

ВОЛГОГРАДСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

КАФЕДРА ФАРМАКОЛОГИИ И БИОИНФОРМАТИКИ

Методические рекомендации для обучающихся к практическим занятиям по дисциплине:
«Иммунобиологические и генотерапевтические препараты»

Тематический блок: **Иммунобиологические лекарственные препараты**

Тема занятия:

Доклиническая разработка генотерапевтических препаратов. Регламентирующие документы. Стратегия. Экспериментальные модели. Потенциальные риски при использовании генотерапевтических препаратов. Токсичность.

Фармацевтический факультет

1. ЦЕЛИ ЗАНЯТИЯ

- научить студентов анализировать этапы доклинической разработки генотерапевтических лекарственных препаратов (ГТЛП);
- научить студентов общим принципам оценки эффективности ГТЛП с учетом регламентирующих документов;
- научить студентов оценивать потенциальные риски при использовании ГТЛП;
- научить студентов оценивать преимущества и недостатки данной группы иммунобиологических лекарственных средств;

2. ЗАДАЧИ

- Для ГТЛП изучить:
 - программы доклинической разработки ГТЛП;
 - преимущества и недостатки данных групп иммунобиологических лекарственных препаратов;
 - основные механизмы действия и применение в медицине.
- Изучить особенности разработки и производства изучаемой группы препаратов.
- Изучить общие требования к производству, транспортировке и хранению ГТЛП с учетом потенциальных рисков для здоровья человека и окружающей среды.

3. НА ЗАНЯТИИ ОТРАБАТЫВАЮТСЯ СЛЕДУЮЩИЕ ПРАКТИЧЕСКИЕ НАВЫКИ И УМЕНИЯ

- умение оценивать этапы разработки лекарственных препаратов изучаемой группы исходя из их механизма действия, способов применения;
- умение анализировать возможности применения ГТЛП;
- умение анализировать достоинства и недостатки применения ГТЛП и потенциальные риски для здоровья человека и окружающей среды.

4. ПОРЯДОК ПРОВЕДЕНИЯ ЗАНЯТИЙ:

Место проведения: учебная аудитория кафедры фармакологии и биоинформатики.

Время проведения: часть 1 – 2 АЧ

Формируемые компетенции: УК-1.1.3, УК-1.2.1, УК-1.2.2, УК-1.2.3., УК-1.3.1, УК-1.3.2., УК-6.1.1., УК-6.2.1, УК-6.2.2, УК-6.3.1, УК-6.3.2, УК-6.3.3, УК-6.3.4, ОПК-1.1.1., ОПК-1.2.1, ОПК-1.2.2., ОПК-1.3.1, ОПК-6.1.1, ОПК-6.2.1, ОПК-6.3.1, ПК-7.1.1, ПК-7.2.1, ПК-7.3.1.

4.1 Технологическая карта занятия

Часть	№	Этап занятия	Время
1	1	Проверка присутствующих студентов на занятии, режим занятия, тема занятия.	5 мин
	2	Проверка исходного уровня знаний студентов (письменный опрос).	10 мин
	3	Опрос по теме занятия.	45 мин
	4	Самостоятельная работа студентов (по рецептуре с разбором наиболее сложных рецептов (если есть в теме), разбор ошибок врачебных рецептов, выписанных студентами; работа с синонимами).	15 мин
	5	Проверка самостоятельной работы	5 мин
	6	Подведение итогов занятия. Задание на следующее занятие.	5 мин
	7	Уборка рабочих мест.	5 мин

4.2 Демонстрации

1. Демонстрация рекламных проспектов по данной теме при опросе по теме занятия.

4.3 План занятия

4.3.1 Занятие начинается со вступительного слова преподавателя, формулировки цели занятия и ответов на вопросы студентов.

На мировом фармацевтическом рынке в настоящее время присутствуют ГТЛП, содержащие последовательность рекомбинантных нуклеиновых кислот или генетически модифицированный микроорганизм или вирус, хотя количество их по-прежнему невелико. Из зарегистрированных генотерапевтических препаратов для стимуляции ангиогенеза можно отметить разрешенный к применению в России в 2011 году «Неоваскулген» (ПАО «Институт стволовых клеток человека», Россия), представляющий собой плазмиду, кодирующую VEGF165, и «Collategene» (AnGes, Ink., Япония) – плазмиду с геном HGF, которая получила условное разрешение в Японии. Проводятся клинические исследования препарата «Корвиан» - оригинальной разработки НМИЦ Кардиологии (Россия), представляющей собой пДНК, кодирующую VEGF165, а также препарата «Юпикор» (НМИЦ Кардиологии, Россия) – препарата с геном урокиназного активатора плазминогена (uPa).

На данный момент на этапе доклинических исследований целесообразно использовать актуальные международные рекомендации по изучению безопасности ГТЛП. Определенные особые риски ГТЛП и основные требования к доклинической оценке безопасности, выявленные возможные варианты оптимизации программы и дизайна доклинических исследований и установленные критерии экспертной оценки результатов доклинических исследований ГТЛП позволят разработчикам ГТЛП рационализировать планирование доклинических исследований и повысить качество доклинического резюме для подачи документов в экспертное учреждение с целью проведения клинических исследований или регистрации ГТЛП.

Все виды доклинических исследований ГТЛП существенно отличаются от исследований других видов лекарственных препаратов. Отличия затрагивают в том числе исследования специфической активности, фармакокинетики и общетоксического действия, которые рекомендуется объединять. Исследования фармакокинетики ГТЛП заменяют исследования биораспределения. Программа доклинических исследований безопасности ГТЛП, как для остальных биологических лекарственных препаратов, включает обязательные исследования общетоксического и местнораздражающего действия, фармакологической безопасности и иммуногенности. Продолжительность исследований общетоксического действия, как правило, больше, чем для других биологических препаратов, так как определяется длительностью экспрессии трансгена и может составлять продолжительный срок (25-30 лет). Необходимость исследований репродуктивной токсичности определяется наличием данных научной литературы в отношении риска вертикального переноса генов. Стандартные исследования иммунотоксичности, генотоксичности и канцерогенности являются необходимыми. Однако применение ГТЛП может быть сопряжено с указанными рисками, что может потребовать дополнительных исследований иммунотоксичности и исследований интеграции векторной ДНК.

Для ГТЛП необходимо тщательно оценивать безопасность для окружающей среды, которая касается здоровья людей, контактирующих и не контактирующих с пациентом, а также животных. Природа вектора и гена, особенности механизма действия ГТЛП, популяция пациентов, результаты исследований выделения препарата и онкогенный потенциал в совокупности определяют экологический риск и значительно влияют на оценку отношения ожидаемой пользы к возможному риску применения разрабатываемого ГТЛП. При подготовке комплекта документов с целью получения разрешения на проведение клинического исследования или регистрацию препарата от разработчика ГТЛП требуется подробная научно аргументированная позиция по выбору программы доклинических исследований, релевантности животной модели и ключевых точек дизайна исследований: продолжительность введения препарата и период восстановления, режим дозирования, используемые методы, лабораторные тест-системы и другое. Особое внимание необходимо уделить подробному обоснованию отсутствия отдаленных рисков после введения ГТЛП, таких как нецелевая интеграция, нежелательные мутации клетки и онкогенный потенциал, вертикальный перенос генов, риск для окружающей среды. По мере накопления опыта разработки, производства, доклинических и клинических исследований и применения ГТЛП происходит пересмотр связанных с ними рисков и получение новых данных по безопасности, что требует динамичного и своевременного обновления существующих требований по доклиническим исследованиям безопасности ГТЛП.

Программа доклинических исследований безопасности ГТЛП включает исследования общетоксического и местнораздражающего действия, репродуктивной токсичности, иммуногенности, фармакологической безопасности, а также учитывает специфические риски этого класса препаратов. К ним относятся отдаленные риски применения ГТЛП: нецелевая интеграция, нежелательные мутации и онкогенный потенциал, экологический риск / опасность для окружающей среды. В связи с этим определяется и подход, основанный на анализе рисков, для определения объема необходимых сведений и требований к доклиническому изучению ГТЛП.

Значение темы в системе подготовки и деятельности провизора:

- информирование населения по вопросам достоинства и недостатков применения ГТЛП;
- заострить внимание провизоров о запрете отпуска аптечными организациями лекарственных препаратов (п. 5,6 постановления Правительства РФ от 22.12.2011 № 1081 «О лицензировании фармацевтической деятельности»)

4.3.2 Проверка исходного уровня знаний студентов (письменный опрос).

4.3.3 Разбор теоретического материала

4.3.4 План разбора теоретического материала

✓ Оптимизация программы доклинической разработки ГТЛП.

Доклинические исследования безопасности ГТЛП допускается объединять с исследованиями биораспределения (распределение, персистенция и клиренс). *Исследование общей токсичности препарата Cerepro, например, было объединено с исследованием специфической активности и с исследованием биораспределения препарата, что также является допустимым.* При таком подходе модель заболевания должна быть высокоспециализированной и валидированной, а объединенные исследования специфической активности и биораспределения проведены с соблюдением принципов Надлежащей лабораторной практики (GLP). Такое исследование возможно, если оно позволит четко идентифицировать токсическое действие ГТЛП и проявления заболевания, что также дает возможность оценить безопасность препарата на фоне заболевания. *Примером может служить препарат Advexin, разработчиком которого было рекомендовано изучить конструкцию на модельных системах с дефицитом гена p53, что соответствовало ситуации у пациентов с синдромом Ли–Фраумени и могло позволить интерпретировать обнаруженные у животных истощение лимфоцитов и некроз отдельных клеток.*

✓ Выбор исследуемых тканей.

В исследовании биораспределения рекомендуется анализировать набор органов и тканей / биологических жидкостей, включающий головной и спинной мозг (шейный, грудной и поясничный отделы), печень, почки, легкие, сердце, селезенку, надпочечники, половые железы, ткани места введения и кровь, который может быть уменьшен только при отсутствии системного воздействия ГТЛП. При использовании разных видов животных в исследованиях специфической активности и токсичности рекомендуется изучить биораспределение ГТЛП у всех использованных видов, чтобы иметь представление о видоспецифических различиях, влиянии заболевания, а также для правильной экстраполяции данных на человека. Токсические эффекты, обнаруженные в токсикологических исследованиях, должны быть интерпретированы как в отношении целой генотерапевтической конструкции (то есть к ГТЛП), так и в отношении продуктов экспрессии.

✓ **Продолжительность исследований общей токсичности.**

Для многих ГТЛП предполагается однократное терапевтическое применение с последующей длительной многолетней экспрессией трансгена, что является их существенным преимуществом перед существующей заместительной терапией с многократным применением. Продолжительность исследований общей токсичности таких препаратов, а именно периода от введения препарата до запланированной эвтаназии животных, отражает ожидаемую продолжительность экспрессии трансгена у человека, а также включает период восстановления.

Таким образом, для ГТЛП, предназначенного для однократного введения в клинических условиях, допустимо проведение токсикологического исследования с однократным введением, но продленным периодом наблюдения. Исследования специфической активности дают информацию о продолжительности и величине экспрессии трансгена, а исследования биораспределения — о фармакокинетике препарата у экспериментального вида животного (персистенции вектора, а также о клиренсе и мобилизации). Продолжительность исследования биораспределения определяется промежутком времени до полного исчезновения обнаруживаемого сигнала или до достижения долгосрочного плато положительного сигнала.

Вторым наиболее важным и дискуссионным моментом являются сроки оценки конечных точек и связанное с этим количество экспериментальных животных в группах. В токсикологические исследования рекомендуется включать промежуточные группы животных для оценки показателей токсичности на пиковых значениях биораспределения. К примеру, для AAV-вектора это изменения, связанные с начальным пиком экспрессии трансгена (через 4 недели) и стационарным воздействием трансгена (через 13 недель), которые требуют проведения эвтаназии животных. Также требуется мониторинг острых эффектов взаимодействия вирусного вектора с тест-системой, который можно осуществить посредством оценки клинического состояния животных и прижизненных клинических и лабораторных данных. При ограниченном объеме данных об используемом виде животных для исследований ГТЛП данного типа следует включать в исследование также интактную контрольную группу.

✓ **Путь и режим дозирования.**

Дизайн исследований биораспределения и токсикологии нового ГТЛП должен отражать условия клинического применения. Допускается использовать в экспериментах путь введения, обеспечивающий большее распределение препарата у животных, чем при клиническом применении. Например, в доклинических исследованиях препарата Advexin использован внутривенный путь введения, тогда как в клинике его вводят внутриопухолево, а при подкожном введении продемонстрировано ограниченное распределение. В исследованиях биораспределения препарата Glybera, наоборот, большее количество препарата было обнаружено в семенниках и придатках яичек при внутримышечном введении по сравнению с внутривенным. Из чего следует, что, хотя внутривенный путь введения, как правило, рассматривается как создающий наихудший сценарий, в исследованиях биораспределения это должно быть подтверждено или опровергнуто. *Режим введения ГТЛП в доклинических исследованиях должен быть максимально приближен к условиям клинического применения.* С другой стороны, следует предусмотреть исследования токсичности повторных доз, если ожидается долгосрочная персистенция вектор-

ной ДНК и при этом кинетика вектора у экспериментального животного не соответствует таковой у человека или если планируется многократное введение ГТЛП пациентам.

✓ **Группы контроля.**

Интерпретация результатов изучения биораспределения и общей токсичности ГТЛП на основе вирусного вектора часто основана на анализе актуальной научной литературы по полученным ранее доклиническим/клиническим данным о подобном вирусном векторе, и довольно редко требуется использование в исследованиях в качестве группы контроля вектора без трансгена или содержащего нефункциональный трансген. Для ГТЛП, содержащих невирусные векторы, наоборот, целесообразно проводить исследования биораспределения и безопасности с включением в эксперимент группы животных, получающих данный вектор без трансгена, учитывая, как правило, небольшое количество имеющихся данных литературы по безопасности таких конструкций³⁶.

✓ **Изучаемые дозы.**

Дозы препарата для доклинических исследований должны быть скорректированы с учетом характеристик использованной животной модели, в то же время обеспечивая определение ширины терапевтического действия препарата. Особенностью ГТЛП является применение препарата в начальной дозе, соответствующей минимальной эффективной дозе уже при первом применении у людей. Этот подход основан на принципах этики и связан с выработкой нейтрализующих антител, которые препятствуют повторному введению ГТЛП. Применение ГТЛП в минимальной эффективной дозе допустимо с учетом медицинской потребности, дефицита разрешенных способов лечения некоторых заболеваний и узкого временного окна возможностей применения ГТЛП. Изучаемые дозы должны выявить клинически значимые токсические эффекты и все потенциальные органы-мишени. Например, в доклиническом исследовании на поросятах и нечеловекообразных приматах, где была достигнута сверхфизиологическая экспрессия человеческого SMN трансгена, после внутривенного введения серотипов нейротропного AAV наблюдались нарушения проприоцепции и атаксия, что было связано с высокой трансдукцией спинномозговых ганглиев и последующей токсичностью. Данные этих и других исследований демонстрируют, что, несмотря на накопленный объем информации, дальнейшая оценка соответствующих путей введения и доз ГТЛП, выбора капсида и дизайна генома вектора с целью достижения тканевой или клеточной специфичности все еще необходима даже для разрешенных к применению лекарственных средств.

✓ **Лабораторные тест-системы.**

При планировании исследований и интерпретации результатов необходимо принимать во внимание чувствительность метода. Анализ векторной ДНК и продукта трансгена (мРНК или белка) имеет критическое значение для оценки эффективности и безопасности разрабатываемого ГТЛП. *Использованные методы анализа нуклеотидных последовательностей должны быть высокочувствительными, специфичными и валидированными.* Приоритетными методами считаются количественная полимеразная цепная реакция (ПЦР) в режиме реального времени (qPCR) для определения ДНК и ПЦР с обратной транскрипцией (RT-qPCR) — для РНК³⁹. При достаточном обосновании могут быть использованы и другие методы.

✓ **Релевантность.**

Особое значение имеет релевантность экспериментальной модели. При проведении исследования токсичности рекомендуется использовать ту же животную модель, что и в исследовании специфической активности. Тем не менее выбор релевантных животных для доклинических исследований разрабатываемого ГТЛП должен быть подробно обоснован разработчиком в материалах регистрационного досье и основываться на сходстве между экспериментальным видом животного и человеком по следующим ключевым критериям: трансдукция, инфекционная способность вектора реплицироваться в тканях, тканевое распределение и экспрессия клеточных рецепторов вектора (селективность, изоляция), активность регуляторных элементов (промоторов, энхансеров и др.), гомологичность и биологический ответ на продукт трансгена, допустимый объем для введения животным, другие особенности фармакокинетики (в частности, метаболизма). Использование крупных животных в качестве второго экспериментального вида

оправдано их бóльшим биологическим и физиологическим сходством с человеком. Исследование только на крупном виде животных порой сопряжено с малым размером выборки, что отчасти может быть компенсировано увеличением частоты и продолжительности наблюдения.

При невозможности проведения исследований безопасности на здоровом релевантном животном выходом является проведение единого исследования токсичности и специфической активности на животных путем добавления конечных точек безопасности. При отсутствии релевантных видов животных следует рассмотреть использование животных с подавленным иммунитетом или использование суррогатного трансгена животного (гомологичная модель)⁴⁹ вместо человеческого трансгена или использование серотипа вируса, специфичного конкретного вида животных. *Например, в исследованиях препарата Imlygic использовали бестимусных и иммунокомпетентных мышей, а также был создан мышинный суррогатный вектор HSV-1 и мышинный трансген из-за неспособности человеческого GM-CSF связываться с рецептором GM-CSF мыши.*

Для ГТЛП на основе вирусных векторов при выборе экспериментальной животной модели целесообразно определять уровни антител к серотипу вектора у животных до начала эксперимента. Иммунный статус животного также является одним из важных параметров выбора релевантного вида и, с другой стороны, позволяет получить дополнительную информацию. *Так, в исследованиях препарата Imlygic с использованием мышей с ослабленным иммунитетом было продемонстрировано, что летальная системная вирусная инфекция развивается у 20% животных при дефиците функции Т-лимфоцитов и у 100% животных при дефиците как Т-, так и В-лимфоцитов.*

✓ **Фармакологическая безопасность.**

Оценку необходимости проведения уточняющих и дополнительных исследований фармакологической безопасности следует выполнять с учетом данных исследований биораспределения, селективности ГТЛП и полученных доклинических и клинических данных разрабатываемого ГТЛП. Продолжительность исследований фармакологической безопасности может быть скорректирована при отсроченных фармакодинамических эффектах.

✓ **Иммуотоксичность.** Применение ГТЛП у человека сопряжено с развитием иммунологических реакций. К примеру, AAV вызывают слабый воспалительный ответ и ответ IFN1-типа, однако при системном введении высоких доз может возникать иммуотоксичность, как правило, обусловленная развитием Т-клеточного иммунного ответа.

✓ **Иммуногенность.**

Обширные исследования в области разработки векторов выявили серьезные проблемы, связанные с высокой распространенностью во всем мире иммунитета против различных серотипов вирусов человека, используемых в качестве платформ для векторов ГТ.

Было показано, что:

- циркулирующие антитела значительно ухудшают способность векторов трансдуцировать клетки-мишени и ослабляют результирующие адаптивные иммунные ответы;
- технологии редактирования генома также могут быть сопряжены с риском иммуногенности;
- иммуногенность также является одной из возможных проблем при использовании невирусных векторов;
- липосомы неспецифически связываются с белками сыворотки и вызывают повреждения клеток наряду с активацией иммунной системы.

Таким образом, при разработке ГТЛП для многократного применения необходимо провести *оценку его иммуногенности* (формирования антивекторного иммунного ответа). На этапе доклинических исследований ГТЛП необходимо провести оценку риска развития иммунологических реакций у человека (если условия позволяют, такие конечные точки допустимо включить в исследования *общей токсичности на животных, например возникновение иммуотоксичности, полиорганное воспаление, отложение иммунных комплексов во внутренних органах, цитокиновый шторм и др.*). Особое внимание необходимо уделить *риску перекрестной реактивности и фоновых аутоиммунных реакций*. Важно помнить, что целевой популяцией ГТЛП зачастую яв-

ляются дети раннего возраста с несформированной иммунной системой. В связи с этим при проведении доклинических исследований токсичности с использованием неполовозрелых животных может возникнуть ситуация, когда у животных не образуются антитела, в то время как образование антител является ожидаемым.

✓ **Местнораздражающее действие.** Оценка увеличения частоты и тяжести воспалительной инфильтрации и миодегенерации в месте введения ГТЛП препаратов.

✓ **Модификации процесса производства.**

Любая модификация последовательности нуклеиновой кислоты ГТЛП потенциально способна повлиять на безопасность конечного продукта и требует дополнительной оценки безопасности и/или промежуточных/связующих экспериментальных данных.

✓ **Дополнительные исследования, связанные с отдаленными рисками**

Специфические свойства ГТЛП могут создавать проблемы безопасности, такие как инсерционный мутагенез, эктопическая или нерегулируемая экспрессия трансгена, долговременная персистенция и нецелевое распространение, которые не возникают при применении других лекарственных препаратов, в том числе биологических. Поэтому в ряде случаев требуется проведение дополнительных доклинических исследований.

Интеграция векторной ДНК и онкогенный потенциал. Нежелательная интеграция векторной ДНК в геном клетки-хозяина может приводить к *инсерционному мутагенезу*, одним из последствий которого является онкогенность. Первые испытания ГТЛП на основе вирусных векторов показали, что препараты клинически эффективны, но при этом выявили генотоксичность, вызванную нецелевой интеграцией. *В частности, применение первого поколения гамма-ретровирусных векторов для лечения X-сцепленного тяжелого комбинированного иммунодефицита (SCID) сопровождалось высокой частотой (4 из 9 пациентов) Т-клеточных лейкозов.*

Кроме того, путем интеграции потенциально возможно *формирование химерных слияний генов*, состоящих из последовательностей провируса и хозяина. *Было показано, что лентивирусные векторы вызывают aberrантный сплайсинг клеточных транскриптов.* Постоянные усилия по улучшению или разработке новых типов ретровирусных векторов значительно снизили генотоксичность, однако инсерционный мутагенез все еще остается актуальной проблемой. Поэтому рекомендовано перед первым введением ГТЛП человеку изучить возможность интеграции для обнаружения случайного встраивания даже для тех вирусных векторов, для которых она не ожидается. Для векторов, природа которых предполагает возможность встраивания в геном клетки-мишени, необходимо идентифицировать ткани, в которых происходит интеграция (мишени и вне мишеней), число копий и сайты встраивания копий вектора в геном (*in vitro* или *in vivo*), структурную целостность интегрированного вектора, его геномную стабильность.

Вертикальный перенос генов.

Стандартные исследования репродуктивной токсичности ГТЛП обладают низкой предиктивностью, однако в некоторых случаях при наличии пробелов в имеющейся информации такие исследования могут быть полезны. *Так, для препарата Imlygic было проведено исследование эмбриофетальной токсичности препарата и продемонстрирована способность преодолевать плацентарный барьер при отсутствии влияния на эмбриофетальное развитие.* Помимо этого, при необходимости следует проводить доклинические исследования возможности непреднамеренной передачи векторов переноса генов по зародышевой линии и возможности вирусо-выделения (а именно выделение вируса со спермой) еще до первого применения препарата у человека.

Перспективными направлениями разработки ГТЛП являются расширение популяции пациентов на беременных женщин, в лечении которых врачи имеют малый арсенал терапевтических средств, а также использование препаратов для внутриутробного лечения развивающегося эмбриона/плода с генетическим заболеванием. Таким образом, представляется возможность лечения нейродегенеративных моногенных заболеваний, для которых существующие препараты не способны преодолевать гематоэнцефалический барьер. Экспериментально подтверждено, что некоторые серотипы векторов доставки генов AAV обладают способностью проникать че-

рез гематоэнцефалический и плацентарный барьеры после внутривенного введения. При разработке препаратов для внутриутробного лечения могут потребоваться исследования эмбриофетальной и перинатальной токсичности в целях изучения влияния на плод, например, плацентарного переноса цитокинов, вырабатываемых локально.

– **Риск для окружающей среды.**

Основные потенциальные риски для здоровья человека связаны с выделением в окружающую среду векторных частиц, образованием рекомбинантных вирусов во время производства или после инфузии ГТЛП, инсерционным мутагенезом. Риски, связанные с выделением частиц-переносчиков, заключаются в непреднамеренном воздействии ГТЛП на людей, для которых данный препарат не предназначен, с возникновением сверхэкспрессии нормального человеческого белка и индукции иммунного ответа против частиц-переносчиков. Аналогичный риск актуален для животных. Исходя из этого для прогнозирования рисков применения ГТЛП и для планирования клинических исследований следует провести исследования выделения препарата с секретами и физиологическими жидкостями (в том числе со слюной, слезами, потом). Предпочтительной является количественная оценка методом ПЦР.

Токсические эффекты невирусных векторов определяются также небiorазлагаемой природой некоторых из этих соединений (прежде всего, неорганических), что является дополнительным препятствием для их клинического применения. Серьезной проблемой с неразлагаемыми неорганическими наночастицами является их потенциальное накопление в организме. Наночастицы размером менее ~6 нм могут фильтроваться посредством клубочковой фильтрации в почках и выводиться из организма с мочой, а более крупные наночастицы, особенно со значительным поверхностным зарядом, могут накапливаться в тканях в течение длительного времени.

4.3.5 Самостоятельная работа студентов:

1. Провести поиск и выписать названия иммунобиологических лекарственных препаратов, относящихся к ГТЛП.
2. Заполнить таблицу «Программа доклинических исследований безопасности, необходимых для государственной регистрации разных типов лекарственных препаратов в РФ и ЕС». Информация заносится в рабочие тетради студентов.
3. Работа с рекламными проспектами лекарственных средств по данной теме.

4.3.6 Проверка выполнения самостоятельной работы студентов.

4.3.7 Подведение итогов занятия. Ответы на вопросы студентов.

4.3.8 Заключительное слово преподавателя.

Составитель,
профессор, д.б.н.

М.П. Воронкова

Перечень рекомендуемой литературы, включая электронные учебные издания:

1. Харкевич Д. А. Фармакология : учебник / Харкевич Д. А. - 11-е изд., испр. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. - 755, [5] с. : ил. - Текст: непосредственный.
2. Харкевич, Д. А. Фармакология : учебник / Д. А. Харкевич. - 13-е изд., перераб. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. - 752 с. : ил. - ISBN 978-5-9704-6820-3. - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970468203.html>
3. Фармакология : учебник / под ред. Р. Н. Аляутдина. - 6-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2022. - 1104 с. - ISBN 978-5-9704-6819-7. - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970468197.html>
4. Майский, В. В. Фармакология с общей рецептурой : учебное пособие / В. В. Майский, Р. Н. Аляутдин. - 3-е изд., доп. и перераб. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2017. - 240 с. - ISBN 978-5-9704-4132-9. - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970441329.html>
5. Аляутдин, Р. Н. Фармакология. Ultra light : учеб. пособие / Р. Н. Аляутдин. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2012. - 584 с. - ISBN 978-5-9704-1985-4. - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970419854.html>
6. Онкология : учебник / М. И. Давыдов, Ш. Х. Ганцев [и др.]. - Москва : ГЭОТАР Медиа, 2020. - 920 с. : ил. - ISBN 978-5-9704-5616-3. - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970456163.html>
7. Онкология : учебник / под ред. С. Б. Петерсона. - 2-е изд., перераб. и доп. - Москва : ГЭОТАРМедиа, 2018. - 288 с. : ил. - ISBN 978-5-9704-4704-8. - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970447048.html>
8. Онкология / под ред. Чиссова В. И., Давыдова М. И. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. - 1072 с. - ISBN 978-5-9704-3284-6. - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970432846.html>
9. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология : Т. 1 : учебник / под ред. Зверева В. В., Бойченко М. Н. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 448 с. - ISBN 978-5-9704-5835-8. - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970458358.html>
10. Медицинская микробиология, вирусология и иммунология : Т. 2 : учебник / под ред. Зверева В. В., Бойченко М. Н. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2021. - 472 с. - ISBN 978-5-9704-5836-5. - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <https://www.studentlibrary.ru/book/ISBN9785970458365.html>
11. Этиотропная терапия острых вирусных инфекций у детей : учеб. пособие для спец. 06010365 "Педиатрия" / Крамарь Л. В., Арова А. А., Желудков Ю. А. и др. - Волгоград : Изд-во ВолгГМУ, 2012. - 156 с. - Текст: непосредственный.
12. Иоанниди Е. А. Хронические вирусные гепатиты В, D и С : этиопатогенез, эпидемиология, клиника, лечение и профилактика : учеб. пособие / Иоанниди Е. А., Божко В. Г., Беликова Е. А., Александров О. В. ; ВолгГМУ Минздрава РФ. - Волгоград : Изд-во ВолгГМУ, 2016. - 71, [1] с. : табл. - Текст : электронный // ЭБС ВолгГМУ : электронно-библиотечная система. - URL: http://library.volgmed.ru/Marc/MObjectDown.asp?MacroName=%D5%F0%EE%ED%E8%F7_%E2%E8%F0%F3%F1_%E3%E5%EF%E0%F2%E8%F2%FB_2016&MacroAcc=A&DbVal=47
13. Kharkevitch D.A., Pharmacology / Kharkevitch D.A. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2008. - 672 с. - ISBN 5-9704-0264-8 - Текст : электронный // ЭБС "Консультант студента" : [сайт]. - URL : <http://www.studentlibrary.ru/book/ISBN5970402648.html> (дата обращения: 28.02.2020). - Режим доступа : по подписке.

Перечень профессиональных баз данных, информационных справочных систем, электронных образовательных ресурсов, рекомендуемых для подготовки:

1. <http://vrachirf.ru/> - Информационный портал Врачи России
2. <https://pharmarf.ru> – информационный портал Фарма России
3. <https://www.rlsnet.ru/> - РЛС (регистр лекарственных средств России) (информационная справочная система)
4. <http://www.drugs.com> - Информационная база о лекарственных препаратах (информационная справочная система)
5. <https://grls.pharm-portal.ru/> - государственный реестр лекарственных средств.
6. <http://elibrary.ru> – Электронная база, электронных версий периодических изданий на платформе Elibrary.ru (профессиональная база данных)
7. <http://www.consultant.ru/> – Справочно-правовая система «Консультант-Плюс» (профессиональная база данных)