркоза) и этиловый спирт.

Особое место занимает экскреция ЛС с **молоком** кормящей матери. Это обусловлено тем, что находящиеся в молоке ЛС, попав в организм новорожденного, могут оказать на него самое разнообразное, в том числе, и повреждающее действие.

Через **слюнные** железы экскретируются йодиды. С секретом **потовых желез** выводятся противолепрозные препараты.

б) Пути введения лекарственных препаратов в доклинических исследованиях.

У мелких лабораторных животных токсичность фармакологического вещества исследуют при нескольких путях введения, причем обязательно используется тот путь, при котором была показана специфическая фармакологическая активность вещества, и путь, который предполагается для клинического применения.

Фармакологические вещества, предназначенные для системного введения, вводят перорально и парентерально

(внутрибрюшинно, если они не растворимы в воде, внутривенно и подкожно, если они растворимы). Следует учитывать, что при определении токсичности имеют значение концентрация и объем вводимого фармакологического вещества, а при внутривенных инъекциях также скорость введения. Фармакологические вещества, предлагаемые для местного применения, наносят или вводят в соответствующую область согласно способу, предлагаемому для клиники. Фармакологические вещества, предлагаемые для приема внутрь, следует вводить через зонд, закладывая на корень языка.

Фармакологические вещества, рекомендованные для ингаляции, изучают, помещая мелких лабораторных животных в затравочные камеры, снабженные специальными затравочными устройствами

7) Сравнительная характеристика энтеральных путей введения.

Общая характеристика: не связаны с нарушением кожных покровов, не требуют стерильности.

1. Перорально - наиболее часто. Всасывание может начинаться в полости рта. Положительно: это физиологический путь, можно ввести большинство лекарственных форм. Отрицательно: играют роль органолептические свойства (вкус, запах). Лекарственное вещество контактирует с ферментами ЖКТ и печени: в желудке пепсин влияет (нельзя вводить препараты, т.к. пепсин их разрушает). Пресистемный метаболизм разрушения вещества после всасывания (инактивация печенью). Время приема средства (за 30 минут до еды, во время еды, перед едой, после еды). На всасывание влияет кислотность пищи, некоторые продукты нельзя принимать с лекарствами (тетрациклин и молоко, т.к. они содержат Са и образуются невсасываемые соединения). Побочный эффект (диспепсические состояния).

2. Сублингвально - Слизистая оболочка богато васкулирована - быстро всасывание. Если вещество рассчитано на резорбтивное действие, то минуется печень при первом круге - уменьшение пресистемного метаболизма - понижение дозы. Вводить можно не всем видам животных

3. Ректально

Положительно: пресистемная биотрансформация в печени минимальна. F биодоступность выше, чем при введении внутрь, нет воздействия пищеварительных ферментов и соляной кислоты

Отрицательно: из-за снижения пресистемного метаболизма легко передозировать, индивидуальность всасывания (трудность дозировки), возможность раздражения слизистой оболочки прямой кишки

8) Сравнительная характеристика парентеральных путей введения лекарств.

Выделяют:

- а) связанные с нарушением кожных покровов
- б) не связанные с нарушением кожных покровов

К а) относятся подкожно, внутримышечно, внутривенно, внутриартериально, внутрибрюшинно, внутрикостно, интратерально (в грудину), в гребень подвздошной кости, под оболочки спинного мозга (субарахноидально, субдурально).

Введение под оболочки мозга возможно только нераздражающих веществ. Внутриартериально вводятся противоопухолевые препараты, антибиотики. Внутривенно можно вводить вещества в виде:

- 1) болюса - однократно и быстро, 2) инфузия - капельно. NB! Нельзя масляные растворы, эмульсии, суспензии.

Требования к парентеральным путям:

- 1) Все пути с нарушением кожных покровов требуют стерильности, иначе инфицирование больного.
- 2) Вводить надо строго изотонические жидкости (внутривенно можно немного гипо- или гиперизотонического раствора). Если много гипотонической жидкости - гемолиз. Если много гипертонической жидкости - осмотические осложнения.

Положительно: быстрый эффект, более точная дозировка, т.к. всасывание из ЖКТ ведет к потере лекарственного вещества (биодоступность не равна 100%). Биодоступность - это процент вещества, попавшего в кровоток. Нет разрушения ферментами ЖКТ.

К б) относятся ингаляционный путь введения, в полость внутренних органов, вагинально, аппликации на кожу, капли в глаз, нос и ухо.

Ингаляционный путь: наиболее употребляется в анестезиологии, при заболевании органов дыхания. Более крупные частицы оседают на слизистой бронхов, где всасываются, а мелкие - попадают в альвеолы.

9) Межвидовой перенос получаемых данных в ходе доклинических исследований. Возможности моделирования фармакокинетики лекарственных средств.

Межвидовой перенос получаемых данных в ходе доклинических исследований — это методический подход, с помощью которого осуществляется расчёт значений параметров распределения изучаемого препарата в крови и органах человека по экспериментальным данным, полученным в опытах на лабораторных животных.

Возможности моделирования фармакокинетики лекарственных средств включают:

— **Аллометрический метод.** На основании полученных данных, а также установленных экспериментально межвидовых различий создаётся математическая модель, с помощью которой можно прогнозировать абсорбцию, объём распределения, клиренс и другие параметры фармакокинетики в клинических условиях.

— **Подход с учётом разницы в площади поверхности тела.** Экстраполяцию дозы, установленной в доклинических исследованиях, на клиническую проводят путём деления дозы, полученной на каждом из изученных видов животных, на соответствующий коэффициент.

Для корректного межвидового переноса доз нужно учитывать весь объём информации относительно изучаемого препарата, в том числе особенности его химической структуры, способ планируемого применения, фармакокинетические параметры и другие данные.

10. Оценка распределения лекарственных средств в доклинических исследованиях Оценка распределения лекарственных средств в доклинических исследованиях проводится в рамках фармакокинетических исследований. Их цель — отследить судьбу действующего вещества с момента попадания его в организм и до полного выведения вещества и его метаболитов из организма.

Изучение распределения в тканях позволяет получить информацию о распределении и ассимиляции вещества и/или метаболитов, особенно в связи с потенциальными сайтами действия. Эта информация полезна для планирования токсикологических и фармакологических исследований и для интерпретации результатов этих экспериментов. **Во время фармакологических испытаний животным вводят разные дозы препарата.** Затем с определёнными интервалами берут кровь, мочу и другие биологические жидкости, чтобы определить концентрацию в них лекарства и его метаболитов.

Также может проводиться **исследование распределения в тканях при однократном введении вещества.** Для большинства веществ такие исследования часто дают достаточную информацию о распределении в тканях. В определённых случаях важную информацию может дать и **оценка распределения после повторного введения препарата.**

11) Изучение метаболизма в доклинических исследованиях.

Изучение метаболизма в доклинических исследованиях направлено на получение максимально полной информации о всасывании, распределении, метаболизме и элиминации действующего вещества.

Некоторые задачи таких исследований:

- определение оптимальных путей введения действующего вещества;
- выбор оптимальной лекарственной формы для действующего вещества;
- разработка биоаналитических методов количественного определения лекарственного вещества и его метаболитов.

До начала клинических исследований необходимо оценить метаболический профиль и степень связывания с белками плазмы у животных и человека *in vitro*, а также проанализировать данные о системной экспозиции, полученные в исследованиях токсичности при повторном введении.

Разрабатываемые на этапе доклинических исследований биоаналитические методы позволяют использовать их при изучении фармакокинетики препарата в клинике и при фармакокинетическом мониторинге

12) Оценка эффективности в доклинических исследованиях. Определение дозы и способа введения.

Оценка эффективности в доклинических исследованиях включает определение безопасных и эффективных доз и схемы введения препарата, которые могут быть рекомендованы для последующих исследований с участием человека. Также в рамках доклинических исследований определяют потенциальные органы-мишени побочного действия препарата и исследуют обратимость выявленных токсических эффектов.

При определении дозы в доклинических исследованиях диапазон доз подбирают таким образом, чтобы получить информацию о зависимости «доза-эффект», токсической дозе и максимальной дозе, не вызывающей развитие видимых нежелательных реакций. При этом учитывают дозу, которая обеспечивает максимальный желаемый фармакологический эффект у выбранного вида животных, и дозу, которая обеспечивает приблизительно 10-кратное увеличение воздействия по сравнению с уровнем максимального воздействия, которое предполагают достичь при клиническом применении препарата.

Способ и частота введения лекарственного препарата экспериментальным животным должны быть максимально приближены к предполагаемым для клинического использования. Следует учесть фармакокинетические параметры препарата и его биодоступность у используемых в исследовании видов лабораторных животных, а также допустимый с точки зрения безопасности и биоэтики объём, который можно ввести животному. Использование иных путей введения, чем предполагается при клиническом применении, допустимо, если путь введения необходимо изменить вследствие ограниченной биодоступности, ограничений, обусловленных путём введения или размером/физиологией используемых в исследовании видов животных.

13) Оценка методов определения количественного содержания активного вещества в биологических жидкостях организма (кровь, плазма, моча) и изучение побочных эффектов

Для оценки методов определения количественного содержания активного вещества в биологических жидкостях организма (крови, плазме, моче) и изучения побочных эффектов используются следующие методы:

Иммунохимические методы. К достоинствам относят быстроту выполнения анализа, но есть и недостатки: узкий спектр лекарственных препаратов, погрешность в измерениях из-за перекрёстной аффинности антител, небольшие объёмы образца и высокую стоимость реагентов.

Капиллярный электрофорез. Например, с его помощью определяют концентрации меропенема в плазме крови и моче.

Метод хромато-массспектрометрии для фармакокинетических исследований является одним из самых избирательных и чувствительных. Данный метод совмещает газовую или жидкостную хроматографию и масс-спектрометрию, которая используется для детектирования веществ, выходящих из хроматографической колонки.

Масс-спектрометрия – метод исследования веществ, подвергнутых ионизации, с последующим разделением образовавшихся ионов по их массам и регистрацией количества ионов каждой массы

Хроматографические методы отличаются высокой чувствительностью, селективностью и относительной простотой применения, наличия приборов последних поколений, обладающих высокой чувствительностью, полностью автоматизированных, управляемых современными компьютерными программами.

В основе метода лежит различная сорбционная способность каждого хим. в-ва на том или ином сорбенте (веществе с большой адсорбционной емкостью). Продвигаемая носителем (элюентом) вдоль слоя сорбента смесь веществ из-за разной величины адсорбционных свойств в одних и тех же условиях подвергается разделению.

Тонкослойная хроматография: сорбент в виде тонкого слоя на пластинке, а элюент продвигается вдоль пластинки за счет капиллярных сил.

Газовая хроматография: сорбент упакован в достаточно тонкую стеклянную или металлическую трубку (колонку), а анализируемая смесь – продвигается вдоль колонки потоком инертного газа (газ-носитель) с определенной скоростью

Высокоэффективная жидкостная х. (ВЭЖХ): если в качестве элюента выбран какой-либо растворитель с малой вязкостью или смесь растворителей, продвигающихся вдоль колонки с помощью насоса высокого давления

После проведения хроматографического разделения необходимо обработать полученные данные, определить, что мы получили в результате анализа и в каком количестве – это определяется детекторами. В конечном результате мы получаем *хроматограмму* – картину разделения, где каждому разделенному веществу соответствует индивидуальный пик.

Определение концентрации лекарственного вещества и его метаболитов в биологических жидкостях организма проводится с целью контроля за лекарственной терапией. При концентрациях ниже границ «терапевтического коридора» вещество не оказывает положительного клинического эффекта, а превышение границы приводит к токсическому эффекту.

14) Методика пробоподготовки образцов при проведении исследований фармакокинетики.

Процесс подготовки проб для анализа сводится к следующим процедурам:

1. Получение сыворотки крови.
2. Извлечению препарата в удобной для анализа форме (одно- или многократная экстракция препарата с помощью различных экстрагентов, твердофазная экстракция или простое осаждение белков тем или иным реактивом).

В последнем случае необходимо помнить, что при осаждении белков сыворотки крови происходит разбавление образца, что влияет на чувствительность выбранного метода анализа.

3. Сохранение образца в виде сывороточных экстрактов, упаренных образцов после экстракции, надосадочной жидкости или супернатанта после осаждения или просто сыворотки крови.

Методика пробоподготовки мочи при проведении исследований фармакокинетики включает в себя следующие этапы: растворение анализируемого вещества в соответствующем растворителе, удаление максимально возможного количества мешающих определению веществ и концентрирование анализируемого соединения. Для этого используют осаждение белков, экстракцию «жидкость-жидкость» и твердофазную экстракцию.

15) Изучение фармакокинетического взаимодействия лекарственных веществ.

Фармакокинетическое взаимодействие лекарственных веществ возникает на различных этапах фармакокинетики: всасывание, транспорт и распределение, метаболизм, экскреция. В результате нарушаются характеристики этих этапов. Важнейшим следствием взаимодействия будет изменение концентрации соответствующего препарата в органе-мишени.

Некоторые виды фармакокинетического взаимодействия:

– **Взаимодействие на этапе всасывания.** Наиболее значительно нарушается всасывание лекарственного вещества в тех случаях, когда препарат связывается или становится нерастворимым под влиянием другого препарата. Например, тетрациклины (фторхинолоны, макролиды) при взаимодействии с некоторыми двух- и трёхвалентными ионами (Ca, Al, Fe, Mg) образуют комплексы, которые практически не всасываются.

– **Фармакокинетическое взаимодействие на уровне связи с белками плазмы крови.** Этот вид взаимодействия имеет клиническое значение в случаях, когда лекарственное средство обладает такими

свойствами, как малый объём распределения (менее 35 л) и связь с белками плазмы крови более чем на 90%.

— **Фармакокинетическое взаимодействие на этапе элиминации (выделения) лекарственных средств.** Его проявления в почках приводят либо к увеличению, либо к уменьшению клиренса, связанного с работой почек.