

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
высшего образования «Красноярский государственный медицинский
университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации



МЕТОДИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ

по дисциплине **Фармакогенетика**

для подготовки обучающихся по основной профессиональной
образовательной программе высшего образования - программе подготовки
кадров высшей квалификации в ординатуре по специальности
31.08.30 Генетика

Красноярск
2022

Практическое занятие №1

Тема: Фармакогенетика как наука.

Разновидность занятия: практическое.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, репродуктивный, метод проблемного изложения, частично-поисковый, исследовательский.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Достижения медицинской науки и внедрение огромного количества новых лекарственных средств (ЛС) не снижают актуальность проблем эффективной и безопасной фармакотерапии. Очевидно, что одним из путей повышения эффективности и безопасности фармакотерапии является внедрение в клиническую практику технологий так называемой персонализированной (персонифицированной) медицины. В основе этих технологий индивидуальный подход к выбору ЛС и его режима дозирования с учётом факторов, влияющих на фармакологический ответ, которые имеются у конкретного пациента. Известно, что индивидуальный фармакологический ответ зависит от множества факторов, таких как пол, возраст, сопутствующие заболевания, совместно применяемые ЛС, характер питания, вредные привычки и т.д. Однако 50% неблагоприятных фармакологических ответов (развитие НЛР или недостаточная эффективность) зависят от генетических особенностей пациента. Именно поэтому клиническая фармакогенетика предоставляет возможность индивидуализации выбора ЛС и режимов их дозирования на основании изучения генотипа конкретного пациента.

Формируемые компетенции: ПК-5, ПК-6, ПК-7.

Место проведения и оснащение практического занятия: Учебная комната № 1 – комплект раздаточных материалов, комплект учебной мебели, посадочных мест, ноутбук, проектор, экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащённость
1	Организация занятия	5.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	10.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	20.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	30.00	Изложение основных положений темы

5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль)	270.00	Выполнение практического задания
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	20.00	Тесты по теме, ситуационные задачи
7	Задание на дом (на следующее занятие)	5.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	360	

Аннотация (краткое содержание темы):

История фармакогенетики уходит своими корнями в античную эпоху. Ещё в VI веке до н.э. древнегреческий философ и математик Пифагор запрещал своим ученикам употреблять в пищу бобы (лат. *Vicia faba*), поскольку у некоторых это вызывало развитие недомогания (фавизм), симптомами которого были желтуха, потемнение мочи, одышка и усталость. В настоящее время известно, что причиной является гемолитическая реакция, возникающая вследствие недостаточности фермента глюкозо-6-фосфат дегидрогеназы, обусловленной мутациями в гене *G6PD*.

В 1909 году британский врач Арчибальд Гаррод в книге «Врожденные ошибки метаболизма» на основании своих наблюдений за семьями пациентов с алкаптонурией высказал предположение о том, что причиной этого заболевания является аутосомно-рецессивный дефект гена, приводящий к неспособности осуществлять ферментативную реакцию, в результате чего накапливается субстрат и происходит окрашивание мочи в красный цвет. Это наблюдение послужило основой не только для учения о наследственных нарушениях обмена веществ, но позволило предсказать возможность развития необычных реакций на ЛС в зависимости от биохимических особенностей пациентов.

В 1931 году американский химик Артур Фокс обнаружил наличие индивидуальной реакции на фенилтиокарбамид (фенилтиомочевину) — около 70% людей ощущали горький вкус при попадании в рот этого вещества, остальным оно казалось безвкусным. Оказалось, что способность ощущать горечь фенилтиокарбамида наследуется по аутосомно-доминантному типу и является следствием полиморфизма гена вкусового рецептора *TAS2R38*. Во время Второй мировой войны у американских солдат африканского происхождения было выявлено влияние противомаларийного препарата примахина на развитие гемолитической анемии, в основе которой также лежит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназная недостаточность.

I этап — накопление фармакогенетических феноменов (1932 г. — начало 1960_х гг.);

II этап — становление фармакогенетики как фундаментальной науки (начало 1960_х_1990_е гг.);

III этап — становление фармакогенетики как прикладной клинической науки, переход от фармакогенетики к фармакогеномике (начало 2000_х гг.).

Развитие фармакогеномики и фармакогеномного тестирования связано с совершенствованием методов молекулярной генетики и реализацией международной программы «Геном человека» (2003 год), благодаря чему стала известна последовательность нуклеотидов, составляющих человеческий геном. Первым фармакогенетическим тестом, внедренным в широкую практику, стало определение аллелей генов цитохрома P450 *CYP2D6* и *CYP2C19* (2004 год).

Фармакогенетика изучает генетические особенности организма, влияющие на лекарственный ответ. К ним относятся полиморфные участки генов, кодирующих белки, которые принимают участие в фармакокинетике или фармакодинамике ЛС (фармакокинетические или фармакодинамические полиморфизмы генов). Первая группа включает в себя гены ферментов, обеспечивающих метаболизм ЛС, и белков-транспортеров, участвующих в процессах всасывания, распределения и выведения ЛС из организма. Вторую группу составляют гены, кодирующие молекулы-мишени ЛС (рецепторы, ферменты, ионные каналы).

Полиморфные варианты генов, продукты которых влияют на фармакокинетiku и фармакодинамику ЛС, могут вызывать изменения фармакологического ответа, проявляющиеся в виде:

- снижения, повышения или отсутствия эффективности ЛС (требуется коррекция дозировки ЛС);
- развития НЛР (в зависимости от тяжести наблюдаемых реакций, требуется корректировка режима дозирования либо отмена препарата).

Эффективность лекарственной терапии зависит от биодоступности препарата, т.е. объема ЛС, который достиг места своего действия в организме. На биодоступность препарата влияют различные факторы:

- физические формы ЛС (гидрофильные вещества по своей биодоступности значительно уступают липофильным);
- лекарственные формы препарата (с немедленным или длительным высвобождением);
- совместный прием других препаратов или продуктов питания, инактивирующих ЛС путем взаимодействия с ним или активации микросомальных ферментов печени;
- состояние желудочно-кишечного тракта;
- пути введения препарата (ЛС, введенные несосудистым путем, имеют более низкую биодоступность).

К энтеральным путям введения относятся сублингвальный, трансбуккальный (введение ЛС через слизистую ротовой полости), пероральный, ректальный. При сублингвальном, трансбуккальном и ректальном пути, в отличие от

других энтеральных способов введения, ЛС поступает в кровь, минуя печень, что позволяет избежать его биотрансформации.

К парентеральным путям введения ЛС относятся ингаляционный, внутримышечный, внутривенный, подкожный, внутрикожный, внутриартериальный, внутрикостный, трансдермальный и субарахноидальный.

Независимо от путей введения ЛП, их обязательным фармакокинетическим этапом является циркуляция в периферической крови, где они могут находиться в связанной и свободной фракциях. При этом обе фракции находятся в динамическом равновесии, так как свободная фракция постепенно заменяется на связанную за счет взаимодействия ЛС с форменными элементами крови, альбуминами, гамма-глобулинами, липопротеинами и кислыми α_1 -гликопротеинами.

Примерная тематика НИРС по теме

1. Фармакогенетика как наука.
2. История развития фармакогенетики в России.
3. Перспективы развития фармакогенетики.

Основная литература

1. Клиническая фармакология : учебник / ред. В. Г. Кукес, Д. А. Сычев. - 6-е изд., испр. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. - 1024 с. - Текст : электронный. - URL:
<https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970468074.html>
2. Медицинская генетика : национальное руководство / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев, С. И. Куцев. - М. : Медицина, 2022. - 896 с. : ил. - Текст : электронный. - URL:
<https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970463079.html>

Дополнительная литература

1. Алферова, Г. А. Генетика : учебник для вузов / Г. А. Алферова, Г. П. Подгорнова, Т. И. Кондаурова ; ред. Г. А. Алферова. - 3-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2020. - 200 с. - Текст : электронный. - URL:
<https://urait.ru/viewer/genetika-451733#page/1>
2. Наследственные болезни : национальное руководство : краткое издание / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 464 с. - Текст : электронный. - URL:
<https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970449813.html>

Электронные ресурсы

1. Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации
<https://www.rosminzdrav.ru>

2. Сайт Министерства здравоохранения Красноярского края
<http://www.kraszdrav.ru/>
3. Сайт Российского Общества Медицинских Генетиков
<https://www.romg.org>

Практическое занятие №2

Тема: Фармакогенетические исследования системы биотрансформации и транспортеров лекарственных средств.

Разновидность занятия: практическое.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, репродуктивный, метод проблемного изложения, частично-поисковый, исследовательский.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Достижения медицинской науки и внедрение огромного количества новых лекарственных средств (ЛС) не снижают актуальность проблем эффективной и безопасной фармакотерапии. Очевидно, что одним из путей повышения эффективности и безопасности фармакотерапии является внедрение в клиническую практику технологий так называемой персонализированной (персонифицированной) медицины. В основе этих технологий индивидуальный подход к выбору ЛС и его режима дозирования с учётом факторов, влияющих на фармакологический ответ, которые имеются у конкретного пациента. Известно, что индивидуальный фармакологический ответ зависит от множества факторов, таких как пол, возраст, сопутствующие заболевания, совместно применяемые ЛС, характер питания, вредные привычки и т.д. Однако 50% неблагоприятных фармакологических ответов (развитие НЛР или недостаточная эффективность) зависят от генетических особенностей пациента. Именно поэтому клиническая фармакогенетика предоставляет возможность индивидуализации выбора ЛС и режимов их дозирования на основании изучения генотипа конкретного пациента.

Формируемые компетенции: ПК-5, ПК-6, ПК-7.

Место проведения и оснащение практического занятия: Учебная комната № 1 – комплект раздаточных материалов, комплект учебной мебели, посадочных мест, ноутбук, проектор, экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	5.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	10.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	20.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	30.00	Изложение основных положений темы

5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль)	270.00	Выполнение практического задания
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	20.00	Тесты по теме, ситуационные задачи
7	Задание на дом (на следующее занятие)	5.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	360	

Аннотация (краткое содержание темы):

При попадании в организм человека ксенобиотики, к которым относятся и ЛС, подвергаются комплексу физико-химических и биохимических превращений, направленных на образование водорастворимых метаболитов, которые затем выводятся с мочой, желчью или потом. Выделяют несколько фаз биотрансформации ЛС.

I фаза — активации (функционализации или модификации), которая включает биохимические реакции превращения липофильных ЛС в гидрофильные за счет освобождения активных групп (SH, NH₂, OH) при помощи реакций окисления, восстановления или гидролиза. Эта фаза протекает с участием различных ферментов; в частности, большую роль играет система цитохрома P450.

Ферменты, участвующие в I фазе биотрансформации

Фермент	Ген	Локализация гена
Изоформы цитохрома P450	<i>CYP1A1</i>	15q24.1
	<i>CYP1A2</i>	15q24.1
	<i>CYP2C9</i>	10q23.33
	<i>CYP2C19</i>	10q23.33
	<i>CYP2D6</i>	22q13.2
	<i>CYP3A4</i>	7q22.1
Дигидропиримидиндегидрогеназа	<i>DPYD</i>	1p21.3
Бутирилхолинэстераза	<i>BCHE</i>	3q26.1
Алкогольдегидрогеназы	<i>ADH1A</i>	4q23
	<i>ADH1B</i>	4q23
	<i>ADH1C</i>	4q23
Альдегиддегидрогеназы	<i>ALDH1A</i>	9q21.13
	<i>ALDH2</i>	12q24.12
Параоксоназа	<i>PON</i>	7q21.3

II фаза — детоксикации (нейтрализации или дезактивации), в основе которой лежит конъюгация продуктов реакции I фазы с эндогенными субстратами (глюкуроновая кислота, сульфат, глицин, глутатион, метильные, ацетильные группы и вода) при помощи специфических ферментов (Табл. 2), в результате чего ЛС превращаются в нетоксичные (неактивные или малоактивные) соединения, которые затем выводятся из организма.

Ферменты, участвующие во II фазе биотрансформации

Фермент	Название Гена	Локализация гена
Эпоксидгидролазы	<i>EPHX1</i>	1q42.1
	<i>EPHX2</i>	8p21
УДФ-глюкуронилтрансферазы	<i>UGT1A1</i> , <i>UGT1A4</i> , <i>UGT1A6</i>	2q37.1
	<i>UGT2B7</i>	4q13.3
N-ацетилтрансферазы	<i>NAT1</i>	8q11
	<i>NAT2</i>	8q11
Тиопуринметилтрансфераза	<i>TPMT</i>	6q22.3
Сульфатилтрансферазы	<i>SULT1A1</i> , <i>SULT1A3</i>	16p11.2
	<i>SULT2A1</i>	19q13.33
	<i>SULT1E1</i>	4q13.3
Глутатион-S-трансферазы	<i>GSTM1-5</i>	1p13.3

Иногда процесс выведения образовавшихся конъюгатов выделяют как III фазу биотрансформации ЛС, в которой основную роль играют транспортные белки, в частности, члены семейства аденозинтрифосфатов — АТФ-связывающие кассетные транспортеры (ABC-транспортеры), важнейшим из которых является Р-гликопротеин. Этот белок действует как трансмембранный насос, удаляющий продукты метаболизма ксенобиотиков из цитоплазмы клеток.

Цитохромы P450 — это суперсемейство ферментов-монооксигеназ, содержащих гем в качестве кофактора и получивших свое название в связи с тем, что после присоединения окиси углерода они имеют максимум поглощения света при длине волны 450 нм.

Помимо биотрансформации ксенобиотиков, ферменты цитохрома P450 играют важнейшую роль в окислении различных эндогенных и экзогенных соединений, участвуя в метаболизме желчных кислот, ненасыщенных жирных кислот, стероидных гормонов.

Суперсемейство цитохрома P450 состоит из 57 различных ферментов, каждый из которых кодируется отдельным геном. Название каждого гена состоит из букв «СYP», обозначающих суперсемейство цитохрома P450, следующего за ним номера семейства, заглавной буквы, соответствующей

определенному подсемейству, и номера индивидуального гена (например, *CYP1A1*).

В настоящее время известно 18 семейств и 43 подсемейства ферментов цитохрома P450

Изоформы семейства цитохрома P450 и метаболизируемые ими лекарственные средства

Семейство	Ген	Функция	Хромосомная локализация	Субстрат
CYP1	<i>CYP1A1</i>	Метаболизм различных ЛС и стероидных гормонов (в особенности эстрогена)	15q24.1	гранисетрон (серотонинергическое, противорвотное); деферазирокс (антидот железа); варфарин (непрямой антикоагулянт); оланзапин (нейролептики), карбамазепин, фенобарбитал, фенитоин, вальпроевая кислота (противоэпилептическое); капецитабин, доцетаксел (противоопухолевые)
	<i>CYP1A2</i>			кофеин; клопидогрель (антиагрегант); карбамазепин (противоэпилептическое); деферазирокс (антидот железа); эсциталопрам, пароксетин (антидепрессант); хлорпромазин, флуфеназин, тиоридазин, трифлуороперазин, оланзапин, клозапин (нейролептики); лефлуномид (иммунодепрессант); пароксетин (антидепрессант), эрлотиниб (противоопухолевый)
	<i>CYP1B1</i>		2p22.2	циклофосфамид, паклитаксел, фтороурацил (противоопухолевые)
CYP2	<i>CYP2A6</i>	Метаболизм различных ЛС и стероидных гормонов	19q13.2	никотин; эфавиренз (антиретровирусное); бупропион (антидепрессант); тегафур, летрозол (противоопухолевые)
	<i>CYP2A7</i>			
	<i>CYP2A13</i>		никотин; кумарин (алкалоид)	
	<i>CYP2B6</i>			эфавиренз (антиретровирусные); невирапин (противовирусные); метадон (опиоидный анальгетик); мirtазапин, бупропион (антидепрессанты); пропofол, кетамин (препараты для наркоза); циклофосфамид, иматиниб (противоопухолевые); этамбутол, изониазид, пипразинамид, рифампин (противотуберкулезные)

Семейство	Ген	Функция	Хромосомная локализация	Субстрат
	<i>CYP2C8</i>		10q23.33	росиглитазон, репаглинид, пиоглитазон (гипогликемические); такролимус, микрофенолат мофетил (иммунодепрессанты); паклитаксел (противоопухолевое); памидроновая кислота, золедроновая кислота (корректоры метаболизма костной и хрящевой ткани); монтелукаст (бронхолитик); циклофосфамид, эпирубинцил, фторурацил (противоопухолевые)
	<i>CYP2C9</i>			фенитоин (антиаритмическое, противоэпилептическое); варфарин, аценокумарол (антикоагулянты непрямого действия); мелоксикам, флурибупрофен, лорноксикам, диклофенак (нестероидные противовоспалительные); зафирлукаст (бронхолитик); оланзапин (нейролептики), тримипрамин, доксепин (антидепрессант), вальпроевая кислота (противоэпилептическое); лозартан (антагонист рецепторов ангиотензина II), производные сульфонилмочевины (гипогликемические)
	<i>CYP2C18</i>			варфарин (непрямой антикоагулянт)
	<i>CYP2C19</i>			клопидогрель, прасугрел (антиагреганты); вориконозол (противогрибковое); циталопрам, сертралин, амитриптилин, эсциталопрам, клонипрамин, доксепин, бупропион (антидепрессанты); ланзопразол, рабепразол, омепразол, мефенитоин, пантопразол, эзомепразол (ингибиторы протонного насоса); циклофосфамид, фторурацил, нкотиниб, тамоксифен, бусульфан (противоопухолевые); каризопродол (миорелаксант); нелфинавир, этравирин (антиретровирусное); такролимус (иммунодепрессанты); феназепам (анксиолитик); фенитоин (антиаритмическое, противоэпилептическое)

Свойства	Ген	Функция	Хромосомная локализация	Субстрат
	<i>CYP2D6</i>		22q13.2	пароксетин, нортриптилин, амитриптилин, клопирамин, дезипрамин, доксепин, имипрамин, тримипрамин, флувоксамин, венлафаксин, миртазапин, циталопрам, эсциталопрам, миансерин, вортиоксетин, мапротилин, опипрамол, флуоксетин (антидепрессанты); атомоксетин (адреномиметик); ондансетрон, доласетрон, гранисетрон (противорвотное); трамадол (опиоидный ненаркотический анальгетик); тамоксифен (противоопухолевое); кодеин, оксикодон, гидрокодон (опиоидный наркотический анальгетик); толтеродин (м-холинолитик); донепезил, галантамин (м-, н-холиномиметик); метопролол, тимолол (бета-адреноблокатор); флекаинид, пропafenон (антиаритмическое); рисперидон, оланзапин, тиоридазин, галоперидол, арипипразол (нейролептики); неврирапин (противовирусное); аспирин (НПВС), берберин (желчегонное), ловастатин (гипохолестеринемическое), илоперидон (антипсихотик), толперизон (н-холинолитик); карведилол (альфа-и бета-адреноблокатор); gefitinib (противоопухолевое)
	<i>CYP2E1</i>		10q26.3	цисплатин, циклофосфамид, цитарабин, флударабин, гемтузумаб озогамин, идарубицин (противоопухолевые)
	<i>CYP2F1</i>		19q13.2	иматиниб (противоопухолевое)
	<i>CYP2J2</i>		1p32.1	такролимус (иммунодепрессант)
	<i>CYP2R1</i>		11p15.2	пэгинтерферон-альфа-2b (иммуномодулятор); рибавирин (противовирусный)
	<i>CYP2S1</i>		19q13.2	

Свойства	Ген	Функции	Хромосомная локализация	Субстрат
	<i>CYP2U1</i>		4q25	
	<i>CYP2W1</i>		7p22.3	
CYP3	<i>CYP3A4</i>	Метаболизм различных ЛС и стероидных гормонов (в особенности тестостерона)	7q22.1	такролимус, сиролимус (иммунодепрессанты); эверолимус, паклитаксел, доцетаксел, блеомицин, цисплатин, циклоспорин, экземастан, тамоксифен (противоопухолевые); флувастатин, симвастатин, аторвастатин (гипохолестеринемические); амлодипин (блокатор Са каналов); индинавир, эфавиренз, атазанавир (антиретровирусные); мидазолам (средства для наркоза); метадон, фентанил, бупренорфин (опиоидный наркотический анальгетик); карбамазепин (противоэпилептический); эритромицин (антибиотик); силденафил (стимулятор эректильной функции); лумефантрин (противомалярийный); тикагрелор, клопидогрел (антиагрегант); рисперидон (нейролептик); вориканазол (противогрибковый)
	<i>CYP3A5</i>			атазанавир (антиретровирусный)
	<i>CYP3A7</i>			такролимус (иммуномодулятор)
	<i>CYP3A43</i>			тикагрелор (антиагрегант); оланзапин (нейролептик)
CYP4	<i>CYP4A11</i>	Метаболизм арахидоновой кислоты, жирных кислот и некоторых ЛС	1p33	
	<i>CYP4A22</i>			
	<i>CYP4B1</i>			доцетаксел (противоопухолевый)
	<i>CYP4F2</i>		19p13.12	варфарин, аценокумарол (антикоагулянты); клопидогрел (антиагрегант); витамин Е, витамин К, аспирин
	<i>CYP4F3</i>			
	<i>CYP4F8</i>			

Свойства	Ген	Функции	Хромосомная локализация	Субстрат
	<i>CYP4F11</i>			варфарин (антикоагулянт)
	<i>CYP4F12</i>			
	<i>CYP4F22</i>			
	<i>CYP4V2</i>		4q35.1-q35.2	
	<i>CYP4X1</i>		1p33	
	<i>CYP4Z1</i>			
CYP5	<i>CYP5A</i>	Образование тромбосана A2 (тромбосан A2-синтаза)	7q34	глибенкламид (гипогликемический)
CYP7	<i>CYP7A1</i>	Метаболизм холестерина и синтез желчных кислот	8q12.1	аторвастатин (гипохолестеринемический)
	<i>CYP7B</i>		8q12.3	
CYP8	<i>CYP8A1 (PTGIS)</i>	Метаболизм холестерина и синтезе желчных кислот	20q13.13	
	<i>CYP8B1</i>		3p22.1	
CYP11	<i>CYP11A1</i>	Биосинтез стероидов	15q24.1	
	<i>CYP11B1</i>		8q24.3	беназеприл, имидаприл (ингибиторы АПФ); кандесартан (антагонист рецепторов ангиотензина II)
	<i>CYP11B2</i>			
CYP17	<i>CYP17A1</i>	Синтез кортизола (17-альфа гидроксилаза)	10q24.32	
CYP19	<i>CYP19A1</i>	Биосинтез эстрогена (эстроген синтаза)	15q21.2	анастрозол, циклофосфамид, доцетаксел, доксорубин, эпирубин, экземестан, фторурацил, паклитаксел, тамоксифен, летрозол (противоопухолевые)

Свойства	Ген	Функции	Хромосомная локализация	Субстрат
CYP20	<i>CYP20A1</i>		2q33.2	
CYP21	<i>CYP21A2</i>	Синтез кортизола и альдостерона (21β-гидролаза)	6p21.33	
CYP24	<i>CYP24A1</i>	Метаболизм витамина Д (митохондриальная монооксигеназа)	20q13.2	деферазирокс (антацид железа), телпревир (противовирусный)
CYP26	<i>CYP26A1</i>	Метаболизм витамина А (ретиноевой кислоты)	10q23.33	
	<i>CYP26B1</i>		2p13.2	
	<i>CYP26C1</i>		10q23.33	
CYP27	<i>CYP27A1</i>	Биосинтез желчных кислот и метаболизм витамина Д3	2q35	
	<i>CYP27B1</i>		12q14.1	пэгинтерферон-альфа-2b (иммуномодулятор); рибавирин (противовирусный)
	<i>CYP27C1</i>		2q14.3	
CYP39	<i>CYP39A1</i>	Метаболизм желчных кислот	6p12.3	
CYP46	<i>CYP46A1</i>	Биосинтез холестерина (холестерин-24-гидроксилаза)	14q32.2	
CYP51	<i>CYP51A1</i>	Биосинтез холестерина (ланостерол-14-альфа-деметилаза)	7q21.2-21.3	глибенкламид (гипогликемический)

Дигидропиримидиндегидрогеназа — фермент, участвующий в метаболизме пиримидиновых азотистых оснований тимина и урацила с образованием β-аланина. Ген *DPYD* локализован на 1p21.3 и состоит из 26 экзонов.

Помимо эндогенных соединений, дигидропиримидиндегидрогеназа участвует в метаболизме противоопухолевого препарата из группы антагонистов пиримидинов, 5-фторурацила (Рис. 11). Соответственно, у людей с дефицитом дигидропиримидиндегидрогеназы, вызванной мутацией в гене *DPYD*, наблюдается токсический эффект при приеме стандартных доз 5-фторурацила.

Алкогольдегидрогеназы — это группа ферментов, которые в присутствии НАД катализируют окисление спиртов до альдегидов, а также ацетальей до кетонов. Субстратами алкогольдегидрогеназ, помимо этилового спирта и других спиртов, являются стероиды, гидроксильированные жирные кислоты, альдегиды и 4-гидроксиноненаль.

Гены *ADH1A*, *ADH1B* и *ADH1C* локализованы на длинном плече хромосомы 4 (4q23) в регионе, образовавшемся в процессе эволюции в результате дупликации гена. Существуют значительные различия полиморфной структуры и частоты аллелей этих генов в различных популяциях. Высокий уровень экспрессии гена *ADH1B* в печени позволяет предположить, что он играет важную роль в метаболизме этанола. Описано несколько полиморфных вариантов гена *ADH1B*, влияющих на активность фермента. Показано, что у носителей аллеля *ADH1B*2* отмечается более высокая активность фермента, и, соответственно, ускоренное превращение этанола в ацетальдегид. Это приводит к тому, что при приеме алкоголя происходит быстрое накопление ацетальдегида, обладающего токсическим воздействием на организм. Таким образом, для носителей этого аллеля характерна повышенная чувствительность к алкоголю и меньшая подверженность к алкоголизму.

Альдегиддегидрогеназы — ферменты, катализирующие биохимические реакции окисления альдегидов ($R-C(=O)-H$) до карбоксильных кислот ($RC(=O)-O-H$). Поскольку альдегидная группа имеется в структуре многих химических веществ, субстратами альдегиддегидрогеназы является широкий ряд ксенобиотиков, в том числе бензальдегид, хлоралгидрат, иридоксальфосфат, а также значительное число эндогенных соединений.

Бутирилхолинэстераза — это неспецифический фермент гидролиза ацетилхолина (Рис. 14). Помимо этого, данный фермент метаболизирует широко применяемый в анестезиологии миорелаксант суксаметоний. Бутирилхолинэстераза кодируется геном *BCHE*, локализованным на хромосоме 3 (3q26.1). У людей с дефицитом бутирилхолинэстеразы, обусловленным мутациями в гене *BCHE*, применение дитилина вызывает длительную остановку дыхания (апноэ) — более 2 часов, что может привести к летальному исходу. В связи с этим генотипирование с целью выявления мажорных мутаций в гене *BCHE* имеет большое значение для снижения смертности от применения миорелаксантов.

Параоксоназы — это ферменты, относящиеся к классу арилэстераз, которые обеспечивают гидролиз фосфорорганических соединений (к которым относятся пестициды и нейрорепаралитические отравляющие вещества, такие, как зарин и зоман), а также арилэфиров, тиолактонов, эфиров эстрогена и окисленных липопротеидов. Благодаря своей активности в отношении перекисного окисления липидов, параоксоназы обладают выраженным антиатеросклеротическим действием.

Эпоксидгидролазы катализируют присоединение воды к эпоксидам бензола, бензпирена и другим полициклическим углеводородам, полученным в ходе реакций I фазы биотрансформации, с образованием диолов. В норме фенитоин

при участии ферментов цитохрома P450 CYP2C9 и CYP2C19 превращается в неактивный метаболит гидроксифенитоин, который затем глюкуронируется и выводится из организма. Промежуточным продуктом образования гидроксифенитоина является ареноксид, который при помощи эпоксидгидролазы превращается в дигидродиол.

Примерная тематика НИРС по теме

1. Проблемы фармакогенетических тестов на пути к клинической практике.
2. Механизмы биотрансформации лекарственных средств.
3. Понятие полиморфизма генов.

Основная литература

1. Клиническая фармакология : учебник / ред. В. Г. Кулес, Д. А. Сычев. - 6-е изд., испр. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. - 1024 с. - Текст : электронный. - URL:
<https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970468074.html>
2. Медицинская генетика : национальное руководство / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев, С. И. Куцев. - М. : Медицина, 2022. - 896 с. : ил. - Текст : электронный. - URL:
<https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970463079.html>

Дополнительная литература

1. Алферова, Г. А. Генетика : учебник для вузов / Г. А. Алферова, Г. П. Подгорнова, Т. И. Кондаурова ; ред. Г. А. Алферова. - 3-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2020. - 200 с. - Текст : электронный. - URL:
<https://urait.ru/viewer/genetika-451733#page/1>
2. Осипова, Л. А. Генетика : учебное пособие для вузов : в 2 ч. / Л. А. Осипова. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Ч.2. - 251 с. - Текст : электронный. - URL: <https://urait.ru/viewer/genetika-v-2-ch-chast-2-471688#page/1>
3. Осипова, Л. А. Генетика : учебное пособие для вузов : в 2 ч. / Л. А. Осипова. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Ч.1. - 243 с. - Текст : электронный. - URL: <https://urait.ru/viewer/genetika-v-2-ch-chast-1-470352#page/1>
4. Бочков, Н. П. Клиническая генетика : учебник / Н. П. Бочков, В. П. Пузырев, С. А. Смирнихина ; ред. Н. П. Бочков. - 4-е изд., доп. и перераб. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - Текст : электронный. - URL:
<https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970458600.html>
5. Клиническая психофармакогенетика / ред. Р. Ф. Насырова, Н. Г. Незнанов. - Санкт-Петербург : ДЕАН, 2019. - 405 с. - ISBN 978-5-6043573-7-8. - Текст : электронный. - URL: <https://psychiatr.ru/news/1018>

6. Клиническая фармакология : учебник / ред. А. Л. Верткин, Р. С. Козлов, С. Н. Козлов. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. - 544 с. - Текст : электронный. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970465059.html>
7. Михайлов, И. Б. Клиническая фармакология : учебник для студентов медицинских вузов / И. Б. Михайлов. - 6-е изд., перераб. и доп. - Санкт-Петербург : СпецЛит, 2019. - 637 с. - Текст : электронный. - URL: <https://www.books-up.ru/ru/read/klinicheskaya-farmakologiya-11678102/?page=1>
8. Коноплева, Е. В. Клиническая фармакология : учебник и практикум для вузов : в 2 ч. / Е. В. Коноплева. - Москва : Юрайт, 2022. - Ч.2. - 340 с. - Текст : электронный. - URL: <https://urait.ru/viewer/klinicheskaya-farmakologiya-v-2-ch-chast-2-490650#page/1>
9. Коноплева, Е. В. Клиническая фармакология : учебник и практикум для вузов : в 2 ч. / Е. В. Коноплева. - Москва : Юрайт, 2022. - Ч.1. - 346 с. - Текст : электронный. - URL: <https://urait.ru/viewer/klinicheskaya-farmakologiya-v-2-ch-chast-1-490649#page/1>
10. Кузнецова, Н. В. Клиническая фармакология : учебник / Н. В. Кузнецова. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. - 272 с. - Текст : электронный. - URL: <http://www.medcollegelib.ru/book/ISBN9785970465806.html>
11. Наследственные болезни : национальное руководство : краткое издание / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 464 с. - Текст : электронный. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970449813.html>

Электронные ресурсы

1. ЭБС КрасГМУ «Colibris»
2. ЭБС Консультант студента ВУЗ
3. ЭБС Айбукс
4. ЭБС Букап
5. ЭБС Лань
6. ЭБС Юрайт
7. ЭБС MedLib.ru
8. НЭБ eLibrary
9. БД Web of Science
10. БД Scopus
11. ЭМБ Консультант врача
12. Wiley Online Library
13. Springer Nature
14. ScienceDirect (Elsevier)
15. СПС КонсультантПлюс

Практическое занятие №3

Тема: Клиническое значение «фармакодинамических» полиморфизмов генов.

Разновидность занятия: практическое.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, репродуктивный, метод проблемного изложения, частично-поисковый, исследовательский.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Фармакогенетика изучает генетические особенности пациента, влияющие на фармакологический ответ. Эти генетические особенности, как правило, представляют собой полиморфные участки генов белков, участвующих в фармакокинетике или фармакодинамике лекарственных средств. С 2000 года учет влияния генотипа на воздействие лекарственных препаратов является обязательным в развитых странах. Это позволяет выбрать наиболее эффективный и безопасный препарат в наиболее эффективной и безопасной дозе, а также снизить стоимость лечения.

Формируемые компетенции: ПК-5, ПК-6, ПК-7.

Место проведения и оснащение практического занятия: Учебная комната № 1 – комплект раздаточных материалов, комплект учебной мебели, посадочных мест, ноутбук, проектор, экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	5.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	10.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	20.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	30.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная	270.00	Выполнение

	работа обучающихся (текущий контроль)		практического задания
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	20.00	Тесты по теме, ситуационные задачи
7	Задание на дом (на следующее занятие)	5.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	360	

Аннотация (краткое содержание темы):

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ β_2 -АДРЕНОРЕЦЕПТОРА

Хорошо изучена мутация гена β_2 -адренорецептора, результатом которой является замена в аминокислотной последовательности рецептора в 16м положении аргинина на глицин (мутация ARG16GLY). У гомозигот по этой мутации в пять раз чаще, а у гетерозигот — в два раза, отсутствует бронхолитический эффект при применении короткодействующих агонистов β_2 -адренорецепторов (сальбутамол) для устранения бронхоспазма по сравнению с лицами, не имеющими данной мутации. Данное явление объясняют наличием у носителей данной мутации предрасположенности к снижению плотности β_2 -адренорецепторов в бронхах на фоне применения короткодействующих агонистов β_2 -адренорецепторов («down» регуляции). Распространённость гомозигот по этой мутации высока и достигает в европейской популяции 40%, поэтому терапия бронхообструктивного синдрома у таких пациентов является серьёзной проблемой. Показано, что препаратами выбора у таких больных служат длительно действующие (продолжительные) агонисты β_2 -адренорецепторов (салметерол, формотерол), на бронхолитический эффект которых носительство мутации гена β_2 -адренорецептора ARG16GLY не влияет.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ АНГИОТЕНЗИН+ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

Полиморфизм гена АПФ связан с наличием (вставка, insertion, I) или отсутствием (выпадение, deletion, D) 287-й пары нуклеотидных оснований, в связи с чем получил название I/D полиморфизма. Наибольшую активность АПФ в плазме крови отмечают у лиц с DD-генотипом, наименьшую — у лиц с II-генотипом; лица с ID-генотипом занимают промежуточное положение.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ β_2 -БРАДИКИНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Сухой кашель является специфической НЛР ингибиторов АПФ, возникающий у 10% пациентов. Сухой кашель, как полагают, связан с накоплением брадикинина в слизистой оболочке трахеи и крупных бронхов, который в свою очередь способствует активации провоспалительных пептидов (субстанции Р, фосфолипазы С или А₂, простагландинов, нейропептида Y), а также местному высвобождению гистамина. Данную НЛР наблюдают чаще у женщин, чем у мужчин, и она проходит после отмены ЛС через несколько дней (максимум через 4 нед). Через В₂-брадикининовые рецепторы реализуется большинство «воспалительных» эффектов брадикинина, в том числе сухой кашель, индуцированный ингибиторами АПФ. В₂-брадикининовые рецепторы относятся к рецепторам, сопряжённым с G-белками, и состоят из семи трансмембранных доменов.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ИОННЫХ КАНАЛОВ

Идиопатический синдром удлинённого интервала Q-T (LQTS) — моногенное наследственное заболевание, в основе которого лежит генетический полиморфизм ионных каналов. Этот синдром характеризуется наличием удлинённого интервала Q-T на ЭКГ и случаями внезапной смерти вследствие развития полиморфной желудочковой тахикардии («пируэт»), которая часто может быть спровоцирована приёмом некоторых лекарственных средств.

В зависимости от наличия или отсутствия глухоты и типа наследования в настоящее время различают две наследственные формы синдрома удлинённого интервала Q-T: синдром Романо–Уорда и Джеруэлла–Ланге–Нилсена (JLNS). Синдром Романо–Уорда не сопровождается нарушением слуха и характеризуется аутосомно_доминантным типом наследования. Для синдрома Джеруэлла–Ланге–Нилсена характерны наличие двусторонней нейросенсорной глухоты и аутосомно_рецессивный тип наследования. Распространённость синдрома Романо–Уорда составляет 1:10 000_1:15 000. Синдром Джеруэлла–Ланге–Нилсена наблюдают крайне редко, и точных данных по его распространённости в литературе нет. Причиной синдрома удлинённого интервала Q-T является носительство аллельных вариантов генов, кодирующих

калиевые каналы, или других белков, регулирующих трансмембранные токи ионов калия и натрия.

ФАРМАКОГЕНЕТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРТЕРМИИ

Злокачественная гипертермия — заболевание, возникающее при применении местных анестетиков, средств для ингаляционного наркоза, сукцинилхолина. Для злокачественной гипертермии характерен аутосомно_доминантный тип наследования. Симптоматика складывается из лихорадочного синдрома, сопровождающегося нарушениями ритма сердца, острой почечной недостаточностью, а также некротическими изменениями в поперечно_полосатой мускулатуре. В основе патогенеза злокачественной гипертермии лежит увеличение концентрации внутриклеточного кальция, которое индуцировано выше перечисленными ЛС. В последнее время

выяснилось, что причиной возникновения злокачественной гипертермии является носительство ряда аллельных вариантов гена, кодирующего рианодиновые рецепторы 1_го типа (RYR1) и расположенного в локусе 19q13.1. На сегодняшний день выявлено более 40 аллельных вариантов гена RYR1, ответственных за развитие злокачественной гипертермии. Обсуждается вопрос о целесообразности идентификации этих мутаций у всех пациентов, у которых предполагают применение местных анестетиков, средств для ингаляционного наркоза или сукцинилхолина.

Примерная тематика НИРС по теме

1. Проблемы фармакогенетических тестов на пути к клинической практике.
2. Механизмы биотрансформации лекарственных средств.
3. Понятие полиморфизма генов.

Основная литература

1. Клиническая фармакология : учебник / ред. В. Г. Кукес, Д. А. Сычев. - 6-е изд., испр. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. - 1024 с. - Текст : электронный. - URL:
<https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970468074.html>
2. Медицинская генетика : национальное руководство / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев, С. И. Куцев. - М. : Медицина, 2022. - 896 с. : ил. - Текст : электронный. - URL:
<https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970463079.html>

Дополнительная литература

1. Алферова, Г. А. Генетика : учебник для вузов / Г. А. Алферова, Г. П. Подгорнова, Т. И. Кондаурова ; ред. Г. А. Алферова. - 3-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2020. - 200 с. - Текст : электронный. - URL:
<https://urait.ru/viewer/genetika-451733#page/1>
2. Наследственные болезни : национальное руководство : краткое издание / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 464 с. - Текст : электронный. - URL:
<https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970449813.html>

Электронные ресурсы

1. Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации
<https://www.rosminzdrav.ru>
2. Сайт Министерства здравоохранения Красноярского края
<http://www.kraszdrav.ru/>
3. Сайт Российского Общества Медицинских Генетиков
<https://www.romg.org>

Практическое занятие №3

Тема: Клиническое значение «фармакодинамических» полиморфизмов генов.

Разновидность занятия: практическое.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, репродуктивный, метод проблемного изложения, частично-поисковый, исследовательский.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Причиной изменения фармакодинамики ЛС могут быть мутации генов белков, являющихся фармакологическими мишенями для ЛС (рецепторы, ферменты, ионные каналы и т.д.), а также белков, каким то образом связанных с фармакодинамикой ЛС. В данной теме мы коротко разберём другие активно изучаемые генетические полиморфизмы: полиморфизмы генов, кодирующих β_2 -адренорецептор, V_2 -брадикининовый рецептор, ионные каналы и ангиотензин_превращающий фермент (АПФ). К этой же группе фармакогенетических феноменов относят развитие гемолиза при применении некоторых ЛС у лиц с недостаточностью глюкозо_6_фосфатдегидрогеназы и так называемую. злокачественную гипертермию при применения средств для наркоза и миорелаксантов, о которых также пойдёт речь.

Формируемые компетенции: ПК-5, ПК-6, ПК-7.

Место проведения и оснащение практического занятия: Учебная комната № 1 – комплект раздаточных материалов, комплект учебной мебели, посадочных мест, ноутбук, проектор, экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	5.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	10.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	20.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	30.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль)	270.00	Выполнение практического задания
6	Итоговый контроль	20.00	Тесты по теме, ситуационные

	знаний (письменно или устно)		задачи
7	Задание на дом (на следующее занятие)	5.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	360	

Аннотация (краткое содержание темы):

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ β_2 +АДРЕНОРЕЦЕПТОРА

Хорошо изучена мутация гена β_2 -адренорецептора, результатом которой является замена в аминокислотной последовательности рецептора в 16м положении аргинина на глицин (мутация ARG16GLY). У гомозигот по этой мутации в пять раз чаще, а у гетерозигот — в два раза, отсутствует бронхолитический эффект при применении короткодействующих агонистов β_2 -адренорецепторов (сальбутамол) для устранения бронхоспазма по сравнению с лицами, не имеющими данной мутации. Данное явление объясняют наличием у носителей данной мутации предрасположенности к снижению плотности β_2 -адренорецепторов в бронхах на фоне применения короткодействующих агонистов β_2 -адренорецепторов («down»-регуляции). Распространённость гомозигот по этой мутации высока и достигает в европейской популяции 40%, поэтому терапия бронхообструктивного синдрома у таких пациентов является серьёзной проблемой. Показано, что препаратами выбора у таких больных служат длительно действующие (продолжительные) агонисты β_2 -адренорецепторов (салметерол, формотерол), на бронхолитический эффект которых носительство мутации гена β_2 -адренорецептора ARG16GLY не влияет.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ АНГИОТЕНЗИН+ПРЕВРАЩАЮЩЕГО ФЕРМЕНТА

Полиморфизм гена АПФ связан с наличием (вставка, insertion, I) или отсутствием (выпадение, deletion, D) 287-й пары нуклеотидных оснований, в связи с чем получил название I/D полиморфизма. Наибольшую активность АПФ в плазме крови отмечают у лиц с DD-генотипом, наименьшую — у лиц с II-генотипом; лица с ID-генотипом занимают промежуточное положение.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ β_2 -БРАДИКИНИНОВЫХ РЕЦЕПТОРОВ

Сухой кашель является специфической НЛР ингибиторов АПФ, возникающий у 10% пациентов. Сухой кашель, как полагают, связан с накоплением брадикинина в слизистой оболочке трахеи и крупных бронхов, который в свою очередь способствует активации провоспалительных пептидов (субстанции P, фосфолипазы C или A2, простагландинов, нейропептида Y), а также местному высвобождению гистамина. Данную НЛР наблюдают чаще у женщин, чем у мужчин, и она проходит после отмены ЛС через несколько дней (максимум через 4 нед). Через

V₂ брадикининовые рецепторы реализуется большинство «воспалительных» эффектов брадикинина, в том числе сухой кашель, индуцированный ингибиторами АПФ. V₂ брадикининовые рецепторы относятся к рецепторам, сопряжённым с G-белками, и состоят из семи трансмембранных доменов.

ГЕНЕТИЧЕСКИЙ ПОЛИМОРФИЗМ ИОННЫХ КАНАЛОВ

Идиопатический синдром удлинённого интервала Q-T (LQTS) — моногенное наследственное заболевание, в основе которого лежит генетический полиморфизм ионных каналов. Этот синдром характеризуется наличием удлинённого интервала Q-T на ЭКГ и случаями внезапной смерти вследствие развития полиморфной желудочковой тахикардии («пируэт»), которая часто может быть спровоцирована приёмом некоторых лекарственных средств.

В зависимости от наличия или отсутствия глухоты и типа наследования в настоящее время различают две наследственные формы синдрома удлинённого интервала Q-T: синдром Романо–Уорда и Джеруэлла–Ланге–Нилсена (JLNS). Синдром Романо–Уорда не сопровождается нарушением слуха и характеризуется аутосомно_доминантным типом наследования. Для синдрома Джеруэлла–Ланге–Нилсена характерны наличие двусторонней нейросенсорной глухоты и аутосомно_рецессивный тип наследования. Распространённость синдрома Романо–Уорда составляет 1:10 000_1:15 000. Синдром Джеруэлла–Ланге–Нилсена наблюдают крайне редко, и точных данных по его распространённости в литературе нет. Причиной синдрома удлинённого интервала Q-T является носительство аллельных вариантов генов, кодирующих

калиевые каналы, или других белков, регулирующих трансмембранные токи ионов калия и натрия.

ФАРМАКОГЕНЕТИКА ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРТЕРМИИ

Злокачественная гипертермия — заболевание, возникающее при применении местных анестетиков, средств для ингаляционного наркоза, сукцинилхолина. Для злокачественной гипертермии характерен аутосомно_доминантный тип наследования. Симптоматика складывается из лихорадочного синдрома, сопровождающегося нарушениями ритма сердца, острой почечной недостаточностью, а также некротическими изменениями в поперечно_полосатой мускулатуре. В основе патогенеза злокачественной гипертермии лежит увеличение концентрации внутриклеточного кальция, которое индуцировано выше перечисленными ЛС. В последнее время выяснилось, что причиной возникновения злокачественной гипертермии является носительство ряда аллельных вариантов гена, кодирующего рианодиновые рецепторы 1_го типа (RYR1) и расположенного в локусе 19q13.1. На сегодняшний день выявлено более 40 аллельных вариантов гена RYR1, ответственных за развитие злокачественной гипертермии. Обсуждается вопрос о целесообразности идентификации этих мутаций у всех пациентов, у которых предполагают применение местных анестетиков, средств для ингаляционного наркоза или сукцинилхолина.

Примерная тематика НИРС по теме

1. Проблемы фармакогенетических тестов на пути к клинической практике.
2. Механизмы биотрансформации лекарственных средств.
3. Понятие полиморфизма генов.

Основная литература

1. Клиническая фармакология : учебник / ред. В. Г. Кукес, Д. А. Сычев. - 6-е изд., испр. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. - 1024 с. - Текст : электронный. - URL:
<https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970468074.html>
2. Медицинская генетика : национальное руководство / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев, С. И. Куцев. - М. : Медицина, 2022. - 896 с. : ил. - Текст : электронный. - URL:
<https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970463079.html>

Дополнительная литература

1. Алферова, Г. А. Генетика : учебник для вузов / Г. А. Алферова, Г. П. Подгорнова, Т. И. Кондаурова ; ред. Г. А. Алферова. - 3-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2020. - 200 с. - Текст : электронный. - URL:
<https://urait.ru/viewer/genetika-451733#page/1>
2. Наследственные болезни : национальное руководство : краткое издание / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 464 с. - Текст : электронный. - URL:
<https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970449813.html>

Электронные ресурсы

1. Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации
<https://www.rosminzdrav.ru>
2. Сайт Министерства здравоохранения Красноярского края
<http://www.kraszdrav.ru/>
3. Сайт Российского Общества Медицинских Генетиков
<https://www.romg.org>

Практическое занятие №4

Тема: Методы исследования фармакогенетики.

Разновидность занятия: практическое.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, репродуктивный, метод проблемного изложения, частично-поисковый, исследовательский.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Фармакогенетика изучает генетические особенности пациента, влияющие на фармакологический ответ. Эти генетические особенности, как правило, представляют собой полиморфные участки генов белков, участвующих в фармакокинетике или фармакодинамике лекарственных средств. С 2000 года учет влияния генотипа на воздействие лекарственных препаратов является обязательным в развитых странах. Это позволяет выбрать наиболее эффективный и безопасный препарат в наиболее эффективной и безопасной дозе, а также снизить стоимость лечения.

Формируемые компетенции: ПК-5, ПК-6, ПК-7.

Место проведения и оснащение практического занятия: Учебная комната № 1 – комплект раздаточных материалов, комплект учебной мебели, посадочных мест, ноутбук, проектор, экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащённость
1	Организация занятия	5.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	10.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	20.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	30.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль)	270.00	Выполнение практического задания
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	20.00	Тесты по теме, ситуационные задачи
7	Задание на дом (на	5.00	Учебно-методические разработки

	следующее занятие)		следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	360	

Аннотация (краткое содержание темы):

Порядок взятия материала.

Выделение ДНК из крови: Кровь берут из вены независимо от приема пищи. Используют пластиковые вакутейнеры (пробирки с вакуумом, содержащие 4% раствор цитрата натрия и 0,05М раствор ЭДТА), в которые набирают 5 мл венозной крови. Пробирки хранят и транспортируют при температуре +40С не более 2 недель.

Полимеразная цепная реакция

Классическая ПЦР позволяет дать ответ, присутствует ли определенный фрагмент ДНК в образце пробы, а также охарактеризовать его количество в ней. Однако это не позволяет сделать множество чрезвычайно важных выводов, например, как активно экспрессируется ген, участок которого мы детектируем. Также в ходе эволюции часть организмов (вирусы) закрепила в качестве основного носителя наследственной информации РНК, и классическая ПЦР не может с ней работать. Вновь благодаря замене фермента удалось решить эти проблемы. РНК-зависимая ДНК-полимераза (обратная транскриптаза) осуществляет перевод РНК в кодирующую ДНК.

В настоящий момент наиболее часто используются следующие подходы к детекции:

- электрофорез в геле агарозы или полиакриламида;
- гибридизационно-флуоресцентная детекция;
- гибридизационно-ферментный анализ (ГИФА);
- хромато-масс-спектрометрический анализ.

Наиболее важным применением ПЦР является определение однонуклеотидных замен, а также оценка экспрессии определенных генов. В тоже время необходимо подчеркнуть, что данные методики не являются золотым стандартом диагностики в фармакогенетике, а результаты таких анализов рекомендуется подтверждать методом секвенирования.

Секвенирование по Сенгеру

В основе метода лежит использование «модифицированных нуклеотидов» – дидезоксинуклеозидтрифосфатов. Данные нуклеотиды являются субстратом ДНК-полимераз, однако вследствие отсутствия в 3` положении -ОН группы они ограничивают дальнейший рост цепи. Также каждый из 4 видов дидезоксинуклеозидтрифосфатов несет свой флуоресцентный краситель. Технически реакция полностью повторяет ПЦР, однако в каждом цикле реакции образуются молекулы ДНК, где синтез комплементарной цепи остановлен включением модифицированного нуклеотида. К концу ПЦР исследователь получает полный набор неполных продуктов реакции, где каждая синтезируемая цепь ограничена модифицированным нуклеотидом.

Данная смесь разделяется методом электрофореза в геле. Каждый фрагмент имеет массу, различную ровно в один нуклеотид, при этом в электрическом поле фрагменты выстраиваются в отсортированном порядке. Детектируя сигналы, можно понуклеотидно восстановить исследуемую последовательность.

Одномолекулярное секвенирование длинных фрагментов

Логическим развитием секвенирования множества коротких фрагментов является секвенирование длинных фрагментов. Такой подход сильно облегчает анализ конечных данных. Осуществлять супердлинные прочтения позволяют высокопроизводительные секвенаторы третьего поколения.

Примерная тематика НИРС по теме

1. Проблемы фармакогенетических тестов на пути к клинической практике.
2. Механизмы биотрансформации лекарственных средств.
3. Понятие полиморфизма генов.

Основная литература

1. Клиническая фармакология : учебник / ред. В. Г. Кукес, Д. А. Сычев. - 6-е изд., испр. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. - 1024 с. - Текст : электронный. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970468074.html>
2. Медицинская генетика : национальное руководство / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев, С. И. Куцев. - М. : Медицина, 2022. - 896 с. : ил. - Текст : электронный. - URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970463079.html>

Дополнительная литература

1. Осипова, Л. А. Генетика : учебное пособие для вузов : в 2 ч. / Л. А. Осипова. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Ч.2. - 251 с. - Текст : электронный. - URL: <https://urait.ru/viewer/genetika-v-2-ch-chast-2-471688#page/1>
2. Наследственные болезни : национальное руководство : краткое издание / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 464 с. - Текст : электронный. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970449813.html>

Электронные ресурсы

1. Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации <https://www.rosminzdrav.ru>
2. Сайт Министерства здравоохранения Красноярского края <http://www.kraszdrav.ru/>
3. Сайт Российского Общества Медицинских Генетиков <https://www.romg.org>

Практическое занятие №5

Тема: Наследственные дефекты ферментных систем.

Разновидность занятия: практическое.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, репродуктивный, метод проблемного изложения, частично-поисковый, исследовательский.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Фармакогенетика изучает генетические особенности пациента, влияющие на фармакологический ответ. Эти генетические особенности, как правило, представляют собой полиморфные участки генов белков, участвующих в фармакокинетике или фармакодинамике лекарственных средств. С 2000 года учет влияния генотипа на воздействие лекарственных препаратов является обязательным в развитых странах. Это позволяет выбрать наиболее эффективный и безопасный препарат в наиболее эффективной и безопасной дозе, а также снизить стоимость лечения.

Формируемые компетенции: ПК-5, ПК-6, ПК-7.

Место проведения и оснащение практического занятия: Учебная комната № 1 – комплект раздаточных материалов, комплект учебной мебели, посадочных мест, ноутбук, проектор, экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащённость
1	Организация занятия	5.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	10.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	20.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	30.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль)	270.00	Выполнение практического задания
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	20.00	Тесты по теме, ситуационные задачи
7	Задание на дом (на	5.00	Учебно-методические разработки

	следующее занятие)		следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	360	

Аннотация (краткое содержание темы):

Недостаточность глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

Содержащийся в сыворотке крови и различных тканях фермент псевдохолинэстераза представляет собой гликопротеид с молекулярной массой около 300 000. Этот фермент обеспечивает гидролиз эфиров холина и различных алифатических и ароматических кислот. Интерес к псевдохолинэстеразе повысился после внедрения в медицинскую практику деполяризирующего миорелаксанта сукцинилхолина (дитилин, листенон, миорелаксин). Глюкоза-6-фосфатдегидрогеназа (Г6ФД) — это фермент, который в норме присутствует в эритроцитах и защищает их от некоторых токсических веществ.

Недостаточность ацетилтрансферазы, каталазы

Вскоре после внедрения в медицинскую практику гидразида изоникотиновой кислоты (изониазид, тубазид) было обнаружено, что переносимость этого препарата больными неодинакова. Одни больные переносят препарат хорошо, в то время как у других возникают тяжелые побочные реакции — головная боль, головокружение, тошнота, рвота, боли за грудиной, раздражительность, бессонница, тахикардия, полиневрит и т.д. Каталаза разрушает перекиси, образующиеся в организме, а также участвует в метаболизме этилового и метилового спирта. В результате реакции образуется огромное количество мелких пузырьков молекулярного кислорода. На этом основано применение растворов перекиси водорода в медицинской практике для обработки ран, язв, и т.п.

Примерная тематика НИРС по теме

1. Проблемы фармакогенетических тестов на пути к клинической практике.
2. Механизмы биотрансформации лекарственных средств.
3. Понятие полиморфизма генов.

Основная литература

1. Медицинская генетика : национальное руководство / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев, С. И. Куцев. - М. : Медицина, 2022. - 896 с. : ил. - Текст : электронный. - URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970463079.html>

Дополнительная литература

3. Осипова, Л. А. Генетика : учебное пособие для вузов : в 2 ч. / Л. А. Осипова. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Ч.2. - 251 с. -

Текст : электронный. - URL: <https://urait.ru/viewer/genetika-v-2-ch-chast-2-471688#page/1>

4. Наследственные болезни : национальное руководство : краткое издание / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 464 с. - Текст : электронный. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970449813.html>

Электронные ресурсы

4. Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации
<https://www.rosminzdrav.ru>
5. Сайт Министерства здравоохранения Красноярского края
<http://www.kraszdrav.ru/>
6. Сайт Российского Общества Медицинских Генетиков
<https://www.romg.org>

Практическое занятие №6

Тема: Атипичные реакции на лекарственные средства при наследственных нарушениях обмена веществ.

Разновидность занятия: практическое.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, репродуктивный, метод проблемного изложения, частично-поисковый, исследовательский.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Фармакогенетика изучает генетические особенности пациента, влияющие на фармакологический ответ. Эти генетические особенности, как правило, представляют собой полиморфные участки генов белков, участвующих в фармакокинетике или фармакодинамике лекарственных средств. С 2000 года учет влияния генотипа на воздействие лекарственных препаратов является обязательным в развитых странах. Это позволяет выбрать наиболее эффективный и безопасный препарат в наиболее эффективной и безопасной дозе, а также снизить стоимость лечения.

Формируемые компетенции: ПК-5, ПК-6, ПК-7.

Место проведения и оснащение практического занятия: Учебная комната № 1 – комплект раздаточных материалов, комплект учебной мебели, посадочных мест, ноутбук, проектор, экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	5.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	10.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	20.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	30.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль)	270.00	Выполнение практического задания
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	20.00	Тесты по теме, ситуационные задачи

7	Задание на дом (на следующее занятие)	5.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	360	

Аннотация (краткое содержание темы):

Врожденная метгемоглобинемия, порфирии

Среди семейных метгемоглобинемий выявляются варианты как с рецессивным, так и с доминантным типом наследования, причем каждая форма характеризуется специфическим метаболическим нарушением.

Наследственные негемолитические желтухи

Существует две формы наследственной негемолитической желтухи: гипербилирубинемия с ядерной желтухой (синдром Криглера — Найяра) и гипербилирубинемия юношеская идиопатическая семейная (синдром Жильбера — Мейленграхта). В основе этих заболеваний лежит недостаточность УДФ-глюкуронилтрансферазы — фермента, обеспечивающего образование глюкуронидов билирубина и многих лекарственных средств.

Примерная тематика НИРС по теме

1. Проблемы фармакогенетических тестов на пути к клинической практике.
2. Механизмы биотрансформации лекарственных средств.
3. Понятие полиморфизма генов.

Основная литература

1. Клиническая фармакология : учебник / ред. В. Г. Кукес, Д. А. Сычев. - 6-е изд., испр. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. - 1024 с. - Текст : электронный. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970468074.html>
2. Медицинская генетика : национальное руководство / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев, С. И. Куцев. - М. : Медицина, 2022. - 896 с. : ил. - Текст : электронный. - URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970463079.html>

Дополнительная литература

1. Осипова, Л. А. Генетика : учебное пособие для вузов : в 2 ч. / Л. А. Осипова. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Ч.2. - 251 с. - Текст : электронный. - URL: <https://urait.ru/viewer/genetika-v-2-ch-chast-2-471688#page/1>
2. Наследственные болезни : национальное руководство : краткое издание / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. -

464 с. - Текст : электронный. - URL:
<https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970449813.html>

Электронные ресурсы

1. Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации
<https://www.rosminzdrav.ru>
2. Сайт Министерства здравоохранения Красноярского края
<http://www.kraszdrav.ru/>
3. Сайт Российского Общества Медицинских Генетиков
<https://www.romg.org>

Практическое занятие №7

Тема: Фармакогенетика антиконвульсантов.

Разновидность занятия: практическое.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, репродуктивный, метод проблемного изложения, частично-поисковый, исследовательский.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Индивидуальность ответа каждого пациента на назначаемую терапию волнует умы ученых и врачей-клиницистов уже очень давно. Сегодня очевидно, что чувствительность пациентов к ЛС не описывается нормальным распределением и зависит от генетических и внешнесредовых факторов, при этом приобретенные свойства модифицируют генетически зависимые механизмы. Наибольший интерес вызывает влияние мультиаллельного генетического полиморфизма на тип метаболизма (ультрабыстрый, быстрый, промежуточный, медленный) с участием фермента CYP2D6, задействованного в фармакокинетике большинства противоэпилептических препаратов.

Формируемые компетенции: ПК-5, ПК-6, ПК-7.

Место проведения и оснащение практического занятия: Учебная комната № 1 – комплект раздаточных материалов, комплект учебной мебели, посадочных мест, ноутбук, проектор, экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	5.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	10.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	20.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	30.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль)	270.00	Выполнение практического задания
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	20.00	Тесты по теме, ситуационные задачи

7	Задание на дом (на следующее занятие)	5.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	360	

Аннотация (краткое содержание темы):

Вальпроевая кислота (ВК) – ПЭП первого поколения из группы производных жирных кислот. Представляет собой разветвленную короткую цепь жирных кислот, получаемую из природной валериановой кислоты.

Главным звеном в механизме действия вальпроатов является их влияние на метаболизм гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) – основного центрального тормозного нейромедиатора, который играет важную роль в регуляции нейротрансмиссии дофамина и глутамата. Вальпроаты являются ингибиторами фермента

ГАМК-трансаминазы, обуславливающего ферментативный распад и инактивацию ГАМК. ВК почти полностью метаболизируется печенью, и только небольшой процент неметаболизированной ВК выводится с мочой. Существует по крайней мере три метаболических пути

ВК у человека, включая UGT: опосредованный путь, митохондриальный путь β-окисления (оба были подтверждены как основные метаболические пути, на которые приходится 50 и 40% соответственно) и CYP-опосредованный путь окисления (составляющий 10%).

Фармакогенетические маркеры фармакокинетики ВК

Ген, локус	Фермент	Влияние
CYP2A6*4	CYP2A6	Носители одного или двух ОНВ CYP2A6*4 имеют более высокую концентрацию в ПК, в отличие от носителей мажорного варианта
CYP2B6*6	CYP2B6	Носители CYP2B6*6 имеют более высокую концентрацию в ПК
CYP2C9*3 CYP2C9*2	CYP2C9	Носители гетерозиготных ОНВ CYP2C9*2 и CYP2C9*3 имеют более высокую концентрацию в ПК, чем носители распространенного генотипа
CYP2C19*2	CYP2C19	Носителям генотипа CYP2C19*2 требовались более высокие дозы для достижения целевой концентрации в ПК

UGT1A6 19T>G 541A>G 552A>C	UGT1A6	Носителям ОНВ UGT1A6 19T>G, 541A>G и 552A>C требуются более высокие дозы ВК и более низкие откорректированные концентрации ВК в ПК
UGT2B7 161C>T 802C>T	UGT2B7	Пациенты с генотипом UGT2B7 -161C>T CC имели более низкую откорректированную концентрацию в ПК, чем пациенты с генотипом СТ или ТТ. Носители генотипа UGT2B7 802C>T имели значительно более высокую концентрацию, чем те, у которых не было данного ОНВ
UGT1A3*5	UGT1A3	Носителям UGT1A3*5 требуется более высокая доза для достижения терапевтического диапазона препарата 50–100 мкг/мл

Карбамазепин (КМЗ) – дибензазепин, ЛС из группы производных карбоксиамида. Структурно КМЗ близок к трициклическим антидепрессантам,

имеет структурное сходство с имипрамином. Носительство ОНВ генов, кодирующих белки-транспортёры и ферменты, участвующие в метаболизме КМЗ, ассоциировано с индивидуальным фармакологическим ответом. В данном контексте рассматриваются следующие:

1. Фармакогенетические маркеры фармакокинетики КМЗ: гены, кодирующие ферменты биотрансформации (I или II фазы реакций); ферменты метаболизма КМЗ; белки-транспортёры (гликопротеин Р, транспортёры органических анионов, транспортёры органических катионов и т.д.), участвующие в процессах всасывания, распределения и выведения препарата;

2. Фармакогенетические маркеры фармакодинамики КМЗ: гены, кодирующие молекулы-мишени действия КМЗ (рецепторы, ферменты, ионные каналы и т.д.); белки, сопряжённые с молекулами-мишенями (например, G-белки);

белки, участвующие в патогенезе психоневрологических расстройств, при которых назначается КМЗ (например, ген, кодирующий натриевые каналы нейронов), или НР (например, гены главного комплекса гистосовместимости).

Ламотриджин (ЛТГ) – ПЭП второго поколения, используемый для лечения фокальных и генерализованных эпилептических приступов у взрослых и детей в качестве монотерапии или в сочетании с другими ПЭП, по химической природе относится к производным фенилтиразинов.

Фармакогенетические маркеры фармакокинетики ЛТГ: гены УДФ-глюкуронозилтрансферазы семейства 1, 2 (*UGT1A4*, *UGT2B7*), изоферментов семейства цитохромов Р450 (*CYP2D6*, *CYP2C9*, *CYP3A4*), ядерного фактора гепатоцитов 4-альфа (*HNF4A*), ядерного рецептора (*NR1I2*), транспортёра органических катионов (*SLC22A1*), Р-гликопротеина (*ABCB1*), белок множественной лекарственной устойчивости (*ABCC2*), белка BCG2 (*BCG2*).

Фармакогенетические маркеры безопасности терапии ЛТГ: гены антигенов главного комплекса гистосовместимости (*HLA-A*, *HLA-B*, *HLA-C*, *HLA-DQB1*, *HLA-DRB1*), субъединица альфа 1 вольтаж-зависимого натриевого канала (*SCN1A*).

Примерная тематика НИРС по теме

1. Проблемы фармакогенетических тестов на пути к клинической практике.
2. Механизмы биотрансформации лекарственных средств.
3. Понятие полиморфизма генов.

Основная литература

1. Клиническая фармакология : учебник / ред. В. Г. Кукес, Д. А. Сычев. - 6-е изд., испр. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. - 1024 с. - Текст : электронный. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970468074.html>

2. Медицинская генетика : национальное руководство / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев, С. И. Куцев. - М. : Медицина, 2022. - 896 с. : ил. - Текст : электронный. - URL:
<https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970463079.html>

Дополнительная литература

1. Осипова, Л. А. Генетика : учебное пособие для вузов : в 2 ч. / Л. А. Осипова. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Ч.2. - 251 с. - Текст : электронный. - URL: <https://urait.ru/viewer/genetika-v-2-ch-chast-2-471688#page/1>
2. Наследственные болезни : национальное руководство : краткое издание / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 464 с. - Текст : электронный. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970449813.html>

Электронные ресурсы

1. Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации
<https://www.rosminzdrav.ru>
2. Сайт Министерства здравоохранения Красноярского края
<http://www.kraszdrav.ru/>
3. Сайт Российского Общества Медицинских Генетиков
<https://www.romg.org>

Практическое занятие №8

Тема: Фармакогенетика антипсихотиков.

Разновидность занятия: практическое.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, репродуктивный, метод проблемного изложения, частично-поисковый, исследовательский.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Психические расстройства и болезни зависимости являются, как известно, достаточно распространёнными и тяжёлыми нарушениями. Не менее драматичной является ситуация и в области фармакотерапии данных расстройств, поскольку определённая часть пациентов эффективно не реагирует на психотропные препараты и/или испытывают серьёзные побочные осложнения при их применении. Отмечаются также существенные индивидуальные различия в ответе на психофармакотерапию, при этом достаточно часто в психиатрической практике используется эмпирический метод при назначении психотропных препаратов.

Формируемые компетенции: ПК-5, ПК-6, ПК-7.

Место проведения и оснащение практического занятия: Учебная комната № 1 – комплект раздаточных материалов, комплект учебной мебели, посадочных мест, ноутбук, проектор, экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	5.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	10.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	20.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	30.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная работа обучающихся (текущий контроль)	270.00	Выполнение практического задания
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	20.00	Тесты по теме, ситуационные задачи

7	Задание на дом (на следующее занятие)	5.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	360	

Аннотация (краткое содержание темы):

Амисульприд — (АМС) из семейства замещенных бензамидов, используемый для лечения шизофрении. АМС показал высокую эффективность при лечении негативных симптомов у пациентов с шизофренией. Предполагается, что АМС преимущественно связывается с рецепторами дофамина D2/D3 в лимбических структурах головного мозга.

1. Фармакогенетические маркеры фармакокинетики АМС: ген Р-гликопротеина (*ABCB1*);

2. Фармакогенетические маркеры безопасности терапии АМС: гены рецептора меланокортина (*MC4R*), инсулин-индуцированного белка (*INSIG2*), рецептора серотонина подсемейства 5-НТ2С (*HTR2C*).

3. Фармакогенетические маркеры эффективности терапии АМС: гены белка-1В (*ANKK1B*), синаптосомально-ассоциированного белка (*SNAP25*), Р-гликопротеина (*ABCB1*), рецептора меланокортина (*MC4R*), дофаминового рецептора D2 (*DRD2*), рецептора серотонина 5-НТ1А (*HTR1A*), катехол-О-метилтрансферазы (*COMT*).

Фармакогенетические маркеры безопасности терапии АМС

Ген	Вариант	Продукт	Результат
<i>MC4R</i>	rs489693	Рецептор меланокортина	Носительство генотипа АА ассоциировано с высоким риском развития гипертриглицеридемии и увеличения веса
	rs17782313		Носительство генотипа СС ассоциировано с высоким риском развития АИНВ
<i>INSIG2</i>	rs10490624	Инсулин-индуцированный белок	Носительство генотипа ТТ ассоциировано с высоким риском развития АИНВ
<i>HTR2C</i>	rs3813929	Рецептор серотонина подсемейства 5-НТ2С	Носительство генотипа GG ассоциировано с высоким риском развития АИНВ

Галоперидол (ГПД) относится к АП I генерации (типичным) и представляет собой бутирофенон с гидроксильной группой, который служит как донором, так и акцептором водородной связи и соответствуют высокой биологической активности препарата у людей.

ГПД известен своим высокоаффинным антагонизмом к дофаминовым рецепторам D2, с дополнительной антагонистической активностью в отношении серотониновых рецепторов 5-НТ2А, $\alpha 1A$ и $\alpha 1B$ -адренорецепторов. ГПД имеет высокое сродство к рецептору дофамина D2, что обуславливает ЭПС, развивающиеся при его приеме.

По сравнению с другими антипсихотическими

препаратами ГПД практически не обладает сродством к мускариновым рецепторам.

1. Фармакогенетические маркеры безопасности и эффективности терапии ГПД:

гены рецептора меланокортина (*MC4R*), каннабиноидного рецептора (*CNR1*), амидгидролазы жирных кислот (*FAAH*), переносчика серотонина (*SLC6A5*), лафорин фосфатазы (*EPH2A*) и АТФ-связывающего кассетного транспортера (*ABCB5*), рецептора серотонина (*HTR2A*).

2. Фармакогенетические маркеры фармакокинетики ГПД (табл. 2): ген изоформы цитохрома P450 (*CYP2D6*).

Фармакогенетические маркеры безопасности терапии ГПД

Белок	Ген	Вариант	Влияние
Рецептор меланокортина-4	<i>MC4R</i>	rs489693	Носительство генотипаAA ассоциировано с высоким риском развития АИНВ и гипертриглицеридемии
Каннабиноидный рецептор-1	<i>CNR1</i>	rs1049353	Носительство генотипаCC ассоциировано с высоким риском развития АИНВ
Амидгидролаза жирных кислот	<i>FAAH</i>	rs324420	Носительство генотипаAA ассоциировано с высоким риском развития АИНВ
Белок переносчик глицина	<i>SLC6A5</i>	rs2298826	Носительство генотипаAA ассоциировано с высоким риском развития ЭПС
Лафорин-фосфатаза	<i>EPH2A</i>	rs1415744	Носительство генотипаCC ассоциировано с высокой эффективностью и безопасностью терапии
АТФ-связывающий кассетный транспортер	<i>ABCB5</i>	rs17143212	Носительство генотипаCC ассоциировано с низким риском развития ЭПС
Серотониновый рецептор	<i>5HTR2A</i>	rs6311	Носительство аллелиG ассоциировано с высокой эффективностью терапии

Кветиапин (КТП) – производное дибензотиазепина, антипсихотик II генерации (ААП), имеющий структурное сходство с клозапином.

КТП является антагонистом серотониновых, дофаминовых и адренергических рецепторов, обладая при этом потенциальным антигистаминным и холинолитическим свойствами.

1) **Фармакогенетические фармакокинетические маркеры эффективности и безопасности КТП:** гены изоформ цитохрома P450 (*CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP3A4*, *CYP3A5*), ABCB-переносчика (*ABCB1*);

2) **Фармакогенетические фармакодинамические маркеры эффективности и безопасности КТП**

: гены изоформ дофаминового рецептора (*DRD3*), переносчика дофамина (*SCL1A1*) и катехол-О-метилтрансферазы (*COMT*), изоформ рецептора серотонина (*HTR2C*), рецептора меланокортина (*MC4R*), NOTCH-белка (*NOTCH4*), фосфодиэстеразы 4D (*PDE4D*), SPoPL-белка (*SPoPL*), множественного ФРЭ-подобного-домена (*MEGF10*), протокадгерина-7 (*PCDH7*), контактин-ассоциированного белка 5 (*CNTNAP5*), *TRAF2* и NCK-взаимодействующей протеинкиназы (*TNIK*), сперматогенез-ассоциированного белка 6 (*SPATA6L*), нейробихина (*NBEA*), белка синаптических пузырьков-2C (*SVC2*).

Фармакогенетические фармакокинетические маркеры эффективности и безопасности КТП

Фермент	Ген	Вариант	Влияние
Фермент CYP3A4	CYP3A4	CYP3A4*22 rs35599367 NG_008421.1:g.20493C>T	У носителей аллели T концентрация препаратов ПК выше в 2,5 раза
Фермент CYP3A5	CYP3A5	CYP3A5 *1/*3 rs776746 NG_007938.1:g.12083G>A	Носительство генотипа AA увеличивает клиренс на 29%
			Носительство аллели *3 (G) ассоциировано с высокой концентрацией препарата в ПК
			Нет ассоциации
Фермент	Ген	Вариант	Влияние
Фермент CYP2D6	CYP2D6	rs1135840 NG_008376.4:g.9200G>C	Носительство аллели C ассоциировано с высокой эффективностью терапии
		rs1135840 rs16947 NG_008376.4:g.7870C>T	Носительство C/G гаплотипа ассоциировано с высокой эффективностью терапии
		rs1135840 rs1065852 NG_008376.4:g.5119C>T	Носительство C/G гаплотипа ассоциировано с высокой эффективностью терапии
		rs16947 rs1065852 (см. выше)	Носительство G/G гаплотипа ассоциировано с высокой эффективностью терапии
		rs3892097 NG_008376.4:g.6866G>A	Носительство аллели A ассоциировано с высоким риском развития гиперпролактинемии
Цитохром CYP2C19	CYP2C19	CYP2C19*1/*2 rs4244285 NG_008384.3:g.24179G>A CYP2C19*1/*4 rs28399504 NG_008384.3:g.5026A>G	Носительство аллели *1 (G) ассоциировано с низким риском развития гиперпролактинемии
ABCB1-переносчик	ABCB1	rs1045642 NG_011513.1:g.208920T>C	Носительство аллели C ассоциировано с высокой концентрацией препаратов ПК
			Нет ассоциации
			Нет ассоциации

Примерная тематика НИРС по теме

1. Проблемы фармакогенетических тестов на пути к клинической практике.
2. Механизмы биотрансформации лекарственных средств.
3. Понятие полиморфизма генов.

Основная литература

1. Клиническая фармакология : учебник / ред. В. Г. Кукес, Д. А. Сычев. - 6-е изд., испр. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. - 1024 с. - Текст : электронный. - URL:
<https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970468074.html>
2. Медицинская генетика : национальное руководство / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев, С. И. Куцев. - М. : Медицина, 2022. - 896 с. : ил. - Текст : электронный. - URL:
<https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970463079.html>

Дополнительная литература

1. Осипова, Л. А. Генетика : учебное пособие для вузов : в 2 ч. / Л. А. Осипова. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Ч.2. - 251 с. - Текст : электронный. - URL: <https://urait.ru/viewer/genetika-v-2-ch-chast-2-471688#page/1>
2. Наследственные болезни : национальное руководство : краткое издание / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 464 с. - Текст : электронный. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970449813.html>

Электронные ресурсы

1. Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации
<https://www.rosminzdrav.ru>
2. Сайт Министерства здравоохранения Красноярского края
<http://www.kraszdrav.ru/>
3. Сайт Российского Общества Медицинских Генетиков
<https://www.romg.org>

Практическое занятие №9

Тема: Фармакогенетика антикоагулянтов, антиагрегантов, статинов.

Разновидность занятия: практическое.

Методы обучения: объяснительно-иллюстративный, репродуктивный, метод проблемного изложения, частично-поисковый, исследовательский.

Значение темы (актуальность изучаемой проблемы): Варфарин не заменим в профилактике тромбозов искусственных клапанов, широко используется в профилактике инсульта у больных с фибрилляцией предсердий. Установлено, что антикоагулянтный ответ пациентов на варфарин зависит от носительства двух полиморфизмов (*2 и *3) в гене *CYP2C9*, участвующем в метаболизме варфарина, а также от носительства полиморфизмов в гене, молекулы – мишени варфарина – *VKORC1*. Носители вышеперечисленных полиморфизмов имеют повышенную чувствительность к варфарину, а частота их встречаемости в популяции РФ составляет около 20 %.

Формируемые компетенции: ПК-5, ПК-6, ПК-7.

Место проведения и оснащение практического занятия: Учебная комната № 1 – комплект раздаточных материалов, комплект учебной мебели, посадочных мест, ноутбук, проектор, экран.

Структура содержания темы (хронокарта практического занятия)

п/п	Этапы практического занятия	Продолжительность (мин.)	Содержание этапа и оснащенность
1	Организация занятия	5.00	Проверка посещаемости и внешнего вида обучающихся
2	Формулировка темы и целей	10.00	Озвучивание преподавателем темы и ее актуальности, целей занятия
3	Контроль исходного уровня знаний и умений	20.00	Тестирование, индивидуальный устный или письменный опрос, фронтальный опрос
4	Раскрытие учебно-целевых вопросов по теме занятия	30.00	Изложение основных положений темы
5	Самостоятельная работа обучающихся	270.00	Выполнение практического задания

	(текущий контроль)		
6	Итоговый контроль знаний (письменно или устно)	20.00	Тесты по теме, ситуационные задачи
7	Задание на дом (на следующее занятие)	5.00	Учебно-методические разработки следующего занятия и методические разработки для внеаудиторной работы по теме
	ВСЕГО	360	

Аннотация (краткое содержание темы):

Варфарин

Механизм действия варфарина состоит в ингибировании посттрансляционного γ -карбоксилирования 4-х витамин К-зависимых факторов системы свертывания крови (протромбина, факторов VII, IX и X), а также протеина С и протеина S. При терапии антагонистами витамина К факторы свертывания крови, секретируемые гепатоцитами, содержат сниженное количество остатков γ -карбоксиглутаминовой аминокислоты (PIVKA – белки, образующиеся при дефиците витамина К). Они обладают сниженной способностью к активации в Ca^{2+} – зависимых реакциях системы свертывания крови, что приводит к развитию состояния гипокоагуляции.

Основным ферментом биотрансформации варфарина в печени является изофермент цитохрома P-450 *CYP2C9*, а молекулой-мишенью является 1 субъединица витамин К-эпоксидредуктазного комплекса (*VKORC1*). В настоящее время является доказанным, что доза варфарина генетически детерминирована. Именно полиморфизмы *CYP2C9* и молекулы-мишени *VKORC1* обуславливают различия в величине индивидуальной поддерживающей дозы варфарина. Наибольшее число исследований посвящено влиянию носительству аллельных вариантов *CYP2C9* на величину поддерживающей дозы и безопасность терапии АВК. Носительство «медленных» аллельных вариантов *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* приводит к снижению скорости биотрансформации варфарина и высокой его концентрации в плазме крови при низкой поддерживающей дозе. Очевидно, что использование стандартной схемы подбора дозы варфарина у носителей «медленных» аллельных вариантов *CYP2C9** чревато развитием чрезмерной гипокоагуляции с высоким риском кровотечений. При этом наибольшая частота кровотечений отмечается в начале терапии.

VKORC1 –1639 C>T

VKORC1 – аббревиатура названия гена, который кодирует субъединицу 1 комплекса эпоксид-редуктазы витамина К, представляющую собой ключевой

фермент цикла витамина К. Дозировка Варфарина коррелирует с наличием SNP в позиции – 1639 п.н. промоторной области гена *VKORC1* (rs9923231 C>T, иногда обозначаемый как 3673). Часто встречается обозначение этого полиморфизма по комплементарной цепи ДНК, т.е. G>A.

CYP2C9

Аббревиатура *CYP2C9* расшифровывается как цитохром P450 семейство 2 подсемейство С полипептид 9. *CYP2C9* – это фермент, участвующий в метаболизме S-Варфарина. Полиморфизм гена *CYP2C9* ассоциирован с различной функциональной активностью фермента. Самый распространенный вариант гена (аллель) обозначается *CYP2C9*1*. Пациенты, имеющие наряду с аллелем *CYP2C9*1* одну копию аллеля *CYP2C9*2* (т.е. *CYP2C9*1/*2*) отличаются медленным метаболизмом S-Варфарина; гомозиготы *CYP2C9*2* (обозначается как *CYP2C9*2/*2*) или носители как минимум одной копии *CYP2C9*3* – очень медленным.

CYP4F2 V433M

Цитохром P450, семейство 4, подсемейство F, полипептид 2 (*CYP4F2*) функционирует как оксидаза витамина К1. У носителей варианта T полиморфизма *CYP4F2 V433M* (rs2108622 C>T) эта функция снижена, что приводит к необходимости увеличения дозы варфарина.

Достижение первого значения МНО \geq 2,0 на 3-5 сутки достоверно связано с развитием чрезмерной гипокоагуляции (МНО $>$ 4,0) при подборе дозы варфарина.

– Быстрые темпы достижения антикоагулянтного эффекта в подавляющем большинстве случаев связаны с генотипом *CYP2C9*2/*2*, **3/*3* или *2/*3* или генотипом A/A гена *VKORC1* или одновременным носительством двух гетерозиготных генотипов *CYP2C9* и *VKORC1*.

– Определение МНО на 3–5 сутки от начала терапии имеет высокую практическую значимость, так как позволяет, получив значения МНО \geq 2

уменьшить принимаемую дозу варфарина и тем самым избежать развития в дальнейшем чрезмерной гипокоагуляции.

Клопидогрел

Селективные блокаторы пуриновых (P2Y₁₂) рецепторов, ингибирующие АДФ-вызванную агрегацию тромбоцитов (АТ).

Изучение антитромбоцитарного действия АСК/клопидогрела с помощью различных лабораторных тестов обнаружило индивидуальную вариабельность в реакции на эти лекарства. Также было показано, что недостаточное подавление функции тромбоцитов на фоне лечения (встречающееся примерно в 25–30 % случаев) может ассоциироваться с увеличением риска сосудистых осложнений.

Для аллелей низкой активности *CYP2C19*, среди которых наиболее часто встречающимся является вариант *2. Частота гетерозиготного носительства данного полиморфного маркера составляет порядка 25–30 % у лиц европеоидной расы и 50 % у монголоидов, гомозиготное носительство встречается значительно реже: соответственно в 2 % и 14 % случаев.

Вариант *3, также кодирующий снижение функции CYP2C19, встречается реже (в среднем в 1% случаев у лиц европеоидной расы). Другие аллели, ответственные за ослабленный метаболизм CYP2C19 (*4, *5, *6, *7, *8 и др), встречаются крайне редко и не имеют большого практического значения.

Аллельный вариант *17, связанный с усиленной функцией фермента CYP2C19, может ассоциироваться с увеличением частоты кровотечений и, вероятно, не влияет на риск ишемических событий. Частота носительства данного аллеля в европейской популяции составляет около 40 %.

Носительство полиморфных аллелей гена ABCB1 (C3435T), кодирующего гликопротеин P (система транспортера), может, вероятно, снижать всасывание клопидогрела в кишечнике, и таким образом ослаблять его антиагрегационное действие. Данных о клинической значимости этого полиморфного маркера пока немного и они достаточно разноречивы.

Статины (ингибиторы ГМГ_КоА_редуктазы) — наиболее эффективная и хорошо изученная группа гиполипидемических препаратов.

Фармакокинетика статинов значительно различается между собой. Правастатин, аторвастатин, розувастатин и питавастатин попадают в гепатоциты из крови с помощью транспортёра OATP_C. Ловастатин и симвастатин являются пролекарствами, только, попав в печень, под действием карбоксиэстераз из них образуются активные метаболиты — β -гидроксикислоты. Аторвастатин, правастатин, флувастатин и розувастатин изначально являются активными соединениями. Аторвастатин, а также β -гидроксикислоты ловастатина и симвастатина в печени активно метаболизируются под действием CYP3A4, а β -гидроксикислота симвастатина — ещё и с участием CYP2D6. Флувастатин метаболизируется преимущественно CYP2C9. В активной секреции в жёлчь аторвастатина и β -гидроксикислоты ловастатина принимает участие транспортёр гликопротеин P.

Ферменты биотрансформации и транспортёры, участвующие в фармакокинетике статинов

Статин	Ферменты биотрансформации						Транспортёры		
	CYP3A4	CYP2C9	CYP2C8	CYP2C19	CYP2D6	UGT1A1, UGT1A2	P-gp	OATP-C	MRP2
Ловастатин	+++	—	—	—	—	++	+++	—	—
Симвастатин	+++	+	—	—	++	++	+++	—	—
Флувастатин	—	+++	—	—	—	—	++	—	—
Правастатин	—	—	—	—	—	—	—	+++	+++
Церивастатин	++	—	+++	—	—	—	—	+++	—
Аторвастатин	+++	—	—	—	—	++	+++	+++	—
Розувастатин	—	+	—	+	—	—	—	+++	—
Питавастатин	+	+	—	—	—	—	—	++	—

Примечание: «+» — является субстратом, «-» — не является субстратом

В настоящее время среди полиморфизмов генов, ответственных за патогенез атеросклероза, наиболее хорошо изучено влияние полиморфизма гена APO_E на эффективность статинов. Так, в многочисленных исследованиях показано, что носительство аллели E4 (ϵ 4) гена APO_E ассоциируется с большим снижением содержания холестерина ЛПНП на фоне терапии статинами по сравнению с пациентами, несущими аллель E3

(ε3). В то же время у носителей аллели E2 (ε2) происходит уменьшение концентрации холестерина ЛПНП.

Примерная тематика НИРС по теме

1. Проблемы фармакогенетических тестов на пути к клинической практике.
2. Механизмы биотрансформации лекарственных средств.
3. Понятие полиморфизма генов.

Основная литература

1. Клиническая фармакология : учебник / ред. В. Г. Кукес, Д. А. Сычев. - 6-е изд., испр. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. - 1024 с. - Текст : электронный. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970468074.html>
2. Медицинская генетика : национальное руководство / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев, С. И. Куцев. - М. : Медицина, 2022. - 896 с. : ил. - Текст : электронный. - URL: <https://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970463079.html>

Дополнительная литература

1. Осипова, Л. А. Генетика : учебное пособие для вузов : в 2 ч. / Л. А. Осипова. - 2-е изд., испр. и доп. - Москва : Юрайт, 2021. - Ч.2. - 251 с. - Текст : электронный. - URL: <https://urait.ru/viewer/genetika-v-2-ch-chast-2-471688#page/1>
2. Наследственные болезни : национальное руководство : краткое издание / ред. Е. К. Гинтер, В. П. Пузырев. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2019. - 464 с. - Текст : электронный. - URL: <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970449813.html>

Электронные ресурсы

1. Сайт Министерства здравоохранения Российской Федерации <https://www.rosminzdrav.ru>
2. Сайт Министерства здравоохранения Красноярского края <http://www.kraszdrav.ru/>
3. Сайт Российского Общества Медицинских Генетиков <https://www.romg.org>