

ИЗУЧЕНИЕ БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ СВОЙСТВ ЩАВЕЛЕВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ ПРОИЗВОДНЫХ

© Султанова Джамиля Фахрад гызы

Институт Нефтехимических процессов Министерства Науки и Образования Азербайджана докторант, н.с. лаборатории «Биологически активные природные соединения», djamasultanova23@gmail.com, Баку

Аннотация. Название щавелевой кислоты происходит от того факта, что ранние исследователи выделили ее из цветковых растений рода *Oxalis*, широко известных как кислица. Она встречается в природе во многих продуктах питания и имеет следующие физико-химические показатели: молярная масса 90, плотность 1,90 г/см³, температура плавления 189-191⁰С. Она имеет более кислотную силу, чем уксусная одноосновная карбоновая кислота. Многие виды почвенных грибов выделяют щавелевую кислоту, что приводит к большей растворимости катионов металлов, увеличению доступности определенных питательных веществ в почве и может привести к образованию кристаллов оксалата кальция. В этой работе нами рассмотрены биологически активные свойства щавелевой кислоты и ее производных.

Ключевые слова: щавелевая кислота, оксалаты, кислотность, дигидраты, биологически активные свойства, почвенные грибы.

INVESTIGATION OF BIOLOGICAL ACTIVITY PROPERTIES OF OXALIC ACID AND ITS DERIVATIVES

© Sultanova Jamila Fakhrad

Institute of Petrochemical processes of the Ministry of Science and Education of Azerbaijan, doctoral student, researcher laboratory “Biologically active natural compounds”, djamasultanova23@gmail.com, Baku

Annotation. The name oxalic acid comes from the fact that early researchers isolated it from flowering plants of the genus *Oxalis*, commonly known as oxalis. It is found naturally in many foods and has the following physical and chemical characteristics: molar mass 90, density 1.90 g/cm³, melting point 189-191⁰С. It has more acidic strength than acetic monocarboxylic acid. Many species of soil fungi produce oxalic acid, which results in greater solubility of metal cations, increased availability of certain nutrients in the soil, and can lead to the formation of calcium oxalate crystals. In this work, we examined the biologically active properties of oxalic acid and its derivatives.

Key words: oxalic acid, oxalates, acidity, dihydrates, biologically active properties, soil fungi.

Щавелевая кислота является простейшим представителем дикарбоновых кислот алифатического ряда. Эта кислота и ее соли (оксалаты) находят широкое применение в промышленности и сельском хозяйстве. Щавелевая кислота входит в состав некоторых продуктов для отбеливания зубов. Около 25% производимой щавелевой кислоты используется в качестве протравы в процессах крашения. Она также используется в отбеливателях, особенно для балансовой древесины, пробки, соломы, тростника, перьев, а также для удаления ржавчины и других чистящих средств, в разрыхлителе и в качестве третьего реагента в приборах для анализа кремнезема. Щавелевая кислота используется некоторыми пчеловодами в качестве средства против паразитического клеща *varroa*.

Щавелевая кислота обладает высокой биологической активностью и в представленной работе нами рассмотрены результаты исследований в области изучения биоактивности щавелевой кислоты. Так, в работе [1] металлические противоопухолевые препараты с гетероциклическими лигандами, такие как новые комплексы АМІ (аминометилимидазол) $[Pd(AMI)Cl_2]$ (1), $[Cu(AMI)L_1]$ (2) и $[Cu(AMI)L_2 \cdot 2H_2O]$ (3) где L_1 = оксалат и L_2 = малонат, были синтезированы и охарактеризованы методами элементного анализа, масс-спектрометрии, инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье, ультрафиолетово-видимой спектроскопии и термического анализа. Цитотоксичность комплексов АМІ по сравнению с цисплатином оценивали с помощью МТТ-теста (3-[4,5-диметилтиазол-2-ил]2,5дифенилтетразолий бромид) с линиями клеток рака молочной железы (MCF-7) и шейки матки (HeLa). После обработки этих клеток значения IC_{50} комплексов АМІ в течение 48 часов уровни малонового диальдегида и активность каталазы использовали для оценки окислительного стресса, антиоксидантную активность оценивали с помощью метода удаления радикалов DPPH, кометные анализы оценивали повреждение ДНК, а фрагментацию ДНК оценивали с использованием гель-электрофорез. *In vitro* антимикробную активность оценивали с помощью дисково-диффузионного метода. Результаты противораковой активности показали, что значения IC_{50} (полумаксимальная ингибирующая концентрация) комплекса 1, 2 и 3 против раковых клеток MCF-7 и HeLa составляют $0,156 \pm 0,0006$, $0,125 \pm 0,001$, $0,277 \pm 0,002$ мкМ соответственно для клеток MCF-7. и $0,222 \pm 0,0005$, $0,126 \pm 0,0009$, $0,152 \pm 0,001$ мкМ соответственно для клеток HeLa. Второй комплекс продемонстрировал сильную противораковую активность в отношении клеток MCF-7 и HeLa. Исследование параметров окислительного стресса показало, что уровни малонового диальдегида повышались в линиях раковых клеток, обработанных комплексами, по сравнению с необработанными клетками. Активность каталазы снижалась в клетках, обработанных хелатом палладия. Результаты анализа удаления радикалов DPPH показали, что комплекс один был более сильным антиоксидантом в клетках MCF-7 и HeLa, чем другие комплексы со значениями SC_{50} $227,5 \pm 0,28$ и $361 \pm 1,2$ мкл/мл соответственно. Результаты кометного анализа показали, что второй комплекс вызвал значительные повреждения ДНК в обработанных раковых клетках MCF-7 и HeLa. Антимикробные анализы выявили комплекс 3 как наиболее эффективный. Комплексы меди обладают лучшей противогрибковой активностью в отношении *A. flavus*, чем комплекс палладия. Авторы пришли к выводу, что комплекс 2 является наиболее активным в обоих типах клеток и может быть оценен как клинически полезный препарат для лечения рака молочной железы. Значимость настоящего исследования – синтез противоопухолевых препаратов, содержащих гетероциклические лиганды, таких как новые комплексы АМІ, и изучение их биологической активности.

В исследовании [2] использованы стебли *Bridelia stipularis* (L.) Blume, традиционно используемого этническими сообществами в Сабах, Малайзия, которые были исследованы на предмет его химического состава, общего содержания флавоноидов (TFC) и общего фенольного состава (TPC) с помощью газовой хроматографии-масс-спектрометрии (ГХ-МС) с использованием гексана, хлороформа и этилового спирта в качестве растворителей для экстракции, галловая кислота и кверцетин в качестве внутренних стандартов. Антиоксидантную активность *in vitro* (AA) определяли с помощью анализа удаления радикалов 1,1-дифенил-2-пикрилгидразина (DPPH) с использованием *трет*-бутил-1-гидрокситолуола (ВНТ) в качестве сравнительного лекарственного средства. Профилирование ГХ-МС показало наличие 1-додеканола (40,917%), щавелевой кислоты, циклобутил-октадецилового эфира (24,985%), 1-октанола, 2-нитро (12,424%), бензальдегид, 2,4-диметил- (9,583%), 4-тридеканола (6,359%) и нонилового эфира азотной кислоты (5,616%) в качестве основных компонентов. TPC ($224,62 \pm 0,08$ мг QE/г) Сообщалось, что TFC ($160,48 \pm 0,08$ мг GAE/г) был самым высоким для наиболее полярного растворителя, то есть этилацетата. Антиоксидантное *in vitro* исследование показало самое высокое значение IC₅₀ для этилацетата (2,15 мг/мл), содержащего хлороформ (1,19 мг/мл) и гексан (0,89 мг/мл), что свидетельствует о том, что полярные растворители являются хорошими экстракционными растворителями для выявления улавливания свободных радикалов.

Смешаннолигандные металлокомплексы синтезированы из щавелевой кислоты с основанием Шиффа, а основание Шиффа получено из триметоприма и ацетилацетона в работе [3]. Синтезированные комплексы относятся к типу $[M(L_1)(L_2)]$, где металл M представляет собой Ni(II), Cu(II), Cr(III) и Zn(II), L₁ соответствует триметоприму. ((Z)-4-((4-амино-5-(3,4,5-триметоксибензил)пиримидин-2-ил)имино)пентан-2-он) в качестве первого лиганда, а L₂ представляет собой оксалат-анион в качестве второго лиганда. Характеризацию полученных соединений проводили с помощью элементного анализа, молярной проводимости, магнитных измерений, ¹H-ЯМР, ¹³C-ЯМР, ИК-Фурье и ультрафиолетово-видимого (УФ-Вид) спектральных исследований. Записанные инфракрасные данные подкреплены расчетами теории функционала плотности (DFT). Также зарегистрированные и рассчитанные ИК-спектры комплексов позволяют предположить, что координационное основание Шиффа представляет собой бидентатный лиганд с комплексами Cu и Ni и тридентатный лиганд с комплексами Co, Cr и Zn. Электронные структуры комплексов были исследованы с помощью расчетов DFT, показавших несколько степеней энергетических зазоров HOMO-LUMO между комплексами. Комплексы были изучены на предмет их активности взаимодействия с ДНК. Синтезированный лиганд и его металлокомплексы оценены на антимикробные свойства в отношении бактериальных штаммов *Bacillus subtilis* (G+), *Enterobacter cloacae* (G-) и *Staphylococcus aureus* (G+). Рассмотренные в данной работе комплексы проявили хорошую антимикробную активность

Растущий интерес к зеленой косметике оказывает большое влияние на косметический рынок, к включению функциональных возможностей экстрактов или замене синтетических ингредиентов с натуральными [4]. Тем не менее, природные вещества, содержащиеся в этих продуктах, необходимо оценивать на предмет их эффективности, химической характеристики и токсичности. Это исследование определило химический профиль и оценило токсичность экстрактов стебля (S) и листьев (L) *Hancornia speciosa* Gomes, полученных с помощью аппарата Сокслета (SOX) и экстракция с помощью ультразвука (США). Гидроэтанольные (70%) экстракты готовили из стебля и листьев *H. speciosa*, в ре-

зультате чего получают экстракт стебля Сокслета, экстракт стебля ультразвуком, экстракт листьев Сокслета, экстракт листьев ультразвука. Химическую характеристику экстрактов проводили фитохимическим скринингом и соединения идентифицировали с помощью анализа ГХ-МС. Тест на токсичность был анализирован в концентрациях 50, 250 и 500 мкг/мл с использованием тестов *Allium cepa* и *Artemia salina*. Фитохимический анализ выявил флавоноиды, дубильные вещества и сапонины, а анализом ГХ-МС обнаружены лупеол, гентриаконтан, ундекановая кислота, фриделан-3-он и потенциально токсичное вещество, известное как щавелевая кислота. Тест на токсичность показал низкие генотоксические и антимуtagenные индексы экстрактов *H. speciosa*. Полученные данные позволяют предположить, что самыми безопасными экстрактами в косметических препаратах были экстракты Сокслета, экстракт стебля и экстракт листьев Сокслета, тогда как наиболее токсичным экстрактом был экстракт листьев ультразвука.

В монографии [5] широко освещаются материалы исследований в области применения щавелевой кислоты в биологии и медицине.

Ограниченное использование химических нематцидов привело к разработке экологически безопасных альтернатив. Культуральный фильтрат *Aspergillus niger* F22 был высокоактивен в отношении *Meloidogyne incognita* с выраженной смертностью молодежи второй стадии (J2s) и ингибированием вылупления яиц [6]. Нематцидный компонент был идентифицирован как щавелевая кислота с помощью анализа органических кислот и газовой хроматографии-масс-спектрологии (ГХ-МС). Воздействие щавелевой кислоты в концентрации 2 ммоль/л приводило к 100% смертности молодежи через 1 день после обработки и подавляло вылупление яиц на 95,6% через 7 дней после обработки. Щавелевая кислота продемонстрировала аналогичную нематцидную активность против *M. hapla*, но не была высокотоксичной для *Bursaphelenchus xylophilus*. Гриб инкубировали на твердой среде и высушенную культуру использовали для приготовления состава в виде смачивающегося порошка (WP) в качестве активного ингредиента. Два состава WP, F22-WP10 (а.и. 10%) и щавелевая кислота-WP8 (а.и. 8%), были приготовлены с использованием твердой культуры F22 и щавелевой кислоты. На поле, естественно зараженном *M. incognita*, применение смеси F22-WP10 + щавелевая кислота-WP8 в 1000- и 500-кратных разведениях значительно снижало образование галлов на корнях растений арбуза на 58,8 и 70,7% соответственно по сравнению с необработанным контролем. Эффективность контроля заболевания смесью F22-WP10 + щавелевая кислота-WP8 была значительно выше, чем у химического нематцида Сунчунтан (30% фостиазат). Эти результаты позволяют предположить, что *A. niger* F22 можно использовать в качестве микробного нематцида для борьбы с заболеванием галловых нематод.

Бинарные моноядерные комплексы лиганда основания Шиффа 1,4-ди(гидроксibenзилиден)тиосемикарбазида (H₂L) и ионов переходных металлов Cu(II), Ni(II), Zn(II) и Fe(III) получали в присутствии различных молярных соотношениях LiOH. Бинарные комплексы реагируют с 8-гидроксихинолином (8-НОqu) и щавелевой кислотой (H₂Ox) с образованием смешанно-лигандных комплексов [7]. Разнолигандные комплексы были приготовлены с использованием LiOH в различных молярных соотношениях. Термические исследования исследовали стабильность смешанных лигандов в их комплексах, поскольку изолированные термические продукты также содержат смешанные лиганды. Все бинарные и смешанно-лигандные комплексы имеют октаэдрическую конфигурацию, за исключением [CuHL]Cl и [ZnL], которые имеют плоскочувательную геометрию. Базо-

вый лиганд Шиффа (H₂L) координируется с центральным атомом металла как нейтральный, моноанионный и/или дианионный тетраденатный лиганд ONNO в бинарных комплексах и в комплексах со смешанными лигандами. Смешанный лиганд 8-НО₉с ведет себя как нейтральный или моноанионный бидентатный лиганд. Оксалатный лиганд координируется как дианионный бидентат или мостиковый бидентатный лиганд по отношению к ионам Fe (III). Все комплексы и соответствующие термические продукты были выделены, а их структура выяснена с помощью элементного анализа, проводимости, ИК- и электронных спектров поглощения, магнитных моментов, измерений ¹H-ЯМР и ТГ-ДСК, а также с помощью масс-спектропии. Свободный лиганд H₂L и его металлокомплексы проявили более высокую антибактериальную активность, чем некоторые исследованные антибиотики: доксициллин, сульперазон, септрин, цефобид, нитрофурантион и эритромицин.

Был разработан экологичный и очень быстрый метод расщепления биологических морских образцов в глубоком эвтектическом растворителе холинхлорид-щавелевая кислота под воздействием микроволнового излучения [8]. Эти образцы затем были использованы для определения Cu, Fe, Ni и Zn методом оптико-эмиссионной спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (ICP-OES). Ключевые параметры, влияющие на извлечение аналитов, были исследованы и оптимизированы с использованием сертифицированного эталонного материала по рыбьему белку (DORM-3). Особенности метода пробоподготовки включают: а) микроволновое растворение образцов в глубоком эвтектическом растворителе при атмосферном давлении всего за 20 с, б) добавление 7,0 мл HNO₃ (2,0 М) к охлажденному раствору, в) центрифугирование, фильтрация и разбавление раствора до заданного объема перед анализом методом ICP-OES. Критерий Стьюдента (P = 0,05) показал отличное соответствие полученных результатов сертифицированным значениям, извлечение всех элементов составило более 96,1%. Предложенный метод успешно применен при определении аналитов в морских пробах (тканях мышц и печени рыб, макроводорослях). Для сравнения также использовали традиционный метод кислотного разложения. Простота методики, высокая эффективность экстракции, короткое время анализа, отсутствие концентрированных кислот и окислителей, использование безопасных и недорогих компонентов характеризуют высокий потенциал предлагаемого метода для рутинного анализа следов металлов в биологических пробах.

Целью исследования [9] было определение полного химического состава восьми различных сортов цельных семян конопли и восьми образцов коммерческих очищенных семян конопли. Авторы также оценили фенольные профили и антиоксидантные свойства.

цитотоксические и противомикробные свойства гидрометанольных экстрактов семян. Цельные семена конопли содержат гораздо больше клетчатки, чем очищенные семена конопли, которые содержат больше жира и белка. Сахароза и раффиноза были наиболее в изобилии растворимые сахара, а лимонная и щавелевая кислоты были наиболее распространенными органическими кислотами. В гидрометанольных экстрактах семян конопли авторы обнаружили фенольные кислоты, феруловую кислоту-гексозид и сиреневую кислоту. Все экстракты семян конопли проявляли лучшую антиоксидантную активность, чем экстракты семян конопли, очищенных от шелухи, особенно в TBARS-анализе. Также наблюдалась цитотоксическая активность в отношении клеток NCI-H460. Экстракты очищенных семян конопли проявляли антибактериальную активность, особенно в отношении *Bacillus cereus*, *Listeria monocytogenes* и *Enterococcus faecalis*, и в меньшей степени противогрибковую активность.

В работе [10] описано несколько методов определения щавелевой кислоты или оксалатов в растениях. Эти методы включают реакцию индол-щавелевой кислоты, титрование KMnO_4 , быстрое каталитическое восстановление щавелевой кислотой с использованием пирокатехинового фиолетового (PCV)/бромфенолового синего/виктория-синего и т. д. В настоящем исследовании эти методы используются для определения щавелевой кислоты и сравнения их чувствительности, простоты и точности. Было замечено, что уравнение регрессии с $R_2=0,898$ составляло $Y=13,93X + 0,315$ для реагента индола и с $R_2=0,890$, $Y=-0,042X + 0,29$ для реакции пирокатехин-дихромата. А для реакции с дихроматом бромфенолового синего с $R_2=0,876$ было получено уравнение $\log \Delta A = 0,373C + 0,694$. Калибровочный график для метода с синим Викторией был линейным, а уравнение регрессии имело $\log (A_i/A_j) = 0,291B + 0,348$ с коэффициентом корреляции 0,915. Гравиметрический метод определения щавелевой кислоты, т.е. титрование KMnO_4 , $R_2= 0,997$, дал уравнение $Y= 0,278X + 0,111$. Описан новый метод определения щавелевой кислоты с использованием KMnO_4 . Он показал согласованность результатов по сравнению с ранее принятыми методами. Калибровочный график для этого метода был линейным, а уравнение регрессии составляло $\Delta A = 0,966C - 0,027$ с коэффициентом корреляции 0,983. Все эти методы были использованы для определения щавелевой кислоты из одного и того же экстракта сухих листьев *портулака огородного L.* В результате наблюдений было замечено, что гравиметрический метод и описанный новый метод оказываются чувствительными и более точными. На основании этих наблюдений делается вывод, что гравиметрический метод оценки щавелевой кислоты является последовательным и точным, но требует много времени и трудоёмкости по сравнению со спектрофотометрическими методами. Метод с реакцией индол-щавелевая кислота оказывается чувствительным при микроконцентрациях щавелевой кислоты. Методы реакции бромфенол/ПХВ-дихромат, по-видимому, чувствительны к температуре. Новый метод, описанный при окислении KMnO_4 , оказался простым, чувствительным и более точным по сравнению с другими методами.

Виды растений широко потребляются во всем мире. Растительные матрицы сложны и содержат биологически активные соединения с фармакологическими и/или токсикологическими эффектами. Например, щавелевая кислота или оксалат — это метаболит, присутствующий в высоких концентрациях у разных видов растений. Его потребление может вызвать кратковременные и долгосрочные почечные осложнения, особенно если концентрация в плазме $\geq 0,8-2,5$ мкмоль·л⁻¹ и концентрация в моче $\geq 20-30$ мг 0,24 ч⁻¹. Люди, предрасположенные к почечным осложнениям (например, люди с неинфекционными хроническими заболеваниями – НИЗ), используют виды лекарственных растений в качестве вспомогательной терапии. Настоящее исследование представляет собой комплексный обзор основных аналитических методов количественного определения щавелевой кислоты в видах растений, потребляемых человеком.

Отмечается [11], что щавелевая кислота преимущественно идентифицирована с помощью хроматографических методов в более чем 140 видах растений, представляющих пищевой и медицинский интерес. Суммарная концентрация щавелевой кислоты/оксалата колебалась от необнаруженной до 6,2 г на 100 г сухого растительного вещества. Присутствие щавелевой кислоты в растениях вызывает беспокойство из-за ее роли в развитии или обострении проблем с почками. Эта обеспокоенность привела к значительным научным исследованиям по этой теме. Однако большинству исследований не хватает комплексного и обоснованного методологического описания.

Грибы *Basidiomycota* отряда *Polyporales* предназначены для разложения валежной древесины и древесных остатков и, таким образом, играют решающую роль в деградации органического вещества и круговороте углерода в лесных экосистемах [12]. Разлагающие древесину виды *Polyporales* включают грибы как белой, так и бурой гнили в зависимости от способа гниения древесины. В то время как грибы белой гнили способны атаковать и разлагать все биополимеры лигноцеллюлозы, виды бурой гнили в основном вызывают разрушение полисахаридов древесины с незначительной модификацией лигниновых единиц. Биохимический механизм гниения древесины бурой гнилью до сих пор неясен и предполагает сочетание неферментативных реакций окисления и углеводоактивных ферментов. Поэтому для анализа процессов грибковой бурой гнили необходим связующий подход. Авторы работы изучали бурую гниль *Polyporales* вида *Fomitopsis pinicola*, следя за характером роста мицелия и активностью ферментов и генерируя метаболиты вместе с Fe^{3+} -восстанавливающей активностью, способствующей Фентону, в течение 3 месяцев в погруженных культурах с добавлением еловой древесины. Ферментативная активность по разложению гемицеллюлозы, целлюлозы, белков и хитина была продемонстрирована тремя финскими изолятами *F. pinicola*. Отмечались значительная секреция щавелевой кислоты и снижение pH. Было обнаружено накопление ароматических соединений и метаболитов в культурах грибов, при этом некоторые метаболиты обладали Fe^{3+} -восстанавливающей активностью. Таким образом, *F. pinicola* демонстрирует характер сильного роста мицелия, приводящего к активной выработке углеводно- и белково-активных ферментов, а также стимулированию биохимии Фентона. Полученные результаты указывают на «тонкую настройку» на уровне видов грибов и различия в биохимических реакциях, приводящие к типу гниения древесины, вызываемому бурой гнилью.

Tilletia indica провоцирует болезнь Карнальской головни (КВ) у пшеницы. На сегодняшний день невозможно создать сорт пшеницы, устойчивый к КВ, из-за отсутствия потенциальных биомаркеров, связанных с патогенностью/вирулентностью, для скрининга устойчивых генотипов пшеницы [13]. Настоящее исследование проведено с целью сравнения протеомов высоко(TiK) и низковирулентных (TiP) изолятов *T. indica*. Двадцать одно белковое пятно, постоянно наблюдаемое как положительно регулируемое/дифференцированное в протеоме TiK, было выбрано для идентификации с помощью MALDI-TOF/TOF. Идентифицированные последовательности показали гомологию с белками грибов, играющими важную роль в инфицировании растений и выживании патогенов, включая реакцию на стресс, адгезию, проникновение грибов, инвазию, колонизацию, деградацию стенки клетки-хозяина, путь передачи сигнала. Эти результаты были интегрированы с последовательностью генома *T. indica* для идентификации гомологов потенциальных белков, связанных с патогенностью/вирулентностью. Белок, идентифицированный в изоляте TiK как малатдегидрогеназа, которая превращает малат в оксалоацетат, который является предшественником щавелевой кислоты. Щавелевая кислота является ключевым фактором патогенности фитопатогенных грибов. Эти результаты были подтверждены метаболическим профилем изолятов *T. indica* на основе ГХ-МС, что показало, что щавелевая кислота была идентифицирована исключительно в изоляте TiK. Таким образом, комплексные подходы приводят к выявлению факторов патогенности/вирулентности, которые дадут представление о патогенных механизмах грибов и помогут в разработке эффективных стратегий борьбы с заболеваниями.

В патенте [14] предлагаются композиция щавелевой кислоты или оксалата и способ лечения теплокровных животных, включая людей и домашних животных, которые включают по меньшей мере одну терапевтически эффективную форму щавелевой кислоты или оксалата и другого функционально-замещенного производного щавелевой кислоты. Композиция также может содержать фармацевтически приемлемый носитель или разбавитель терапевтически эффективной формы щавелевой кислоты или оксалата.

Эктопаразитический клещ *Varroa destructor* (Acari, Varroidae) – один из наиболее опасных вредителей меда пчелы *Apis mellifera* L., (Hymenoptera, Apidae) по всему миру [15]. Это связано со смертью миллионов семей и несколько акарицидов используются пчеловодами для борьбы с *V. destructor*. Цель исследования была направлена на определение возможных негативных эффектов двух акарицидов флювалината, синтетического соединения и щавелевой кислоты, натурального вещества, измеряемое путем измерения ацетилхолинэстеразы (АХЭ) и активности глутатион-S-трансфераз (GST) у вновь появившихся рабочих пчел, кормилиц и собирателей *A. Меллифера интермисса*. Две группы по пять ульев в каждой были обработаны этими акарицидами, а одна группа была не обработана в качестве контроля. Данные показали, что флювалинат приводил к увеличению активности GST и снижению активности АСhЕ и выкармливанию пчел по сравнению с контролем. У пчел-фуражиров ферментативная активность была одинаковы у всех групп медоносных пчел. Однако щавелевая кислота не оказывает существенного влияния на АХЭ и GST деятельность пчел-вылетчиков, пчел-кормилиц и пчел-фуражиров.

Исследования биологической активности щавелевой кислоты и ее производных также были осуществлены в работах [16-30]. Результаты этих исследований показывают, что щавелевая кислота является важным компонентом растительных экстрактов, поскольку входит в состав многих растений. Производные этой кислоты обладают хорошими антимикробными и антифунгальными свойствами, что позволяет рекомендовать их в качестве местных антисептических препаратов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Fahmy, H.M. Study of novel bidentate heterocyclic amine-based metal complexes and their biological activities: cytotoxicity and antimicrobial activity evaluation / H.M. Fahmy, F. Abdel-Rahman, A. El-Sayed, A. El-Sherif // BMC Chemistry. - 2023. - Vol. 17. - Pp. 78-86
2. Yusufzai, S. GC-MS Analysis of Chemical Constituents and in vitro Antioxidant Activity of the Organic Extracts from the Stem of *Bridelia stipularis* / S. Yusufzai, M. Shaheen Khan, E. Hanry, M. Rafatullah // Sains Malaysiana. - 2019. - Vol. 48. - N 5. - Pp. 999-1009
3. Abdalrazaq, E. Synthesis, DFT Calculations, DNA Interaction, and Antimicrobial Studies of Some Mixed Ligand Complexes of Oxalic Acid and Schiff Base Trimethoprim with Various Metal Ions / F. Abdalrazaq, A.Q. Jbarah, T.A. Al-Noor, G. Shinain // Indonesian Journal of Chemistry. - 2022. - Vol. 22. - N 5. - Pp. 146-154
4. Panontin, J.F. Chemical characterization and toxicological analyses of hydroalcoholic extracts from the stem and leaves of mangabeira (*Hancornia speciosa* Gomes) as a guide for the development of green cosmetics / J/F. Panontin, R.P. Neres, N. Fernandes, E. Scapin // Journal of Medicinal Plant Research. - 2021. - Vol. 15. - N 8. - Pp. 366-379
5. Hodkinson, A. Oxalic acid in biology and medicine / A. Hodkinson // Academic Press. - 1977. - 325 p.

6. Jang, J-Y. Biological Control of *Meloidogyne incognita* by *Aspergillus niger* F22 Producing Oxalic Acid / J-Y. Jang, Y-H. Choi, T-S. Shin, T-H. Kim // PLOS ONE. - 2016. - Vol. 11. - N 6. - Pp. 156230-156237
7. Mashaly, M. Mixed-Ligand Complexes of a Schiff Base, 8-Hydroxyquinoline and Oxalic Acid with Cu(II), Ni(II), Zn(II), and Fe(III) Ions: Pyrolytic Products and Biological Activities / M. Mashaly, Z.H. Abd-Elwahab, A.A. Faheim // Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry. - 2004. - Vol. 34. - N 2. - Pp. 233-268
8. Ghanemi, K. Ultra-fast microwave-assisted digestion in choline chloride–oxalic acid deep eutectic solvent for determining Cu, Fe, Ni and Zn in marine biological samples / K. Ghanemi, M-A. Navidi, M.F. Fallah-Mehriardi, A.D. Sohrab // Analytical Methods. - 2014. - N 6. - Pp. 1774-1781
9. Alonso-Esteban, J. Chemical composition and biological activities of whole and de-hulled hemp (*Cannabis sativa L.*) seeds / J. Alonso-Esteban, A. Pinela, R.C. Caihelia, M. Sokovi // Food Chemistry. - 2022. - Vol. 374. - Pp. 131754-131762
10. Naik, V. Methodology in determination of oxalic acid in plant tissue – a comparative approach / V. Naik, N. Patil, V.T. Aparadh, B.A. Karadge // Journal of Herbal Medicine. - 2014. - N 2. - Pp. 341-349
11. Caldas, O. Methodologies for determining oxalic acid in plant species consumed by humans: An integrative review / O. Caldas, B. Filho, C.S. Magalhaes, C. Almeida // Journal of Herbal Medicine. - 2023. - Vol. 40. - Pp. 100682-100688
12. Shah, F. Polyporales Brown Rot Species *Fomitopsis pinicola*: Enzyme Activity Profiles, Oxalic Acid Production, and Fe³⁺-Reducing Metabolite Secretion / F. Shah, T. Mali, T.K. Lundell // Applied and Environmental Microbiology. - 2018. - Vol. 84. - N 8. - Pp. 2346-2352
13. Pandev, V. Integrated proteomics, genomics, metabolomics approaches reveal oxalic acid as pathogenicity factor in *Tilletia indica* inciting Karnal bunt disease of wheat / V. Pandev, M. Singh, P. Dinesh, A. Kimar // Scientific Reports. - 2018. - Vol. 8. - Pp. 7826-7835
14. Pat. 6133317A. US. 1996. Oxalic acid or oxalate composition and method of treatment / Hart F.J./
15. Rouibi, A. Risks assessment of two acaricides (fluvalinate and oxalic Acid) in *Apis mellifera intermissa* (Hymenoptera, Apidae): Acetylcholinesterase and glutathione S-transferase activities / A. Rouibi, W-F. Bouchema, W. Loucif-Ayad, M. Achou // Journal of Entomology and Zoology Studies. - 2016. - Vol. 4. - N 2. - Pp. 503-508
16. Hasan, M.U. Oxalic acid: A blooming organic acid for postharvest quality preservation of fresh fruit and vegetables / M.U. Hasan, Z. Dingh, H.M. Shoaib, J. Kaur // Postharvest Biology and Technology. - 2023. - Vol. 206.- Pp. 112574-112579
17. Kwak, A-M. Oxalic Acid from *Lentinula edodes* Culture Filtrate: Antimicrobial Activity on Phytopathogenic Bacteria and Qualitative and Quantitative Analyses / A-M. Kwak, I-K. Lee, Y-L. Sang, B-S. Yun // Mycobiology. - 2016. - Vol. 44. - N 4. - Pp. 338-342
18. Kumar, R. Use of succinic & oxalic acid in reducing the dosage of colistin against New Delhi metallo-β-lactamase-1 bacteria / R. Kumar, B. Chandar, M. Parani // Indian J. Med. Res. - 2018. - Vol. 147. - N 1. - Pp. 97-101
19. El-Rahman, A. Soluble Concentrate Formulation of Oxalic Acid and N-Acetyl-L-Cysteine: Potential of Use in Controlling *Ralstonia solanacearum* / A. El-Rahman, M. Tahany // Journal of Plant Protection and Pathology. - 2020. - Vol. 11. - N 9. - Pp. 427-434
20. Bezuglyi, P.A. Synthesis and biological activity of oxalic acid β-N¹-arylsulfonylhydrazide N-*o*-carboxyphenylamides / P.A. Bezuglyi, V.P. Chernykh, S.M.

Drogovoz, A.I. Berezhnyakova // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. - 1979. - Vol. 13. - Pp.811-814

21.Selasteen, D. In vitro study of antimicrobial and antioxidant activities of oxalic acid-derived bioactive chelating agent / D. Selasteen, A. Cecil Rai // *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. - 2019. - Vol. 12. - N 2. - Pp. 423-427

22.Obaid, Sh. Synthesis, Characterization and Biological Activity of Mixed Ligand Metal Salts Complexes with Various Ligands / Sh. Obaid, J.A. Al-Hamdani // *Journal of Physics: Conference Series*, Volume 1660, 1st International Conference on Pure Science (ISCPS-2020). - 2020. - University of Kufa, Najaf, Iraq. - Pp. 14-16

23.Hodgkinson, A. Determination of Oxalic Acid in Biological Material / A. Hodgkinson // *Clinical Chemistry*. - 1970. - Vol. 16. - N 7. - Pp. 547-557

24.Mashevskaya, M.S. Synthesis of oxalic acid arylidenehydrazides and their biological activity / M.S. Mashevskaya, V.E. Kolla, F.V. Nazmetdinov, A.N. Plaksina // *Pharmaceutical Chemistry Journal*. - 1991. - Vol.25. - pp. 83-85

25.Kwak, A. Antimicrobial Activity of Organic Acid, Oxalic Acid from Cultural Filtrate of *Lentilula edodes* / A. Kwak, Y. Haelin, F. Jeong, Y. Bongsik // *Korean Society of Mushroom Science*. - 2017. - N 120. - Pp. 66-71

26.Sharma, D. Influence of oxalic and malic acids in chickpea leaf exudates on the biological activity of CryIAc towards *Helicoverpa armigera* / D. Sharma, H.C. Rao // *Journal of Insect Physiology*. - 2013. - Vol. 59. - Pp. 394-399

27.Muthuselvi, C. Growth and Characterization of Oxalic Acid Doped with Tryptophan Crystal for Antimicrobial Activity / C. Muthuselvi, A. Arunkumar, G. Rajaperumal // *Der Chimica Sinica*. - 2013. - Vol. 7. - N 4. - Pp. 55-62

28.Bikkina, S. High abundances of oxalic, azelaic, and glyoxylic acids and methylglyoxal in the open ocean with high biological activity: Implication for secondary OA formation from isoprene / S. Bikkina, K. Kawamura, Y. Miyazaki, F. Pingqing // *Geophysical Research Letters*. - 2014. - Vol.41. - N 10. - Pp. 3649-3657

29.Hatem, A. Synthesis of some Heterocyclic Compounds derived from oxalic acid and evaluation The Biological activity for some of them / A. Harem // *Magistr degree thesis*. - 2008. - Pp. 190

30.Nakata, A. Oxalic acid biosynthesis is encoded by an operon in *Burkholderia glumae* / A. Nakata, H.Cixin // *FEMS Microbiology Letters*. - 2010. - Vol. 304. - N 2. - Pp. 177-182

REFERENCES

1.Fahmy, H.M. Study of novel bidentate heterocyclic amine-based metal complexes and their biological activities: cytotoxicity and antimicrobial activity evaluation / H.M. Fahmy, F. Abdel-Rahman, A. El-Sayed, A. El-Sherif // *BMC Chemistry*. - 2023. - Vol. 17. - Pp. 78-86

2.Yusufzai, S. GC-MS Analysis of Chemical Constituents and in vitro Antioxidant Activity of the Organic Extracts from the Stem of *Bridelia stipularis* / S. Yusufzai, M. Shaheen Khan, E. Hanry, M. Rafatullah // *Sains Malaysiana*. - 2019. - Vol. 48. - N 5. - Pp. 999-1009

3.Abdalrazaq, E. Synthesis, DFT Calculations, DNA Interaction, and Antimicrobial Studies of Some Mixed Ligand Complexes of Oxalic Acid and Schiff Base Trimethoprim with Various Metal Ions / F. Abdalrazaq, A.Q. Jbarah, T.A. Al-Noor, G. Shinain // *Indonesian Journal of Chemistry*. - 2022. - Vol. 22. - N 5. - Pp. 146-154

4. Panontin, J.F. Chemical characterization and toxicological analyses of hydroalcoholic extracts from the stem and leaves of mangabeira (*Hancornia speciosa* Gomes) as a guide for the development of green cosmetics / J.F. Panontin, R.P. Neres, N. Fernandes, E. Scapin // *Journal of Medicinal Plant Research*. - 2021. - Vol. 15. - N 8. - Pp. 366-379
5. Hodkinson, A. Oxalic acid in biology and medicine / A. Hodkinson // *Academic Press*. - 1977. - 325 p.
6. Jang, J-Y. Biological Control of *Meloidogyne incognita* by *Aspergillus niger* F22 Producing Oxalic Acid / J-Y. Jang, Y-H. Choi, T-S. Shin, T-H. Kim // *PLOS ONE*. - 2016. - Vol. 11. - N 6. - Pp. 156230-156237
7. Mashaly, M. Mixed-Ligand Complexes of a Schiff Base, 8-Hydroxyquinoline and Oxalic Acid with Cu(II), Ni(II), Zn(II), and Fe(III) Ions: Pyrolytic Products and Biological Activities / M. Mashaly, Z.H. Abd-Elwahab, A.A. Faheim // *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry*. - 2004. - Vol. 34. - N 2. - Pp. 233-268
8. Ghanemi, K. Ultra-fast microwave-assisted digestion in choline chloride–oxalic acid deep eutectic solvent for determining Cu, Fe, Ni and Zn in marine biological samples / K. Ghanemi, M-A. Navidi, M.F. Fallah-Mehriardi, A.D. Sohrab // *Analytical Methods*. - 2014. - N 6. - Pp. 1774-1781
9. Alonso-Esteban, J. Chemical composition and biological activities of whole and dehulled hemp (*Cannabis sativa* L.) seeds / J. Alonso-Esteban, A. Pinela, R.C. Caihelia, M. Sokovi // *Food Chemistry*. - 2022. - Vol. 374. - Pp. 131754-131762
10. Naik, V. Methodology in determination of oxalic acid in plant tissue – a comparative approach / V. Naik, N. Patil, V.T. Aparadh, B.A. Karadge // *Journal of Herbal Medicine*. - 2014. - N 2. - Pp. 341-349
11. Caldas, O. Methodologies for determining oxalic acid in plant species consumed by humans: An integrative review / O. Caldas, B. Filho, C.S. Magalhaes, C. Almeida // *Journal of Herbal Medicine*. - 2023. - Vol. 40. - Pp. 100682-100688
12. Shah, F. Polyporales Brown Rot Species *Fomitopsis pinicola*: Enzyme Activity Profiles, Oxalic Acid Production, and Fe³⁺-Reducing Metabolite Secretion / F. Shah, T. Mali, T.K. Lundell // *Applied and Environmental Microbiology*. - 2018. - Vol. 84. - N 8. - Pp. 2346-2352
13. Pandev, V. Integrated proteomics, genomics, metabolomics approaches reveal oxalic acid as pathogenicity factor in *Tilletia indica* inciting Karnal bunt disease of wheat / V. Pandev, M. Singh, P. Dinesh, A. Kimar // *Scientific Reports*. - 2018. - Vol. 8. - Pp. 7826-7835
14. Pat. 6133317A. US. 1996. Oxalic acid or oxalate composition and method of treatment / Hart F.J./
15. Rouibi, A. Risks assessment of two acaricides (fluvalinate and oxalic Acid) in *Apis mellifera intermissa* (Hymenoptera, Apidae): Acetylcholinesterase and glutathione S-transferase activities / A. Rouibi, W-F. Bouchema, W. Loucif-Ayad, M. Achou // *Journal of Entomology and Zoology Studies*. - 2016. - Vol. 4. - N 2. - Pp. 503-508
16. Hasan, M.U. Oxalic acid: A blooming organic acid for postharvest quality preservation of fresh fruit and vegetables / M.U. Hasan, Z. Dingh, H.M. Shoaib, J. Kaur // *Postharvest Biology and Technology*. - 2023. - Vol. 206.- Pp. 112574-112579
17. Kwak, A-M. Oxalic Acid from *Lentinula edodes* Culture Filtrate: Antimicrobial Activity on Phytopathogenic Bacteria and Qualitative and Quantitative Analyses / A-M. Kwak, I-K. Lee, Y-L. Sang, B-S. Yun // *Mycobiology*. - 2016. - Vol. 44. - N 4. - Pp. 338-342

18. Kumar, R. Use of succinic & oxalic acid in reducing the dosage of colistin against New Delhi metallo- β -lactamase-1 bacteria / R. Kumar, B. Chandar, M. Parani // Indian J. Med. Res. - 2018. - Vol. 147. - N 1. - Pp. 97-101
19. El-Rahman, A. Soluble Concentrate Formulation of Oxalic Acid and N-Acetyl-L-Cysteine: Potential of Use in Controlling *Ralstonia solanacearum* / A. El-Rahman, M. Tahany // Journal of Plant Protection and Pathology. - 2020. - Vol. 11. - N 9. - Pp. 427-434
20. Bezuglyi, P.A. Synthesis and biological activity of oxalic acid β -N¹-arylsulfonylhydrazide N-*o*-carboxyphenylamides / P.A. Bezuglyi, V.P. Chernykh, S.M. Drogovoz, A.I. Bereznyakova // Pharmaceutical Chemistry Journal. - 1979. - Vol. 13. - Pp. 811-814
21. Selasteen, D. In vitro study of antimicrobial and antioxidant activities of oxalic acid-derived bioactive chelating agent / D. Selasteen, A. Cecil Rai // Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research. - 2019. - Vol. 12. - N 2. - Pp. 423-427
22. Obaid, Sh. Synthesis, Characterization and Biological Activity of Mixed Ligand Metal Salts Complexes with Various Ligands / Sh. Obaid, J.A. Al-Hamdani // Journal of Physics: Conference Series, Volume 1660, 1st International Conference on Pure Science (ISCPS-2020). - 2020. - University of Kufa, Najaf, Iraq. - Pp. 14-16
23. Hodgkinson, A. Determination of Oxalic Acid in Biological Material / A. Hodgkinson // Clinical Chemistry. - 1970. - Vol. 16. - N 7. - Pp. 547-557
24. Mashevskaya, M.S. Synthesis of oxalic acid arylidenehydrazides and their biological activity / M.S. Mashevskaya, V.E. Kolla, F.V. Nazmetdinov, A.N. Plaksina // Pharmaceutical Chemistry Journal. - 1991. - Vol. 25. - pp. 83-85
25. Kwak, A. Antimicrobial Activity of Organic Acid, Oxalic Acid from Cultural Filtrate of *Lentilula edodes* / A. Kwak, Y. Haelin, F. Jeong, Y. Bongsik // Korean Society of Mushroom Science. - 2017. - N 120. - Pp. 66-71
26. Sharma, D. Influence of oxalic and malic acids in chickpea leaf exudates on the biological activity of CryIAC towards *Helicoverpa armigera* / D. Sharma, H.C. Rao // Journal of Insect Physiology. - 2013. - Vol. 59. - Pp. 394-399
27. Muthuselvi, C. Growth and Characterization of Oxalic Acid Doped with Tryptophan Crystal for Antimicrobial Activity / C. Muthuselvi, A. Arunkumar, G. Rajaperumal // Der Chimica Sinica. - 2013. - Vol. 7. - N 4. - Pp. 55-62
28. Bikkina, S. High abundances of oxalic, azelaic, and glyoxylic acids and methylglyoxal in the open ocean with high biological activity: Implication for secondary OA formation from isoprene / S. Bikkina, K. Kawamura, Y. Miyazaki, F. Pingqing // Geophysical Research Letters. - 2014. - Vol. 41. - N 10. - Pp. 3649-3657
29. Hatem, A. Synthesis of some Heterocyclic Compounds derived from oxalic acid and evaluation The Biological activity for some of them / A. Harem // Magistr degree thesis. - 2008. - Pp. 190
30. Nakata, A. Oxalic acid biosynthesis is encoded by an operon in *Burkholderia glumae* / A. Nakata, H. Cixin // FEMS Microbiology Letters. - 2010. - Vol. 304. - N 2. - Pp. 177-182