

УДК 547.398; 547.583

## АНТИГЕЛЬМИНТНАЯ АКТИВНОСТЬ ГЕТЕРИЛАМИДОВ 1,4-ДИКАРБОНОВЫХ КИСЛОТ

Н.В. Колотова<sup>1\*</sup>, А.В. Старкова<sup>1</sup>

**Резюме.** Исследована антигельминтная активность 10 гетериламидов 1,4-дикарбоновых кислот. В чашку Петри помещали 5 мл 0,5% водного раствора исследуемых соединений и погружали 5 особей дождевых червей. Время наступления смерти каждой особи фиксировали по прекращению двигательной активности в ответ на механическое раздражение. В качестве эталонов применяли противогельминтные препараты пирантел и левамизол. Установлено, что три соединения оказывают антигельминтное действие, превышающее активность пирантела, одно из них в 2 раза активнее левамизола.

**Ключевые слова:** гетериламиды 1,4-дикарбоновых кислот, антигельминтная активность.

### ANTHELMINTHIC ACTIVITY OF GETIRYAMIDES 1,4-DECARBOXYLIC ACIDS

N.V. Kolotova<sup>1\*</sup>, A.V. Starkova<sup>1</sup>

**Abstract.** Anthelmintic potency 10-getiryamides 1,4-decarboxylic acids was analyzed. 5 mL of 0.5% aqueous solution of investigated substances was placed in the Petrie dish and earthworms were immersed in a solution. Time of death of each species was determined according to the cessation of motion activity in response to mechanical irritation. Anthelmintic products Pirantel and Levomizol were used as references. Three substances have an anthelmintic effect exceeding the activity of Pirantel, one of them is twice as active as Levomizol.

**Keywords:** getiryamides 1,4-decarboxylic acids, anthelmintic activity.

1 – ФГБУ «Пермская государственная фармацевтическая академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 614990, Россия, г. Пермь, ул. Полевая, д. 2

1 – Perm State Pharmaceutical Academy, Ministry of Healthcare, 2, Poleyaya str., Perm, 614990, Russia

\* адресат для переписки:

E-mail: kolotova.nina49@mail.ru

Тел.: 8 (342) 282 58 56, 8 919 48 98 914

## ВВЕДЕНИЕ

Биологическая активность монозамещенных гетериламидов 1,4-дикарбоновых кислот достаточно хорошо изучена. Для них исследованы гипо- и гипергликемическое, гипертензивное, инсектицидное, антикоагулянтное, гемостатическое действия, а также другие виды фармакологической активности [1–7]. Антигельминтная активность гетериламидов 1,4-дикарбоновых кислот не изучалась.


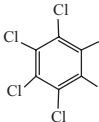
По официальным данным, заболеваемость гельминтозами в России составляет около 1% [8, 9]. Для лечения гельминтозов используются антигельминтные препараты, многие из которых высокотоксичны или обладают тяжелыми побочными эффектами. Наиболее частые побочные эффекты: аллергические реакции, тошнота, головокружение, головная боль, повышение температуры тела, нарушение функции печени, снижение числа лейкоцитов крови [10, 11]. Поэтому актуальным является поиск новых соединений, обладающих антигельминтной активностью.

Цель и задачи исследования – изучение антигельминтной активности гетериламидов 1,4-дикарбоновых кислот.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектами исследования были 2-, 3- и 4-пиридил- и пиримидиламиды янтарной, малеиновой, фталевой и тетрахлорфталевой кислот общей формулы:



где X-Y:  $-CH_2-CH_2-$ ,  $-CH=CH-$ , , 

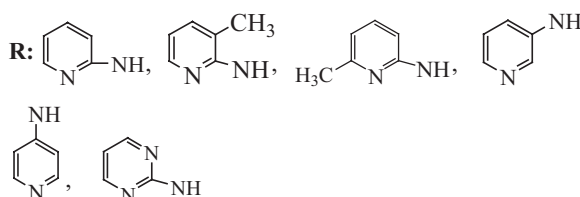


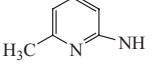

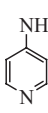




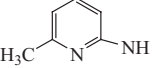
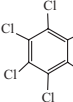
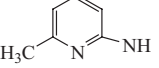
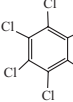
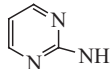


Таблица 1.

Антигельминтная активность гетериламидов  
1,4-дикарбоновых кислот

n/n	X-Y	R	Продолжительность жизни червей (опыт), мин	Продолжительность жизни червей (контроль), сут
1	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		Более 200	1
2	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		Более 200	1
3	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		10,8±1,39	1
4	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		Более 200	1
5	-CH <sub>2</sub> -CH <sub>2</sub> -		Более 200	1
6	-CH=CH-		Более 200	1
7			Более 200	1
8			Более 200	1
9			113,5±4,20	1
10			30,3±2,25	1
Эта- лоны	Пирантел		215,0±0,37	1
	Левамизол		20,2±2,08	1

Исследование антигельминтной активности соединений проводили на дождевых червях по методике М.П. Николаева [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 (приобретены в зоомагазине г. Пермь). 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 антигельминтные препараты, приобретенные в аптечной сети и соответствующие требованиям ФС. Эталонами сравнения служили суспензия пирантела (50 мг в 1 мл производства ООО «Атолл») и раствор левамизола для инъекций (раствор для инъекций 10%, ООО «Асконт»).

Результаты обработаны способом вариационной статистики по методу Фишера – Стьюдента [13].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследований показали, что из десяти гетериламидов 1,4-дикарбоновых кислот три соединения (3, 9, 10) проявили антигельминтную активность, которая превышает действие противогельминтного препарата пирантел.

5-Метил-2-пиридиламид янтарной кислоты (соединение 3) в два раза активнее левамизола; 2-пиридиламид (соединение 1) и 3-метил-2-пиридиламид (соединение 2) янтарной кислоты не оказывают антигельминтного действия; 3- и 4-пиридиламиды янтарной кислоты (соединения 4 и 5) также неактивны. Замена кислотного фрагмента в соединении 3 на остаток фталевой кислоты (соединение 8) приводит к потере активности. Введение четырех атомов хлора во фталевый фрагмент (соединение 9) приводит к появлению антигельминтной активности, почти в 2 раза превышающей действие пирантела. 2-пиримидиламид тетра-хлорфталевой кислоты (соединение 10) в 1,5 раза уступает антигельминтному действию левамизола.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучена антигельминтная активность 2-, 3-, 4-пиридиламидов и пиримидиламида 1,4-дикарбоновых кислот, среди которых обнаружены соединения с эффектом, превышающим действие препаратов, применяемых в терапии гельминтозов. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности поиска среди гетериламидов дикарбоновых кислот соединений с данным видом биологического действия. Более широкие исследования антигельминтного действия различных гетериламидов 1,4-дикарбоновых кислот позволят установить зависимость активности от структуры гетероцикла и кислотного фрагмента соединений.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Н.В. Колотова, В.О. Козьминых, А.В. Долженко и др. Замещенные амиды и гидразиды дикарбоновых кислот. Сообщение 9. Фармакологическая активность продуктов взаимодействия 2-аминопиридинов и 2-аминопиримидина с ангидридами дикарбоновых кислот // Хим.-фарм. журнал. 2001. Т. 35. № 3. С. 26–30.
2. А.В. Долженко, Н.В. Колотова, В.О. Козьминых и др. Замещенные амиды и гидразиды дикарбоновых кислот. Сообщение 11. Синтез и фармакологическая активность ряда пиридиламидов дикарбоновых кислот // Хим.-фарм. журнал. 2002. Т. 36. № 3. С. 17–19.
3. А.В. Долженко, Н.В. Колотова, В.О. Козьминых и др. Замещенные амиды и гидразиды дикарбоновых кислот. Сообщение 14. Синтез, противомикробная и противовоспалительная активность 4-антипириламидов, 2-тиазолиламидов некоторых дикарбоновых кислот // Хим.-фарм. журнал. 2003. Т. 37. № 3. С. 42–44.
4. Б.Я. Сыропятов, Н.В. Колотова, А.В. Долженко. Влияние на гемостаз производных янтарной и малеиновой кислот // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2012. № 5. С. 31–36.
5. Б.Я. Сыропятов, Н.В. Колотова. Влияние на гемостаз производных цитраконовой кислоты // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии. 2015. № 6. С. 54–56.
6. Б.Я. Сыропятов, Н.В. Колотова, А.В. Жованик и др. Инсектицидная активность производных янтарной и фталевых кислот // Вопросы медицинской, биологической и фармацевтической химии. 2014. № 11. С. 52–55.
7. Б.Я. Сыропятов, Н.В. Колотова, Е.А. Машкина и др. Инсектицидная активность производных бутендиовых кислот // Вопросы медицинской, биологической и фармацевтической химии. 2015. № 8. С. 19–22.
8. Т.И. Авдюхина, Т.Н. Константинова, М.Н. Прокошева. Современный взгляд на проблему гельминтозов у детей и эффективные пути ее решения // Современная педиатрия. 2011. № 1(35). С. 73–77.
9. А.К. Токмалаев. Гельминтозы человека // РМЖ. 2001. № 16. С. 690.
10. Е.И. Змушко, Е.С. Белозеров. Медикаментозные осложнения. – СПб.: Питер, 2001. 414 с.
11. Е.Ю. Бабаева, Е.С. Чернышева, С.А. Николаева. Комплексное использование синтетических антигельминтиков и растительных препаратов при глистных инвазиях // Вестник Российского университета дружбы народов. 2015. № 2. С. 93–99.
12. М.П. Николаев. Экспериментальные основы фармакологии и токсикологии. Практическое руководство. – М.-Л.: Медгиз, 1941. 195 с.
13. В.В. Прозоровский. Статистическая обработка результатов фармакологических исследований // Психофармакология и биологическая наркология. 2007. Т. 7. Вып. 3–4. С. 2090–2120.



## ZIRBUS Sublimator 25

### ПОЛУПРОМЫШЛЕННЫЕ СУБЛИМАЦИОННЫЕ СУШИЛКИ

Двухкамерная система с разделением сушильной и конденсорной камер

Функция автоматической стерилизации на месте

Функция автоматической очистки на месте CIP

Проведение IQ/OQ валидационных работ

#### Конденсор:

- Температура конденсора:  $\geq -80$  °C
- Объем конденсора: 95 л
- Максимальная производительность до 25 кг/24 ч
- Скорость охлаждения: от +20 до -40 °C за 30 мин
- Встроенный датчик измерения T в конденсоре

#### Сушильная камера:

- Объем прямоугольной сушильной камеры: 211 л
- Специальный порт для проведения валидации DN25
- Управление: с помощью цифрового сенсорного дисплея 7,0"
- Датчик вакуума Пирани
- Оттаивание с помощью горячего газа
- Воздушное охлаждение за счет каскадной системы из 2 компрессоров



СУБЛИМАЦИОННЫЕ СУШКИ ОТ ZIRBUS –  
НЕМЕЦКОЕ КАЧЕСТВО И 25-ЛЕТНИЙ  
ОПЫТ ТЕХНОЛОГИЙ!