Лебеденко, С.Д. Арутюнова, А.Н. Ряховского. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 824 с. /

6. Цепов Л.М., Николаев А.И., Михеева Е.А. Диагностика, лечение и профилактика заболеваний пародонта. М.: «МЕДпрессинформ», 2008. 270 с.

7. Влияние несъемных конструкций протезов на состояние пульпы здоровых зубов. М. В. Гоман, Ю. Н. Майборода, И. А. Заборовец, Е. А. Белая Кубанский научно медицинский вестник 2016-6-151-156

8. ВЛИЯНИЕ ИСКУССТВЕННЫХ КОРОНОК НА СОСТОЯНИЕ КРАЕВОГО ПАРОДОНТАЖУЛЕВ Е.Н.1,СЕРОВ А.Б. Стоматология №2 2010

PSYCHOPHARMACOLOGICAL ACTION OF THE ALKALOIDS` S. OF THE AERIAL PARTS OF ARUNDO DONAX PLANT IN EXPERIMENT

https://zenodo.org/10.5281/zenodo.6782867

Mirzaev Yu.,
Institute of the Chemistry of Plant Substances of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, 100170, Mirzo Ulugbek str., 77.
Ruzimov E.,
Institute of the Chemistry of Plant Substances of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, 100170, Mirzo Ulugbek str., 77.
Aripova S.,
Institute of the Chemistry of Plant Substances of the Academy of Sciences of the Republic of Uzbekistan, Tashkent, 100170, Mirzo Ulugbek str., 77.
Jalolov I.
Fergan State University, Uzbekistan, Ferghana, 150100, Murabbiylar str., 19

ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧСКИЕ СВОЙСТВА СУММЫ АЛКАЛОИДОВ НАДЗЕМНОЙ ЧАСТИ РАСТЕНИЯ *ARUNDO DONAX* В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Мирзаев Ю.Р.,
Институт химии растительных веществ АН РУз, Узбекистан, г. Ташкент, 100170, ул. Мирзо Улугбека, д. 77 (ИХРВ) (Зав. Отделом фармакологии и токсикологии д.б.н. Ф. М. Турсунходжаева).
Рузимов Э.М.,
Институт химии растительных веществ АН РУз, Узбекистан, г. Ташкент, 100170, ул. Мирзо Улугбека, д. 77 (ИХРВ) (Зав. Отделом фармакологии и токсикологии д.б.н. Ф. М. Турсунходжаева).
Арипова С.Ф.,
Институт химии растительных веществ АН РУз, Узбекистан, г. Ташкент, 100170, ул. Мирзо Улугбека, д. 77 (ИХРВ) (Зав. Отделом фармакологии и токсикологии д.б.н. Ф. М. Турсунходжаева).
Жалолов И.Ж.
Ферганский Государственный Университет, Узбекистан, г. Фергана, 150100, ул. Мураббийлар, д. 19 (зав. кафедрой химии д.х.н., проф. А. А. Ибрагимов).

Abstract

The sum of 4 indole alkaloids of tryptophane series derived from the aerial parts of *Arundo donax* L., collected during June begining have been studied for the first time. The preparation named “Donsumine” in doses 1-30 mg/kg per os (1/1000-1/100 of DL_{50}), as at single, so at long-term administrations, increased as locomotor, so exploratory activities of mice, as well, accelerated formation of CPAR. Besides, anxiolytic action of «Donsumine» was shown. These activities were evaluated as psychostimuiating effect. Small doses of the preparation reduced the intensity of haloperidole catalepsy and increased the locomotor effect of amphetamine.

Аннотация

Впервые изучена сумма четырёх индольных алкалоидов триптофанового ряда, полученная из надземной части растения *Arundo donax* L., условно названная Донсумином. Препарат при введении внутрь проявил умеренную токсичность – 1030 мг/кг внутрь, в дозах 1 и 10 мг/кг *per os* (1/1000-1/100 от $ЛД_{50}$) при однократном введении усиливал ориентировочную двигательную активность (ОДА), соответственно на 16,7 и 28%%, а в контроле снизил на 28,4%. В дозе 100 мг/кг ОДА снижена до 60%. В дозах 3 и 30 мг/кг при 45-ти дневном введении, начиная со 2-го дня введения, статистически достоверно усиливал ОДА на 60 - 120% от исходного, усиливал исследовательскую активность мышей от 50 до 160%, а также ускорил в 2 раза образование условного рефлекса пассивного избегания наказания (УРПИ). Было показано, что Донсумин в дозах 1-10 мг/кг многократно удлинял время нахождения мышей в светлых камерах, что признаётся как анксиолитический эффект. Донсумин в дозе 3 мг/кг укорачивал галоперидоловую каталепсию в 3 раза. В дозе 1 мг/кг проявил тенденцию к усилению ОДА, вызванную фенамином.

Keywords: *Arundo donax* L., indole alkaloids, anxiolytic and exploratory activities.
Ключевые слова: *Arundo donax*, индольные алкалоиды, анксиолитики, психостимуляторы, УРПИ.

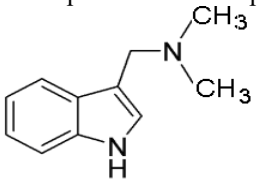
ВВЕДЕНИЕ

Кормовое растение камыш тростниковидный (*Arundo donax)* является источником индольных алкалоидов [1] и, прежде всего, донаксина, блокатора 5HT2A подтипа серотониновых рецепторов [2]. 5HT2A-блокаторы в принципе могут быть использованы для создания психотропных средств [3]. В свете этих данных предстояло выявить особенности психофармакологической активности суммы алкалоидов надземной части растения *Arundo donax* L., условно названной Донсумином, основой которой является алкалоид донаксин. Ниже представлены результаты исследования.

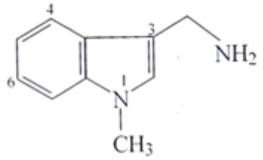
1. ОБЪЕКТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования является сумма индольных алкалоидов надземной части камыша тростниковидного (*Arundo donax* L.), заготовленного на территории Узбекистана в 2019 г в начале лета, когда длина побегов не превышала 1 метра и содержание суммы алкалоидов и донаксина в растении наибольшее [1].

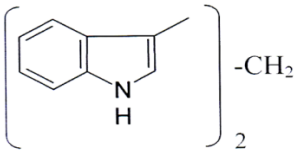
Получение суммы алкалоидов производили экстракцией воздушно-сухой измельчённой надземной части растения *Arundo donax* L. 85% этанолом пятикратно. Объединённые спиртовые извлечения сгущали на роторном испарителе под вакуумом до удаления растворителя, водный остаток подкисляли 20% раствором серной кислоты до pH 4-5 и промывали экстракционным бензином для удаления веществ нейтрального и липидного характера. Далее кислый раствор подщелачивали 25% раствором аммиака до pH 10-11 и алкалоиды извлекали хлороформом. Объединённые хлороформные извлечения сушили безводным поташом, фильтровали и сгущали на роторном испарителе под вакуумом до получения густого экстракта светло-коричневого цвета. Выход суммы алкалоидов составил 0,37% от массы воздушно-сухого сырья.



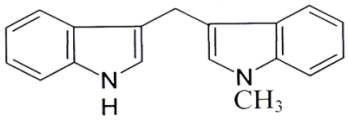
1. Донаксин



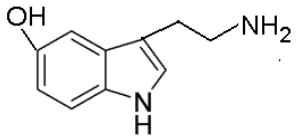
2. Донаксамин



3. Арундин



4. Ардин



5. Серотонин

Рис. 1. Структурные формулы алкалоидов донсумина (1-4) и серотонина (5).

Главным алкалоидом смеси оснований является алкалоид донаксин (1), содержание которого в растении составляет 0,14% от массы воздушно-сухого сырья. По данным ТСХ (тонкослойная хроматография) в сумме алкалоидов в системе хлороформ-метанол, 9:1 соединение со значением R_f = 0,25 соответствует алкалоиду донаксину. При обработке хроматографической пластинки реактивом Драгендорфа проявляется оранжевое пятно, соответствующее донаксину.

Сумма алкалоидов, названная Донсумином, состоит из 4-х индивидуальных алкалоидов. На рисунке 1 представлены их структуры (1-4), а также близкого по структуре нейромедиатора серотонина (5). Донсумин является плотным смоловидным светло-коричневым веществом, хорошо растворимым в воде. Главным алкалоидом донсумина по содержанию является донаксин (30-35% от суммы). В основе всех структур алкалоидов лежит триптофановый скелет. Из указанных соединений фармакологически изучен лишь донаксин, в литературе известный также как «грамин» (синтетический аналог донаксина). Остальные алкалоиды – минорные, и их выделение проблематично.

Опыты проведены на 746 мышах обоих полов массой 20-23 г, полученных из питомника СЭС Медико-санитарного объединения при МЗ РУз. Животных содержали в стандартных условиях вивария со свободным доступном к воде и корму. В фармакологических экспериментах введение донсумина проводили только внутрь, а при изучении острой токсичности – подкожно и внутрь при помощи металлического изогнутого зонда. Эксперименты проводили в соответствии с международными соглашениями о гуманном обращении с животными (The European Communities Council Direktives of 24 November 1986-806/609/EEC).

2. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.

2.1. Острую токсичность донсумина изучали при подкожном и внутрижелудочном введении животным. Обращали внимание на картину резорбтивного действия у мышей на фоне разных доз вещества в порядке возрастания от начальных действующих до летальных с определением $ЛД_{50}$.

Среднюю летальную дозу определяли по методу Першина, описанному в [4]. Использовано 48 мышей самцов линии SHR.

2.2. Влияние донсумина на ориентировочную двигательную активность (ОДА) мышей. Метод, предложенный Н.П.Лапиным [5]. Интенсивность ОДА оценивалась подсчётом числа пересечений лучей креста начерченного на поверхности стола под стеклянным колпаком (D, h = 25 сантиметров) в течение 1 минуты. Подсчитывали среднее число пересечений (ОДА) в каждой группе мышей в контроле и через 2 часа после введения веществ.

При однократном введении донсумин вводили в дозах 1, 10 и 100 мг/кг (раздел 2.2.1.), а при многодневном - 45 дней в дозах 3 и 30 мг/кг (раздел (2.2.2.).

2.2.1. *При однократном введении донсумина о*пределяли влияние вещества на выраженность ОДА мышей в зависимости от величины дозы.

2.2.2. *Влияние донсумина на выраженность ОДА при 45-ти дневном введении.* Использовали дозы 3 и 30 мг/кг внутрь. Выраженность ОДА в контрольной и опытных группах на фоне донсумина в дозах 3 и 30 мг/кг подвергали статистической обработке с использованием t критерия Стьюдента. В первый день опыта определяли исходную выраженность ОДА у всех групп мышей. Среднее число пересечений до введения донсумина составило у 1-й контрольной группы – 14,2; у 2-й группы – 12,6 и у 3-й группы – 13,8 пересечений в минуту. Все 3 цифры в исходном опыте считались контрольными и приняты за 100%.

2.3. *Влияние донсумина на исследовательскую активность мышей.* Опыты проводили по методу «Открытое поле» [6]. Использовали 4 группы мышей по 6 голов, т.е. 24 мыши. Животных высаживали поодиночке в центр поля, засекали время на секундомере и начинали подсчитывать число обследованных норок и контакты с полями-квадратами в контрольном опыте. Затем контрольной группе вводили дистиллированную воду из расчёта 0,2 мл/20 г массы мыши с помощью изогнутого металлического зонда, а 2-ой, 3-ей и 4-ой опытным группам вводили раствор донсумина в концентрации 0,01; 0,1 и 1% в объёме 1% от массы тела мышей для обеспечения вводимых доз – 1, 10 и 100 мг/кг. Через 2 часа повторно регистрировали ОДА и сравнивали её с результатами контрольного опыта. Увеличение числа контактов с полями и норками, свидетельствовало об усилении исследовательской активности (и наоборот). Цифровые данные опыта представлены в разделе 3.3.

2.4. *Влияние донсумина на выработку условного рефлекса пассивного избегания наказания (УРПИ).* Опыты проводили на 2-х группах мышей по 6 животных в 2-х камерном блоке с тёмными и светлыми отсеками. Опытным мышам двукратно вводили донсумин за 24 и 2 часа до начала эксперимента в дозе 5 мг/кг внутрь. Контрольным мышам параллельно в равном объёме вводили внутрь остуженную кипячёную питьевую воду. В опыте мыши по одному животному высаживали в светлый отсек, откуда они, как правило, переходили в тёмный отсек с электродным полом. Через 3-5 секунд на электроды пола подавали переменный электрический разряд (50 вольт, 0.5 мА, 20 гц.). Мыши быстро выскакивали из тёмной камеры в светлую, после чего их удаляли. Через 2 ч опыт повторяли. Было установлено, что в контрольной группе мышей при повторном помещении в светлую камеру из 6 мышей 4 вновь вошли в тёмную камеру. Это означало, что рефлекс избегания выработался у 33% мышей. Предстояло выявить влияние донсумина на выработку условного рефлекса пассивного избегания наказания (УРПИ).

2.5. Влияние донсумина на галоперидоловую каталепсию. Как известно, D_2 – дофаминовый блокатор галоперидол в эксперименте применяется для вызывания каталепсии у грызунов, в механизме которого лежит блокада D_2-рецепторов ЦНС. Выраженность каталепсии оценивали по продолжительности сохранения «позы лектора» в секундах. Укорочение длительности каталепсии под влиянием донсумина оценивали как проявление его D_2– позитивного действия. Галоперидол вводился в дозе 0,3 мг/кг п/к, а донсумин опытным, 2-й и 3-й группам – после предварительного введения донсумина, в дозах 3 и 30 мг/к внутрь, введённых за 1 час до введения галоперидола. Продолжительность каталепсии измеряли в секундах через 1, 2 и 3 часа после введения галоперидола и выражалась в противодействии донсумина развитию каталепсии, что расценивалось как его D_2-дофаминопозитивное действие, выражающееся в % укорочения длительности каталепсии.

2.6. Влияние донсумина на локомоторное действие фенамина.

Известно, что тест «локомоторное действие фенамина» используется для выявления взаимодействия веществ с центральными α_1-адренергическими системами [7]. Изучено влияние донсумина в дозах 1 и 10 мг/кг на выраженность локомоторного действия фенамина в дозе 3 мг/кг п/к. Использовались 3 группы мышей (18 шт.).

2.7. Влияние донсумина на чувство тревоги.

По методу Kilfoil. [8] В опыте использовался 5-ти камерный блок, состоящий из 2-х светлых и 2-х тёмных отсеков и 1-го центрального светлого в центре. Для усиления чувства тревоги мышам вводили коразол в дозе 30 мг/кг п/к. Через 20 минут мышь высаживалась в центральную камеру головой, направленной к входу в тёмный отсек, куда мышь быстро вбегала. За поведением мыши наблюдали 2 минуты, в течение которых регистрировали и суммировали время нахождения в тёмных и светлых камерах в секундах. Без введения анксиолитиков мыши предпочитали сидеть в тёмном отсеке и редко выходили из него, а иногда не выходили вовсе. При введении анксиолитиков мыши предпочитали находиться в светлых отсеках и отмечали частые смены камер. По результатам опытов подсчитывали такие показатели как суммарное время нахождения мышей в светлых ($T_{свет}$) и отдельно в тёмных ($T_{тём}$) камерах, в течении 2-х минут, на ос-

нове которых высчитывался Индекс анксиолитического действия «К» ($К=Т_{свет}/Т_{тём}$). В контрольном опыте индекс К составлял число, менее чем 1, (например – 0,3); а на фоне анксиолитиков индекс К составлял более 1, а иногда значительно больше, например – 5,7.

3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.

Изучение психофармакологических свойств донсумина проведено с учётом рекомендаций в книге «Поведенческие методы» из Руководства по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» (В. Л. Фисенко и соавт., 2000) [9].

3.1. Изучение общего действия и острой токсичности донсумина.

3.1.1. При п/к введении донсумина показано, что в дозах 10-50 мг/кг картина отравления внешне не выражена. В дозе 100 мг/кг в первые минуты опыта отмечали двигательное возбуждение, вертикальные стойки и лазание по стенкам прикрывающей проволочной корзинки. Иногда отмечался лёгкий тремор передней части тела. Через 10-12 минут отмечалась мышечная слабость, но мыши все же лазали по стенке. Через 20 минут угнетение сохранялось, отмечалась анальгезия к щадящим щипкам корня хвоста пинцетом, наличие боли подтверждалось поворотом головы мыши к корню хвоста. Через 2-3 часа болевая чувствительность и общее состояние мышей начинало восстанавливаться. Гибели мышей не отмечено.

От дозы 150 мг/кг при п/к введении у части мышей наблюдались периоды неровной и скованной походки. Через 15 мин развивалась мышечная слабость, но мыши всё же карабкались на стенки корзинки. Через 20 минут отмечалась анальгезия к щипкам корня хвоста, а при подвешивании за хвост – судорожная реакция. От дозы 150 мг/кг через 2 часа пала 1 мышь из 6-ти. От дозы 200 мг/кг пали 2 мыши из 6; от дозы 250 мг/кг – 3 мыши из 6; от дозы 300 мг/кг – 5 мышей из 6 и от дозы 350 мг/кг пали все 6 мышей. $ЛД_{50}$ п/к составила 242 мг/кг. Гибель мышей наступала на фоне резкой слабости и угнетения дыхания, что предполагает миорелаксантное действие от токсических доз донсумина. Карабкания мышей по стенке. Несмотря на мышечную слабость свидетельствует об активации дофаминовых рецепторов ЦНС, судорожная реакция при подвешивании за хвост об возбуждении спинномозговых моторных центров. Периоды скованной и замедленной походки мышей напоминают тардивную дискинезию у пациентов длительно принимавших нейролептики.

3.1.2. *Изучение острой токсичности донсумина при введении внутрь.* Донсумин в дозе 300 мг/кг в первые 2-3 минуты вызывал усиление ОДА. Через 5 минут возбуждение постепенно переходило в общее угнетение и мышечную слабость. От дозы 500 мг/кг мышечная слабость выражена, большинство мышей лежали на животе и мало двигались. У части мышей заметны «кивательные» движения. Через 4 часа состояние мышей начало восстанавливаться. Гибели мышей не отмечалось. От дозы 600 мг/кг внутрь отмечалось урежение дыхания. Из 6 мышей через 340 минут на фоне угнетения дыхания и резкой слабости 1 мышь пала. $ЛД_{50}$ донсумина при введении внутрь составила 1030 мг/кг.

Таким образом, изучение общего действия и токсичности показало, что донсумин – умеренно токсичное вещество, основой которого является алкалоид донаксин, отнесённый к 5НТ2А блокаторам, по прогнозам [3] является перспективным психотропным препаратом. Изучение острой токсичности показало, что малые дозы проявляют активацию поведения, выражающуюся в усилении ОДА. При увеличении доз до 1/10 от $ЛД_{50}$ отмечается угнетение двигательной активности, сочетающееся с поведением вертикализации и «кивательные движения», свойственные веществам, проявляющим дофамино- и серотонинопозитивные свойства. В дозах, приближающихся к $ЛД_{50}$, к угнетению ОДА присоединяется мышечная слабость и расстройство движения в виде скованности и замедлении походки. Угнетение дыхания от летальных доз является причиной гибели мышей.

3.2. Влияние донсумина на ориентировочную двигательную активность (ОДА) у белых мышей. Опыты проведены при однократном (3.2.1.) и 45-ти дневном введениях (3.2.2.).

3.2.1. В*лияние донсумина на ОДА при однократном введении.* Опыт показал, что в контрольной группе среднее число ОДА в минуту в начале опыта равнялось 13,4 пересечениям, которое на протяжении 5-ти часов снизилось до 9,6 или на -28,4%. Во 2-й группе на фоне донсумина в дозе 1 мг/кг число ОДА повысилось с 12,2 до 14,2 или на +16,7%. К этому следует добавить % снижения ОДА в контрольной группе, т.е. 16,7+28,4=45,1%. От дозы 10 мг/кг среднее число пересечений линий (ОДА) повысилось с 11,6 до 14,8 или на 27,6% и к ним также добавили 28,4%, а в итоге – 56,0%. Таким образом, дозы в 1 и 10 мг/кг ускорили ОДА фактически до 45,1 и 56,0% по сравнению с контрольными мышами. В дозе 100 мг/кг донсумин снизил ОДА с 11,2 пересечений до 4,4, т.е. ОДА снизилась на 60,7%.

Таким образом, донсумин в дозе 1 и 10 мг/кг усиливали ОДА до 45,1 и 50,0%. 10-ти кратное увеличение дозы донсумина добавило лишь 10% эффективности в отношении к ОДА. Доза 1 мг/кг отнюдь не является начальной действующей и мало отличается от эффекта в 10 раз большей дозы. Дозу 10 мг/кг, несмотря на максимальный эффект, вряд ли является оптимальной. т.к. в этой дозе возможны наслоения других фармакологических свойств. Доза 100 мг/кг угнетала ОДА почти в 3 раза. Объяснением может служить сложный состав донсумина и широким фармакологическим спектром действия вещества.

3.2.2. Влияние донсумина на ОДА мышей при длительном введении. В первый день опыта определяли среднюю исходную дозу по группам ОДА в виде числа пересечений в минуту до введения донсумина, которое составило у 1-й контрольной группы – 14,3; у 2-й опытной группы –12,5 и у 3-й опытной группы – 13,8 пересечений. Все 3 цифры в

исходном опыте считались контрольными и приняты как исходные 100%. После этого контрольным мышам вводили дистиллированную воду, а опытным – донсумин в дозах 3 и 30 мг/кг внутрь с последующим подсчётом ОДА через 2 часа. Такие опыты повторялись через 1 или 2 недели в течение 45-ти дней, а затем 2 недели после отмены донсумина. Как представлено на рисунке 2, по данным диаграммы на фоне действия донсумина число ОДА во все дни опыта было статистически достоверно выше, чем у контрольных мышей от 60* до 120%. После отмены донсумина разница в ОДА между контрольными и опытными мышами сгладилась.

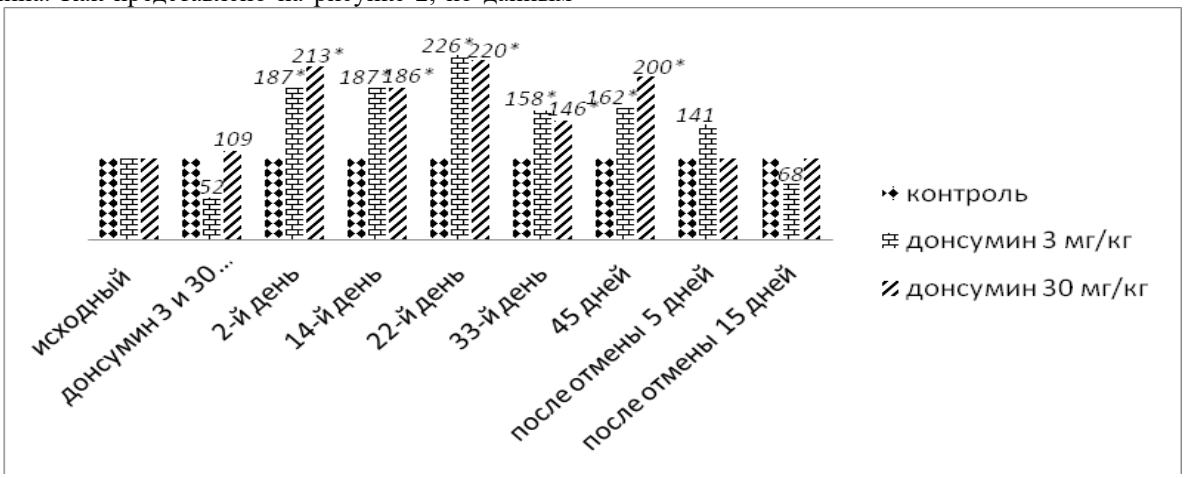


Рис. 2. Влияние донсумина в дозах 3 и 30 мг/кг внутрь на ОДА белых мышей при 45-ти дневном введении.
Примечание: * - признак достоверности сравнительно с контролем при p=0,05.

Представленная на рисунке 2 разница в выраженности ОДА у опытных и контрольных мышей связана и с прямой активацией локомоции, а также и с поддержанием общего тонуса мышей. Например, если в начале опыта число пересечений (ОДА) составило 12–14 (100%), то в конце введения донсумина лишь 5–7 (и тоже исходные 100%).

3.3. Влияние донсумина на исследовательскую активность мышей. Опыты проводили по методу [6]. Использовали 4 группы мышей: 1-я контрольная, которой вводили дистиллированную воду, 2-й, 3-ей и 4-ой группам – соответственно 0,01; 0,1 и 1% растворы донсумина в объёме 1% от массы тела мышей. В контрольной группе число посещений полей (квадратов) и обследованных норок в среднем составили 8,4 и 6,6, а через 2 часа после введения дистиллированной воды соответственно – 7,5 (-11%) и 7,2 (+9%) контактов, а вместе –2%. На фоне донсумина 1 мг/кг эти цифры составили 10 (+25%) и 11 (+47%), а вместе +72%. На фоне доз 10 и 100 мг/кг заключительные цифры составили 47 и 38%% Если учесть, что в контрольной группе процент усиления в сумме составил лишь 2%, то заочно можно считать усиление исследовательской активности является статистически достоверным.

Таким образом, донсумин во всех дозах – 1, 10 и 100 мг/кг усилил исследовательскую активность мышей в тесте «открытое поле». Примечательно то, что в этом опыте доза 100 мг/кг по активности мало отличалась от остальных доз. Можно допустить, что исследовательская активность в меньшей рецепторов. Наименьшая доза 1 мг/кг была существенно более активной, чем доза 10 и 100 мг/кг.

3.4. Влияние донсумина на выработку условного рефлекса пассивного избегания наказания (УРПИ). Опыты проводились на 2-х группах мышей по 6 животных в 2-х камерном блоке с тёмным и светлым отсеками. Опытным мышам двукратно вводился донсумин за 24 и 2 часа до начала эксперимента в дозе 5 мг/кг внутрь. Контрольным мышам параллельно в равном объёме вводилась внутрь питьевая вода. В опыте мыши по одному животному высаживались в светлый отсек, откуда они, как правило, переходили в тёмный отсек с электродным полом. Через 3-5 секунд на электроды пола подавался переменный электрический разряд (50 вольт, 0.5 мА, 20 гц). Мыши быстро выскакивали из тёмной камеры в светлую, после чего их удаляли. Через 2 часа опыт повторялся. Было установлено, что в контрольной группе мышей при повторном помещении в светлую камеру из 6 мышей 4 вновь вошли в тёмную камеру. Это означало, что рефлекс избегания выработался у 2-х из 6 мышей (33%). В опытной группе при повторном высаживании в тёмный отсек вошли лишь 2 мыши из 6, т.е. рефлекс избегания выработался у 67% мышей или в 2 раза больше, чем в контроле, что означало, что донсумин ускорил выработку УРПИ в 2 раза.

3.5. *Влияние донсумина на галоперидоловую каталепсию.* Как известно, D_2 – дофаминовый блокатор галоперидол в эксперименте применяется для вызывания каталепсии у грызунов. Стимуляторы D_2-рецепторов уменьшают или устраняют действие галоперидола. Этот тест был использован для выявления влияния донсумина на D_2-дофаминовые рецепторы ЦНС. Проведенные исследования показали, что при введении галоперидола в дозе 0,3 мг/кг п/к вызвало выраженную каталепсию в виде сохранения «позы лектора» В контрольной группе у 6 мышей длительность каталепсии составила 81,

82, 84, 85, и 86 сек. Средняя арифметическая составила 84±0,83 сек. На фоне дозы 3 мг/кг длительность каталепсии составила 27±0,68 сек., p=0,05; а от дозы 30 мг/кг – 45±1,12 сек., p= 0,05.

Из представленных данных видно, что на 2-м часе опыта, когда разница в выраженности каталепсии была наиболее выражена, донсумин в дозах 3 и 30 мг/кг укоротил продолжительность каталепсии соответственно в 3,1 и 1,95 раз. Меньшая доза на протяжении всего опыта проявила более выраженное D_2-позитивное действие. Через 3 часа антагонизм донсумина к каталепсии исчезал, что связано с его меньшей продолжительностью действия, чем у галоперидола (см. рис. 3).

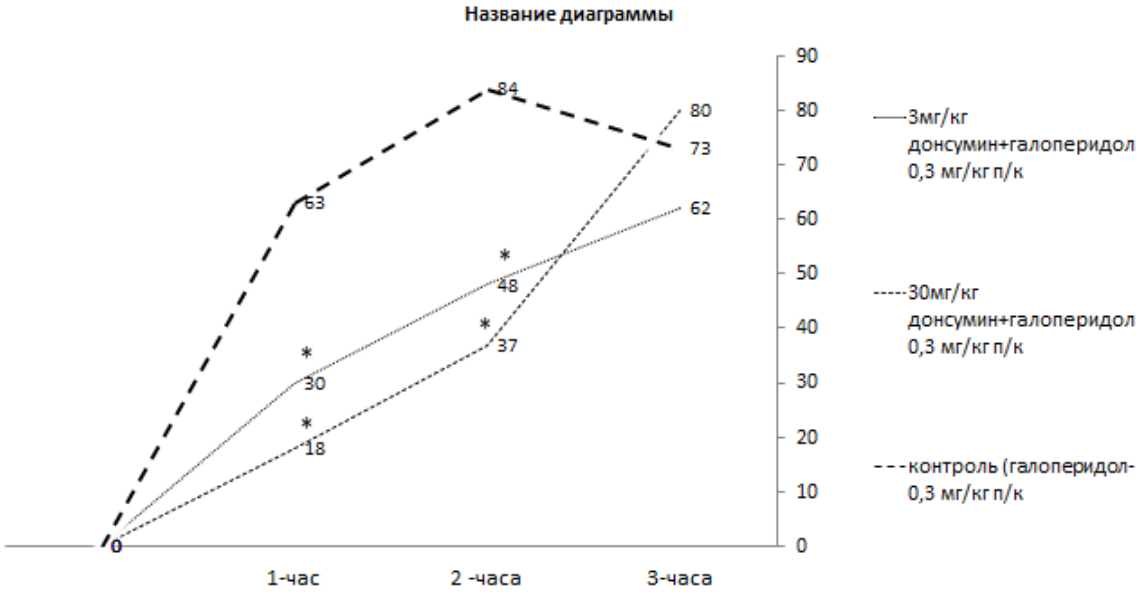


Рис. 3. Влияние донсумина в дозах 3 и 30 мг/кг на выраженность галоперидоловой каталепсии.
Примечание: * - достоверно по отношению к контролю (p=0.05).

В заключение по разделу следует отметить, что в данном опыте донсумин проявил довольно выраженный, но сравнительно кратковременный антагонизм к D_2-блокирующему, т.е. D_2-стимулирующую активность. Увеличение дозы ведёт к ослаблению этого эффекта. Не исключено, что в токсических дозах выявится антагонизм к D_2-рецепторам ЦНС.

3.6. *Влияние донсумина на локомоторное действие фенамина.* Как известно фенамин стимулирует двигательную активность животных за счёт возбуждения центральных α1-адренорецепторов. Было изучено влияние донсумина в дозах 1 и 10 мг/кг на ОДА животных. Исследование показало, что донсумин в дозе 1 мг/кг во всех опытах несколько усилил локомоторное действие фенамина, а в дозе 10 мг/кг несколько уменьшал её.

Было также показано, что донсумин в дозе 1 мг/кг через 2, 4 и 5 часов наблюдения усиливал локомоторное действие фенамина от 20 до 40% по сравнению с контролем на фоне фенамина без донсумина. В дозе донсумина 10 мг/кг активирующий эффект фенамина был ниже, чем у контроля на 20-50%. Следует вывод, что в этом опыте 1 мг/кг доза донсумина проявляла явную тенденцию к активации действия фенамина, а действие дозы 10 мг/кг практически не эффективна. Таким образом, влияние донсумина на адренорецепторы менее выражено, чем на дофаминовые.

3.7. *Влияние донсумина на чувство тревоги по методу* [8]. Выявленные психостимулирующие свойства донсумина, очевидно, должны сочетаться с анксиолитическим действием. Метод [8] основан на норковом рефлексе мышей, которые в тёмной норе чувствуют себя в безопасности. Чувство тревоги усиливалось введением коразола в дозе 30 мг/кг п/к. Анксиолитики, устраняя или уменьшая чувства тревоги и страха, способствуют растормаживанию поведения мышей и приводят к частым выходам из тёмных камер и более продолжительному нахождению в светлых отсеках. Для нахождения индекса противотревожного действия ($K=T_{свет}/T_{тём}$) была подсчитана продолжительность нахождения в светлых ($T_{свет}$), так и в тёмных ($T_{тём}$) камерах в секундах на протяжении 2-х минут во всех опытах. В контрольном опыте (на фоне коразола) время нахождения в тёмных камерах в сумме составило 92, а в светлых – 28 сек., индекс К = 28/92 или 0,34. В 1-ой опытной группе на фоне предварительного введения донсумина в дозе 1 мг/кг (+коразол), индекс К составил 3,1 (К = 91/29) или 3,13. На фоне дозы донсумина в 1 мг/кг внутрь индекс К увеличился с 0,34 до3,13, т.е. в 9 раз. На фоне дозы донумина 10 мг/кг индекс К составил 4,2 или 12,4 раза больше, чем в контрольной группе. Приведенные данные свидетельствуют о выраженном анксиолитическом действии донсумина и перспективности его применения в качестве анксиолитика.

Однако, целью данного исследования является получение общих сведений о новом классе психотропных веществ, относящихся к доступным серотонинотропным средствам, перспективы применение которых лишь обсуждается.

3.8. Влияние донсумина и настойки женьшеня на ОДА мышей. Усиление ориентировочно двигательной активности является одним из главных фармакологических свойств у стимуляторов ЦНС, к которым, очевидно, следует отнести и изучаемую сумму триптофановых алкалоидов донсумин. Для подтверждения этого предположения были проведено сравнительное исследование тонизирующих свойств донсумина и классического тонзирующего средства настойки Женьшеня [3]. В сравнительном аспекте изучалось влияние этих 2-х веществ на ОДА мышей. Женьшень вводился мышам в дозе 0,04 и 0,2 мл/20 г, а донсумин вводился в дозах 1 и 10 мг/кг за 24 и 2 часа до опыта. Использовано 5 групп мышей по 6 штук (30 голов). Результаты опыта показали, что среднее число ОДА в минуту 1-й, 2-й, 3-й, 4-й и 5-й групп, у которых было подсчитано число ОДА, составившие 16, 15, 17, 14, и 13 пересечений за 1 минуту. Через 2 часа после 2-го введения веществ число пересечений составило 14 (-2,5%), 20(+33%), 26(+53%), 19(+36%) и 22(+69%). Другими словами, в контрольном опыте ОДА снизилась на 2,5%, в то время как на фоне донсумина 1 и 10 мг/кг усилилась на 33 и 53%, а на фоне настойки женьшеня соответственно на 35 и 69%. Разница между эффектами Донсумина и женьшеня статистически недостоверна. Можно заключить, что эффекты донсумина и женьшеня примерно одинаковы. Уместно заметить, что камыш тростниковидный относится к широко распространённым кормовым растениям [10], в то время как женьшень выращивается на плантациях в течении 5 лет. Химический состав донсумина и экстрактов женьшеня не одинаков. В донсумине действующим началом являются индольные алкалоиды триптофанового ряда, по структуре близких к серотонину [11,12]в то время как активные вещества женьшеня относятся к разным классам гинзеназидов, полифенольных и других соединений.

В справочнике Машковского настойка женьшеня помещена в группу стимуляторов ЦНС, к которым очевидно относися и донсумин.[13]

ВЫВОДЫ

1. Надземная часть камыша тростниковидного, собранного в Узбекистане в начале июня, содержала индольные алкалоиды триптофанового ряда, где доминировал донаксин, достигавший 35% от суммы.

2. Установлено, что сумма алкалоидов, названная «Донсумин», в дозах 1 и 10 мг/кг внутрь усиливала ориентировочную двигательную и исследовательскую активность, улучшала память, обладала анксиолитическим действием, и укорачивала галоперидоловую каталепсию в 3 раза.

3. Совокупность экспериментальных данных позволила отнести донсумин к психостимулирующим средствам.

4. В механизме действия средства выявлено участие активации центральных D_2-дофамино- и α_1-адренергических систем.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ:

1. В.У. Хужаев, Автореф. дис. д-ра хим. наук, Ташкент (2005).

2. G. Froldi, B. Silvestrin, P. Dorigo, L. Caparrotta L., Planta Med., 70 (4):373-375 (2004).

3. T. Mestre, M. Zurowski, S. Fox, Expert Opin. Investig. Expert Opin Investig Drugs, 22 (4):411-21 (2013). doi: 10.1517/13543784.2013.769957. Epub 2013 Feb.67..

4. М.Л. Беленький. Элементы количественной оценки фармакологического эффекта. - Рига, 1959. - С. 14-20.

5. И.П. Лапин, М.В. Слепокуров, Фармакол. и токсикол., 54, 6, 9-11, (1991).

6. C. Hall, J. Comp. Psychol., 22, 345-352 (1936).

7. B. Rothman, M. Baumann, M. Dersch, Synapse, 39 (1):32-41 (2001). doi: 10.1002/1098-2396(20010101)39:1<32:AID-SYN5>3.0.CO;2-3.

8. T. Kilfoil, Psychopharmacology, 28, 9, 901-905 (1989).

9. В.П. Фисенко (председатель), Е.В. Арзамасцев, Э.А. Бабаян и соавт. Поведенческие методы. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ.

10. Ahmed V. Egyptian J. of Sheep & Goat Sciences, l, 4 (1), 45-54 (2009).

11. Yu.R. Mirzaev, S.F. Aripova, I.J. Jalolov, Abstr. 5th Intern. Symp. Chem. Nat. Comp., Tashkent, Uzbekistan, 65 (2003).

12. Yu.R. Mirzaev, S.F. Aripova, R. Shakirov, I. I. Ohunov, Abstr. 2nd Inter. Symp. Edible Plant Resources and Bioact. Ingred., Urumqi, China, 122-123 (2010).

13. М.Д. Машковский. Психотропные лекарственные средства. Лекарственные средства. 2017 г. Стр. 133.