

Исследование антигельминтной активности соединений проводили на дождевых червях (приобретены в зоомагазине г. Перми в 2017 году) по методике М.П. Николаева [8]. 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 антигельминтной и инсектицидной активности соединений обработаны способом вариационной статистики по методу Фишера – Стьюдента с помощью программы статистической обработки Stat Base ver.2.5.4 (StatSoft, Россия) [9].

Изучение влияния соединений на гемостаз проводили на коагулометре «АПГ4-02-П» производства ООО «ЭМКО» г. Москва. Для исследования использовали цитратную (3,8%) кровь (9:1) кроликов. Животные содержались на стандартном пищевом режиме в условиях вивария ПГФА в соответствии с СанПиН № 1045-73 и требованиями Фармкомитета РФ к проведению доклинических испытаний, изложенных в «Руководстве по проведению доклинических исследований лекарственных средств» [10], а также с соблюдением международных рекомендаций Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых при экспериментальных исследованиях (1997 г.). В качестве эталонов использовали «Гепарин» («Биосинтез», Россия) и «Этамзилат» («Биосинтез», Россия), приобретенные в аптечной сети, с действующим сроком годности. Для определения активности в кювету помещали 50 мкл крови и добавляли 50 мкл 0,2% раствора исследуемого соединения, для контроля вместо вещества добавляли 50 мкл изотонического раствора хлорида натрия с действующим сроком годности, приобретенного в аптечной сети. В качестве препарата сравнения добавляли 50 мкл гепарина в концентрации 1 ЕД/мл крови или 50 мкл раствора этамзилата в концентрации 0,2%. Затем пробы инкубировали в течение 60 с. Добавляли 50 мкл 1% раствора хлорида кальция, производитель (ООО «Технология – Стандарт», г. Барнаул) во флаконах по 5 мл (сер. 602035, годен до 02.2018 г.) и приступали к измерению времени свертывания крови.

Степень влияния соединений на гемостаз определяли по изменению времени свертывания цитратной крови в контроле и опыте и статистически обрабатывали с использованием коэффициента Стьюдента [9].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 1 приведены данные исследования инсектицидной активности для двух амидов фталевой и двух амидов тетрахлорфталевой кислот. Ранее бы-

ло установлено, что 3-метил-2-пиридиламид фталевой кислоты обладает инсектицидным действием, близким к активности диазинона [1]. В данном исследовании мы установили, что отсутствие метильной группы (соединение 1) или перенос ее в положение 6 (соединение 2) пиридинового фрагмента для 2-пиридиламидов фталевой кислоты приводит к потере инсектицидного действия. Ранее среди амидов тетрахлорфталевой кислоты было обнаружено соединение, инсектицидная активность которого выше активности диазинона [1]. Исследованные 3-карбокситетрагидрокси-4-гидрокси-2-пиридиламид и 2-тиазолиламид тетрахлорфталевой кислоты (соединения 3 и 4) противочумарным эффектом не обладают.

Таблица 1.

Инсектицидная активность соединений

n/n	X-Y	R	Продолжительность жизни личинок (опыт), мин	Продолжительность жизни личинок (контроль), сутки
1.			более 200	1
2.			более 200	1
3.			более 200	1
4.			более 200	1
Эталон		Диазинон	17,0±1,87	1
		Пиримифос	24,5±1,69	1
		Имидаклоприд	43,5±3,39	1

Результаты исследования антигельминтной активности приведены в таблице 2. Известно, что антигельминтная активность 6-метил-2-пиридиламида тетрахлорфталевой кислоты почти в 2 раза превышает действие пирантела [2]. 2-пиридиламиды тетрахлорфталевой и фталевой кислот (соединения 6 и 2), не содержащие в положении 6 метильной группы, а также 3-метил-2-пиридиламид фталевой кислоты (соединение 3) не обладают антигельминтной активностью. Циклогексиламиды фталевой и тетрахлорфталевой кислот (соединения 1 и 4), 3-карбокситетрагидрокси-4-гидрокси-2-пиридиламид и антипириламид тетрахлорфталевой кислоты (соединения 5 и 6) так же неактивны.

Среди четырех исследованных амидов фталевых кислот не обнаружены соединения с прямым антикоагулянтным действием (таблица 3). Ранее обнаружено, что 2-пиридиламиды, содержащие в положениях 3, 4 и 6 метильную группу, и 4-пиридиламид фталевой кислоты обладают антикоагулянтной активностью [3].

2-пиридиламид фталевой кислоты (соединение 1) не оказывает влияния на гемостаз. Для амидов тетра-хлорфталевой кислоты (соединения 2, 3 и 4) характерно гемостатическое действие. Гемостатический эффект 3-карбокси-4-гидроксифениламида тетрахлорфталевой кислоты (соединение 3) в 1,5 раза превышает активность этамзилата.

Таблица 2.

Антигельминтная активность соединений

n/n	X-Y	R	Продолжительность жизни червей (опыт), мин	Продолжительность жизни червей (контроль), сутки
1.			более 200	1
2.			более 200	1
3.			более 200	1
4.			более 200	1
5.			более 200	1
6.			более 200	1
7.			более 200	1
Эталоны		Пирантел	215,0±0,37	1
		Левамизол	20,2±2,08	1

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Инсектицидная, антигельминтная и антикоагулянтная активность для исследованных монозамещенных амидов фталевой и тетрахлорфталевой кислот не обнаружена. Для амидов тетрахлорфталевой кислоты характерно гемостатическое действие. Обнаружено соединение – 3-карбокси-4-гидроксифениламид тетрахлорфталевой кислоты, гемостатический эффект которого в 1,5 раза превышает активность этамзилата.

ЛИТЕРАТУРА

- 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.
- Н.В. Колотова, А.В. Старкова. Антигельминтная активность гертиламидов 1,4-дикарбоновых кислот // Разработка и регистрация лекарственных средств. 2017. № 1(18). С. 136–138.
- Б.Я. Сыропятов, Н.В. Колотова. Влияние на гемостаз производных фталевых кислот // Инновации в науке: сборник материалов XVI Международной заочной научно-практической конференции, 28 января 2013 г. – Новосибирск. 2013. С. 139–147.
- В. Е. Поляков, А. Я. Лысенко Гельминтозы детей и подростков. – М.: Медицина, 2003. 256 с.
- Р.Г. Лукшина, М. М. Локтева, Т. Н. Павликовская. Паразитарные болезни человека: Монография / Под общ. ред. Р.Г. Лукшиной. 2-е изд., перераб. и доп. – Харьков: ИНЖЭК, 2005. 472 с.
- А.П. Середа. Профилактика тромбоэмболических осложнений после эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов. URL: travmaorto.ru/96.html (дата обращения 10.11.2017).
- Р.М. Тихилов, Ю.М. Стойко, М.Н. Замятин и др. Профилактика тромбоэмболических осложнений в травматологии и ортопедии. Методические рекомендации / Под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко. – М. 2006. 20 с.
- М.П. Николаев. Экспериментальные основы фармакологии и токсикологии. Практическое руководство. – М.; Л.: Медгиз, 1941. 195 с.
- В.В. Прозоровский Статистическая обработка результатов фармакологических исследований // Психофармакология и биологическая наркология. 2007. Т. 7. Вып. 3–4. С. 2090–2120.
- А.Н. Миронов, Н.Д. Бунатян и др. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Ч. 1. – М.: Гриф и К, 2012. 944 с.

Таблица 3.

Влияние соединений на время свертывания крови

n/n	X-Y	R	Время свертывания (контроль), с	Время свертывания (опыт), с	% изменения свертываемости	P
1.			109,5±7,46	122,1±5,47	-11,5	>0,05
2.			156,9±4,74	142,2±3,19	+9,4	<0,05
3.			127,1±4,73	95,2±3,53	+25,1	<0,001
4.			137,1±3,02	125,2±3,52	+8,7	<0,05
Эталоны		Этамзилат	144,1±7,83	121,0±7,20	+16,0	<0,05
		Гепарин	145,7±9,64	618,3±55,88	-324,4	<0,001