

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ\*

**Актуальность исследования.** Биофармацевтический анализ играет важную роль в оценке эффективности, обеспечении безопасности и индивидуальной переносимости организмом человека лекарственных веществ (ЛВ). При этом современные методы анализа ЛВ в биологических объектах представляют собой в своей совокупности своеобразный инструмент для проведения биофармацевтических исследований на различных этапах создания и клинического применения лекарственных средств. Они включают определение фармако- и токсикокинетических параметров ЛВ, оценку и контроль состояния метаболических систем организма и целенаправленную регуляцию их ферментативной активности для достижения оптимального фармакологического эффекта.

Системы ацетилирования и окисления, находящиеся под контролем ферментов N-ацетилтрансферазы (НАТ) и микросомальных оксидаз (МО), осуществляют биотрансформацию большого количества ЛВ. Активность этих генетически детерминированных систем является главным фактором, определяющим колебания концентрации лекарств в организме пациентов, и, в конечном итоге, их ответ на лекарства, применяемые при наиболее частых и социально значимых заболеваниях (инфекционных, сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, печени).

Все это обуславливает необходимость разработки более совершенных методов биофармацевтического анализа для установления фармакокинетических параметров тест-препаратов этих процессов метаболизма в биологических жидкостях. Последнее служит основой индивидуализации дозирования ЛВ, учета биохимических фенотипов при терапии различных патологических состояний и проведения мониторинга лекарственных препаратов. При этом сложный многокомпонентный состав биологических жидкостей особенно при низких содержаниях анализируемых веществ требует использования избирательных и чувствительных методов определения ЛВ. В то же время не менее значимым является требование высокой производительности, надежности и возможности получения большого объема аналитической информа-

---

\* В руководстве диссертационной работой принимала участие кандидат химических наук Шитова Наталья Сергеевна

ции при проведении биофармацевтического анализа в клинических условиях. Таким требованиям удовлетворяют хроматографические и оптические методы, которые все более интенсивно используются в контроле генетически детерминированных биохимических процессов метаболизма ЛВ в организме человека.

В связи с этим биофармацевтические исследования активности ферментов метаболизма и влияния на нее лекарственных препаратов позволяют разработать алгоритмы персонализации лекарственной терапии, совершенствовать требования к экспертизе новых препаратов, а также снизить проявление нежелательных лекарственных реакций и расходы на медицинскую помощь.

*Диссертационная работа выполнялась при поддержке Грантов Президента Российской Федерации (МД-2824.2005.3 и МД-2523.2008.3) и Академии наук Республики Татарстан (проект 09-9.2-275/2006 (Г)).*

**Цель работы** состояла в разработке комплекса хроматографических методов биофармацевтического анализа для установления активности метаболических систем ацетилирования и окисления организма человека, а также оценке влияния лекарственного препарата ксимедона на фармакокинетику тест-препаратов этих ферментных систем.

**Материалы и методы исследования.** В работе использована система жидкостной хроматографии SHIMADZU (Япония) с программным обеспечением LC Solutin, состоящая из насоса высокого давления LC-20AB для создания бинарного градиента, диодно-матричного детектора SPD-M20A, флуориметрического детектора RF-10AXL, вакуум – дегазатора DGU-20 A3, термостата колонок CTO-20A. Для хроматографического разделения использованы колонки Summetry C18 (4,6 мм x 250мм x 5 мкм) с предколоной Summetry C18 (3,9 мм x 20мм x 5 мкм), Pecosphere C-8 ( 8,3 см x 4,6 мм) и Pecosphere C18 5 мкм ( 8,3мм x 4,6 мм). Для контроля pH мобильной фазы использовали pH-метр фирмы Hanna (Румыния). В предварительных испытаниях для определения спектров анализируемых веществ использовался сканирующий спектрофотометр SPECORD 40 фирмы AnalytikJena (Германия). Для приготовления элюентов, а также растворения стандартных испытуемых препаратов использовали ацетонитрил ос.ч, метанол марки для хроматографии и сверхчистую воду, полученную на установке MilliporWaters (США) из бидистиллированной воды. Спектрофотометрические измерения также проводили на спектрофотометре СФ-26 и фотоколориметре КФК-3. Для пред-