

УДК 547.398 + 547.583

<https://www.doi.org/10.34907/JPQAI.2022.69.86.002>

ИССЛЕДОВАНИЕ ЛАРВИЦИДНОЙ И АНТИГЕЛЬМИНТНОЙ АКТИВНОСТИ АЦИЛАМИДОВ 1,4-ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Н.В. Колотова, канд. хим. наук, доцент кафедры аналитической химии, ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» (ПГФА) Минздрава России, г. Пермь, kolotova.nina49@mail.ru

А.В. Старкова, доктор мед. наук, доцент кафедры физиологии, ФГБОУ ВО «Пермская государственная фармацевтическая академия» (ПГФА) Минздрава России, г. Пермь, allaperm@list.ru

Исследована ларвицидная и антигельминтная активность 11 ациламидов 1,4-дикарбонновых кислот. Ларвицидное действие изучено в опытах на личинках комаров *Chironomidae* (мотыль), эталоны сравнения – имидаклоприд (танрек), диазинон и пиримифос. Антигельминтное действие изучено в опытах на дождевых червях. В качестве эталонов использовали препараты «Левамизол» и «Пирантел». Три соединения из 11 проявили ларвицидный эффект, не уступающий активности эталонов. Одно соединение проявило антигельминтное действие, в 5 раз превышающее действие препарата «Пирантел». Проведен анализ зависимости активности от структуры соединений.

Ключевые слова: ациламиды 1,4-дикарбонновых кислот, ларвицидная, антигельминтная, активность

Известно, что кровососущие насекомые представляют опасность для здоровья человека, являясь переносчиками различных заболеваний, а также вызывая аллергические реакции. Имеющиеся инсектициды при широком их применении вызывают ряд нежелательных эффектов – нарушение координации, тремор, диарею и т. д. Кроме того, к этим препаратам вырабатывается устойчивость, что требует

их замены [1]. Ларвицид – это инсектицид, который действует активными веществами на насекомых в период личиночной стадии. Метод является более эффективным, чем борьба со взрослыми особями. Ларвицидная обработка широко используется для борьбы с личинками мух, комаров, клещей [2].

По данным Всемирной организации здравоохранения, примерно 1,5 миллиарда людей в мире инфицированы гельминтами, что указывает на высокую распространенность этого заболевания. При этом наиболее часто от данного заболевания страдают дети. Многие антигельминтные препараты, применяемые для лечения, являются высокотоксичными, вызывая тяжелые побочные реакции со стороны центральной нервной системы, сердечно-сосудистой системы, пищеварительного тракта и системы крови. Продолжительное или частое применение этих препаратов снижает чувствительность гельминтов к ним [3,4].

Ранее авторами были проведены исследования антигельминтной активности ряда гетериламидов [5] и ацилгидразидов 1,4-дикарбонновых кислот [6,7]. Среди изученных производных этих кислот обнаружены соединения с антигельминтным эффектом, превышающим активность препаратов «Левамизол» и «Пирантел», что указывает на перспективность

таких исследований. Однако этот вид активности изучен для небольшого числа производных 1,4-дикарбоновых кислот.

Ранее у ряда монозамещенных амидов и гидразидов 1,4-дикарбоновых кислот была обнаружена ларвицидная (инсектицидная) активность [1,6–8]. Более поздняя работа авторов показала перспективность поиска соединений с этим видом активности среди производных 1,4-дикарбоновых кислот [9].

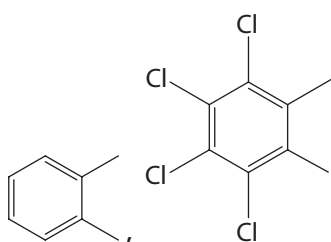
Целью данного исследования является дальнейший поиск соединений с антигельминтным и ларвицидным действием среди монозамещенных ациламидов 1,4-дикарбоновых кислот.

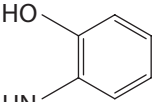
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

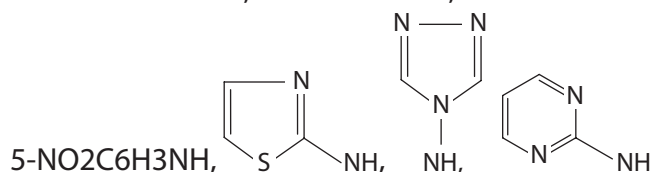
Объектами изучения биологической активности явились монозамещенные ациламиды янтарной, малеиновой, цитраконовой, фталевой и тетрахлорфталевой кислот, полученные на кафедре аналитической химии ПГФА по известным методикам [10,11]. Общая формула исследованных соединений:



где X-Y: -CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -CH=C(CH₃)-,



R: , 2-CF₃C₆H₄NH, 2-OH-



Ларвицидная активность соединений изучалась на личинках комаров Chironomidae (мотыль). В чашку Петри помещали 5 мл 0,1% водного раствора исследуемых соединений и погружали 5 личинок комаров. Эффект действия соединений определялся временем наступления смерти. В качестве эталонов использовали имидаклоприд (танрек), диазинон и пиримифос, широко применяемые в качестве инсектицидных средств.

Исследование антигельминтной активности соединений проводили на дождевых червях (приобретены в «Зоомагазине» г. Перми) по методике Николаева М.П. [12]. В чашку Петри помещали 5 мл 0,5% водного раствора исследуемых соединений и погружали 5 особей червей длиной 5–8 см и диаметром 3–5 мм. Далее фиксировали время наступления смерти каждой особи по прекращению двигательной активности в ответ на механическое раздражение. Продолжительность жизни червей в контроле в очищенной воде составляет сутки. В качестве эталонов применяли противогельминтные препараты «Пирантел» (ООО «Озон», Россия) и «Левамизол» (Gedeon Richter, Венгрия) с действующим сроком годности, приобретенные в аптечной сети.

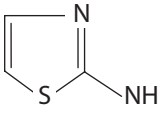
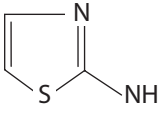
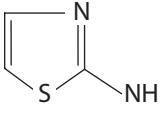
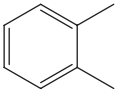
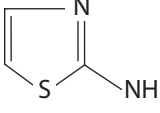
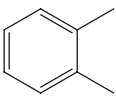
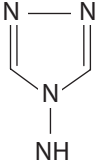
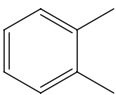
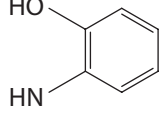
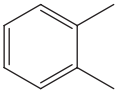
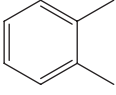
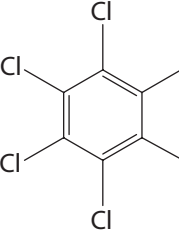
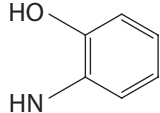
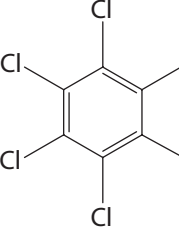
Результаты исследования ларвицидной и антигельминтной активности соединений обработаны способом вариационной статистики по методу Фишера – Стьюдента с помощью программы статистической обработки Stat Base [13] и приведены в табл. 1 и 2.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

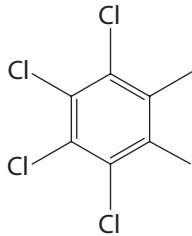
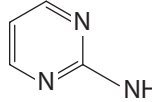
Ларвицидная активность была исследована для 11 монозамещенных ациламидов 1,4-дикарбоновых кислот (табл. 1). Из них четыре ациламида (соед. 4, 7, 8, 11) проявили ларвицидную активность. Наиболее высокая активность обнаружена у 2-трифторметилфениламида фталевой кислоты (соед. 8),

Таблица 1

ЛАРВИЦИДНАЯ АКТИВНОСТЬ АМИДОВ 1,4-ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

п/п	X-Y	R	Продолжительность жизни личинок, мин.
1.	CH ₂ -CH ₂		Более 200
2.	CH=CH		Более 200
3.	CH=C(CH ₃)		Более 200
4.			27,8±4,90
5.			Более 200
6.			Более 200
7.		2-OH-5-NO ₂ C ₆ H ₃ NH	40,6±0,25
8.		2-CF ₃ C ₆ H ₄ NH	10,6±0,25
9.			Более 200
10.		2-CF ₃ C ₆ H ₄ NH	Более 200

Окончание таблицы 1

п/п	X-Y	R	Продолжительность жизни личинок, мин.
11.			35,0±3,16
Эталоны	Пиримифос		24,5±1,69
	Диазинон		17,0±1,87
	Имидаклоприд (танрек)		43,5±3,39

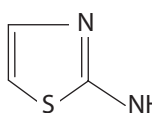
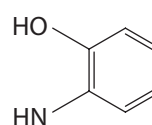
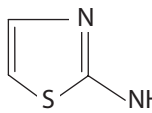
действие которого превышает эффект диазинона. Активность 2-тиазолиламида фталевой кислоты (соед. 4) несколько уступает действию пиримифоса. Активность соединений 7 и 8–2-гидрокси-5-нитрофениламида фталевой кислоты и 2-пиримидиламида тетрахлорфталевого кислоты соответственно – близки к активности имидаклоприда.

Ранее было установлено, что 2-пиримидиламиды янтарной и малеиновой кислот также обладают ларвицидной активностью, 2-пиримидиламид цитраконовой кислоты неактивен [1,8].

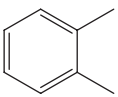
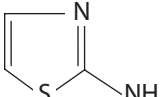
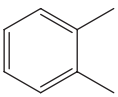
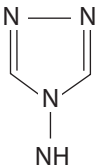
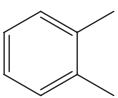
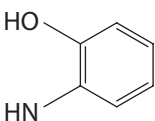
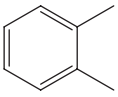
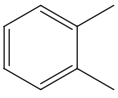
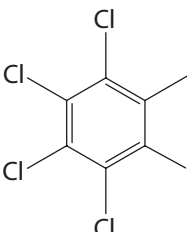
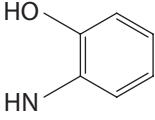
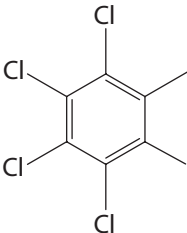
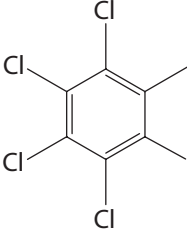
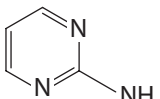
Замена в соединении 8 остатка фталевой кислоты на фрагмент тетрахлорфталевого кислоты (соед. 10) приводит к потере активности. Эта закономерность характерна и для 2-тиазолиламидов фталевой (соед. 4) и тетрахлорфталевого кислот [7]. Известно, что 2-трифторметилфениламид малеиновой кислоты тоже оказывает влияние на продолжительность жизни личинок комаров [9]. Ларвицидная активность, помимо 2-гидрокси-5-нитрофениламида тетрахлорфталевого кислоты (соед. 11), характерна также для такого производного янтарной кислоты [1].

Таблица 2

АНТИГЕЛЬМИНТНАЯ АКТИВНОСТЬ АМИДОВ 1,4-ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

п/п	X-Y	R	Продолжительность жизни червей, мин.
1.	-CH=CH-		Более 200
2.	-CH=CH-		38,2±10,16
3.	CH=C(CH ₃)=		Более 200

Окончание таблицы 2

п/п	X-Y	R	Продолжительность жизни червей, мин.
4.			Более 200
5.			Более 200
6.			Более 200
7.		2-OH-5-NO ₂ C ₆ H ₃ NH	Более 200
8.		2-CF ₃ C ₆ H ₄ NH	Более 200
9.			Более 200
10.		2-CF ₃ C ₆ H ₄ NH	Более 200
11.			Более 200
Эталоны	Левамизол		20,2±2,08
	Пирантел		215,0±0,37

Антигельминтная активность была изучена на 11 ациламидах 1,4-дикарбоновых кислот (табл. 2).

Только одно соединение – 2-гидроксибензиламид малеиновой кислоты – оказало влияние на продолжительность жизни червей. Его активность уступает действию препарата «Левамизол», но в 5 раз превышает активность препарата «Пирантел». Известно также, что триазиолиламид малеиновой кислоты [14] активен, в отличие от триазиолилмида фталевой кислоты (соед. 5).

ВЫВОДЫ

1. Поиск ларвицидной активности среди монозамещенных ациламидов 1,4-дикарбоновых кислот является перспективным.

2. Из 11 исследованных ациламидов 1,4-дикарбоновых кислот четыре соединения обладают ларвицидным действием, превышающим активность препаратов сравнения.

3. Одно соединение проявило антигельминтное действие, в 5 раз превышающее действие препарата «Пирантел».

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Сыропятов Б.Я., Колотова Н.В., Голдобина Ю.А., Жованик А.В. Инсектицидная активность производных янтарной и фталевых кислот // *Вопросы медицинской, биологической и фармацевтической химии.* – 2014. – №11. – С. 52–55.
2. Елин Е.С., Ходаков П.Е., Гагарин С.Н. и др. Ларвицидные средства и технология их производства // *Проблемы энтомологии и арахнологии / Сб. науч. трудов.* – Тюмень. – 1992. – С. 83–93.
3. Поляков В.Е., Лысенко А.Я. Гельминтозы детей и подростков. – М.: Медицина, 2003. – 256 с.
4. Лукшина Р.Г., Локтева М.М., Павликовская Т.Н. Под общей ред. Р.Г. Лукшиной. *Паразитарные болезни человека: Монография.* – 2-е изд., перераб. и доп. – Х.: Издательский дом «ИНЖЭК». – 2005. – 472 с.
5. Колотова Н.В., Старкова А.В. Антигельминтная активность гетериламинов 1,4-дикарбоновых кислот // *Разработка и регистрация лекарственных средств.* – 2017. – №1(18). – С. 136–138.
6. Колотова Н.В., Старкова А.В., Чащина С.В. Синтез и биологическая активность монозамещенных гидразидов итаконовой и диметилмалеиновой кислот // *Вопросы обеспечения качества лекарственных средств.* – 2016. – №3(13). – С. 15–23.
7. Колотова Н.В., Старкова А.В. Исследование биологической активности монозамещенных амидов фталевых кислот // *Разработка и регистрация лекарственных средств.* – 2018. – №1(22). – С. 111–113.
8. Сыропятов Б.Я., Колотова Н.В., Машкина Е.А., Попова И.А. Инсектицидная активность производных бутендиовых кислот // *Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии.* – 2015. – №8. – С. 19–22.
9. Колотова Н.В., Старкова А.В. Евразийский союз ученых // *Ежемесячный научный журнал.* – №3(60). Ч. 2. – 2019. – С. 41–43.
10. Долженко А.В., Колотова Н.В., Козьминых В.О. и др. Замещенные амиды и гидразиды дикарбоновых кислот. Сообщение 11*. Синтез и гипертензивная активность ряда пиридиламинов некоторых дикарбоновых кислот // *Хим.-фарм. журнал.* – 2002. – Т. 36. – №3. – С. 17–19.
11. Долженко А.В., Колотова Н.В., Козьминых В.О. и др. Замещенные амиды и гидразиды дикарбоновых кислот. Сообщение 15*. Синтез и гипогликемическая активность некоторых амидов и ацилгидразидов тетрафторфталевой кислоты // *Хим.-фарм. журнал.* – 2003. – Т. 37. – №4. – С. 186–188.

12. Николаев М.П. Экспериментальные основы фармакологии и токсикологии. Практическое руководство. – М. – Лен.: Медгиз, 1941. – 195 с.
13. Прозоровский В.В. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований // Психофармакология и биологическая наркология. – 2007. – Т. 7. – Вып. 3–4. – С. 2090–2120.
14. Колотова Н.В., Старкова А.В. Антигельминтная активность монозамещенных амидов и гидразидов 1,4-дикарбоновых кислот // Вопросы обеспечения качества лекарственных средств. – 2020. – №2(28). – С. 13–18.

INVESTIGATION OF LARVICIDAL AND ANTHELMINTIC ACTIVITY OF ACYLAMIDES OF 1,4-DICARBOXYLIC ACIDS

N.V. Kolotova, A.V. Starkova

Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russia

The larvicidal and anthelmintic activities of 11 acylamides of 1,4-dicarboxylic acids were studied. The larvicidal effect was studied in experiments on the larvae of Chironomidae mosquitoes (bloodworms), reference standards are imidacloprid (tanrek), diazinon and pirimifos. Anthelmintic action was studied in experiments on earthworms. The drugs «Levamisole» and «Pirantel» were used as standards. Three compounds out of 11 showed a larvicidal effect, not inferior to the activity of standards. One compound showed an anthelmintic effect, 5 times higher than the effect of the drug «Pirantel». The analysis of the dependence of activity on the structure of compounds was carried out.

Keywords: acylamides of 1,4-dicarboxylic acids, larvicidal, anthelmintic, activity