

**ИССЛЕДОВАНИЕ ЭМБРИОТОКСИЧНОСТИ И ТЕРАТОГЕННОСТИ
ГЛАВНОГО АЛКАЛОИДА ARUNDO DONAX ДОНАКСИНА
Саноев З.И.¹, Якубова Л.К.² Email: Sanoev1142@scientifictext.ru**

¹Саноев Зафар Исомиддинович - старший научный сотрудник,
отдел фармакологии и токсикологии,
Институт химии растительных веществ
Академия наук Республики Узбекистан;

²Якубова Лутфия Каримжоновна - кандидат медицинских наук, доцент, заведующий кафедрой,
кафедра физиологии, патологической физиологии, микробиологии и фармакологии,
Ташкентский государственный стоматологический институт,
г. Ташкент, Республика Узбекистан

Аннотация: изучено тератогенное и эмбриотоксическое действие *Arundo donax* выращиваемого в Узбекистане. Изучение эмбриотоксичности и тератогенности главного алкалоида *Arundo donax* Донаксина проводились на 60 самках белых крыс, массой 160,0-180,0 г и новорожденных плодов от матерей, которым введен исследуемый препарат. Дозы тестируемого вещества рассчитывали на единицу массы тела животного, используя максимальную (200 мг/кг) и терапевтическую (5 мг/кг). Анализы исследований главного алкалоида *Arundo donax* Донаксина в дозах 5 мг/кг и 200 мг/кг при введении «per os» не обладают эмбриотоксичным и тератогенным действием.

Ключевые слова: *Arundo donax*, донаксин, эмбриотоксичность, тератогенность, терапевтическая доза, максимальная доза, имплантация, органогенез.

**THE STUDY EMBRYOTOXICITY AND TERATOGENICITY MAIN ALKALOID
ARUNDO DONAX DONAXINE
Sanoev Z.I.¹, Yakubova L.K.²**

¹Sanoev Zafar Isomiddinovich - Senior Researcher,
DEPARTMENT OF PHARMACOLOGY AND TOXICOLOGY,
INSTITUTE OF PLANT CHEMISTRY OF THE ACADEMY OF SCIENCES OF UZBEKISTAN;

²Yakubova Lutfiya Karimjanovna - PhD, MD, Head of the Department,
DEPARTMENT OF PHYSIOLOGY, PATOLOGICAL PHYSIOLOGY, MICROBIOLOGY AND PHARMACOLOGY,
TASHKENT STATE INSTITUTE OF DENTISTRY,
TASHKENT, REPUBLIC OF UZBEKISTAN

Abstract: studied teratogenic and embryotoxic action *Arundo donax* grown in Uzbekistan. Studying embryotoxicity and teratogenicity main alkaloid *Arundo donax* Donaxine conducted on 60 female albino rats, weighing 180.0 g and 160,0- fruit from mothers of newborns, administration of study drug. Doses of the test substance were calculated per unit body weight of the animal, using the maximum (200 mg / kg) and therapeutic (5 mg / kg). Research analyzes the main alkaloid *Arundo donax* Donaxine in doses of 5 mg / kg and 200 mg / kg when administered «per os» does not possess teratogenic and embryotoxic.

Keywords: *arundo donax*, donaxin, embryotoxicity, teratogenicity, the therapeutic dose, the maximum dose, implantation, organogenesis.

УДК 615.015; 615.21

Во время беременности, особенно в период формирования органов, плод наиболее уязвим для лекарственных препаратов, которые могут вызывать врожденные дефекты развития. Такие лекарственные препараты могут быть смертельными для плода, кроме того они могут приводить к самопроизвольному выкидышу, преждевременным родам, задержкам умственного развития ребенка и др. Лекарственные средства, не вызывающие физические и умственные дефекты плода могут способствовать развитию у него аллергических реакций. Отрицательное влияние некоторых препаратов могут проявляться только после рождения ребенка или в более поздние сроки. Эмбриотоксическое и тератогенное действие лекарственных средств зависит от его химической структуры, способности проникать через плаценту, дозы препарата, скорости его выделения из организма матери. Сочетание некоторых лекарственных средств вызывает усиленное тератогенное действие [1, с. 480], [2, с. 560].

Эмбрион или плод обладает специфической чувствительностью к химическим, синтетическим, травянистым лекарственным средствам как к одному из стрессорных факторов. Необходимо отметить, что основным объектом воздействия вводимых при беременности лекарственных препаратов является материнский организм, но плод по существу оказывается невольным реципиентом. Нарушение динамического постоянства внутренней среды и физиологических функций материнского организма под влиянием различных химических (отрицательных) факторов может активировать тератогенные или

эмбриотоксические действия. Следовательно, при создании новых лекарственных средств необходимо изучить данные свойства препарата на экспериментальных животных [1, с. 480].

Исходя из вышесказанного, целью данного исследования является изучение эмбриотоксичности и тератогенности главного алкалоида *Argundo donax* донаксина, выращиваемого в Узбекистане. Выявленными нами ранее отличиями свойствами между серотонином и донаксином является то, что первый вызывает спазм подвздошной кишки крысы, а второй устраняет его; на интактных мышках серотонин удлиняет латентный период мочеиспускания, а донаксин укорачивает его; серотонин известен как гемокоагулятор, в то время как донаксин не влияет на гемостаз; если серотонин [3, с. 65] снижает t° тела, то донаксин — практически нет [4, с. 122-123]. Таким образом, противодействуя части эффектов серотонина, донаксин является его парциальным антагонистом. Влияние донаксина на половую активность изучалось по методу J. Clark. [5, с. 847-849]. Получен патент «Средство, обладающее афродизийной активностью» [6, с. 7]. Изучено Влияние донаксина на физическое и психоэмоциональное состояние белых мышей при длительном введении [8, с. 41-48], [9, с. 141-145]. При этом исследовались двигательная активность по методу И.П.Лапина и соавт., 1991 [10, с. 9-11], влияние алкалоида на поведение белых мышей в тесте «открытое поле», чувствительности к тревоге по Kilfoil et al., 1989 [11, с. 901-905] и галоперидоловую (0,3 мг/кг п/к) каталепсию при однократном и при хроническом введениях донаксина.

Экспериментальная часть. Изучение эмбриотоксичности и тератогенности главного алкалоида *Argundo donax* Донаксина проводились на 60 самок белых крыс, массой 160,0-180,0 г и новорожденных плодов от матерей, введенным исследуемый препарат. Экспериментальные животные содержались в обычных условиях вивария при температуре 20-25 $^{\circ}$ C. Дозы тестируемого вещества рассчитывали на единицу массы тела животного, используя максимальную (200,0 мг/кг) и терапевтическую (5 мг/кг). Тестируемое вещество вводили «per os» один раз в сутки с 1 по 19 день беременности, охватывающие периоды имплантации, плацентации, органогенеза и роста развития плода. Контролем служила группа животных, содержащихся в идентичных условиях и получавших физиологический раствор. Необходимо подчеркнуть, что в период беременности как контрольные, так и опытные животные, получали препарат в максимальной и терапевтической дозе.

Для продолжения анализов часть эмбрионов, извлеченных из полости матки, была погружена в жидкость Буэна для осмотра развития внутренних органов, часть эмбрионов погружали в 96 $^{\circ}$ спирт, которые освежались каждые 2 дня для фиксации в течение 7 дней. Из жидкости, содержащей плоды, в течение 2 недель были проверены формирование и состояние органов по методу Дж. Вильсона в модификации И.Р. Барыляка [2, с. 560], [7, с. 31].

В последней серии для анализа, становления и развития костной системы использовали метод Доусона в модификации А.П. Дыбана [2, с. 560], [7, с. 31]. На 21-23 день беременности было произведено вскрытие полости матки и также визуально осмотрено состояние внутренних органов (печени, легких, сердца, ЖКТ, почек), состояние двурогой матки, яичников, состояние желтого тела. Затем, после резекции просвета рогов матки, осмотрены места имплантаций, резорбций, количество живых и мертвых плодов, целостность плацент, их кровоснабжение, состояние и содержание амниона, околоплодных вод. Извлекая плоды и плаценты, тщательно, с помощью бинокулярной лупы (МБС-10) проверены пупочные канатики, подвижность плодов, наружное развитие кожного покрова, мышечного слоя. При таком осмотре обращали внимание на наличие уродств, таких, как: заячья губа, волчья пасть, анэнцефалия, гидроцефалия, и симптомы генетических заболеваний, как болезнь Дауна. Далее измерены длина роста (кранио-каудальный размер), формирование наружных половых органов, отклонения со стороны опорно-двигательной системы, в частности, косолапость и др. Следовательно, проведенный анализ свидетельствует об отсутствии тератогенного эффекта и нормальном развитии потомства.

Далее, во второй серии экспериментов, где беременные самки в течение 19 дней получали терапевтическую дозу (5 мг/кг) препарата, охватываются периоды имплантации, плацентации, органогенеза и роста-развития во внутриутробном периоде. Известно, что в утробе матери в период формирования внутренних органов, роста-развития, из продуктов обмена больше всего употребляются углеводы, белки, витамины, минеральные вещества, чем и обогащен испытуемый препарат. Так, в наших исследованиях ежедневное вскармливание беременных самок в течение 19 дней способствовало полноценному развитию крупных плодов в количестве 5-7 пометов у каждой самки, при этом вес плодов равнялся в среднем 7,0 г. против 5,4 г (контроль). Кранио-каудальные размеры соответствовали массе плодов. Соответствие количества желтых тел с живыми плодами доказало отсутствие пре- и постимплантационной смертности.

В следующей серии была испытана доза 200 мг/кг изучаемого препарата. Эффект максимальной дозы препарата имел тенденцию повышения массы с рождением плодов крупноразвитых, в количестве 7-8 пометов у каждой самки, весом в среднем 6,2 г. Кранио-каудальные размеры соответствовали массе плодов. Результаты приведены в таблице 1.

Таблица 1. Эмбриотоксическое и тератогенное действие донаксина

| Срок введения | Количество самок | Количество жёлтых тел | Количество эмбрионов погибших после имплантации | Количество мест имплантаций | Количество живых эмбрионов. Из них исследовано | | Средний вес живых плодов, гр. | Кранио-каудальный размер плодов, см |
|------------------------------|------------------|-----------------------|---|-----------------------------|---|---------------|-------------------------------|-------------------------------------|
| | | | | | Метод Вильсона | Метод Доусона | | |
| С 1 по 19 день | 60 | 95 | - | 95 | 25 | 30 | - | - |
| Контроль | 10 | 15 | - | 15 | | | 5,4 | 4,4-4,6 |
| Максимальная доза 200 мг/кг | 25 | 30 | - | 30 | | | 7,0 | 6,8-7,0 |
| Терапевтическая доза 5 мг/кг | 25 | 30 | - | 30 | | | 6,2 | 6,0-6,2 |

Следовательно, результаты наших экспериментов показывают, что состояние внутренних органов у плодов, как у контрольных, так и от матерей получавших препарат и в максимальной, и в терапевтической дозе соответствует норме при отсутствии патологических явлений.

Последняя серия исследований посвящена изучению роста-развития в постнатальном периоде, где учитывается открытие глазных щелей (12-14 дней), ушных раковин, прорезывание зубов (6-8 дней), развитие мышечной системы, наружных половых органов, которые по нашим наблюдениям соответствовало норме. В наших экспериментах со стороны костно-скелетной системы аномальных явлений не обнаружено.

Выводы. Таким образом, анализы исследований главного алкалоида *Arundo donax* Донаксина в дозах 5 мг/кг и 200 мг/кг при введении «per os» не обладают эмбриотоксичным и тератогенным действием. Препарат в максимальной и терапевтической дозах способствовал рождению крупных полноценных плодов у животных (белых крыс).

Список литературы / References

1. Лазюк Г.И., Кириллова И.А., Кравцова Г.И. Тератология человека. Руководство для врачей. М.: Медицина, 1991. 2 изд. С. 480.
2. Стефанова А.В. Доклинические исследования лекарственных средств. Методические рекомендации. Государственный фармакологический Центр МЗ Украины. Киев, 2002. 560 с.
3. Мирзаев Ю.Р., Арипова С.Ф. Арундо-донакс - как потенциальный источник серотонинэргических соединения. 5-й Международный симпозиум химии природных соединений. Ташкент, 2003. С. 65.

4. *Мирзаев Ю.Р., Арипова С.Ф.* Сравнительное фармакологическое исследование серотонина и донаксина. 2-й Международный симпозиум по съедобным растительным ресурсам и биоактивным ингредиентам. Урумчи, Китай, 2010. С. 122-123.
5. *Кларк Ж., Смит Е., Давидсон Ж.* Усиление сексуальной мотивации у самцов крыс йохимбином. Наука, 1984. 225 (4664). С. 847-849.
6. *Мирзаев Ю.Р., Саноев З.И. и др.* Средство, обладающее афродизийной активностью. Агентство по интеллектуальной собственности Республики Узбекистан, 2016. С. 7.
7. Инструкция по доклиническому испытанию безопасности фармакологических средств. Фармакологический комитет МЗ РУз. Ташкент, 2000. 31 с.
8. *Мирзаев Ю.Р., Саноев З.И.* Влияние донаксина на физическое и психоэмоциональное состояние белых мышей при длительном введении. Европейский журнал биомедицинских и биологических наук. Научный журнал, 2016. № 4. С. 45-48.
9. *Мирзаев Ю.Р., Саноев З.И.* О афродизиаковой активности донаксина у самцов белых крыс. Пятая международная конференция по биологии и медицине., 2015. С. 141-145.
10. *Латин И.П., Слепокуров М.В.* Анксиогенная активность фенилэтиламина в тесте социальной изоляции на мышах. Фармакология и токсикология, 1991. Т. 54. № 6. С. 9-11.
11. *Килфоил Т., Мишель А., Монтгомери Д.* Влияние анксиолитических и анксиогенных препаратов на исследовательскую деятельность - простая модель тревоги у мышей. Психофармакология, 1989. Т. 28. № 9. С. 901-905.