Выпускная квалификационная работа

Карнауховой Полины Александровны

студентки VI курса группы № 2

специальность 30.05.01 Медицинская биохимия

«ВЛИЯНИЕ НОВЫХ ПРОИЗВОДНЫХ 1,3-ДИАЗИНОНА-4, СОДЕРЖАЩИХ В СВОЕЙ СТРУКТУРЕ ИЗОНИКАТИНАМИД, ПОЛУЧЕННЫХ ПУТЕМ КОМПЬЮТЕРНОГО ПРОГНОЗИРОВАНИЯ, НА ДИНАМИКУ МЕТАБОЛИЗМА В ПЕЧЕНИ»

Препараты изониазидового ряда применяется для лечения туберкулёза всех форм локализации (тубазид, фтивазида, метазида и другие). Изониазид (гидразид изоникотиновой кислоты) — самый эффективный из этих препаратов для лечения активного туберкулёза.

В настоящее время изониазид входит в классификацию Международного союза по борьбе с туберкулёзом и относится к препаратам первого ряда. Применяется в составе комбинированных схем лечения. При монотерапии к нему быстро развивается резистентность. Препарат хорошо всасывается в ЖКТ, метаболизируется в печени системой цитохрома P-450.Обладает гепатотоксичностью, может вызвать изониазидный гепатит.

Производные 1,3-диазинона-4, содержащие в своей структуре изоникатинамид, являются многообещающей группой соединений, а наличие ядра диазинона приводит к снижению токсического действия на печень, что делает данные вещества перспективными для исследования с целью разработки на их основе лекарственных средств с низкой гепатотоксичностью.

Целью работы являлось изучение влияния 1,3-диазинона-4, содержащих в своей структуре изоникатиномид, полученных на основе молекулярного конструирования, на динамику метаболизма в печени.

Для достижения цели были поставлены задачи оценить влияние соединений под лабораторными шифрами В-35.I и В-35.II на показатели углеводного (глюкоза, гликоген), липидного (холестерин, общие липиды, триглицериды), белкового обмена (альбумин, общий белок) и динамику активности ферментов АЛТ,АСТ, ЛДГ.

Результаты проведенного исследования показали, что применение производных 1,3-диазинона-4, в молекулу которых включен изоникотинамид, под лабораторными шифрами «В-35.I» и «В-35.II» в дозе 100 мг/кг в течение 10 дней приводит к изменениям со стороны белкового, углеводного, липидного обменов и влияет на активность ферментов.

Наблюдается снижение в гомогенате печени содержания альбуминов, общего белка, ЛДГ, общих липидов и холестерина; концентрация е триглицеридов снижается только под действием вещества «В-35.I».

Выявлено повышение уровня глюкозы и уменьшение концентрации гликогена, что возможно связано с нарушением гликогенеза, что подтвердило компьютерный прогноз об их гиполипидемическом действии.

Отмечено повышение активности АСТ и АЛТ, но при этом коэффициент де Ритиса при этом был меньше в 2 раза, чем у изониазида.

Таким образом, введение в структуру изониазида ядра 1,3-диазинона-4, позволяет снизить гепатотоксичность, следовательно, данная группа соединений является перспективной для дальнейшего изучения с целью создания на их основе противотуберкулезных препаратов.