Смирнов Валерий Валерьевич Разработка комплексного подхода оценки активности основных изоферментов метаболизма лекарственных средств для изучения их фармакокинетики на различных этапах исследований in vivo, а также персонализации фармакотерапии

ОГЛАВЛЕНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

доктор наук Смирнов Валерий Валерьевич

ВВЕДЕНИЕ

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. .. Изучение биотрансформации низкомолекулярных химических веществ in vivo

1.2. Существующие стратегии фенотипирования по активности изоферментов системы P450 с использованием маркеров

1.2.1. Ксенобиотики

1.2.2. Эндогенные маркеры

1.2.2.1. Маркеры активности CYP1A2

1.2.2.2. Маркеры активности CYP2C19

1.2.2.3. Маркеры активности CYP2D6

1.2.2.4. Маркеры активности CYP3A

1.3.......Применение оценки активности изоферментов CYP450 на различных

стадиях жизненного цикла ЛС

1.3.1. Доклинические исследования

1.3.2. Клинические исследования

1.3.3. Клиническая практика

ВЫВОДЫ К ГЛАВЕ

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Исследуемые вещества

2.2. Выбор внутреннего стандарта

2.3. Реактивы и оборудование

2.3.1. Реактивы

2.3.2. Оборудование

2.4. Методика отбора проб

2.5. Методики определения субстратов и их метаболитов в биологических жидкостях

2.5.1. 60-гидроксикортизол/кортизол

2.5.2. 40-гидроксихолестерин/холестерин

2.5.3. 6-НО-ТНВС/Пинолин

2.5.4. ЕХР-3174/Лозартан

2.5.5. 5-гидроксиомепразол/Омепразол

2.5.6. Параксантин /Кофеин

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Валидация разработанных методик количественного определения аналитов в плазме биологических объектов

3.1.1. Валидация методики количественного определениям 60-гидроксикортизола и кортизола в плазме крови

3.1.2. Валидация методики количественного определениям 60-гидроксикортизола и кортизола в моче

3.1.3. Валидация методики количественного определениям 40-гидроксихолестерина и холестерина в плазме крови

3.1.4. Валидация методики количественного определениям 6-гидрокси-1,2,3,4-тетрагидро-0-карболина и пинолина в моче

3.1.5. Валидация методики количественного определениям ЕХР-3174 и лозартана в моче

3.1.6. Валидация методики количественного определениям ЕХР-3174 и лозартана в плазме крови крыс

3.1.7. Валидация методики количественного определениям 5-гидроксиомепразол и омепразола в моче

3.1.8. Валидация методики количественного определениям параксантина и кофеина в моче

3.2. Сравнение разработанных методик количественного определения эндогенных субстратов и методик оценки метаболической активности на их основе

3.2.1. Сравнение методик количественного определения эндогенных субстратов (с использованием и без использования дейтерированных внутренних стандартов)

3.2.2. Сравнение методик оценки активности изофермента CYP3A4 с помощью отношения концентраций 6-в-гидроксикортизол/кортизол и 40-гидроксихолестерин/холестерин

3.3. Использование разработанных методик в доклинических исследованиях лекарственных средств

3.4. Использование разработанных методик в клинических исследованиях лекарственных средств

3.4.1. Клинические исследования лекарственных средств, влияющих на сердечно-сосудистую систему

3.4.2. Исследования противоязвенных препаратов

3.4.3. Изучение корреляции между метаболической активностью и возрастом

3.5. Использование разработанных методик в клинической практике

3.5.1. Корреляция терапии у кардиологических пациентов

3.5.2. Рационализация фармакотерапии у больных, страдающих алкогольной зависимостью

ОБЩИЕ ВЫВОДЫ

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

ВВЕДЕНИЕ