

DOI: 10.48612/sbornik-2023-1-67
УДК 615.273.53+ 615.284+615.285.7

2-ГИДРОКСИ-4-ОКСО-4-(ГЕТ)АРИЛ-2-БУТЕНОВАТЫ ГЕТАРИЛАММОНИЯ – ВОЗМОЖНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ В ВЕТЕРИНАРНОЙ ПРАКТИКЕ

Собин Фёдор Владимирович, канд. фарм. наук
Пулина Наталья Алексеевна, д-р фарм. наук
Старкова Алла Валентиновна, д-р мед. наук
Собина Анна Николаевна
ФГБОУ ВО "Пермская государственная фармацевтическая академия",
г. Пермь, Российская Федерация

Проведены исследования антигельминтного, ларвицидного и антикоагулянтного действия 2-гидрокси-4-оксо-4-(гет)арил-2-бутеноатов гетариламмония. Проведена оценка выраженности и частоты встречаемости фармакологической активности. Предложены перспективные соединения для дальнейшего изучения.

Ключевые слова: 2-гидрокси-4-оксо-4-(гет)арил-2-бутеноаты гетариламмония; фармакологическая активность

2-HYDROXY-4-OXO-4-(GET)ARYL-2-BUTENOATES OF HETERYLAMMONIUM – POSSIBILITIES OF APPLICATION IN VETERINARY PRACTICE

Sobin Fedor Vladimirovich, PhD Pharm. Sci.
Pulina Natalia Alekseevna, Dr. Pharm. Sci.
Starkova Alla Valentinovna, Dr. Med. Sci.
Sobina Anna Nikolaevna
Perm State Pharmaceutical Academy, Perm, Russian Federation

Studies of the anthelmintic, larvicidal and anticoagulant effects of 2-hydroxy-4-oxo-4-(get)aryl-2-butenates of heterylammonium have been carried out. The severity and frequency of pharmacological activity were assessed. Promising compounds are proposed for further study.

Keywords: 2-hydroxy-4-oxo-4-(get)aryl-2-butenates of heterylammonium; pharmacological activity.

Одним из негативных последствий антропогенного воздействия человека на природные экосистемы считается сложная ситуация с паразитарными инвазиями и заболеваниями, связанными с насекомыми-переносчиками. Отмечается ухудшение ситуации в странах Европы в связи с увеличивающимся завозом паразитарных заболеваний из эпидемически неблагополучных регионов. Не снижается частота атак, а также появляются патогенные организмы, устойчивые к традиционным методам лечения, которые могут эффективно размножаться, и наносить значительный ущерб здоровью людей и животных. Данные заболевания являются основным ограничивающим фактором сельскохозяйственного производства, приводящим к экономическим потерям, связанным со снижением

плодовитости, сокращением производства молочной и мясной продукции [7, 10]. Повышается интерес к увеличению продолжительности жизни домашних питомцев, одной из причин гибели которых являются сердечно-сосудистые заболевания и серьезные тромбоэмболические осложнения, связанные с ними. Ассортимент антикоагулянтов, разрешенных к применению в ветеринарии, ограничен. Сегодня активно ведутся исследования по вариантам лечения и возможной фармакологической поддержке животных с данными патологиями [8].

Нами ранее показан высокий потенциал биологически активных производных 4-R-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот для внедрения в народное хозяйство с целью создания мягких лекарственных форм [4–6]. Од-

ним из вариантов повышения биологической доступности соединений является получение водорастворимых производных на основе исходной биологически активной матрицы. Таким образом, 2-гидрокси-4-оксо-4-(гет)арил-2-бутеноаты гетариламмония, обладающие хорошей растворимостью и выраженным фармакологическим действием, могут быть перспективными для дальнейшего изучения, в том числе с целью внедрения в ветеринарную практику.

Методика исследования. Антигельминтное действие 2-гидрокси-4-оксо-4-(гет)арил-2-бутеноатов гетариламмония изучено на земляных червях *Lumbricus terrestris*, по *in vitro* методике М. П. Николаева. Препараты сравнения: пирантела эмбонат и левамизол. Ларвицидная активность исследовалась на личинках комаров *Chironomidae* II-IV возрастов, методика согласно МУ 3.5.2.1759-03 «Методы определения эффективности инсектицидов, акарицидов, регуляторов развития и

репеллентов, используемых в медицинской дезинсекции». Референтными препаратами послужили диазинон и имидаклоприд. Антикоагулянтный эффект изучен на цитратной (3,8 %) крови кроликов «шиншилла» в соотношении 9:1 с помощью коагулометра «АПГ4-02-П» (ООО «ЭМКО», Россия). Выраженность действия сравнивалась с гепарином. Подробные методики проведения фармакологического скрининга описаны в работах [1-3,9]. Статистическая обработка данных проводилась с использованием MS Excel 2016. Статистически достоверными считались результаты при $p < 0,5$.

Результаты исследования были обобщены с расчетом частоты встречаемости каждого вида фармакологической активности. В работе применена классификация выраженности активности соединений, использованная нами ранее [5]. Результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Выраженность и частота встречаемости биологического действия 2-гидрокси-4-оксо-4-(гет)арил-2-бутеноатов гетариламмония

Вид биологического действия	Не оказали действия, %	Ниже уровня препаратов сравнения, %	На уровне препаратов сравнения, %	Выше уровня препаратов сравнения, %
Антигельминтная активность	61	6	19	15
Ларвицидная активность	5	11	8	51
Антикоагулянтная активность	45	49	6	–

Результаты исследования и обсуждение. Нами установлено, что антигельминтный эффект проявляется у 2-гидрокси-4-оксо-4-(гет)арил-2-бутеноатов гетариламмония менее чем в 50 % проведенных опытов. Однако в 34 % случаев выраженность фармакологического действия сопоставима или выше референтных препаратов. Установлено, что наиболее активны производные замещенного бензо[d]тиазола, содержащие в своей структуре электроноакцепторные заместители в арильном радикале.

Большинство исследованных соединений оказали ларвицидный эффект. В 8 % опытов он сопоставим по силе выраженности действия, 50 % изученных бутеноатов, превышают показатели препаратов сравнения. Производные бензимидазола проявили

наименее выраженный эффект, сопоставимый с имидаклопридом. Показано, что роль фармакофора проявляют фрагменты пиримидина и бензотиазола, которые увеличивают выраженность ларвицидного действия выше показателей диазинона. Отмечена низкая острая токсичность соединений-лидеров, что делает их перспективными для ветеринарного применения.

Полученные данные антикоагулянтной активности 2-гидрокси-4-оксо-4-(гет)арил-2-бутеноатов гетариламмония показывают перспективность поисков в данном направлении. Более чем у 50 % исследованных соединений обнаруженный искомый фармакологический эффект. Однако большинство бутеноатов оказывают действие ниже препарата сравнения, при этом обнаружены вещества с

выраженным антикоагулянтным действием сопоставимым с гепарином. Установлено, что наибольший вклад в проявление антикоагулянтного действия оказывает фрагмент тиазолина.

По совокупности данных исследования, нами обнаружено соединение с сочетанным антигельминтным и ларвицидным действием [3], а также перспективный бутеноат с выраженным антикоагулянтным эффектом [2]. Водорастворимость данных соединений открывает большие перспективы в плане создания экспериментальных ветеринарных лекарственных форм для перорального и наружного применения. Возможно разрешение проблемы распределения и доставки антигельминтиков и ларвицидов. Исследования в данном направлении будут нами продолжены.

Выводы.

1. Изучено антигельминтное, ларвицидное и антикоагулянтное действие 2-гидрокси-4-оксо-4-(гет)арил-2-бутеноатов гетариламмония.

2. Произведена оценка частоты встречаемости и выраженности биологического действия в ряду изученных бутеноатов.

3. Устанавливаются некоторые закономерности биологического действия от химического строения соединений.

Список литературы

1. Липатников К. В. Изучение ларвицидной активности производных гетариламмония / К. В. Липатников, Ф. В. Собин, Н. А. Пулина, И. П. Рудакова // Фармация. – 2017. – Т. 66. – № 4. – С. 45–47.

2. Пулина Н. А. 2-Гидрокси-4-оксо-4-(4-хлорфенил)-2-бутеноат тиазолиаммония, обладающий антикоагулянтной активностью / Н. А. Пулина, Б. Я. Сыропятов, Ф. В. Собин, М. Ю. Ковалёва, С. Г. Антонов, М. И. Вахрин // Патент на изобретение RU 2461550 C2, 20.09.2012. Заявка № 2009138208/04 от 15.10.2009.

3. Пулина Н. А. 2-Гидрокси-4-оксо-4-(4-хлорфенил)-2-бутеноат 2-[(6-этокси)бензо[d]-тиазолил]аммония, обладающий антигельминтным и инсектицидным действием / Н. А. Пулина, К. В. Липатников, Ф. В. Собин, Б. Я. Сыропятов, И. П. Рудакова // Патент на изобретение RU 2657246 C2, 09.06.2018. Заявка № 2016110332 от 21.03.2016.

4. Собин Ф. В. Изучение противогрибковой активности экспериментальных мягких лекарственных форм на основе гидразонопроизводного гетариламида 4-фенил-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновой кислоты / Ф. В. Собин, Н. А. Пулина, В. В. Новикова // Разработка и регистрация лекарственных средств. – 2022. – Т. 11. – № S4. – С. 43–47.

5. Собин Ф. В. Перспективы создания мягких лекарственных форм для ветеринарного применения на основе производных 4-R-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот / Ф. В. Собин, Н. А. Пулина, В. В. Новикова, С. В. Чащина // Сборник научных трудов Краснодарского научного центра по зоотехнии и ветеринарии. – 2022. – Т. 11. – № 1. – С. 243–246.

6. Собин Ф. В. Ранозаживляющая активность экспериментальных гелей на основе гетариламидов 4-R-2-гидрокси-4-оксо-2-бутеновых кислот / Ф. В. Собин, Н. А. Пулина, С. В. Чащина // Медицинский вестник Башкортостана // 2022. – Т. 17. – № 5 (101). – С. 70–73.

7. Geary T. G. World Association for the Advancement of Veterinary Parasitology (W.A.A.V.P.) Guideline: Anthelmintic combination products targeting nematode infections of ruminants and horses / T. G. Geary, B. C. Hosking, P. J. Skucec, G. von Samson-Himmelstjerna, S. Maeder, P. Holdsworth, W. Pomroy, J. Vercruyssen // Veterinary Parasitology. – 2012. – №190. – P. 306–316.

8. Laforcade A. Update of the consensus on the rational use of antithrombotics and thrombolytics in veterinary critical care (CURATIVE) domain 1- defining populations at risk / A. Laforcade, L. Bacek, M.-C. Blais, C. Boyd, B. M. Brainard, D. L. Chan, Stefano Cortellini, R. Goggs, G. L. Hoareau, A. Koenigshof, R. Li, A. Lynch, A. Ralph, E. Rozanski, C.R. Sharp // J. Vet. Emerg. Crit. Care (San Antonio). – 2022. – V 32. – №3. – P. 289–314.

9. Pulina N. A. Synthesis and anticoagulant activity of α -oxocarboxylic acid derivatives / N. A. Pulina, F. V. Sobin, B. Ya. Syropyatov, P. A. Mokin, M. Yu. Kovaleva // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2013. – V. – 46. – № 12. – P. 711–714.

10. Senoner F. The use of biocides in animal housings: elaboration of recommendations for the application of biocidal products for veterinary hygiene (PT 03) and for the control of arthropods (PT 18) with regard to the environment / F. Senoner, A. Potrykus, N. Kemper, S. Hannappel, P. Wolke. – German Environment Agency. – 2022. – 145 p.