

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017. Tib.30.02
РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ АСОСИДАГИ
БИР МАРТАЛИК ИЛМий КЕНГАШ**

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ ФАНЛАР АКАДЕМИЯСИ
ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ**

САНОЕВ ЗАФАР ИСОМИДДИНОВИЧ

**ARUNDO VA NAPLOPHYLLUM АЛКАЛОИДЛАРИ ОРАСИДАН
ПСИХОТРОП ВОСИТАЛАРНИ ИЗЛАШ**

14.00.17- Фармакология ва клиник фармакология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент – 2019

Фалсафа доктори (PhD)диссертацияси автореферати мундарижаси

Оглавления автореферата диссертации доктора философии (PhD)

Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD)

Саноев Зафар Исомиддинович

Arundo ва *Haplophyllum* алкалоидлари орасидан психотроп
воситаларни излаш..... 3

Саноев Зафар Исомиддинович

Поиск психотропных средств среди алкалоидов *Arundo* и
Haplophyllum..... 23

Sanoev Zafar Isomiddinovich

Search for psychotropic drugs among *Arundo* and *Haplophyllum*
alkaloids..... 43

Эълон қилинган ишлар рўйхати

Список опубликованных работ
List of published works..... 46

**ТОШКЕНТ ТИББИЁТ АКАДЕМИЯСИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМий ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017. Tib.30.02
РАҚАМЛИ ИЛМий КЕНГАШ АСОСИДАГИ
БИР МАРТАЛИК ИЛМий КЕНГАШ**

**ЎЗБЕКИСТОН РЕСПУБЛИКАСИ ФАНЛАР АКАДЕМИЯСИ
ЎСИМЛИК МОДДАЛАРИ КИМЁСИ ИНСТИТУТИ**

САНОЕВ ЗАФАР ИСОМИДДИНОВИЧ

**ARUNDO VA NAPLOPHYLLUM ALKALOIDLARI OXSIDAN
ПСИХОТРОП ВОСИТАЛАРНИ ИЗЛАШ**

14.00.17- Фармакология ва клиник фармакология

**ТИББИЁТ ФАНЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент – 2019

Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида B2017.3.PhD/Tib314 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация акад. С.Ю. Юнусов номидаги Ўсимлик моддалари кимёси институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифаси www.tma.uz) ва «ZiyoNet» Ахборот таълим порталида (www.ziyounet.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар:

Мирзаев Юрий Рахманович
тиббиёт фанлари номзоди, катта илмий ходим

Расмий оппонентлар:

Рахманов Алишер Худойбердиевич
тиббиёт фанлари доктори, доцент

Эргашева Мукарамой Журабаевна
биология фанлари доктори

Етакчи ташкилот:

Тошкент педиатрия тиббиёт институти

Диссертация ҳимояси Тошкент тиббиёт академияси ҳузуридаги DSc.27.06.2017.Tib.30.02 рақамли Илмий кенгаш асосидаги Бир марталик илмий кенгашнинг «___» _____ 2019 йил соат ___ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тел/факс (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

Диссертация билан Тошкент тиббиёт академияси Ахборот ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақами билан рўйхатга олинган). Манзил: 100109, Тошкент шаҳри, Олмазор тумани, Фаробий кўчаси, 2-уй. Тошкент тиббиёт академияси 2-ўқув бино “Б” корпуси, 1-қават, 7-хона. Тел.: (+99871) 150-78-25.

Диссертация автореферати 2019 йил «___» _____ куни тарқатилди.

(2019 йил «___» _____ даги _____ рақамли реестр баённомаси).

А.Г.Гадаев

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш асосида Бир марталик илмий кенгаш раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

Д.А.Набиева

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш асосида Бир марталик илмий кенгаш илмий котиби, тиббиёт фанлари доктори

А.В.Якубов

Илмий даражалар берувчи Илмий кенгаш асосида Бир марталик илмий кенгаш ҳузуридаги бир марталик илмий семинар раиси, тиббиёт фанлари доктори, профессор

КИРИШ (Фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Ҳозирги кунда Жаҳон соғлиқни сақлаш ташкилотининг маълумотларига кўра, ер юзида 300 млн га яқин аҳолида депрессия кузатилмоқда. Ривожланган мамлакатларда технологиянинг кучайиб бориши, ҳаёт даражасининг ошиб бориши ва ўзаро рақобат натижасида стресс омилларининг кўпайиши, аҳоли ўртасида депрессиянинг кўпайишига сабаб бўлмоқда. Юқоридагиларни инобатга олган ҳолда, яқин ўн йилликда психотроп дори воситалари орасида антидепрессантлар сотув ҳажми бўйича биринчи ўринга чиқиши мумкин. Бундан ташқари, жинсий ҳаёт тарзининг бузилиши соғлиқни сақлаш тизимидаги асосий муаммолардан бўлиб, ёшлар ўртасида, бундан ташқари ёши катта эркекларнинг ер юзи аҳолисининг 20%дан кўпроғини ташкил этади. Жинсий фаолиятнинг бузилиши организмнинг қариш жараёнини тезлашишига ҳамда бошқа этиологик омилларга, жумладан, турли дегенератив касалликлар, жароҳатлар кўпайишига, ишлаб чиқариш ва турмуш тарзидаги стресс омилларнинг кўпайишига сабабчи бўлмоқда. Жинсий ҳаёт инсон фаолиятидаги энг муҳим ижтимоий-биологик жараёнлардан бири бўлиб, кайфиятнинг кўтарилишига ва ўзаро муносабатларнинг яхшиланишига олиб келади. Бу жараён нафақат инсон ҳаёт давомийлигига, балки ҳаёт сифатини яхшиланишига ҳам олиб келади. Бугунги кунда ушбу муаммони ечимини топиш соҳа ходимлари олдида турган долзарб муаммоларидан биридир.

Жаҳонда антидепрессант ва афродизиак фаолликка эга бўлган янги моддаларни аниқлаш устида қатор экспериментал илмий тадқиқотлар амалга оширилмоқда. Бу борада ўсимликлардан ажратилган алкалоидлар, флаваноидлар ва бошқаларга тегишли бўлган баъзи моддалар юқоридаги фаолликларга эга бўлишлари мумкинлиги кўрсатилган. Депрессив касалликларни аниқлаш ва уни олдини олиш, юзага келиши мумкин бўлган суицид ҳолатларни камайишига сабабчи бўлади. Афродизиак моддалар эса гематоэнцефалик барьер орқали ўтиб, марказий нерв системасидаги жинсий марказларни қўзғатувчи таъсир кўрсатади ҳамда жинсий хохишни оширади. Шу сабабли, тиббиётда азалдан депрессив ҳолатлар ва жинсий фаолият бузилиш касалликларини даволаш учун ишлатилиб келган ўсимликлардан ажратилган турли хил табиий моддаларни қидириш ва ўрганиш катта қизиқиш уйғотади.

Ўзбекистон мустақилликка эришган кундан бошлаб, маҳаллий фармацевтика саноатини такомиллаштириш бўйича маҳаллий хом-ашё асосида юқори сифатли, жумладан, психотроп таъсирга эга бўлган дори воситаларини яратишга қаратилган кенг кўламли ишлар амалга оширилмоқда. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Харакатлар стратегиясидаги беш устувор йўналишларидан тўртинчисида қуйидагилар асосий вазифа этиб белгиланган: "...фармацевтика саноатини янада ривожлантириш, аҳоли ва тиббиёт муассасаларининг арзон, сифатли дори воситалари ва тиббиёт буюмлари билан таъминланишини яхшилаш,

дори-дармонлар нархларининг асоссиз ўсишига йўл қўймаслик бўйича чора-тадбирларни амалга ошириш, аҳоли ўртасида касалланиш кўрсаткичлари пасайишини ва умр узайишини таъминлаш...”. Шу муносабат билан, ўсимликлардан олинадиган янги психотроп воситаларни излаш ва яратиш бўйича изланишлар олиб бориш миллий фармакология соҳасидаги ишларнинг долзарб ва ўта зарур йўналиши ҳисобланади.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2006 йил 14 июлдаги ПҚ – 416-сон «Маҳаллий дори-дармон ва тиббиёт буюмлари ишлаб чиқарувчиларни қўллаб-қувватлаш чора-тадбирлари тўғрисида»ги қарори, 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида¹»ги фармонида ҳамда мазкур фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишда ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланиши устувор йўналишларига боғлиқлиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялари ривожланишининг VI. «Тиббиёт ва фармакология» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Маҳаллий доривор ўсимлик хом-ашёлари асосида марказий нерв системасига таъсир кўрсатувчи психотроп воситаларни излаб топиш ва уларнинг кимёвий-биологик хусусиятларини ўрганиш бўйича республикамиз ва МДҲ олимларидан М.А. Магруппова, Б.Л. Данилевский, Н.П. Полиевцев, С.Х. Носиров, М.М. Азимов, И.Н. Зимон, Н.И. Евдокимов, С.Ф. Арипова, В.У. Хўжаев ва Ю.Р. Мирзаевларнинг илмий ишлари алоҳида ўрин тутмоқда. Улар томонидан ўрганилган шифобахш ўсимликлар таркибидаги алкалоид тузилишли бирикмалар катта қизиқиш уйғотмоқда. Ушбу моддаларни ажратиб олиш усуллари ишлаб чиқилган, уларнинг умумфармакологик, марказий ва периферик нерв тизимига таъсири ўрганилган ҳамда токсикологик тавсифи берилган.

Хорижий давлатлар олимлари E. Cardoso Lopes, J. Cheng, M. Goelz, B. Pastushewska, M.P. Pathak, P. Katz, G. Froldi, E. Hull, E. Snoeren турли хилдаги бирикмалар сақловчи ўсимликларни излаш бўйича олиб борилган тадқиқотларда уларнинг таъсир механизмлари молекуляр даражада ўрганилган бўлиб, захарли таъсирлар натижасида организмнинг токсикологик ва мутаген таъсирларни, нерв тизимига таъсир этиши асосида специфик фармакологик хусусиятларини ўрганиш бўйича кенг миқёсидаги тажрибалар олиб борилган, шунингдек, бирикмаларнинг организмга таъсири бўйича ҳалигача аниқ фикр берилмаган. Буларнинг ҳаммаси ушбу диссертациянинг долзарблигини ва илмий-амалий заруриятини белгилайди.

Ҳар иккала алкалоид - скиммианин ва донаксиннинг фармакологик изланишлари бир неча ўн йиллардан бери ўрганиб келинмоқда. Специфик

¹ Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги ПФ-4947-сон фармони

фармакологик фаоллиги бўйича олиб борилган илмий изланишлар эса биринчи марта ўтказилмоқда.

Тадқиқотнинг диссертация бажарилган илмий-тадқиқот муассасасининг илмий тадқиқот ишлари режалари билан боғлиқлиги.

Диссертация тадқиқоти Ўсимлик моддалари кимёси институти илмий-тадқиқот ишлари режасига мувофиқ ФА-А11-Т036 “*Arundo donax*, *Naplophyllum perforatum*, *Peganium Harmala* ўсимликлари ва фенилизохинолин катори яримсинтетик алкалоидлари асосида янги нейро ва психотроп воситаларини ишлаб чиқиш”(2015-2017) лойиҳаси доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади тошбақатол ўсимлиги *Naplophyllum perforatum*-дан олинадиган асосий алкалоид – скиммианин ва *Arundo donax*дан - донаксин алкалоидини специфик фаоллигини тажриба ҳайвонларида умумий ҳамда психофармакологик ҳолатига таъсирини баҳолашдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

ўрганилаётган скрининг текширувлар асосида дозалар орасидан терапевтик самарадор антидепрессант ва афродизиак фаолликка эга бўлган дозаларни аниқлаш;

скиммианин ҳамда донаксин алкалоидларининг ўткир ва сурункали заҳарлилик хусусиятларини баҳолаш;

скиммианин ҳамда донаксиннинг тажриба ҳайвонларида умумий ва психофармакологик ҳолатига таъсирини баҳолаш;

ўрганилаётган алкалоидларнинг ўзига хос фармакологик хусусиятларини аниқлаб, ҳозирги кунда маълум бўлган дори воситаларидан устунлигини баҳолаш.

Тадқиқотнинг объекти Ўзбекистон ҳудудида кенг тарқалган *Naplophyllum perforatum* (тошбақатол) ўсимлиги, *Arundo donax* (қамиш) ўсимлиги, тажриба ҳайвонларидан 160-220 г. оқ каламушлар, 18-22г. оқ сичқонлар, 2500-3000г. вазнлардаги қуёнлар олинган.

Тадқиқотнинг предмети скиммианин ва донаксин алкалоидлари, солиштирма препаратлардан йохимбин ва амитриптилин, тиббий-биологик текширувлар учун скиммианин ва донаксин юборилган тажриба ҳайвонларининг ички органлар тўқималари олинган.

Тадқиқотнинг усуллари. Фармако-токсикологик, гистоморфологик, психофармакологик ва статистик текширув усулларида фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги:

илк бор скиммианин алкалоидида антидепрессант фаоллиги мавжудлиги аниқланган;

тошбақатол (*Naplophyllum perforatum*, *Rutaceae* fam.) ўсимлигидан олинадиган скиммианин алкалоиди амитриптилин билан солиштирганда антидепрессант фаоллиги бўйича ундан устун туриши исботланган;

илк бор донаксин алкалоидининг афродизиак фаолликка эга эканлиги ва ҳозирги кунда қўлланилаётган йохимбин препаратидан юқори эканлиги исботланган;

донаксиннинг афродизиак фаоллиги 5НТ рецепторларнинг фалажланиши билан боғлиқлиги асосланган.

Тадқиқотнинг амалий натижаси қуйидагилардан иборат:

маҳаллий ўсимликлардан олинадиган скиммианин ва донаксин алкалоидларининг антидепрессант ва афродизиак фаоллиги бўйича самарадор дозаси тажриба ҳайвонларида аниқланган;

алкалоидларнинг кам захарлилиги тажрибаларда исботланган;

маҳаллий ўсимликлардан олинадиган скиммианин ва донаксин доривор моддаларининг самарадор хусусиятлари тажриба натижаларига кўра аниқланган;

маҳаллий ўсимликлардан олинадиган скиммианин ва донаксинни тажриба натижаларига кўра, юқорида кўрсатилган касалликларда қўлланилиши даволашда янги имкониятлар очилишига сабаб бўлади.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги замонавий фармакологик, токсикологик, гистоморфологик, фармакодинамик, етарли даражадаги тажриба ҳайвонлари, асосланган статистик анализ усуллари ёрдамида исботланган. Олинган натижалар хорижий давлатларда ишлаб чиқарилган препаратлар билан антидепрессант ва афродизиак фаоллиги билан солиштирилган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти. Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти шундан иборатки, маҳаллий доривор ўсимликлардан ажратиб олинган скиммианин алкалоидининг антидепрессант ва донаксин алкалоидининг афродизиак фаоллиги бўйича амитриптилин ва йохимбин препаратлари билан солиштириб ўрганилди. Тажрибаларда яққол антидепрессант ва афродизиак фаолликлари мавжудлиги исботланган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти шундан иборатки, маҳаллий хом ашё асосида юқоридаги алкалоидлардан антидепрессант ва афродизиак хусусиятга эга бўлган дори воситаларини ишлаб чиқариш ва тиббиёт амалиётида қўллаш имкониятини беради.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. *Arundo* ва *Naplophyllum* алкалоидлари орасидан психотроп воситаларни излаш бўйича олинган натижалар асосида:

«Афродизий фаолликка эга бўлган восита»га Интеллектуал мулк агентлигининг ихтиро патенти олинган (№ IAP 05297, 26.10.2016 й). Натижада янги афродизий фаолликка эга бўлган дори воситасини яратиш имконини берган;

тошбақатол (*Naplophyllum perforatum*)дан олинадиган асосий алкалоид скиммианиннинг ўткир ва сурункали захарлилиги, фармакотоксикологик текширув хулосаларидан ФА-А11-Т009 рақамли «Янги, психик фаоллаштирувчи скиммианин дори воситасини яратиш, клиник синовларга топшириш учун меъёрий-техник хужжатларни тайёрлаш» лойиҳасида фойдаланилган (Ўзбекистон Республикаси Фанлар академиясининг 2019 йил 19 февралдаги №4/1255-443-сон маълумотномаси). Натижада скиммианин алкалоидининг клиник синовларга топшириш учун меъёрий-техник хужжатларни тайёрлаш имконини берган;

Донаксин гидрохлорид дори воситаси субстанцияси Ўзбекистон Республикаси Соғлиқни сақлаш вазирлиги Фармацевтика тармоғини

ривожлантириш агентлиги “Дори воситалари, тиббий буюмлар ва тиббий техника экспертизаси ва стандартизацияси давлат маркази” томонидан рўйхатга олинган (№DV/M/02540/05/19). Натижада янги афродизий фаолликка эга бўлган дори воситасини яратиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Мазкур тадқиқот натижалари асосида 4 та халқаро ва 8 та республика илмий-амалий анжуманларида муҳокамалардан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилинганлиги. Диссертация мавзуси бўйича жами 18 та илмий иш нашр этилган, шулардан Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясининг фалсафа доктори (PhD) диссертацияларининг асосий илмий натижаларини чоп этишга тавсия этилган илмий нашрларда 5 та, жумладан, 1 та маҳаллий ва 3 та хорижий журналларда нашр этилган. 1 та ихтиро патенти олинган.

Диссертациянинг ҳажми ва тузилиши. Диссертация таркиби кириш, учта боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхати ва иловалардан иборат. Диссертациянинг ҳажми 109 бетни ташкил этган.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

Кириш қисмида диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати асосланган, тадқиқот мақсади ва вазифалари, объекти ва предметлари аниқланган, тадқиқотнинг Ўзбекистон Республикаси фан ва технологиялар тараққиётининг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, тадқиқотнинг илмий янгилиги ва амалий натижалари баён этилган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, уларнинг назарий ва амалий аҳамиятлари очиқ берилган, тадқиқот натижаларини амалиётга жорий қилиш рўйхати, ишнинг апробацияси натижалари, эълон қилинган ишлар ва диссертациянинг тузилиши бўйича маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Адабиётлар шарҳи**» деб номланган биринчи бобида маҳаллий ва хорижий адабиётлар асосида скиммианин ва донаксиннинг турли хил ўсимликлардан олинган усуллари, фармакологик, токсикологик хусусиятлари, биологик фаоллиги бўйича адабиётлар шарҳи берилган. *Naplophyllum perforatum* ва *Arundo donax*дан олинадиган алкалоидларнинг кимёвий тузилиши, биологик фаоллиги, фармакологик, токсикологик хусусиятлари бўйича манбалар келтирилган.

Диссертациянинг «**Тадқиқотларда фойдаланилган тажриба ҳайвонлари ва усуллари**» деб номланган иккинчи бобида ўрганилаётган объектлар ва услубий ёндашувлар, қўйилган масалалар ечими ҳақида маълумотлар келтирилган. Ушбу диссертация ишида ЎЗР ФА ЎМКИ алкалоидлар кимёси лабораторияси ходимлари томонидан ажратиб олинган бирикмалар ўрганилган. Булар *Naplophyllum perforatum*дан олинадиган скиммианин (Расулова Х.А.) ва *Arundo donax*дан олинадиган донаксин (Арипова С.Ф., Хужаев В.У., 1996) алкалоидлари.

*Naplophyllum perforatum*дан олинадиган скиммианин алкалоидини антидепрессант восита сифатида ва *Arundo donax*дан олинадиган донаксин алкалоидини афродизиак восита сифатида баҳолаш бўйича тажрибалар эркак-сичқонлар (18-22г) ва эркак-каламушларда (150-220г) олиб борилди. Ўрганилаётган бирикмалар ҳайвонларга оғиз орқали: 0,1 дан 100 мг/кг гача юборилди. Тажрибалар 0,1%ли эритма тана вазнига нисбатан мослаштирилган дозада сичқонларга ва 1,0% ли эритма тана вазнига нисбатан мослаштирилган дозада каламушларга юборилган таниқли антидепрессант восита – амитриптилин ва афродизиак восита – йохимбин билан солиштирган ҳолда олиб борилди. Тажрибалар қуйидаги усулларда: ҳаракатланиш активлиги (Лапин И.П., Слепокуров М.В.,1991), фенаминдан юзага келадиган ҳаракатланиш фаоллигига (R.Rothman at al., 2001), галоперидол ҳисобига чақириладиган каталепсия ҳолатига, коразол ҳисобига чақириладиган ҳис-ҳаяжонга қарши таъсирини (Kilfoil T at al.,1989), “очиқ майдон” усулида (Hall C. 1936), резерпин ёрдамида чақирилган депрессияга, ҳайвонларни мажбурий сузиш давомийлигига (Porsolt R. at al.1977), афродизиак фаоллиги (Clark J. at al.,1984) ва сурункали юборилганда тана вазнига, ҳаракатланиш активлигига, ҳис-ҳаяжонга ва “очиқ майдон” усули ёрдамида текширувлар олиб борилди. Қуйида антидепрессант ва афродизиак фаолликлари бўйича энг асосий усуллар ҳақида тўлиқроқ маълумотлар келтирилган.

Porsolt R. усули бўйича мажбурий сузиш давомийлигига моддаларнинг таъсири. Ушбу усул антидепрессант фаолликка эга бўлган моддаларни аниқлашнинг энг асосий текширув усули ҳисобланади. Оқ сичқонларда ўтказилган тажрибаларда ўрганилаётган моддаларнинг Porsolt усулида мажбурий актив ва пассив сузиш, ҳамда иммобилизация ҳолатининг яширин даврига ("ночорлик ҳолати") таъсири ўрганилди. Ҳар бир тажрибада 6 та ҳайвон ишлатилган. Ҳайвонлар махсус сичқонлар учун диаметри 10 см, баландлиги 25 см, каламушлар учун мос равишда 18 ва 40 см цилиндрга жойлаштирилади. Цилиндр 1/3 га сув (27°C) қуйилади. Сувдан чиқишга бўлган муваффақиятсиз уринишлардан сўнг, ҳаракатсиз ҳолатга ўтиб олади. Бу руҳий тушкунлик, “умидсизлик” ҳолати сифатида қабул қилинади. Тажриба ҳайвонларнинг сувдан чиқишга бўлган барча фаол уринишлари дастлабки 6 дақиқадан сўнг сувга ботгандан кейин қайд этилади. Антидепрессантлар таъсири остида, уларнинг таъсир механизмидан қатъий назар, ҳайвонларнинг фаоллиги ошади ва ҳаракатсизлик (иммобилизация) вақти камаяди.

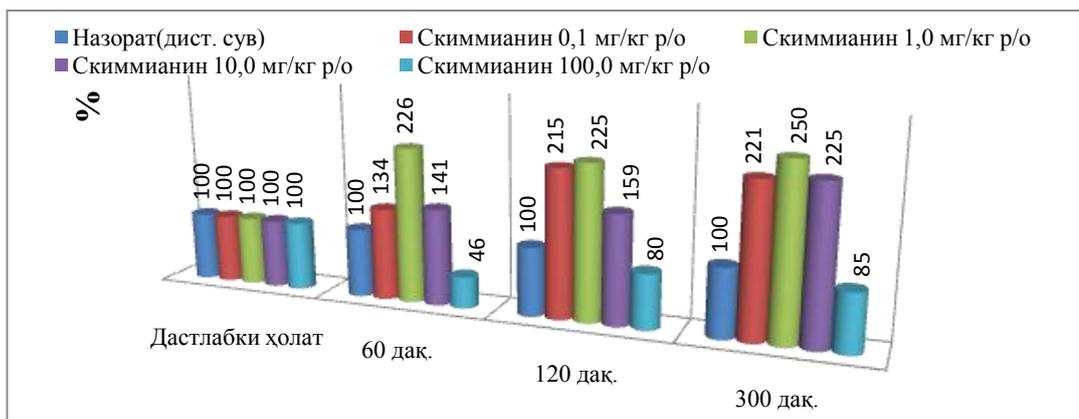
Афродизиак фаолликни экспериментал моделлаштиришда урғочи каламушларда овариоэктомия модели қўлланилди. Тажриба ҳайвонларида анестезия ҳайвонларининг тана оғирлигига 50 мг/кг бўйича ҳисоблаб, этаминал-натрий қорин бўшлиғига юбориш орқали амалга оширилди. Наркознинг чуқур босқичи бошлангандан сўнг каламушларни жарроҳлик столига қорни билан жойлаштирилди. Қўл ва оёқлари фиксацияланди. Каламушлар экспериментал гуруҳининг ўнг ва чап томонидаги бел қисмида тери, тери ости клечаткаси, мушаклар, қорин пардаси очилди. Жароҳатга

пинцет киритилиб, стерил салфеткага жароҳатдан тухумдонлар бўлган қорин ёғ пардаси чиқарилди. Улар фиксация қилинди, ипак билан боғланди ва кейинчалик у кесиб олинди. Қорин ёғ пардаси қорин ичига жойлаштирилди ва жароҳат қаватма-қават тикилди. Тажриба гуруҳ каламушларида ҳам, назорат гуруҳ каламушларида ҳам тажриба ўтказиш давомида нобуд бўлиш ҳолатлари қайд этилмади.

1 ойдан сўнг тухумдони олиб ташланган каламушлар тажриба учун фойдаланилди. Тажриба бошладан 72; 48 ва 24 соат олдин урғочи каламушларда синестролдан 2 мг/кгдан оғиз орқали, 3-4 соат олдин прогестероннинг мойли эритмасидан 0,1 мг/кгдан тери остига юборилади. Кўрсатилган муолажалар урғочи каламушларнинг жинсий алоқа вақтида қаршилиқ кўрсатмаслиги учун мослаштирилади. Тажрибада қатнашадиган эркак каламушлар ўлчами 50x40x40 см бўлган картон каробкада тажриба бошлангунча ўргатилади. Одатда 2-3 кунлик контактлардан сўнг, жинсий фаолликни қуйидаги кўринишларда намоён эта бошлайди: урғочи каламушлар жинсий аъзоларини ҳидлаш, устига ташлаш (интромиссий) ва бу кўпинча эякуляция билан тугалланади. Шундан сўнг одатда эркак каламушлар урғочи каламушларга бир неча дақиқа давомида ёки тажриба охиригача яқинлашмайди. Жинсий фаоллиги бир дақиқа давомида устига ташлаш (интромиссий) сони (1 дан 4 гача), биринчи эякуляциянинг латент даври (2-15 дақ.) ва эякуляциялар сони (1-3) - тажриба ўтказиладиган 15 дақиқа давомида баҳоланади. Тажрибалар одатда баҳор ва куз фаслларида ўта иссиқ ва ўта совуқ бўлмаган ҳаво ҳароратида шом ва кечки пайтда соат 17-20 гача ораликда олиб борилади. Тажрибалар ўрганилаётган модда юборилгандан кейин, жинсий фаолликни баҳолашнинг юқоридаги 3 та кўрсаткичи бўйича назорат гуруҳида 2 та бир хил кўрсаткич олингандан сўнг ўтказилади.

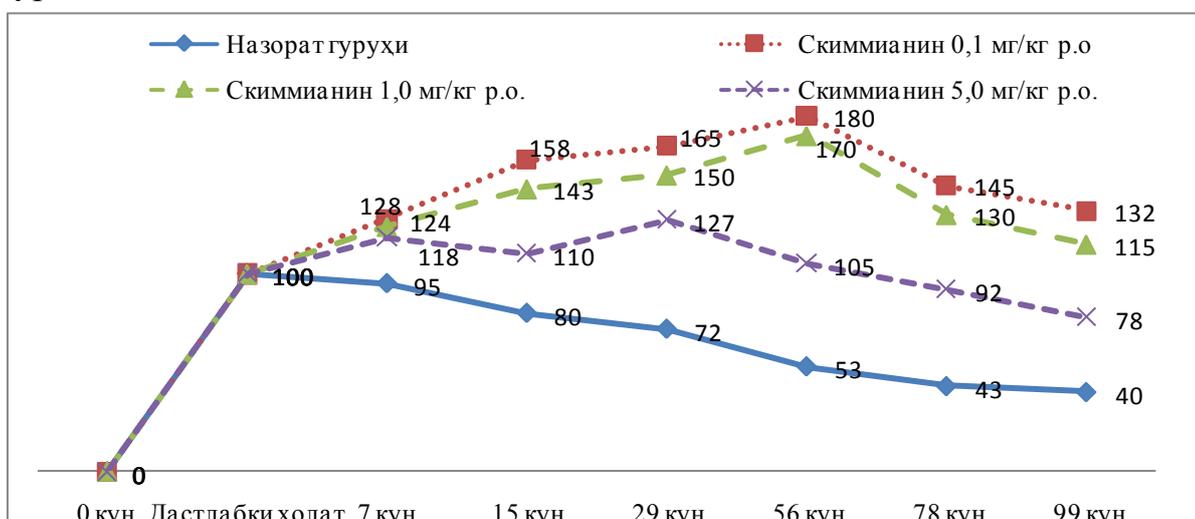
Тадқиқотнинг бажарилишида олинган сонли маълумотлар Стьюдент t-критериясидан фойдаланилган ҳолда вариацион статистика усули ёрдамида STATISTICA version 6. StatSoft, Inc. (2001) дастурида ҳамда фармакологик самарадорликни баҳолашнинг статистик жадвал асосида сонли тезлаштирилган усул ёрдамида таҳлил қилинди.

Диссертациянинг «**Тажриба қисми**» деб номланган учинчи бобида ўрганилаётган асосий объектлар скиммианин ва донаксиннинг фармакологик хусусиятлари ёритилган. Дастлаб скиммианиннинг асосий психофармакологик тажриба усуллари ҳақида сўз юритилади. Скиммианиннинг ўткир ва сурункали даврда ҳаракатланиш активлигини аниқлаш. Оқ сичқонларда ҳаракатланиш активлигини Лапин усули бўйича скиммианиннинг 0,1 дан 100 мг / кг гача бўлган дозаларда оғиз орқали юбориб, бир неча соат давомида кузатиб борилди. Назорат гуруҳига нисбатан скиммианиннинг 0,1 мг/кг дозада ҳаракатланиш активлигини тегишли равишда 34%; 115% ва 121%га, 1,0 мг/кг дозада 126%; 125% ва 150%га ва 10,0 мг/кгда эса 41%; 59% ҳамда 125%га ($P \leq 0,05$) ошиши намоён бўлди. 100,0 мг/кг дозада эса назорат гуруҳига нисбатан ҳаракатланиш активлигини камайганлигини кўриш мумкин (1-расмга қаранг).



1-расм. Скиммианиннинг оқ сичқонларда ҳаракатланиш активлигига таъсири

Юқорида кўрсатилганидек, скиммианин кичик дозаларда ҳаракатланиш активлигини ошишига сабабчи бўлади. Шунини ҳисобга олган ҳолда, кичик 0,1; 1,0 ва 5,0 мг/кг дозаларда сурункали яъни 3 ой давомида оғиз орқали юбориб, ҳаракатланиш активлигига таъсири ўрганилди. Ўтказилган тажриба давомида, скиммианиннинг барча дозаларида назорат гуруҳига нисбатан ҳаракатланиш активлигини юқорилиги кузатилди. Бундан ташқари, узок муддат давомида юборилганда тахифилаксия кузатилмаслиги ва бу дозаларда тажриба ҳайвонларининг тана массасига, ташқи кўринишига, жун ҳолатига ва тери қопламига нисбатан ноҳўя таъсирлар кузатилмади. Скиммианиннинг айниқса 0,1 ва 1,0 мг/кг дозаларида сезиларли даражада ҳаракатланиш активлигини оширилганини кўриш мумкин. Барча кўрсаткичлар 2-расмда тасвирланганидек статистик ишончли даражада ($P \leq 0,05$) фарқ қилиши кўрсатилган.



2-расм. Скиммианиннинг сурункали қабул қилинганидан кейин оқ сичқонларнинг ҳаракатланиш активлигига таъсири.

Фенаминнинг локомотор активлигига скиммианин ва амитриптилиннинг таъсири. Маълумки, фенаминнинг психофармакологик таъсири марказий дофаминэргик ва α -адренэргик рецепторларни рағбатлантириши билан боғлиқ. Шунинг учун, скимминин ва амитриптилиннинг марказий, периферик дофамино ва α -адренэргик рецепторларига таъсирини ўрганиш қизиқиш уйғотди.

Сичқонларда ўтказилган тажрибаларда скимминин 0,3 ва 1,0 мг/кг дозаларда оғиз орқали юборилди ва 1 соатдан кейин 5,0 мг/кг фенамин т/о юборилди. Фенамин қабул қилинганидан кейин 2 ва 3 соат ўтгач, тажрибалар шуни кўрсатдики, назорат ва тажриба сичқонларда, локомотор фаоллик ошиши кузатилди. Скиммианин фенамин фонида 0,3 мг/кг юборилганда мос равишда 50; 212; 64 ва 44% га ($p \leq 0,05$), 1,0 мг/кг дозадан эса 36; 174; 57; 56 ва 20% ($p \leq 0,05$), га оширилганлиги аниқланди ва юборилган назорат гуруҳига нисбатан яққол тенденция кузатилганлигини кўриш мумкин. Олинган натижалардан асосланиб, амитриптилинни фенаминнинг локомотор фаолиятига таъсирини ўрганиб чиқдик. Сичқонларда ўтказилган тажрибаларда амитриптилин 1,0 мг/кг ва 10,0 мг/кг дозада оғиз орқали юборилди ва 1 соатдан кейин 5,0 мг/кг т/о фенамин юборилди. Тажрибалар шуни кўрсатадики, фенаминни қабул қилганидан кейин 1, 2 ва 3 соатдан сўнг, оқ сичқонларнинг локомотор фаоллиги мос равишда 52; 111 ва 123% га оширди. Амитриптилин фонида 1,0 мг/кг дозада локомотор фаоллиги кўрсаткичлари 21; 86 ва 21% га, 10,0 мг/кг дозасида эса 24; 36 ва 31% га кўтарилди. Шундай қилиб, фенамин фонида амитриптилиннинг локомотор фаоллиги пасайиши кузатилди, бу амитриптилиннинг фенамин фаоллаштирувчи таъсирига антагонизми сифатида баҳоланиши мумкин, скиммианинда эса аксинча.

Юқоридаги ҳаракатланиш активлиги ва фенаминнинг локомотор фаоллигига асосланиб, скиммианин психостимуляторлик, амитриптилин эса седатив хоссага эга деган хулосага келиш мумкин.

Скиммианиннинг резерпин таъсирида юзага келадиган ҳолатига таъсири. Маълумки, резерпин ҳайвонларнинг хатти-ҳаракатларида унинг симпатолитик таъсири туфайли турли хил ўзгаришларни келтириб чиқаради. Шунинг учун, оқ каламушларда скиммианиннинг резерпин таъсирида пайдо бўладиган блефароптоз ҳолатига, ҳаракатланиш ва қидирув фаоллигига таъсири ўрганилди. Нейролептик резерпин 2,5 мг/кг дозада т/о юборилди. Нейролептикнинг қовоқ ёриғига таъсири умумқабул қилинган усул билан ва Hall усули билан резерпин фонидаги оқ каламушларда ҳаракат ва қидирув фаолияти таъсири ўрганилди. Натижа резерпин юборилгандан 14 соат ўтгач қайд этилди. Тадқиқотлар шуни кўрсатдики, назорат гуруҳи ҳайвонларида қовоқ ёриғининг кенлиги $2,0 \pm 0,2$ мм, 1,0 мг/кг скиммианин фонида $3,2 \pm 0,3$ ва 5,0 мг/кг скиммианин фонида эса $4,3 \pm 0,4$ мм.ни ташкил этди. Натижалар орасидаги фарқ статистик ($P \leq 0,05$) аҳамиятга эга.

Ҳаракат ва қидирув фаоллигига резерпиннинг таъсири ҳақида гап кетганда, резерпинни қабул қилганидан 15 соатдан кейин ва скиммианин 1,0 ва 5,0 мг/кг дозада 16 соатдан кейин текширилганда назорат ва 1,0 мг/кг

дозадаги скиммианинда деярли бир хил кўрсаткич қайд этилди. 5,0 мг/кг дозада эса ҳаракат ва қидирув фаоллиги 3-4 баробарга ошганлиги кузатилди.

Шундай қилиб, скиммианин 1,0 ва 5,0 мг/кг дозада резерпин таъсирида юзага келадиган блефароптозга нисбатан антагонизм кўринишида ва ингибирлаган ҳаракат ва қидирув фаоллигини ортишига олиб келди, бу эса моддада антидепрессант таъсирини борлигини тасдиқлади.

Скиммианин ва амитриптилиннинг “очик майдон” усулида ҳаракатланиш активлигига ва қидирув фаолиятига таъсири. Скиммианин бир марталик 0,1; 1,0; 10,0 ва 100,0 мг/кг дозада синовдан ўтказилди. Ҳаракатланиш активлиги - квадрат чизиклар кесишган жойлар сони бўйича, қидирув фаолияти эса пештоқларнинг тешиклари сонига қараб ҳисоблаб чиқилган. 1-жадвалда кўрсатилганидек, скиммианин барча дозаларда ҳаракатланиш активлигини ва қидирув фаоллиги 1,5 дан 3,0 мартагача оширган, энг фаол доза 1,0 мг/кг. Натижалар шуни кўрсатдики, қидирув фаолияти ҳаракатланиш активлиги кўрсаткичларига тўғри келди.

Скиммианин ва амитриптилиннинг қидирув фаолиятига таъсирини қиёсий ўрганиш мақсадида 1-жадвалда кўрсатилганидек, скиммианиннинг қидирув фаоллиги сезиларли даражада ошганлигини (максимал 249% $p \leq 0,05$) ва амитриптилин таъсири эса (максимал 25% $p \leq 0,05$) аниқланди. Моддалар таъсирида бундай фарқ келиб чиқишига сабаб сифатида скиммианин яхшироқ сўрилади ва тез фармакологик таъсирни таъминлайди, амитриптилин бир неча мартаба юборилгандан кейин фармакологик самара юзага чиқади. Аниқланган фарқ скиммианин ва амитриптилиннинг адренэргик рецепторларга тенг бўлмаган таъсири туфайли юзага келиши мумкин: агар биринчиси адренэргик рецепторларни фаоллаштиради, амитриптилин уларга фалажловчи таъсир қилади.

1-жадвал.

Скиммианин ва амитриптилиннинг Hall усули ёрдамида оқ сичқонларда бир мартаба қабул қилингандаги ҳаракат ва қидирув фаолиятига таъсири $n=10$

Препарат	Ҳаракатланиш активлиги	Қидирув фаолияти
1-назорат (физ.э-а)	15±1,44	16,8±1,68
Скиммианин 0,1 мг/кг р.о.	24,2±1,44* ^a	24±1,92* ^a
1,0 мг/кг р.о.	40,8±8,64* ^a	41,8±6,72* ^a
10,0 мг/кг р.о.	27,4±2,16* ^a	25,4±1,2* ^a
100,0 мг/кг р.о.	25,6±4,8* ^a	24,4±3,84* ^a
2-назорат (физ.э-а)	11±1,44	12±0,96
Амитриптилин 0,1 мг/кг р.о.	15,2±1,2**	15±2,64**
1,0 мг/кг р.о.	14,6±2,64	13,8±1,44
10,0 мг/кг р.о.	9±2,88	10,2±3,6

Изох: *1-назорат гуруҳи билан таққослаганда $P \leq 0,05$, ** 2-назорат гуруҳи билан таққослаганда $P \leq 0,05$,
^a амитриптилин билан таққослаганда $P \leq 0,05$

Скиммианин узоқ муддат давомида берилганда "очик майдон" усулида ҳаракатланиш ва қидирув фаолиятига таъсири. Таҷрибалар

шуни кўрсатдики, скиммианин юборилишининг 29-кунда, дастлабки кунда юборилгани каби бир хил натижалар олинди, бу эса ўз-ўзидан кумуляциянинг йўқлиги ва моддага нисбатан ўрганиш ҳиссининг юзага чиқмаганлигидан далолат беради.

Скиммианин 3 ойдан ортиқ вақт давомида юборилганда тахифилаксия белгилари фақатгина 100 мг/кг дозада юзага чиқмоқда. Кичик дозаларда бу ҳолат кузатилмади.

Скиммианин ва амитриптилиннинг ҳис-ҳаяжонга қарши таъсирини Kilfoil усулида ўрганиш. Юқорида таъкидлаб ўтилганидек, сичқонлар 5 камерали лабиринтга жойлаштирилганида, одатда сичқонлар кўпроқ қоронғи камераларда ва камроқ ёруғ камераларда бўлишни афзал кўришади. Анксиоген коразол 20,0 мг/кг т/о юбориш туфайли юзага келадиган ҳис-ҳаяжон кўпайиши билан сичқонлар қоронғи камераларни кўпроқ афзал кўришади ва бир камерадан иккинчисига камроқ ўтади.

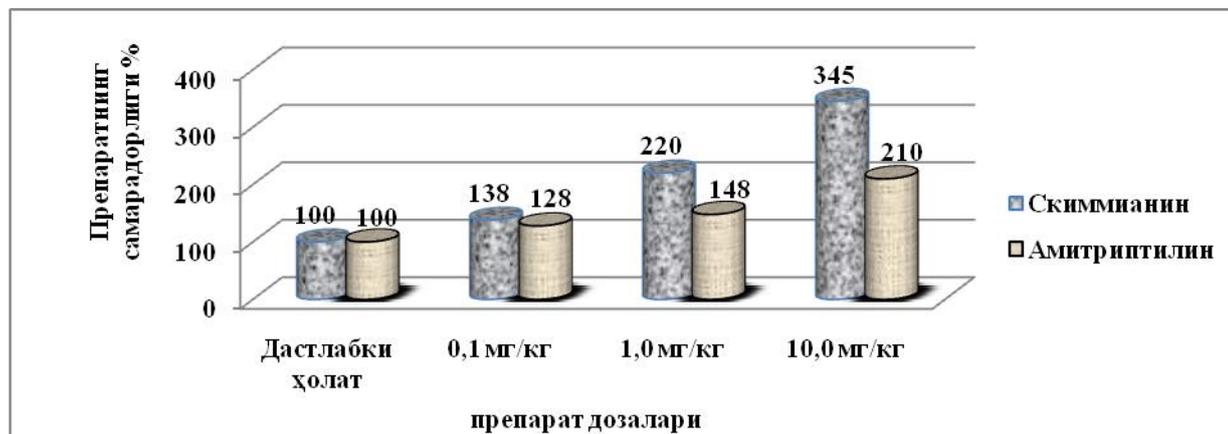
Олинган натижаларга асосланиб, скиммианиннинг барча дозалари К индексини 3 маротабадан 5 мартагача оширади, аммо 0,1 мг / кг дозаси энг фаол бўлиб, 1,0 ва 5,0 мг/кг дозалари бир-биридан яққол фарқ кузатилмади.

Kilfoil усулидан фойдаланиб, скиммианиннинг ҳис-ҳаяжонга қарши таъсирини узоқ муддат давомида текширганимизда куйидагича хулосалар олинди. 0,1 ва 1,0 мг/кг дозаларда анксиолитик фаоллиги юқорилиги сақланган бўлса, 5,0 мг/кг дозада эса анксиолитик таъсирининг камайиши кузатилди. Амитриптилин ҳам 0,1; 1,0 ва 10,0 мг/кг дозаларда анксиолитик хуссиятлари ўрганиб чиқилганда, скиммианинга қараганда сезиларли даражада камроқ 0,1 мг/кг дозада - 1,4; 1,0 мг/кг дозада - 1,7; яъни скиммианинига нисбатан бир ярим барабар кам, 0,1 мг/кг дозадан 10 барабар кам.

Скиммианин ва амитриптилинни ареколиннинг резорбтив фаолиятига таъсири. Психотроп моддаларнинг марказий асаб тизимига таъсир қилиш механизмини ўрганаётганда уларнинг марказий ва периферик М-холинэргик рецепторларига таъсир қилиш хусусиятларини аниқлаш муҳим аҳамиятга эга. Амалиётда кенг ишлатиб келинадиган антидепрессант амитриптилин М-холиноблокаторлик таъсирга эга эканлиги маълум. Скиммианиннинг М-холинэргик рецепторларга таъсири ўрганилмаган. Юқоридагилардан келиб чиққан ҳолда, ареколиннинг марказий ва периферик таъсирларига моддаларни қиёсий ўрганиш ўтказилди. Тажрибалар 36 та оқ сичқонларда ўтказилди. Ареколин 10,0 мг/кг дозада сўлакайликни (периферик таъсир) ва титроқни (марказий таъсир) келтириб чиқаради. Тажрибада сўлакайлик ва титроқ давомийлигига эътибор қаратилди. Скиммианин сўлакайлик ва титроқнинг давомийлигини 2 баробар оширганлиги, амитриптилин эса ареколиннинг марказий ва периферик М-холинопозитив таъсирини камайтириши аниқланган.

Porsolt R. усули бўйича оқ сичқонларнинг мажбурий сузиш давомийлигига скиммианин ва амитриптилиннинг таъсири. Оқ сичқонларда ўтказилган тажрибаларда скиммианин ва амитриптилин тажриба бошланишидан 1 соат олдин 0,1; 1,0 ва 10 мг/кг дозада оғиз орқали

юборилади. Тажрибалар шуни кўрсатдики, кўрсатилган дозаларда скиммианиндан сузиш даври "ночорлик ҳолати" нинг намоён бўлишигача мос равишда 38 ± 12 , 120 ± 22 ва 246 ± 42 % ($p \leq 0,05$) га, амитриптилин эса мос равишда 28 ± 12 , 48 ± 34 % ва 118 ± 74 % ($p \leq 0,05$) га оширилиши кузатилди.



3-расм. Сичқонларнинг мажбурий сузиш давомида ночорлик ҳолати пайдо бўлишининг яширин даврига скиммианин ва амитриптилиннинг таъсири.

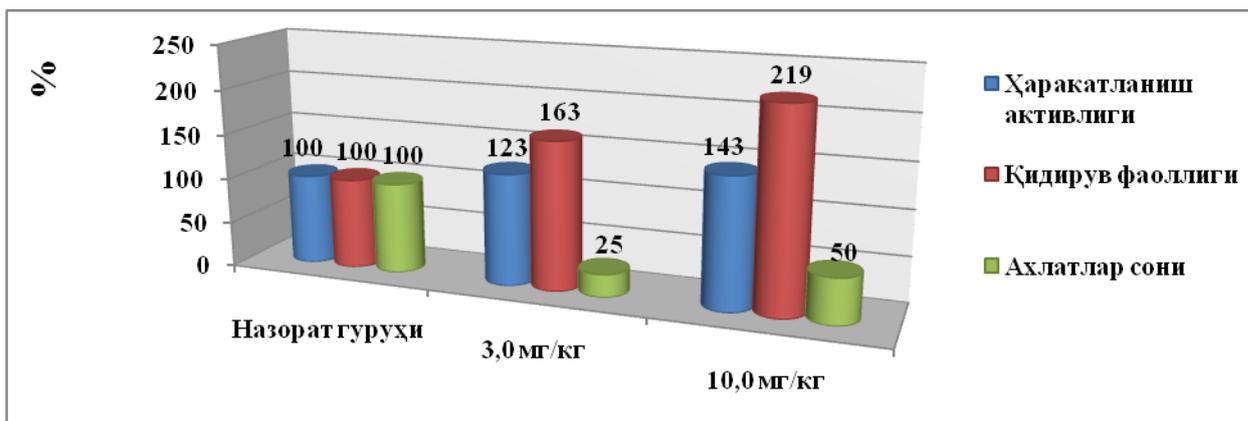
Расмдан кўриш мумкинки, скиммианин барча тажрибаларда таъсир кучлилиги бўйича амитриптилиндан юқори туради. Скиммианиннинг 1,0 мг/кг дозаси 10,0 мг/кг дозадаги амитриптилин билан бир хил кучдаги антидепрессант фаолликни намоён қилмоқда.

Донаксин алкалоидини фармакологик ўрганиш. Донаксин Ўзбекистонда кенг тарқалган қамиш ўсимлигининг ер устки қисмларидан ажралиб олинган асосий алкалоиддир. Донаксин ва серотониннинг структур жихатдан яқинлиги, шунингдек, тажрибаларда 5НТ рецепторларининг жинсий фаолиятини тартибга солишда иштирок этишини ҳисобга олган ҳолда, алкалоиднинг эркак каламушларнинг жинсий фаолиятига таъсирини ўрганишга қарор қилинди. Бунинг натижасида донаксинда афродизиак фаоллик мавжудлиги аниқланди, бу эса моддани янада батафсил ўрганилишига асос бўлди.

Донаксиннинг 2 ва 10 "терапевтик дозаларда" 10,0 ва 50,0 мг/кг дозаларида сурункали юборилганда оқ сичқонларнинг физик ва психоэмоционал ҳолатига таъсири ўрганилди. Ушбу даврда ҳаракатланиш активлигига, тана массасига ва ҳис-ҳаяжонга қарши таъсири ўрганилди. Таъкидланишича, тажрибаларнинг барча даврларида, ҳар иккала дозада ҳам донаксинни қабул қилиш фонида, назорат гуруҳи билан солиштирилганда 2 ёки ундан кўпроқ марта ҳаракатланиш активлиги ошган. Тадқиқотлар шуни кўрсатадики, донаксин 10,0 ва 50,0 мг/кг дозаларда узоқ вақт давомида юборилиши назорат гуруҳи ҳайвонларга нисбатан фаоллигини сезиларли даражада яхшилаган, аммо 2 ойлик юборилгандан сўнг модданинг фаоллиги нисбатан камайган. 102 кунлик модда қабул қилингандан сўнг донаксиннинг сичқонларнинг тана вазнига таъсирини ўрганиш шуни кўрсатдики, назорат ва тажриба сичқонлар тана вазнида тахминан тенг ўсишни кўрсатди. Донаксин

алкалоидининг тана вазнидаги ўзига хос ўзгаришлар куйидагича ифодаланган: 3,5 ой давомида назорат гуруҳи сичқонларнинг массаси $72 \pm 12\%$ га, донаксин $10,0$ мг/кг фонида 83 ± 13 га, $50,0$ мг/кг дозасидан $78 \pm 14\%$ га кўтарилди. Фарқ сезиларли, аммо статистик аҳамиятга эга эмас.

Донаксиннинг Hall усули бўйича қидирув ва ҳаракат фаоллигига таъсири. Донаксиннинг тадқиқот фаолиятига таъсири Hall усулига биноан оқ каламушларда оғиз орқали $3,0$ ва $10,0$ мг/кг дозада ўрганилди. Донаксин қабул қилинганидан кейин 2 соат ўтгач, ўтказилган тажрибаларда ҳаракатланиш активлиги, қидирув фаоллиги ошишига ва ажратадиган ахлатлар сони назорат гуруҳига нисбатанн камайишига олиб келди. Натижалар 4 –расмда кўрсатилганидек, қидирув ва ҳаракат активлиги $1,5 - 2,5$ мартага кўпайди ва қидирув фаолияти ҳаракат активлигига қараганда кўпроқ кучайди. Учинчи кўрсаткичга келсак, дефикация сонининг камайиши донаксиннинг ҳис-ҳаяжонга қарши таъсирини кўрсатади.



4-расм. Донаксиннинг 3,0 ва 10,0 мг/кг дозаларда “очиқ майдон” усулида оқ каламушларнинг хатти-ҳаракатларига таъсири.

Hall усулидан фойдаланган ҳолда оқ сичқонларда тажрибалар донаксинни сурункали қабул қилиш фонида, қабулнинг 72 -кунида, $10,0$ ва $50,0$ мг/кг дозада юбориш билан амалга оширилди. Тадқиқот шуни кўрсатдики, сичқонларнинг хатти-ҳаракати биринчи кун юборган давридаги каби деярли бир хил эди. Бу алкалоидни умумий хатти-ҳаракатлар учун 72 кун давомида ҳаракат активлиги ва қидирув фаоллигининг яхшиланиши кўринишидаги хатти-ҳаракатларида ижобий ўзгаришларнинг сақланиб қолганлигини, шунингдек алкалоиднинг тахифилакция ёки кумуляцияси кузатилмаслигини кўрсатди (2-жадвалга қаранг).

Донаксиннинг ҳис-ҳаяжонга қарши таъсири Kilfoil усули ёрдамида ўрганиш. "Тадқиқот усуллари" бобида кўрсатилгандек, Kilfoilнинг ҳис-ҳаяжонга қарши таъсири $K = T_{\text{ёр}}/T_{\text{қор}}$ индексининг қийматида ифодаланди. 3- жадвалда келтирилган тажриба натижаларидан кузатув давомида барча назорат гуруҳларида K индекси $0,48-0,87$ оралиғида ўзгариб турди; донаксин фонида эса $3-4$ барабар кўп. Донаксин фаоллиги $10,0$ мг/кг дозада ҳар доим $50,0$ мг/кг дозадан юқори бўлган.

2-жадвал

Донаксиннинг оқ сичқонларда 72-кун давомида Hall усулига асосан очик майдондаги хатти-ҳаракатларига таъсири ($M \pm m$) $n=10$

Тажриба шароити кўрсаткичлар	Назорат гуруҳи	Донаксин 10,0 мг/кг	Донаксин 50,0 мг/кг
1-кун юборилиши			
Ҳаракатланиш активлиги	10,6±1,68	17,6±0,72*	23,2±2,16*
Қидирув фаоллиги	14,6±1,44	18±1,2*	20,6±1,68*
72-кун юборилиши			
Ҳаракатланиш активлиги	13,8±1,44	20,2±0,48*	21±2,16*
Қидирув фаоллиги	14,6±0,96	18,2±0,72*	23,2±1,92*

Изоҳ: * - назорат гуруҳи билан таққослаганда ($P \leq 0,05$).

3-жадвал

Донаксиннинг Kilfoil усулида ҳис-ҳаяжонга қарши таъсирини 17, 49, 97 кунлари оқ сичқонларга таъсири ($M \pm m$) $n=6$

Донаксин дозалари оғиз орқали юборилганда	Дастлабки ҳолат индекси $K = T_{\text{ёр/қор дори юборилмаган}}$	К Индекси 17-кун донаксин юборилиши	К Индекси 49-кун донаксин юборилиши	К Индекси 97-кун донаксин юборилиши
Назорат (дист. сув)	0,57±0,06	0,64±0,06	0,48±0,09	0,87±0,05
10,0 мг/кг	0,54±0,05	3,5±0,5*	2,7±0,31*	2,2±0,26*
50,0 мг/кг	0,62±0,07	2,06±0,53*	1,9±0,26*	1,36±0,22

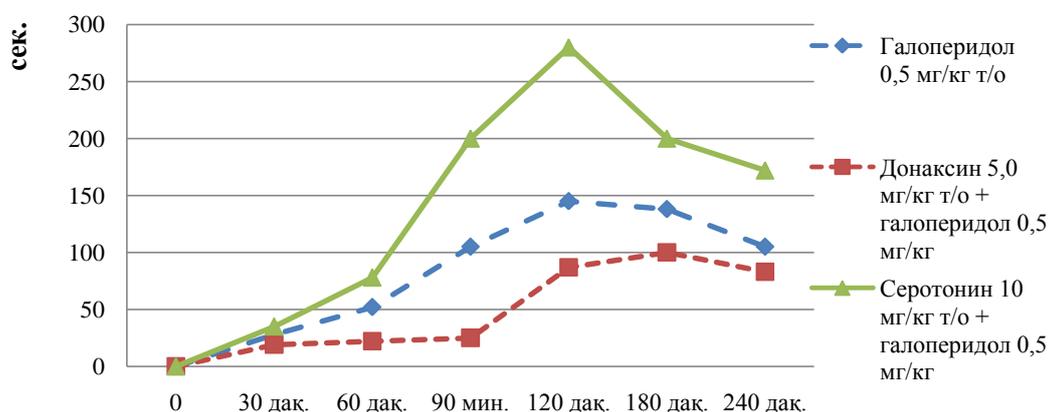
Изоҳ: *- назорат гуруҳи билан солиштирилганда ($P \leq 0,05$).

Шундай қилиб, 3-жадвалда кўрсатилган маълумотлар асосида донаксиннинг ҳар иккала дозаси турли хил муддатларда яққол анксиолитик хусусиятга эгаллигини намоён қилмоқда. Илгари Hall усули бўйича оқ каламушларда ўтказилган тажрибада дефикация интенсифлигининг камайиши кўринишида ҳам кузатилган.

Донаксиннинг галоперидолдан юзага келадиган каталесияга таъсири. Психотроп моддаларнинг марказий нерв системасига таъсир қилиш механизмини ўрганаётганда моддаларнинг D-рецепторларга таъсирини аниқлаш муҳим аҳамиятга эга. Табиий афродизиак хусусиятга эга дори воситалари психотроп моддалар ҳисобланиб, уларнинг дофаминэргик системага таъсирини ўрганиш муҳим ҳисобланади. Биз донаксинни галоперидолдан юзага келадиган каталепсияга таъсирини ўрганиб чиқдик, бу

ерда Д-позитив моддалар каталепсияни қисқартирса, Д-блокаторлар эса уни узайтиради.

Донаксиннинг галоперидолдан (0,5 мг/кг т/о) юзага келадиган каталепсияни ўрганиш пайтида назорат гуруҳидаги барча ҳайвонларда дарҳол каталепсия ривожланиб борди. Каталепсия давомийлиги 120дан 180 сониягача бўлди. Максимал каталептоген таъсир дори қабул қилингандан кейин 2-3 соат оралиғида намоён бўлди. Донаксин қабул қилган гуруҳларда каталепсия 90 дақиқадан сўнг ривожлана бошланди ва у нисбатан кучсизроқ намоён бўлди. Тажрибалар шуни кўрсатдики, донаксин 2-3 соат давомида галоперидолнинг каталептоген таъсирини ривожланишига тўсқинлик қилди. Шундан сўнг, унинг антогонизми аста-секин пасайиб, 4-соатдан кейин йўқ бўлиб кетди. Бу хусусият нейрорептик дориларнинг Д-блокловчи таъсирининг узокроқ давом этиши донаксиннинг Д потенсив таъсирига караганда намоён бўлади (5-расм).



5-расм. Донаксин ва серотониннинг галоперидолдан юзага келадиган каталепсияга таъсири.

Донаксиннинг афродизиак фаоллигини ўрганиш. Илмий адабиётлар маълумотларга кўра, серотонин рецепторлари жинсий фаолиятнинг турли йўналишларини тартибга солишда иштирок этади ва донаксин 5HT рецепторларини блоклайди (P. Katz et al., 1995), аниқроғи, 5HT_{2A} кичик турига (G. Frolidi et., 2004), Clark (1978) усули бўйича донаксиннинг эркак каламушларнинг жинсий фаоллигига таъсирини ўрганишга қарор қилинди. Биз 1 минутда устига ташлаш (интромиссий) сонига модданинг таъсирини, 1-чи эякуляциянинг яширин даври ва стандарт 15 минутлик вақт оралиғидаги эякуляция сонини ўргандик. Донаксиннинг 3 дозаси 1,0; 2,0 ва 5,0 мг/кг т/о киритилиб синовдан ўтказилди. Тажрибалар ҳафтада бир марта ўтказилди. Тадқиқот шуни кўрсатдики, назорат гуруҳида 1 дақиқада устига ташлашларнинг ўртacha сони 1,4 ни ташкил этди. Гуруҳдаги биринчи

эякуляциянинг яширин даври ўртача 9,6 минутни, эякуляция сони эса 1,2 ни ташкил қилди.

1 ҳафтадан сўнг ўтказилган ушбу гуруҳдаги каламушларда тажрибадан 1 соат олдин донаксин 1,0 мг/кг т/о фонидаги каламушларда мос равишда 1,6; 8.6 ва 1.2 ташкил этди. Бундай ҳолда, жинсий фаолиятнинг дастлабки иккита кўрсаткичлари мос равишда 14 ва 4% га ва ўртача 6% га яхшиланди. 2,0 мг/кг дозаси фонида кўрсаткичлар 29; 11 ва 17% га ва ўртача 19% гача яхшиланди. Донаксиннинг 5,0 мг/кг дозаси фонида интромаиссийлар сони, биринчи эякуляциянинг яширин даври ва эякуляция кўрсаткичлари мос равишда 71; 40 ва 50% га ошди ва жинсий фаолликнинг ўртача фоиз даражаси 62% ташкил этди. Юқоридаги маълумотлар 4-жадвалда келтирилган.

4-жадвал

Донаксиннинг (1.0; 2.0 ва 5.0 мг/кг т/о) эркак каламушларнинг жинсий фаоллигига таъсири

Каламушларда жинсий фаолият кўриниши	Каламушларда жинсий фаоллик кўрсаткичлари (ўртача бтадан каламуш)	Донаксин 1,0 мг/кг (ўсиш %)	Донаксин 2,0 мг/кг (ўсиш %)	Донаксин 5,0 мг/кг (ўсиш %)
Устига ташлаш (интромаиссий) сони дақиқаларда	1,4(100%)	1,6 (114%)	1,8 (129 %)	2,4* (171%)
1- эякуляциянинг яширин (латент) даври	9,6(100%)	9,2(4%) (104%)	8,6 (11%) (111%)	5,8* (40%) (140%)
Эякуляциялар сони 15 дақиқада	1,2 (100)	1,2 (100%)	1,4 (117%)	1,8* (150%)
Кўрсаткичларни ўртача ўсиши %	100 (0)	106 (6%)	119 (19%)	162* (62%)

Изоҳ: * - назорат гуруҳи билан таққослаганда ($P \leq 0.05$).

Донаксиннинг оқ каламушлардаги ўтказилган тажриба натижалари, турли дозаларда жинсий фаолиятга таъсири тўғрисида олинган маълумотларга асосланиб, афродизий фаоллик ЭД₅₀ график асосида ҳисоблаб чиқилди ва у 4,5 мг/кг ни ташкил этди.

Йохимбинни афродизиак хусусиятларини ўрганиш. Йохимбиннинг афродизиак фаоллиги ҳам худди донаксин билан бир хил тарзда J. Clark усулида оқ каламушларда аниқланди. Йохимбиннинг учта дозаси ишлатилди: 1,0; 2,0 ва 3,0 мг/кг т/о юборилди. 1,0 мг/кг дозада т/о киритилганда, йохимбиннинг жинсий фаоллик кўрсаткичлари дақиқасига устига ташлашлар сони, биринчи эякуляциянинг яширин даври ва стандарт 15 дақиқа оралиғидаги эякуляция сони каби кўрсаткичларни мос равишда 10,6; 15,2 ва 18,6% ва ўртача 14,8%гача оширди. 2,0 мг/кг дозадан мос равишда 38; 46; 56% ва ўртача 45,8%га. 3,0 мг/кг дозадан т/о киритилганда эса мос равишда

55; 65; 69% га ва ўртача 63% га тенг натижалар олинди. Демак, ЭД₅₀ 2,2 мг/кг ни ташкил этди. Олинган натижаларга асосланиб, йохимбин учун К фармакологик таъсир кенглиги индекси 28,2, донаксинда эса 49га тенглиги аниқланди.

5-жадвал

Донаксин ва йохимбиннинг таққослама фармакологик таъсир кенглиги индекси

Препарат номи	ЛД ₅₀ тери остига юборилганда мг/кг	ЭД ₅₀ афродизий фаоллиги мг/кг	Фармакологик таъсир кенглиги индекси $K = \frac{ЛД_{50}}{ЭД_{50}}$
Йохимбин	62 (46÷74)	2,2	28,2
Донаксин	224(183÷272)	4,5	48,9

Шундай қилиб, афродизиак фармакологик таъсир кенглиги индекси бўйича йохимбин донаксиндан деярли 2 барабар сустроқ фаолликка эга.

Диссертациянинг "**муҳокама**" деб номланган тўртинчи бобида олиб борилган фармакологик ва психофармакологик усуллар асосида ўрганилаётган моддаларнинг таъсир этиш спектрлари ҳақида атрофлича мулоҳаза юритилган. Олинган натижалар кўплаб адабиёт манбаларини қўллаган ҳолда муҳокама қилинган. Ишончли далиллар билан алкалоид бирикмалар организмнинг депрессив ҳолатлари, жинсий фаолият бузилишини ошириш қолиятига эга эканлиги ва турли патологик ҳолатларда яққол фармакологик мувофиқлаштирувчи таъсирни намоён қилиши асослаб берилди.

ХУЛОСАЛАР

1. *Naplophyllum perforatum*нинг ер устки қисмидан ажратиб олинадиган асосий алкалоид скиммианин, антидепрессант хусусиятига эга.

2. Антидепрессант хусусиятларга эгаллиги жиҳатдан скиммианин ҳозирги кунда кенг қўлланиладиган дори воситаси амитриптилинидан устунлиги аниқланди.

3. Амитриптилиндан фарқли ўлароқ, скиммианин марказий М-холино ва α-адренорецепторларини блоклаб қўймайди ва натижада ақлий қобилиятнинг пасайиши, вегетатив ва ҳаракат бузилишлари каби ножўя таъсирлар юзага чиқмаслиги унинг антидепрессант сифатида кенг фойдаланиш имконини беради.

4. *Arundo donax* ўсимликининг асосий алкалоиди донаксин афродизиак фаоллиги 5HT_{2C} рецепторларга боғлиқлиги ва йохимбинга нисбатан устунлиги аниқланди.

5. Терапевтик дозаларда донаксин анксиолитик ва психостеник таъсирга эга.

6. Уч ой давомида оқ сичқон ва каламушларга 2 ва 10 терапевтик дозаларда берилганда тажриба ҳайвонлари барқарор психоэмоционал ҳолатни кўрсатдилар. Асосий ҳаётий органларнинг микро тузилишида патологик ўзгаришлар кузатилмади.

**РАЗОВЫЙ НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.Tib.30.02 ПО
ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ ПРИ
ТАШКЕНТСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ**

**АКАДЕМИЯ НАУК РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН ИНСТИТУТ
ХИМИИ РАСТИТЕЛЬНЫХ ВЕЩЕСТВ**

САНОЕВ ЗАФАР ИСОМИДДИНОВИЧ

**ПОИСК ПСИХОТРОПНЫХ СРЕДСТВ СРЕДИ АЛКАЛОИДОВ
ARUNDO И NAPLORHYLLUM**

14.00.17 – Фармакология и клиническая фармакология

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)
ПО МЕДИЦИНСКИМ НАУКАМ**

ТАШКЕНТ – 2019

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирована в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за номером B2017.3.PhD/Tib314.

Диссертация выполнена в Институте химии растительных веществ им. акад. С.Ю.Юнусова.

Автореферат диссертации на трех языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице по адресу www.tma.uz. и Информационно-образовательном портале "Ziyonet" по адресу: www.ziyonet.uz.

Научный руководитель:

Мирзаев Юрий Рахманович

кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник

Официальные оппоненты:

Рахманов Алишер Худайбердиевич

доктор медицинских наук, доцент

Эргашева Мукарамой Журабаевна

доктор биологических наук

Ведущая организация:

**Ташкентский педиатрический
медицинский институт**

Защита диссертации состоится «___» _____ 2019 г. в ___ часов на заседании Разового Научного совета DSc.27.06.2017.Tib.30.02 при Ташкентской медицинской академии (Адрес: 100109, г.Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби-2. Тел./факс: (+99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@mail.ru).

С диссертацией (PhD) можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Ташкентской медицинской академии (зарегистрирована за №___). (Адрес: 100109, г. Ташкент, Алмазарский район, улица Фароби-2. Ташкентская медицинская академия, 2 учебный корпус, «Б» крыло, 7-кабинет. Тел.: (+99871)150-78-25.

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2019 года.
(реестр протокола рассылки №___ от «___» _____ 2019 года).

А.Г.Гадаев

Председатель разового Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук, профессор

Д.А.Набиева

Ученый секретарь разового Научного совета по присуждению ученых степеней, доктор медицинских наук

А.В.Якубов

Председатель разового Научного семинара при разовом научном совете по присуждению учёных степеней, доктор медицинских наук, профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации (PhD) доктора философии)

Актуальность и востребованность темы диссертации. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в настоящее время в мире около 300 млн человек страдают от депрессии. Развитие технологии, ускорением темпа жизни, возрастающая конкурентная борьба являются причиной возрастания стрессорных факторов приводящих к развитию депрессорных состояний у населения, включающих и высокоразвитые страны. Считается, что в ближайшее десятилетие среди психотропных препаратов антидепрессанты по объёму продаж выйдут на первое место. Кроме того, нарушение сексуального образа жизни является одной из главных проблем в системе здравоохранения, среди молодежи, кроме того, пожилые мужчины составляют более 20% населения земли. Нарушение половой активности провоцирует ускорение процесса старения организма, а также другие этиологические факторы, в том числе различные дегенеративные заболевания, увеличение травматизма, увеличение производственных и стрессовых факторов образа жизни. Половая жизнь - один из важнейших социально-биологических процессов в деятельности человека, приводящий к повышению настроения и улучшению взаимоотношений. Этот процесс ведет не только к увеличению продолжительности жизни человека, но и к улучшению качества его жизни. На сегодняшний день пути решения являются актуальной проблемой среди специалистов данной сферы.

В настоящее время в мире проводится ряд экспериментальных научных исследований по выявлению новых веществ, обладающих антидепрессивной и афродизиаковой активностью. Показано, что выделяемые из растений некоторые вещества, относящиеся к алкалоидам, флаваноидам и др. могут обладать вышеуказанные виды действием. Выявление и профилактика депрессивных расстройств приведет к уменьшению количества суицидальных ситуаций, которые могут возникнуть. Вещества афродизиака проходят через гематоэнцефалический барьер, оказывают стимулирующее действие на половые центры центральной нервной системы, а также усиливают половое возбуждение. Поэтому в медицине большой интерес представляет поиск и изучение различных природных веществ, выделенных из растений, которые с незапамятных времен использовались для лечения депрессивных состояний и нарушений половой активности.

С приобретением независимости Республики Узбекистан в последние годы проводятся широкомасштабные работы по совершенствованию собственной фармацевтической промышленности, направленные на создание качественных лекарственных средств, в том числе и обладающих психотропным действием, на основе местных сырьевых ресурсов. В 4-ом направлении стратегии действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах основными задачами определены «...дальнейшее развитие фармацевтической промышленности и улучшение обеспеченности населения и медицинских учреждений

доступными, качественными лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения, реализация мер по недопущению необоснованного роста цен на них, обеспечение снижения показателей заболеваемости населения и повышения продолжительности жизни...». В связи с этим проведение изысканий по поиску и созданию новых психотропных средств растительного происхождения является актуальным и крайне востребованным направлением работ отечественной фармакологии.

Данное исследование направлено на выполнению задач, предусмотренных Постановлениями Президента Республики Узбекистан ПП-416 от 14 июля 2006 г. «О мерах по поддержке отечественных производителей лекарственных средств и изделий медицинского назначения», ПП-1442 от 15 декабря 2010 г. «О приоритетах развития промышленности Республики Узбекистан в 2011-2015 годах», ПП-2647 от 31 октября 2016 г. «О мерах по дальнейшему улучшению обеспечения населения лекарственными средствами и изделиями медицинского назначения» и №УП-4947 от 07 февраля 2017¹ г. «Стратегия действий по пяти приоритетным направлениям развития Республики Узбекистан в 2017-2021 годах», а также других нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере.

Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологии Республики.

Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетным направлением развития науки и технологий Республики VI. «Медицина и фармакология».

Степень изученности проблемы. Ученые республики и СНГ М.А. Магруппова, Б.Л. Данилевский, Н.П. Полиевцев, С.Х. Носиров, М.М. Азимов, И.Н. Зимон, Н.И. Евдокимов, С.Ф. Арипова, В.У. Ходжаев и Ю.Р. Мирзаев занимаются поиском психотропных агентов и их химических и биологических свойств, воздействующих на центральную нервную систему на основе местных лекарственных растений. Алкалоидные соединения в изученных ими растениях представляют большой интерес. Разработаны методы извлечения этих веществ, изучено их влияние на общую фармакологическую и центральную и периферическую нервную системы и даны токсикологические характеристики.

Ученые из зарубежных стран E. Cardoso Lopes, J. Cheng, M. Goelz, B. Pastushewska, M.P. Pathak, P. Katz, G. Froidi, E. Hull, E. Snoeren исследования в области поиска растений с различными соединениями, механизма их действия на молекулярном уровне. Несмотря на обширные эксперименты по свойствам соединений, он до сих пор не смог дать четкого впечатления о влиянии соединений на организм. Все это определяет актуальность и научно-практическую необходимость данной диссертации. Оба алкалоида скиммианин и донаксин в фармакологическом плане изучались на протяжении нескольких десятилетий, но специфическое фармакологическое

¹ Указ Президента Республики Узбекистан УП-4947 от 7 февраля 2017 года «О стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан».

действие позволяющее разработать на их основе высокоэффективные лекарственные средств превосходящих известные препараты такого рода выявлено впервые.

Связь диссертационного исследования с тематическим планом научно-исследовательских работ. Диссертационное исследование выполнено в рамках ГНТП проекта ФА-А11-Т036 в течение 2015–2017 годов в Институте химии растительных веществ АН РУз.

Цель исследования заключается в изучении специфической активности главных алкалоидов цельнолистника исколотого *Narphyllum perforatum* – скиммианина и *Arundo donax* - донаксин на состояние общий и психофармакологической статусе животных.

Задачи исследования:

выявить наиболее эффективную и перспективную дозу антидепрессантную и афродизиаковую активностью в скрининговых исследованиях;

оценить острую и хроническую токсичность алкалоидов скиммианина и донаксина;

изучить влияние скиммианина и донаксина на состояние общий и психофармакологической статусе животных;

выявление особенностей фармакологических свойств изучаемых алкалоидов и показ преимуществ перед известными препаратами.

Объектом исследования являются распространённые в Узбекистане растения *Narphyllum perforatum* и *Arundo donax* и экспериментальные животные – половозрелые белые крысы массой тела 160-220 г, белые мыши массой тела 18-22 г и кроликов массой тела 2500-3000г.

Предметом исследования является алкалоиды донаксин и скиммианин, сравнительные препараты йохимбин и амитриптилин, тканей внутренних органов и материалы оценки медико-биологической безопасности донаксина и скиммианина в эксперименте.

Методы исследования. В работе были использованы фармако-токсикологические, гистоморфологические, психофармакологические и статистические методы исследования.

Научная новизна диссертационного исследования заключается в следующем:

впервые проведено изучение алкалоида скиммианина на наличие и выраженность у них антидепрессантную активности;

установлено, что алкалоид скиммианина из цельнолистника исколотого (*Narphyllum perforatum*, Rutaceae fam.) оказывает более выраженное антидепрессантное действие по сравнению с известным лекарственным средством амитриптилином;

у алкалоида донаксина впервые выявлено афродизиаковое действие, более выраженное, чем у известного применяемого афродизиака йохимбина.

установлено, что афродизиаковое действие донаксин связано с блокадой 5HT рецепторов.

Практические результаты исследования заключаются в следующем:

эффективная доза алкалоида скиммианина и донаксина из местных растений с антидепрессантной и афродизиаковой активностью установлены на экспериментальных животных;

доказана безвредность алкалоидов в экспериментах;

доказана эффективность лекарственного вещества скиммианина и донаксина из местных растений в лечении по результатам экспериментов;

результаты экспериментального изучения скиммианина и донаксина из местных растений открывают новые перспективы в создании эффективных препаратов для лечения вышеуказанных патологии.

Достоверность результатов исследований подтверждена применением в исследованиях современных фармакологических, токсикологических, гистоморфологических, фармакодинамических, достаточным количеством экспериментальных животных, обоснованным набором методов статистического анализа и их корректным применением. Полученные результаты основываются на сравнении с зарубежными препаратами с антидепрессантной и афродизиаковой активностью.

Научная и практическая значимость результатов исследования.

Научная значимость полученных результатов заключается в том, что впервые изучена афродизиаковая активность алкалоида – донаксина, антидепрессантная активность алкалоида – скиммианина выделенного из местных лекарственных растений по сравнению с известным препаратом Йохимбин и Амитриптилином. Доказан выраженной афродизиаковой и антидепрессантной эффект в эксперименте.

Практическая значимость результатов исследования определяет возможность производства и применения данной эффективной алкалоидов из местного сырья в качестве афродизиакого и антидепрессантного средства в медицинской практике.

Внедрение результатов исследования. На основе полученных научных результатов по оценкам эффективности донаксина и скиммианина при экспериментальных исследованиях:

получен патент Агентства по интеллектуальной собственности Республики Узбекистан на изобретение «Средство, обладающее афродизийной активностью» (№ IAP 05297 от 26.10.2016 г). В результате, это дало возможность создания нового препарата с афродизийной активностью;

главного алкалоида из растения Цельнолистника исколотого (*Naplophyllum perforatum*) скиммианина ФА-А11-Т009 «Создание нового психостимулирующего препарата Скиммианина, подготовка пакета НТД на препарат для представления на клинические испытания» доклиническому исследования скиммианина в ФК РУз на получение разрешение проведение клинических испытаний (Письмо Академии наук Республики Узбекистан №4/1255-443 от 19.02.2019). В результате, это дало возможность подготовить нормативную и техническую документацию получить разрешение для клинических испытаний алкалоид скиммианина;

субстанция препарата «Донаксина гидрохлорида» зарегистрирован «Государственный центр экспертизы и стандартизации лекарственных

средств, изделий медицинского назначения и медицинской техники» Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (удостоверение DV/M/02540/05/19). В результате, это дало возможность создания нового препарата с афродизийной активностью.

Апробация результатов исследования. Результаты данного исследования прошли апробацию на 4 международных и 8 республиканских научно-практических конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано всего 18 научных работ, из них 5 научных статей, в международных и местных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных результатов диссертаций на соискание научной степени доктора философии (PhD), получен 1 патент на изобретение.

Структура и объем диссертации. Структура диссертации состоит из введения, четырех глав, выводов, списка использованной литературы и приложения. Объем диссертации составляет 109 страниц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Во введении обосновывается актуальность и востребованность проведенного исследования, цель и задачи исследования, характеризуется объект и предмет, показано соответствие исследования приоритетным направлениям науки и технологии республики, излагается научная новизна и практические результаты исследования, раскрываются научная и практическая значимость полученных результатов, внедрение в практику результатов исследования, сведения по опубликованным работам и структуре диссертации.

В первой главе диссертации **«Обзор литературы»** представлен обзор литературы по биохимическим и токсикологическим свойствам, биологической активности скиммианина и донаксина на разных растениях на основе местной и зарубежной литературы. Имеются источники информации о химической структуре, биологической активности, фармакологических и токсикологических свойствах алкалоидов, полученных из *Naplophyllum perforatum* и *Arundo donax*.

Вторая глава диссертации, озаглавленная **«Экспериментальные животные и методы, использованные в исследованиях»**, содержит информацию об изучаемых объектах и методологических подходах, а также решения поднятых вопросов. В данной диссертации изучены соединения, выделенные сотрудниками лаборатории химии алкалоидов ИХРВ АНРУз. Эти алкалоиды из *Naplophyllum perforatum* скиммианина (Расулова Н.А.) и донаксин из *Arundo donax* (Арипова С.Ф., Хужаев В.У. 1996).

Эксперименты по оценке алкалоида скиммианин из *Naplophyllum perforatum* в качестве антидепрессанта и *Arundo donax* в качестве афродизиака были выполнены на самцах мышах (18-22г) и самцах крыс (150-220 г). Исследуемые соединения вводили животным перорально от 0,1 до 100

мг/кг. Эксперименты скорректированной на массу тела, с 0,1% ным раствором мышей и 1,0% -ном растворе вводимым крысам в дозе сравнении с хорошо известным антидепрессантом - амитриптилином и афродизиак - йоимбином. Эксперименты основаны на следующих методах: двигательная активность (Лапин И.П., Слепокуров М.В., 1991), спонтанная двигательная активность вызванном фенамином (R. Rothman et al., 2001), влияние веществ на галоперидоловую каталепсию, изучение анксиолитического (противотревожного) действия (Kilfoil T at al., 1989), изучение в открытом поле (Hall C. 1936), вызванной депрессией с резерпина, влияние веществ на длительность принудительного плавания белых мышей по (R. Porsolt et al., 1977) изучение афродизиактовую активность (Clark J. at al., 1984) и при хроническом введении влияние веществ на двигательную активность и прирост массы тела, противотревожную и метод «открытого поля» был выполнен. Ниже приведен обзор самых основных методов антидепрессивной и афродизиактовой активности.

Влияние веществ на длительность принудительного плавания белых мышей по Porsolt et al., 1977. Влияние веществ на продолжительность принудительного плавания является наиболее важным тестом при выявлении антидепрессантного действия. В опытах на белых мышах изучалось влияние сравниваемых веществ на латентный период иммобилизации мышей при принудительном плавании. В каждом сеансе опыта использовались 6 животных. Животных помещают в цилиндр, диаметром для мышей – 10 см, высотой 25 см, для крыс – 18 и 40 см соответственно. Цилиндр наполняют на 1/3 водой (27°C). После неудачных попыток выбраться из воды животные принимают характерную неподвижную позу, которую расценивают как проявление подавленности, «отчаяния». Фиксируют все активные попытки животных выбраться из воды в течение первых 6 минут после погружения в воду.

Под влиянием антидепрессантов, независимо от механизма их действия, активность животных возрастает и время неподвижности (иммобилизации) уменьшается.

Специфическая афродизиактовая активность сравниваемых препаратов изучалась по методике, описанной J.Clark et al. Подготовка к эксперименту касалась как самок, так и самцов крыс. Самок крыс предназначенных для опытов по спариванию, предварительно кастрировали. Для этого производился кожный продольный разрез на нижней трети спины, затем через боковые разрезы мышц живота проникали в брюшную полость, где среди кишечных петель выискивали рога матки с яичниками, которые пигировались и ампутировались, культи рогов матки после смазывания раневой поверхности 3% настойкой йода помещались обратно в брюшную полость. Мышечные и кожные раны пересыпались порошком пенициллина 100 ЕД на крысу и послойно зашивались. По истечению 1 месяца кастрированные самки крыс использовались для экспериментов. Подготовка кастрированных самок к опытам по спариванию заключалась в трёхразовом введении синестрола в дозе 2 мг/кг внутрь за 72; 48 и 24 часа до опыта. За 3-4

часа подкожно вводился масляный раствор прогестерона в дозе 0,1 мг/кг. Указанные процедуры обеспечивали реципиентность кастрированных самок крыс при контакте с активными в половом отношении самцов. Самцов крыс до начала опытов приучали к обстановке опыта, который проводился в картонной коробке размерами 50x40x40 см. Обычно после 2-3х дней контактов самцы крыс начинали проявлять половую активность в виде обнюхивания гениталий самок, покрытий и (или) интромиссий после чего в большинстве опытов обычно заканчивались эякуляцией, после которой самцы не приближались к самкам на протяжении нескольких минут или до конца опыта. Половая активность оценивалась в числе покрытий и интромиссий в 1 мин (от 1 до 4), латентного периода 1-й эякуляции (2 – 15 мин) и число эякуляций (1-3) за стандартный период эксперимента – 15 мин. Эксперименты проводились в предсумеречное и сумеречное время, примерно, между 17 и 20 часами предпочтительно весной или осенью за исключением экстремально жаркого и холодного времени года. Эксперименты с введением вещества начинались после получения 2-х примерно одинаковых контрольных опытов с одинаково выраженной половой активностью, оцениваемой по 3-м указанным показателям.

Статистическую обработку полученных данных проводили по статистической таблице для ускоренной количественной оценки фармакологического эффекта и определением критерия Стьюдента с помощью статистических программ Windows XP (Excel).

В третьей главе диссертации **«экспериментальная часть»** описывает фармакологические свойства основных исследуемых объектов скиммианина и донаксина. Сначала поговорим об основных методах психофармакологического экспериментирования скиммианина. Влияние скиммианина на двигательную активность в остром и хроническом ведении. Двигательную активность у белых мышей контролировали в течение нескольких часов путем перорального введения 0,1-100 мг/кг скиммианина по методу Лапина. По сравнению с контрольной группой активность скиммианина в дозе 0,1 мг/кг составила 34; 115 и 121%, при дозе 1,0 мг/кг - 126; 125 и 150% и 10,0 мг/кг 41; 59 и 125% ($P \leq 0,05$) соответственно. При дозе 100,0 мг/кг активность снизилась по сравнению с контрольной группой (см. рис 1).

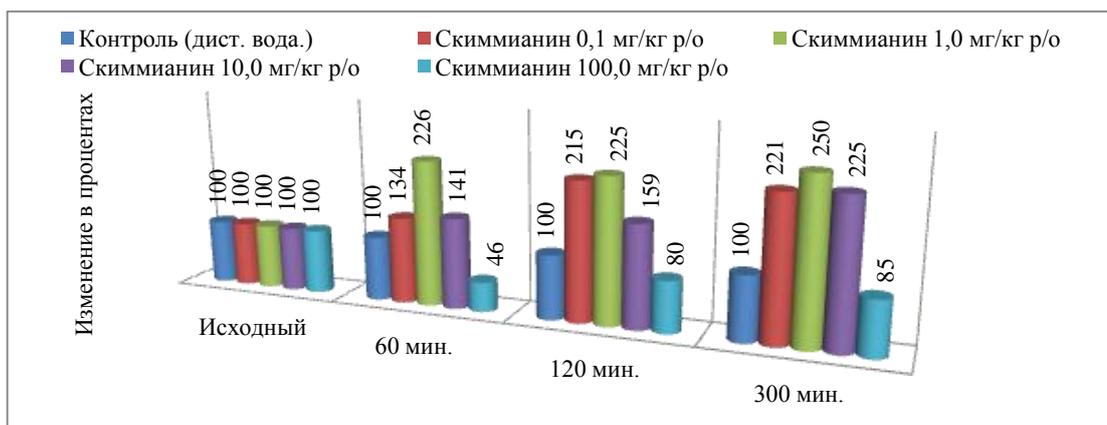


Рисунок 1. Влияние скиммианина на двигательную активность белых мышей при однократном введении.

Как показано выше, небольшие дозы скиммианина вызывают активацию. Имея это в виду, изучалось влияние скиммианина на ДА белых мышей при длительном 3-х месячном введении. В этом эксперименте алкалоид вводился в дозах 0,1; 1,0 и 5,0 мг/кг. Как показано на рис.2, на протяжении всего эксперимента у мышей под влиянием всех использованных доз скиммианина отмечалась более выраженная ДА при сравнении с контрольной группой. Кроме того, приведенные данные свидетельствуют об отсутствии как тахифилаксии, так и кумулятивного действия использованных малых и умеренных доз скиммианина при продолжительном 3-х месячном введении. Интересно отметить, что активирующее воздействие скиммианина на ДА в дозах 0,1 и 1,0 мг/кг во всех опытах было наиболее выражено и в целом примерно одинаковым. Все показатели являются статистически значимыми ($P \leq 0,05$), как показано на рисунке 2.

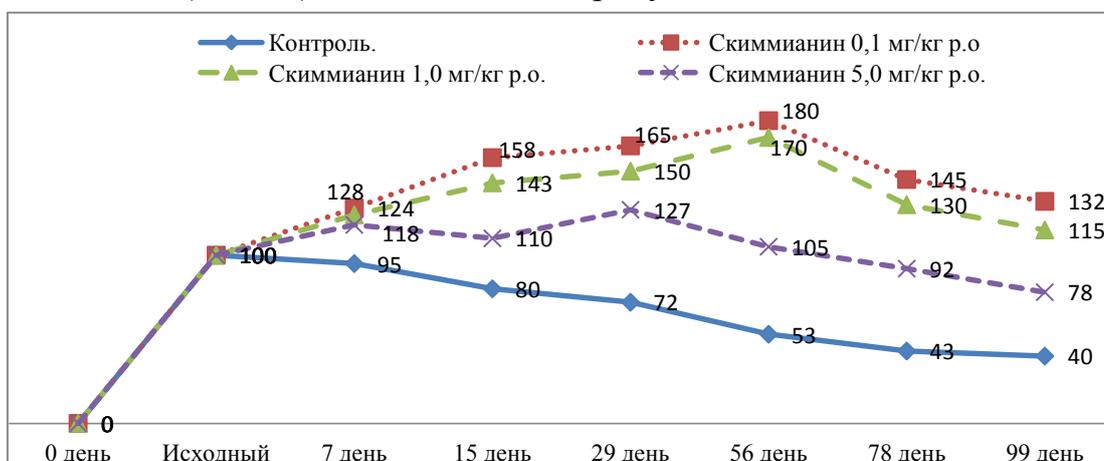


Рисунок 2. Влияние скиммианина на двигательную активность белых мышей при 3-х месячном введении.

Влияние скиммианина и амитриптилина на локомоторное действие фенамина. Как известно, психофармакологические эффекты фенамина обусловлены стимуляцией центральных дофаминовых и α -адренорецепторов. Представлялось интересным изучить влияние скиммианина и амитриптилина на центральные (следовательно и на периферические) Д- и α -адренорецепторы. В опытах на мышцах скиммианин вводился в дозах 0,3 и 1,0 мг/кг внутрь и через 1 час вводился фенамин 5,0 мг/кг п/к. Как показали эксперименты через 1; 2; 3; 4 и 5 часа после введения фенамина отмечалось усиление двигательной активности как у контрольных мышей, так и опытных, причём на фоне 0,3 мг/кг доз скиммианина соответственно 50; 212; 64; 60 и 44% ($p \leq 0,05$), а от дозы 1,0 мг/кг соответственно 36; 174; 57; 56 и 20% ($p \leq 0,05$), во всех опытах отмечалась явная тенденция к усилению двигательной активности по сравнению с контрольной группой. На основании полученных результатов можно сделать вывод об реальном потенцировании малых доз скиммианина локомоторного действия фенамина. В опытах на мышцах амитриптилин вводился в дозах 1,0 и 10,0 мг/кг внутрь и через 1 час вводился фенамин 5,0 мг/кг п/к. Как показали эксперименты через 1; 2 и 3 часа после введения фенамина у контрольных мышей отмечалось усиление двигательной активности соответственно на 52; 111 и 123% ($p \leq 0,05$). На фоне фенамина амитриптилина в дозах 1,0 мг/кг показатели двигательной активности усилились на 21; 86 и 21% ($p \leq 0,05$), а от дозы 10,0 мг/кг 24; 36 и 31%. Таким образом, на фоне фенамина амитриптилина прирост в показателях двигательной активности оказался меньшим чем у контрольных мышей, что можно оценивать как антагонизм амитриптилина к активирующему действию фенамина, в то время, как у скиммианина наблюдался противоположный эффект.

Влияние скиммианина на поведенческие эффекты резерпина. Как известно, резерпин вызывает целый комплекс изменений в поведении животных, вызванным его симпатолитическим действием. В связи с этим было изучено влияние скиммианина на выраженность блефароптоза, на двигательную и исследовательскую активность белых крыс вызванных резерпином. Нейролептик вводился в дозе 2,5 мг/кг п/к. Влияние нейролептика на просвет глазной щели изучалось общепринятым методом, а исследовательскую деятельность у крыс на фоне резерпина по методу Hall. Регистрацию эффектов проводили через 14 часов после резерпина. Исследование показало, что у контрольных крыс ширина глазной щели составила $2,2 \pm 0,2$ мм, на фоне скиммианина 1,0 мг/кг – $3,2 \pm 0,3$; а на фоне скиммианина 5,0 мг/кг – $4,3 \pm 0,4$ мм. Разница в эффектах была статистически $p \leq 0,05$ достоверной.

Что касается влияния резерпина на исследовательскую деятельность, то здесь наблюдается следующая особенность: через 15 часов после введения резерпина и через 16 часов после скиммианина в дозе 1,0 и 5,0 мг/кг внутрь от 1-й дозы двигательная и исследовательская активность были такими же угнетёнными, как у контрольных крыс. А на фоне дозы 5,0 мг/кг отмечалась резкая активация двигательной и исследовательской активности.

Таким образом, скиммианин в дозах 1,0 и 5,0 мг/кг внутрь изменил поведенческие реакции крыс, вызываемые резерпином в виде антагонизма к птозу век крыс. Угнетение двигательной и исследовательской деятельности после резерпина, то есть подтвердил антидепрессантное действие.

Влияние скиммианина и амитриптилина на ДА и исследовательскую деятельность в тесте «открытое поле». При однократном введении скиммианин испытывался в дозах 0,1; 1,0; 10,0 и 100,0 мг/кг. ДА оценивалась по числу пересечений линий квадратов, а исследовательская активность – по числу заглядываний в просветы норок. Как показано в таб. 1, скиммианин во всех использованных дозах усилил, ДА и исследовательскую активность от 1,5 до 3-х раз и наиболее активной оказалась доза 1,0 мг/кг. Как видно число обследованных норок соответствовало показателям двигательной активности.

Анализ представленных в таб. 1 данных по сравнительному изучению влияния скиммианина и амитриптилина на исследовательскую активность свидетельствует о выраженном усилении исследовательской активности скиммианина (максимум 249%, $p \leq 0,05$) и сомнительном действии амитриптилина (максимум 25%, $p \leq 0,05$) при однократном введении. Такая разница в действии веществ возможна, связана с тем, что скиммианин лучше всасывается и быстро обеспечивает фармакологический эффект, в то время как амитриптилина для достижения терапевтического эффекта требуется несколько введений, которые смогут обеспечить эффективную концентрацию вещества. Выявленная разница может быть вызвана нами неодинаковым воздействием скиммианина и амитриптилина на адренорецепторы: если первый активирует адренорецепторы, то амитриптилин угнетает их.

Таблица 1

Влияние скиммианина и амитриптилина на двигательную и исследовательскую активность белых мышей при однократном введении в тесте по Hall n=10

Препарат	Число пересечений линий	Число обследований норок
1-й контроль (физ.р-р)	15±1,44	16,8±1,68
Скиммианин в дозах: 0,1 мг/кг р.о.	24,2±1,44 ^{*.a}	24±1,92 ^{*.a}
1,0 мг/кг р.о.	40,8±8,64 ^{*.a}	41,8±6,72 ^{*.a}
10,0 мг/кг р.о.	27,4±2,16 ^{*.a}	25,4±1,2 ^{*.a}
100,0 мг/кг р.о.	25,6±4,8 ^{*.a}	24,4±3,84 ^{*.a}
2-й контроль (физ.р-р)	11±1,44	12±0,96
амитриптилином 0,1 мг/кг р.о.	15,2±1,2 [*]	15±2,64 [*]
1,0 мг/кг р.о.	14,6±2,64	13,8±1,44
10,0 мг/кг р.о.	9±2,88	10,2±3,6

Примечание. ^{*} $p \leq 0,05$ в сравнении с соответствующим 1-контролем, ^{*} $p \leq 0,05$ в сравнении с соответствующим 2- контролем, ^a $p \leq 0,05$ в сравнении с соответствующим амитриптилином

Влияние скиммианина на ДА и исследовательскую деятельность в тесте «открытое поле» при длительном введении. Как показали результаты опытов, при 29-ти дневном введении были получены примерно те же результаты, как и при одноразовом введении, что говорит об отсутствии кумуляции и появлению определённой степени привыкания.

При 3-х месячном введении скиммианина отмечалась признаки привыкание (тахифилаксия) и они было менее заметными от меньших доз и наиболее выраженными от дозы 100 мг/кг на 100-й день введения.

Влияние скиммианина и амитриптилина на чувство тревоги по Kilfoil. Как указывалось выше, при помещении мышей в 5-х камерный лабиринт мыши предпочитают находиться в тёмных камерах и в меньшей степени в светлых. При усилении чувства тревоги вызываемом анксиогенами, в нашем случае коразолом 25,0 мг/кг п/к, мыши ещё в большей степени предпочитают тёмные камеры и реже переходят из одной камеры в другую.

Полученные результаты говорят о том, что все дозы скиммианина увеличивают индекс К от 3-х до 5-ти раз, но наиболее активной была доза 0,1 мг/кг, а дозы 1,0 и 5,0 мг/кг по результатам мало отличались между собой.

Представлялось интересным изучить влияние скиммианина на чувство тревоги по методу Т. Kilfoil при многодневном введении. Данные полученные при 3-х месячном введении белым мышам в дозах 0,1; 1,0 и 5,0 мг/кг свидетельствуют о том, что при этом развивается 2-х кратное ослабление действия алкалоида, а в дозе 5,0 мг/кг анксиолитическое действие скиммианина уже отсутствовало. Это можно расценивать как уменьшение анксиолитическое действие от больших доз алкалоида. Амитриптилин также обладал противотревожным действием, хотя и существенно менее выраженным, чем у скиммианина. Наиболее выраженное противотревожное действие отмечалось у скиммианина в дозе 0,1 мг/кг – 1,4; у амитриптилина в дозе 1,0 мг/кг – лишь 1,7; т.е. в полтора раза меньше, чем у скиммианина в 10 раз меньшей дозе 0,1 мг/кг.

Влияние скиммианина и амитриптилина на резорбтивное действие ареколина. При изучении механизме действия психотропных веществ на ЦНС выявление особенностей их влияния на центральные и периферические М-холинорецепторы является обязательным. Так, например, известно, что препарат сравнения антидепрессант амитриптилин обладает выраженным М-холиноблокирующим действием. Влияние скиммианина на М-холинорецепторы не изучалось. Учитывая, вышесказанное проведено сравнительное изучение веществ на центральный и периферический эффекты ареколина. Опыты проведены на 36 белых мышах самцах. Ареколин вводился в дозе 10,0 мг/кг вызывающей саливацию (периферическое действие) и тремор (центральное действие). Обращалось внимание на продолжительность саливации и тремора.

Скиммианин усиливает выраженность саливации и тремора в 2 раза, в то время амитриптилин уменьшает центральное и периферическое М-холинопозитивное действие ареколина.

Влияние скиммианина и amitриптилина на продолжительность принудительного плавания белых мышей по методу Porsolt. В опытах на белых мышах скиммианин и amitриптилин вводились за 1 час до начала опыта в дозах 0,1; 1,0 и 10,0 мг/кг внутрь. Исследование показало, что от скиммианина в указанных дозах отмечалось удлинение периода плавания до проявления «позы беспомощности» соответственно на 38 ± 12 ; 120 ± 22 и $245 \pm 42\%$ ($p \leq 0,05$), в то время как у amitриптилина соответственно 28 ± 12 ; 48 ± 34 и $110 \pm 74\%$ ($p \leq 0,05$). На рис. 3 результаты опыта представлены в виде графика %.

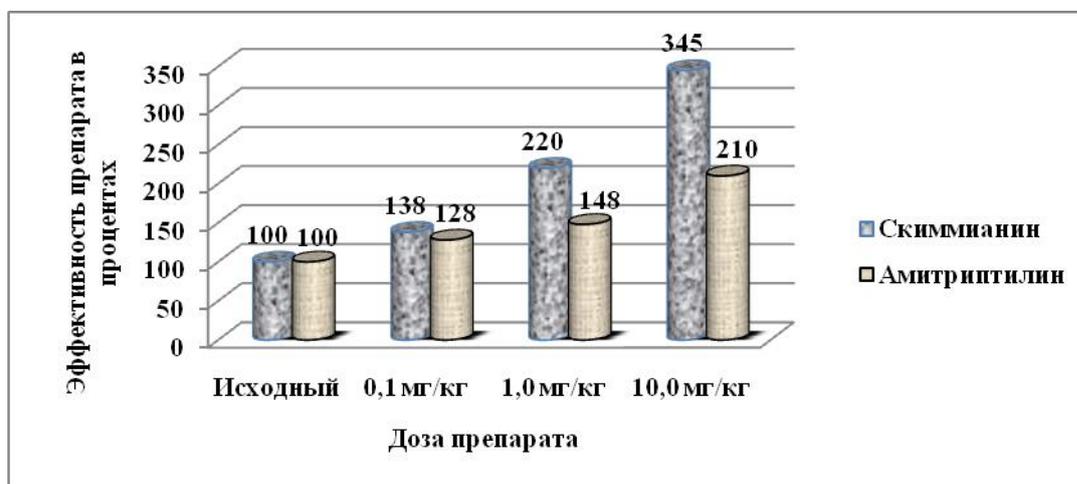


Рисунок 3. Влияние скиммианина и amitриптилина на латентный период появления позы беспомощности при принудительного плавания мышей.

Из данных рисунка видно, что скиммианин по выраженности действия во всех опытах превосходил amitриптилин. Доза скиммианина 1,0 мг/кг оказала по выраженности такое же антидепрессантное действие как и amitриптилин в дозе 10,0 мг/кг.

Фармакологическое исследование алкалоида донаксина

Донаксин также является главным алкалоидом, выделяемым из надземных частей распространённого в Узбекистане растения камыша тростниковидного. Принимая во внимание факт структурной близости донаксина и серотонина, а также факт участия 5HT-рецепторов в регуляции половой активности в эксперименте было решено изучить влияние алкалоида на половое поведение крыс самцов, которая выявила его афродизиаковое действие, что явилось основанием для более детальных его исследований.

В хроническом эксперименте изучалось влияние донаксина дозах 10 и 50 мг/кг внутрь составлявших 2 и 10 «терапевтических доз» на физический и психоэмоциональный статус мышей. На протяжении этого срока изучалось влияние на ДА, массу тела и чувство тревоги. Было отмечено, что во всех сроках опытов на фоне введения донаксина от обоих доз отмечалось значительное усиление ДА подопытных мышей по сравнению с контрольными до 2-х и более раз.

Исследование влияния донаксина на прирост массы тела мышей при 102-дневном введения показало, что у контрольных и опытных мышей масса

тела увеличилась примерно в одинаковой степени, хотя у опытных мышей под влиянием донаксина в дозах 10 и 50 мг/кг наблюдалась некоторая тенденция к незначительному усилению прироста массы тела. Конкретные изменения массы тела от указанных доз алкалоидов выражались в следующем: масса контрольных мышей на протяжении 3,5 мес. введения увеличилась на $72 \pm 12\%$, на фоне донаксина 10 мг/кг на 83 ± 13 , от дозы 50 мг/кг на $78 \pm 14\%$. Разница существенна, но статистически недостоверна.

Влияние донаксина на исследовательскую и двигательную активность по методу Hall. Влияние донаксина на исследовательскую деятельность изучалось в тесте «открытое поле» по методу Hall при однократном введении крысам донаксина в дозах 3 и 10 мг/кг внутрь. В эксперименте, проведённом через 2 часа после введения отмечалось усиление двигательной активности, выразившееся в увеличении числа пересечений квадратов, большем числе обследованных норок и уменьшении числа выделенных каловых единиц. Выраженность изменений оценивалось в виде процентов по отношению к контрольному опыту. Как видно из данных рис. 4, выраженность двигательной активности и число обследованных норок увеличивалось в 1,5-2,5 раза, причём исследовательская активность усиливалась в большей степени, чем двигательная. Что касается третьего показателя—числа выделенных болюсов, то снижение их числа свидетельствует о проявлении противотревожного действия донаксина.

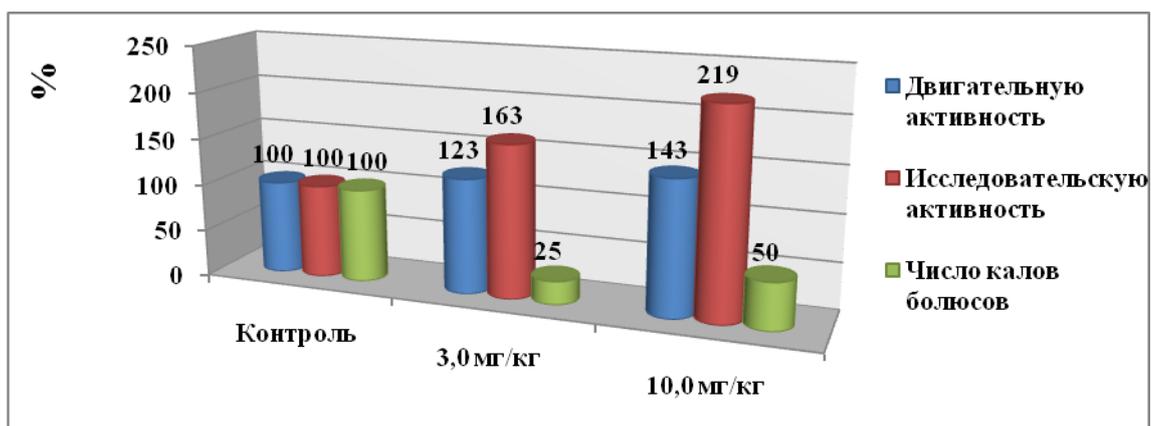


Рисунок 4. Влияние донаксина в дозах 3 и 10 мг/кг на поведение белых крыс в тесте «открытое поле».

Опыты на белых мышах по методу Hall проведены на фоне хронического введения донаксина на 72-й день введения при введении донаксина в дозе 10 и 50 мг/кг. Исследование показало, что при хроническом введении на 72-й день введения донаксина в дозах 10 и 50 мг/кг изменения в поведении мышей были почти такими же, как и при первом введении. Это свидетельствовало о сохранении позитивных изменений в поведении мышей в виде улучшения двигательной активности и усиления познавательной деятельности при 72-х дневном введении алкалоида на общее поведение, а также об отсутствии тахифилаксии или кумуляции алкалоида (таб.2).

Таблица 2

Влияние донаксина на поведение мышей в открытом поле по методу Hall на 72-й день введения, ($M \pm m$) $n=10$

Показатели	Контроль	Донаксин 10 мг/кг	Донаксин 50 мг/кг
1-й день введения			
Двигательная активность	10,6±1,68	17,6±0,72*	23,2±2,16*
Исследовательская активность	14,6±1,44	18±1,2*	20,6±1,68*
72-й день введения			
Двигательная активность	13,8±1,44	20,2±0,48*	21±2,16*
Исследовательская активность	14,6±0,96	18,2±0,72*	23,2±1,92*

Примечание: * - по сравнению с контролем ($P \leq 0,05$).

Влияние донаксина на чувство тревоги изучено по методу Kilfoil. Как указывалось в главе «Методы исследования» чувство тревоги по Kilfoil выражалось в величине индекса $K = T_{св} / T_{тём}$. Из результатов опыта представленных в таб. 3 в контрольных опытах во все дни наблюдения индекс K колебался в пределах 0,48 – 0,87; в то время как на фоне донаксина в 3-4 раза больше. Активность донаксина в дозе 10 мг/кг всегда была выше, чем от дозы 50 мг/кг.

Таблица 3

Влияние донаксина на чувство тревоги о методу Kilfoil на 17, 49, 97 дни введения на белых мышах, ($M \pm m$) $n=6$

Дозы донаксина при введении внутрь	Исходный индекс $K = T_{св} / T_{тём}$ без препарата	Индекс K на 17-й день введения донаксина	Индекс K на 49-й день введения донаксина	Индекс K на 97-й день введения донаксина
Контроль дист. вода	0,57±0,06	0,64±0,06	0,48±0,09	0,87±0,05
10,0 мг/кг	0,54±0,05	3,5±0,5*	2,7±0,31*	2,2±0,26*
50,0 мг/кг	0,62±0,07	2,06±0,53*	1,9±0,26*	1,36±0,22

Примечание: * - по сравнению с контролем ($P \leq 0,05$).

Таким образом, представленные в таб. 5 данные подтвердили наличие анксиолитического действия донаксина в опытах на мышах по методу Kilfoil у алкалоида в обеих дозах. Ранее это действие было замечено в опытах на крысах в виде снижения интенсивности дефекации в тесте по С. Hall.

Влияние донаксина на выраженность галоперидоловой каталепсии. При изучении механизма действия психотропных средств на ЦНС влияние веществ на D-рецепторы является обязательным. Истинные афродизиак

являются психотропными средствами и следовательно его влияние на дофаминэргическую систему является обязательным. Мы исследовали влияние донаксина на продолжительность галоперидоловой каталепсии, где веществ обладающие Д-позитивным действием укорачивают каталепсию, а Д-блокаторы пролонгируют её.

При изучении влияния донаксина на выраженность галоперидоловой (0,5 мг/кг п/к) каталепсии было установлено, что в контрольной группе каталепсия у разных животных развивалась сразу после введения. Продолжительность обездвиживания составляла от 120 до 180 сек, а максимум каталептогенного действия наступал между 2 и 3 часами после введения.

На фоне действия донаксина в дозе 5,0 мг/кг п/к каталепсия от галоперидола начинала развиваться в более поздние сроки – через 90 мин и, в целом была менее выраженной. Исследование показало, что донаксин на протяжении 2-3-х часов противодействовал развитию каталептогенного действия галоперидола, после чего его антагонизм постепенно уменьшался и исчезал через 4 часа, что можно связать с большей продолжительностью Д-блокирующего действия нейролептика (рис.5), чем Д-потенцирующего действия донаксина.

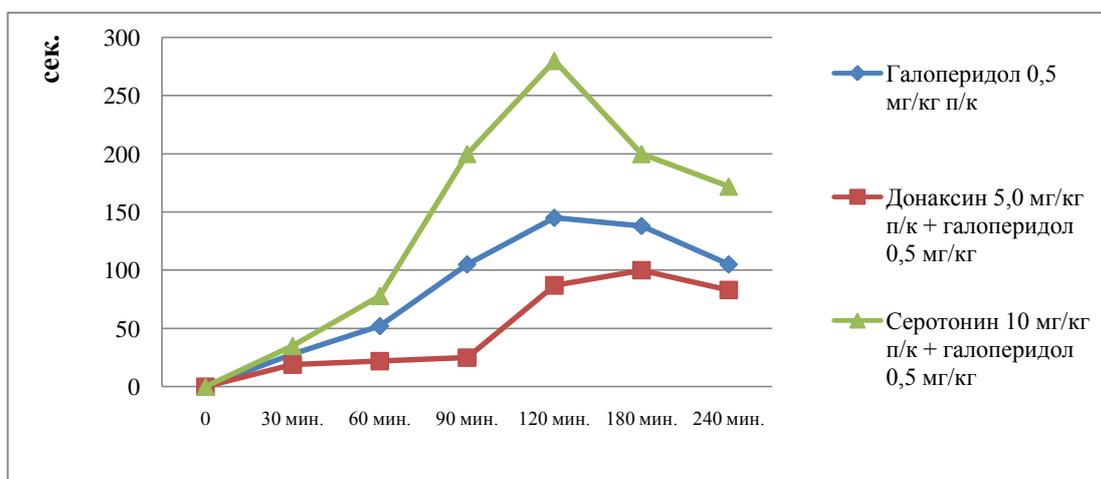


Рисунок 5. Влияние донаксина и серотонина на выраженность каталепсию от галоперидола.

Изучение афродизиакового действия донаксина. Перед началом исследований по изучению влияния веществ на половую активность следовало провести подготовительную работу с самками крыс предназначенными для спаривания с самцами. Смысл подготовки состоял в том, что самки должны быть готовыми к спариванию, но при этом они не должны были беременеть. Для этого самок кастрировали при помощи 2-х сторонней хирургической экстирпации яичников общепринятым методом. По истечению 1 месяца самкам вводился синестрол 1,0 мг/кг п/к за 72; 48; 24 часа до опыта, а затем за 4 часа вводился прогестерон 0,1 мг/кг п/к.

Проведение этих процедур обеспечивало реципиентность самок к спариванию.

Ввиду того, что по литературным данным серотониновые рецепторы принимают участие в регулировании различных сторон половой активности, а донаксин является блокатором 5HT-рецепторов (P.Katz et al.,1995) , а точнее к 5HT_{2A} подтипа, было решено изучить влияние донаксина на половую активность крыс самцов по методу J. Clark (1978).

Изучалось влияние вещества на число интромиссий (покрытий) за 1 мин., латентный период 1-й эякуляции и число эякуляций за стандартный 15-ти минутный промежуток времени. Были испытаны 3 дозы донаксина 1,0; 2,0 и 5,0 мг/кг п/к. Опыты проводились 1 раз в неделю.

Исследование показало, что в контрольном опыте по группе среднее число покрытий в 1 минуту составило 1,4. Латентный период первой эякуляции в среднем по группе составило 9,6 мин., а число эякуляций – 1,2.

В опыте, проведенном через 1 неделю, в этой группе крыс на фоне донаксина 1,0 мг/кг п/к, введенном за 1 час до эксперимента, указанные показатели составили 1.6; 8.6 и 1.2. В этом случае два первых показателя половой активности улучшились на 14 и 4%, соответственно, а в среднем на 6%. На фоне дозы 2,0 мг/кг показатели улучшились до 2,9; 11 и 17%, а в среднем до 19%. На фоне дозы донаксина 5,0 мг/кг показатели числа покрытий, латентного периода первой эякуляции и число эякуляций в этой группе крыс увеличились соответственно на 71; 40 и 50%, а средний процент улучшения половой активности составил 62%. Вышеуказанные данные представлены в таблице 4.

Таблица 4

Влияние донаксина (1,0; 2,0 и 5,0 мг/кг п/к) на показатели половой активности крыс самцов

Вид полового поведения крыс	Показатели половой активности крыс в контроле (в среднем из 6 крыс)	донаксин 1 мг/кг (прирост в %)	донаксин 2 мг/кг	донаксин 5 мг/кг
Число покрытий в минуту	1,4(100%)	1,6 (114%)	1,8 (129 %)	2,4 (171%)
Латентный период 1-й эякуляции	9,6(100%)	9,2(4%) (104%)	8,6 (11%) (111%)	5,8 (40%) (140%)
Число эякуляций за 15 мин	1,2 (100)	1,2 (100%)	1,4 (117%)	1,8 (150%)
Средний прирост показателей в %	100 (0)	106 (6%)	119 (19%)	162 (62%)

На основании полученных данных по влиянию разных доз донаксина на половую активность графическим способом была вычислена ЭД₅₀ афродизийного действия донаксина, которая составила 4,5 мг/кг.

Изучение афродизиакового действия йохимбина. Определение ЭД₅₀ афродизийного действия йохимбина. Опыты проводились так же как с

донаксином на белых крысах по методу J.Clark. Использовались 3 дозы йохимбина: 1,0; 2,0 и 3,0 мг/кг п/к.

При введении в дозе 1,0 мг/кг п/к йохимбин улучшил такие показатели половой активности как число покрытий в мин., латентный период первой эякуляции и число эякуляций за стандартный 15 мин промежуток времени в среднем соответственно на 10,6; 15,2 и 18,6%, а в среднем на 14,8%. От дозы 2,0 мг/кг соответственно 38; 46; 56%, а в среднем 45,8%. От дозы 3,0 мг/кг п/к соответственно на 55; 65; 69%, а в среднем на 63%. ЭД₅₀ составила 2,2 мг/кг. Индекс фармакологической широты К для йохимбина составил 28,2; в то время как у донаксина – 49 (таб. 5).

Таблица 5

Сравнительная фармакологическая широта донаксина и йохимбина

Название Препарата	ЛД ₅₀ при п/к введении в мг/кг	ЭД ₅₀ афродизийного действия в мг/кг	Показатель фармакологической широты $K = \frac{ЛД_{50}}{ЭД_{50}}$
Йохимбин	62 (46÷74)	2,2	28,2
Донаксин	224 (183÷272)	4,5	48,9

Таким образом, по фармакологической широте афродизийного действия йохимбин почти в 2 раза уступал донаксину.

В четвертом главе диссертации «**обсуждение**» был проведен тщательный обзор спектра действия исследуемых веществ на основе фармакологических и психофармакологических методов. В заключении приводятся полученных результатов с использованием большого количества литературных источников. Убедительно обосновывается факт наличия у алкалоидов способности повышать депрессивной состояние и нарушение половая активности организма и благодаря этому оказывать выраженное фармакокорректирующее действие при различных неблагоприятных ситуациях и патологических состояниях.

ВЫВОДЫ

1. У главного алкалоида из надземных частей *Naplophyllum perforatum* скиммианина, выявлено антидепрессантное свойство.
2. По выраженности антидепрессантного действия скиммианин превосходит известный эталонный препарат amitriptilin.
3. В отличие от amitriptilina скиммианин не блокирует центральные и периферические М-холино- и α-адренорецепторы. Поэтому лечебное применение скиммианина не должно сочетаться с вегетативными, когнитивными и двигательными нарушениями свойственными amitriptilinu.

4. У главного алкалоида растения *Arundo donax* донаксина выявлено афродизиаковое действие, связанное с 5HT_{2C} рецепторами по выраженности превосходящее йохимбин.

5. В терапевтических дозах донаксин обладает анксиолитическим и психостеническим действиями.

6. При трёхмесячном введении в дозах составляющих 2 и 10 терапевтических доз белым крысам у опытных животных отмечался более устойчивый психоэмоциональный статус. Патологические изменения со стороны микроструктуры главных жизненно важных органов не отмечались.

**ONE – TIME SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARDING THE
SCIENTIFIC DEGREES DSc.27.06.2017.Tib.30.02 AT
THE TASHKENT MEDICAL ACADEMY**

**INSTITUTE OF THE CHEMISTRY OF PLANT SUBSTANCES ACADEMY
SCIENCES OF REPUBLIC UZBEKISTAN**

SANOEV ZAFAR ISOMIDDINOVICH

**SEARCH FOR PSYCHOTROPIC DRUGS AMONG ARUNDO AND
HAPLOPHYLLUM ALKALOIDS**

14.00.17 – Pharmacology and Clinical pharmacology

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR OF
PHILOSOPHY (PhD) ON MEDICAL SCIENCES**

TASHKENT – 2019

The subject doctor of philosophy dissertation (PhD) is the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan in number B2017.3.PhD/Tib314.

The dissertation has been carried at the Institute of Chemistry of Plant Substances of the acad. S.Yu. Yunusov

The abstract of the dissertation is posted in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) on the website of the Scientific Council www.tma.uz and on the website of «Ziyonet» information and education portal at www.ziyonet.uz.

Scientific leader: **Mirzaev Yuriy Rahmanovich**
Candidate of Medicine, senior scientific researcher

Official opponents: **Rakhmanov Alisher Xudoyberdiyevich**
Doctor of Medical Sciences

Ergasheva Mukaramoy Juraboevna
Doctor of Biological Sciences

The leading organization: **Tashkent pediatric medical institute**

Defence of the dissertation will be held on «__» _____ 2019, at _____ at the meeting of the Scientific Council DSc.27.06.2017.Tib.30.02. at Tashkent Medical Academy (Address: Farobi str. 2, Almazar district, 100140 Tashkent. Phone. Fax: (99871) 150-78-25, e-mail: tta2005@tma.uz)

The doctoral (PhD) dissertation can be looked through in the Information Resource Center of Tashkent Medical Academy (registered under No _____). Address: Farobi str.2, Almazar district, 100109 Tashkent. Room 7, floor 1, learning campus 2 wing “B”, Tashkent medical academy. Tel./Fax: (+99871) 150-78-25

The abstract of the dissertation is distributed on «__» _____ 2019.
(Registry record No _____ dated «__» _____ 2019).

A.G. Gadaev

Chairman of the on-time Scientific council awarding of scientific degrees, Doctor of sciences, professor

D.A.Nabieva

Secretary of the one-time Scientific council awarding scientific degrees, Doctor of sciences

A.V. Yakubov

Chairman of the one-time Scientific seminar under the one-time Scientific council awarding scientific degrees, Doctor of sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of PhD thesis)

The aim of the research work: The purpose of the study is to evaluate the specific activity of the main alkaloids of two common for Uzbekistan plants - Haplophyllum perforatum with - skimmianine and Arundo donax with- donaxine in quality of the perspective psychopharmacological drugs.

The objects of the research work: Main alkaloids of Haplophyllum perforatum – skimmianine and alkaloid donaxine from Arundo donax plants and experimental animals white rats weighing 180-220 g, white mice weighing 18-22 g and rabbits weighing 2500-3000 g.

The scientific novelty of the research work is as follows:

For the first time, it was revealed the antidepressant activity of skimmianine. Its activity has surpassed specific activity of known antidepressant Amitriptyline.

Second alkaloid donaxine revealed aphrodisiac activity with twice more pharmacologic width than known Yochimbin. In the mechanism of activity of donaxine takes part blockade of 5HT receptors.

Implementation of the research results. Based on the obtained scientific results on evaluating the effectiveness of donaxine and skimmianine in experimental studies:

the patent of the Agency for Intellectual Property of the Republic of Uzbekistan for the invention “A tool with aphrodisiac activity” was obtained (№. IAP 05297 dated 10.26.2016). As a result, this made it possible to create a new drug with aphrodisiac activity.

on the main alkaloid from the plant of the Haplophyllum perforatum skimmianine FA-A11-T009 “Creating a new psychostimulating drug Skimmianine, preparing an NTD package for the drug for submission to clinical trials” to a preclinical study of skimmianine in the Republic of Uzbekistan for permission to conduct clinical trials (Letter from the Academy Republic of Uzbekistan № 4/1255-443 of 02/19/2019). As a result, this made it possible to prepare regulatory and technical documentation to obtain permission for clinical trials of the skimmianine alkaloid;

the substance of the drug “Donaxine hydrochloride” is registered by the “State Center for Expertise and Standardization of Medicines, Medical Devices and Medical Equipment” of the Ministry of Health of the Republic of Uzbekistan (certificate DV/M/02540/05/19). As a result, this made it possible to create a new drug with aphrodisiac activity;

The structure and volume of the dissertation. The dissertation consists of an introduction, 4 chapters, conclusion, list of references. The volume of the thesis is 109 pages.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ

СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ

LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; Part I)

1. Мирзаев Ю.Р., Саноев З.И., Садиқов А.З., Арипова С.Ф., Сагдуллаев Ш.Ш., Нигматуллаев Б.А., Каримов У.Т., Абдуллаев Н.Д., Ботиров Р.А. Средство, обладающее афродизийной активностью //Патент на изобретение РУз №IAP 05297 от 26.10.2016.

2. Sanoev Z.I., Mirzaev Yu.R. On comparative stimulating action on the CNS of furanoquinoline alkaloids of skimmianine and amitriptyline //European science review № 5–6, 2018, May–June, Vienna, p.189-192 GIF- 1,26 (14.00.00; №19).

3. Саноев З.И., Мирзаев Ю.Р., Ботиров Р.А., Арипова С.Ф. Донаксиннинг умумий фармакологик хусусиятларини тажрибада ўрганиш // Журнал инфекция, иммунитет и фармакология.–2019. №2. – С. 212-217 (14.00.00;№15)

4. Mirzaev Yu.R., Sanoev Z.I. Influence of donaxine on physical and psychoemotional state of white mice at single and prolonged administration //European Journal of Biomedical and Life Sciences. Scientific journal – 2016. - №4 (24). – С.45-48 GIF- 0,56

5. Ботиров Р.А., Саноев З.И. Математическое планирование процесса экстракции алкалоида донаксина из растения *Arundo donax* L // Universum: Химия и биология: электрон. науч. журн. 2018. №7 (49). URL: <http://7universum.com/ru/nature/archive/item/6065> (02.00.00; №2)

II бўлим (II часть; Part II)

6. Мирзаев Ю.Р., Турсунова Н.В., Саноев З.И., Расулова Х.А. / Особенности психофармакологической активности суммы фуорохинолиновых алкалоидов из *Naplophyllum perforatum*// XL Международная научно-практическая конференция «Современная медицина: Актуальные вопросы» г. Новосибирск, Россия. 09.02.2015 г., с. 103-110.

7. Мирзаев Ю.Р., Саноев З.И. / Об афродизиаковой активности алкалоида донаксина на белых крысах самцах // V Европейской конференции по биологическим и медицинским наукам. Вена. 2015, С. 140-145.

8. Mirzaev Yu.R., Tursunova N.V., Sanoev Z.I., Rasulova H.A. / *Naplophyllum geni* plants – as source of neuro- and psychopharmacologic compounds//Achievements and prospects for the development of phytochemistry». April 10-11th2015. Karaganda. p. 154.

9. Саноев З.И., Турдибеков А. / Эффекты алкалоидов *Naplophyllum perforatum* на центральную нервную систему//Конференция молодых ученых посвященная году «Здоровая мать и ребенок» 2016,Ташкент. с. 110-112.

10. Mirzaev Yu.R., Sanoev Z.I., Rasulova X.A. О тимостеническом действии фуранохинолинового алкалоида скиммианина//British journal of innovation in science and technology. Volume 2. Issue 6. December 2017, p. 15-23.

11. Mirzaev Yu.R., Sanoev Z.I. Influence of prolonged administration of donaxine on physical and psychoemotional state of white mice// 12th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. September 7-8, 2017 Tashkent, Uzbekistan st. 141

12. Mirzaev Yu.R., Sanoev Z.I., Rasulova X.A. About psychosimulating activity of furanoquinoline alkaloid of skimmianine//12th International Symposium on the Chemistry of Natural Compounds. September 7-8, 2017 Tashkent, Uzbekistan st. 266

13. Саноев З.И., Умаров А.И. Донаксиннинг фармакологик хусусиятлари//1 Халқаро стоматологлар анжумани 4-5 май 2017 йил Тошкент, 479-480 бетлар.

14. Саноев З.И., Остонаева Х. Влияние на центральную нервную систему алкалоидов *Narlophyllum perforatum*//1 Халқаро стоматологлар анжумани 4-5 май 2017 йил Тошкент, 475-476 бетлар.

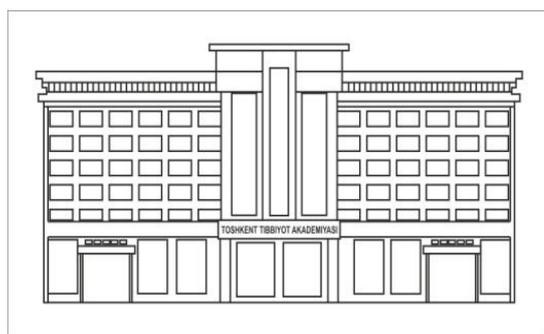
15. Саноев З.И., Донабоев Д. *Narlophyllum perforatum* ва Арслонқуйрук тиндирмасининг солиштирма фармакологик хусусиятлари//1 Халқаро стоматологлар анжумани 478-479 бетлар, 4-5 май 2017 йил Тошкент

16. Мирзаев Ю.Р., Саноев З.И. Влияние скиммианина на некоторые показатели физиологического и психоэмоционального состояния белых мышц при длительном введении//1 st International scientific – practical conference “Current issues in medical science in the XXI century” Tashkent 25.04.2019 p.271-272

17. Саноев З.И. Скиммианин алкалоидининг психофармакологик фаоллигини тажрибада ўрганиш// 1 st International scientific – practical conference “Current issues in medical science in the XXI century” Tashkent 25.04.2019. p.270-271

18. Мирзаев Ю.Р., Саноев З.И., Садиқов А.З., Сағдуллаев Ш.Ш., Нигматуллаев Б.А., Расулова Х.А., Валиев Н.В., Саноев А.И. Средство, обладающее антидепрессантной активностью// Заявка на патент (IAP 20170218).

Автореферат «Тошкент тиббиёт академияси ахборотномаси»
Журнали таҳририятида тахрирдан ўтказилди



MUHARRIRIYAT VA NASHRIYOT BO'LIMI

Разрешено к печати: 12 декабря 2019 года
Объем – 2,4 уч. изд. л. Тираж –100 . Формат 60x84. 1/16. Гарнитура «Times New Roman»
Заказ № 0489-2019. Отпечатано РИО ТМА
100109. Ул. Фароби 2, тел: (998 71)214-90-64, e-mail: rio-tma@mail.ru

