



STUDY OF ACUTE TOXICITY AND PSYCHOPHARMACOLOGICAL ACTIVITY OF 1-(2-HYDROXYPHENYL)-6,7-DIMETHOXY-1,2,3,4-TETRAHYDROISOQUINOLINE

Zafar I. Sanoev

Researcher

Institute of Chemistry and Plant Substances Academy of Sciences RUz

Tashkent, Uzbekistan

ABOUT ARTICLE

Key words: 1-(2-hydroxyphenyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline, acute toxicity, locomotor activity, psychopharmacological activity.

Received: 29.05.22

Accepted: 31.05.22

Published: 02.06.22

Abstract: The acute toxicity and psychopharmacological activity of 1-(2-hydroxyphenyl)-6,7-dimethoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline at doses from 1 to 100 mg/kg was studied. In doses of 10 and 20 mg/kg, intragastric administration revealed sedative-anxiolytic properties.

1-(2'-ОКСИФЕНИЛ)-6,7ДИМЕТОКСИ-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИННИНГ ЎТКИР ЗАҲАРЛИЛИГИ ВА ПСИХОФАРМАКОЛОГИК ФАОЛЛИГИНИ ЎРГАНИШ

Зафар И. Саноев

Тадқиқотчи

ЎЗР ФА Ўсимлик моддалари кимёси институти

Тошкент, Ўзбекистон

МАҚОЛА ҲАҚИДА

Калит сўзлар: 1-(2-гидроксифенил)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин, ўткир токсиклик, восита фаоллиги, психофармакологик фаоллик.

Аннотация: 1-(2-гидроксифенил)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолиннинг 1 дан 100 мг/кг дозада ўткир токсиклиги ва психофармакологик фаоллиги ўрганилди. 10 ва 20 мг / кг дозаларда интрагастрал юбориш седатив-анксиолитик хусусиятларни аниқлади.

ИЗУЧЕНИЕ ОСТРАЯ ТОКСИЧНОСТЬ И ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ 1-(2-ОКСИФЕНИЛ)-6,7-ДИМЕТОКСИ-1,2,3,4-ТЕТРАГИДРОИЗОХИНОЛИНА

Зафар И. Саноев

Исследователь

АН РУз Институт химии растительных веществ

Ташкент, Узбекистан

О СТАТЬЕ

Ключевые слова: 1-(2-оксифенил)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин, острая токсичность, двигательную активность, психофармакологическая активность.

Аннотация: Изучено острая токсичность и психофармакологической активности 1-(2-оксифенил)-6,7-диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолина в дозах от 1 до 100 мг/кг. В дозах 10 и 20 мг/кг при внутривенном введении выявлено седативно-анксиолитического свойства.

КИРИШ

Ривожланган мамлакатларда технологиянинг кучайиб бориши, ҳаёт даражасининг ошиб бориши ва ўзаро рақобат натижасида стресс омилларининг кўпайиши, аҳоли ўртасида турли хил неврологик касалликларнинг кўпайишига сабаб бўлмоқда. Психотроп фаолликка эга бўлган дори воситалари Ўзбекистон ҳудудида асосан чет мамлакатлардан олиб келинади. Ушбу дори воситаларининг ўрнини маҳаллий препаратлар билан тўлдириш ҳозирги кунда долзарб ҳисобланади. Нафақат Ўзбекистонда, балки бутун дунё олимлари изохинолин алкалоидлари асосида олинган бирикмаларда Шизофрения [1], Паркинсон [2], нейропротектор [3], антидепрессант [4,5] ва шунга ўхшаш марказий нерв тизими касалликлари бўйича экспериментал тажрибалар олиб бормоқда. Шу сабабли Ўсимлик моддалари кимёси институти алкалоидлар кимёси лабораториясида изохинолин алкалоидлари асосида янги бирикмаларнинг синтези амалга оширилмоқда [6]. Ушбу синтез қилинган бирикмалар орасидан атипик нейрорептик [7,8], седатив анксиолитик [9,10] фаолликка эга бўлган моддалар аниқланди. Шу мақсадда 1-(2'-оксифенил)-6,7диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин алкалоиди синтезланиб, психофармакологик изланишлар олиб борилди.

АСОСИЙ ҚИСМ

Фармакологик тадқиқотлар виварий шароитида 14 кун карантинда сақланган массаси 18-24 г. бўлган оқ сичқонлар ва массаси 180-220 г. оқ каламушларда олиб борилди. Ҳайвонлар билан ўтказилган барча тажрибалар умуртқали ҳайвонларни химоя қилиш бўйича Европа конвенциясининг халқаро тавсиялари талабларига мувофиқ амалга оширилди [11]. Ҳар бир гуруҳ 6 тадан тажриба ҳайвонлари жойлаштирилди. 1-(2'-оксифенил)-6,7диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин турли хил психофармакологик

тажрибаларда [12] 1 мг/кг дан то 100 мг/кг дозача оғиз орқали юборилганда ўткир захарлилиги, ҳаракатланиш активлиги, этаминал-натрий 40 мг/кг дозада қорин бўшлиғига юбориш ёрдамида чақирилган уйку давомийлигига ва Sanberg [13] усули ёрдамида ахлат ажратишлар сонига таъсири, стрихнин, коразол таъсирида чақирилган тутқаноққа таъсири, галоперидолдан юзага келадиган каталепсия довомийлигини ҳамда Porsolt [14] усули бўйича мажбурий сузиш давомийлигига таъсири ўрганиб чиқилди. Ўрганилувчи модда ва референс препаратлар анализаторлардан 60 дақиқа олдин юборилди. Тажрибалардан олинган натижалар статистик таҳлил усуллари ёрдамида қайта ишланди. Ўзгаришлар аниқлиги $p \leq 0,05$ кўрсаткичи бўйича ҳисобланди.

1-(2'-оксифенил)-6,7диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолиннинг ўткир захарлилигини ўрганиш. 1-(2'-оксифенил)-6,7диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин алкалоиди ўткир захарлилиги оқ сичқонларда ўтказилди. Ўрганилувчи модда 50 мг/кг дозадан 500 мг/кг дозача оғиз орқали махсус метал зонд ёрдамида юборилди. 250 мг/кг дозадан бошлаб, тутқаноқ хуружлари ва нафас етишмовчилиги туфайли нобуд бўлди. Олиб борилган статистик ҳисоблашлар натижасида ўртача ўлим дозаси $LD_{50}=270$ мг/кг ни ташкил этди.

1-(2'-оксифенил)-6,7диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин алкалоидининг бир марталик юборилгандаги ҳаракатланиш фаоллигини аниқлаш. Ҳаракат фаоллиги оқ сичқонларда 1; 10 ва 100 мг/кг дозаларда оғиз орқали юбориб, 5- соат давомида кузатилди. Олинган натижаларга кўра 1 ва 10 мг/кг дозаларда дастлабки соатда ҳаракатланиш активлигини ошириб, кейинчалик сусайтирган. 100 мг/кг дозада эса кузатилган барча соатларда ҳаракат активлигини сусайтирди. Олинган натижалар куйидаги 1-жадвалда келтирилган.

1-жадвал

1-(2'-оксифенил)-6,7диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин алкалоидининг бир марталик юборилгандаги ҳаракатланиш активлигига таъсири

№	Модда	Дастлабки ҳолат	1 соат	2 соат	3 соат	4 соат	5 соат
1.	<i>Назорат гуруҳи</i>	23,6±4,2 (100%)	19,8±2,3 (84%)	17,4±1,7 (73%)	15,6±1,1 (66%)	10,1±1,2 (43%)	7,6±1,0 (32%)
2.	<i>1,0 мг/кг р.о.</i>	20,4±2,7 (100%)	21,8±2,6* (106%)	15,6±2,3* (76%)	12,4±2,1* (60%)	9,2±1,7 (45%)	5,6±0,8 (27%)
3.	<i>10 мг/кг р.о.</i>	21,5±2,1 (100%)	23,6±3,2* (109%)	17,5±2,6* (81%)	13,5±0,4* (63%)	10±1,4 (46%)	8±1,2 (37%)
4.	<i>100 мг/кг р.о.</i>	21,6±3,2 (100%)	14,1±4,1* (65%)	11,1±2,1* (51%)	9,5±0,2* (44%)	4,8±0,5 (22%)	3,7±0,2 (17%)

Эслатма.* $P \leq 0,05$ назорат гуруҳига нисбатан

Кузатишлар натижаси бўйича модданинг доза ошиб бориш тартибида ҳаракатланиш активлиги пасайиши, яъни седатив хоссаси мавжудлиги тўғрисида хулосага келиш мумкин.

Этаминал-натрий ёрдамида чақирилган уйқу давомийлиги 1-(2'-оксифенил)-6,7диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин алкалоиди-нинг таъсири. Тажрибалар этаминал-натрий 40 мг/кг қорин бўшлиғига юборишдан 60 дақиқа олдин синтетик модданинг 2 ва 20 мг/кг дозаларининг таъсири ўрганиб чиқилди. Назорат гуруҳида уйқу давомийлиги 75 дақиқани ўрганилувчи моддада мос равишда 58 ва 119 дақиқани ташкил этди. Бундан кўришиб турибтики, кичик дозада уйқу давомийлигини камайтириб, доза ошган сари уйқу давомийлигини оширганлиги, юқоридаги ҳаракатланиш активлигига таъсирини фармакологик жиҳатидан қўллаб қувватлаган, яъни юқори дозада седатив таъсири туфайли уйқу давомийлигини оширишига олиб келган.

Sanberg усули ёрдамида ахлат ажратишлар сонига таъсири оқ каламушларда ўрганилди. Ушбу тест оқ каламушларда тажриба давомида бирданига нотаниш муҳитга тушиши, юқори товушлар ва физик омиллар таъсирида стресс ҳолатига туширишга асосланган. Биламизки ушбу жараёнлар оқибатида нафақат тажриба ҳайвонлари, балки одамларда ҳам ичак перисталтикаси кучайиши натижасида ахлат ажратишга талаб юзага келади. Агарда ўрганилувчи моддада анксиолитик самара мавжуд бўлса, ахлат ажратишлар сони камайиши ёки кузатилмаслиги керак. Тажрибадан 1 кун олдин кечки 18 дан кейин оқ каламушлар олдидаги овқат ва сув олиб қўйилади ҳамда тажрибадан 1 соат олдин ўрганилувчи синтетик модда 1 ва 10 мг/кг дозада оғиз орқали юборилди. Кейинчалик ахлат ажратишлар сонини 60 дақиқа давомида кузатилди. Ахлат ажратиш сони нормада 60 дақиқада ҳар бир ҳайвонда 4-6 тани ташкил этади. Олинган натижаларга кўра назорат гуруҳида 100% ахлат ажратган бўлса, 1 ва 10 мг/кг дозаларда мос равишда 82 ва 12% ни ташкил этди.

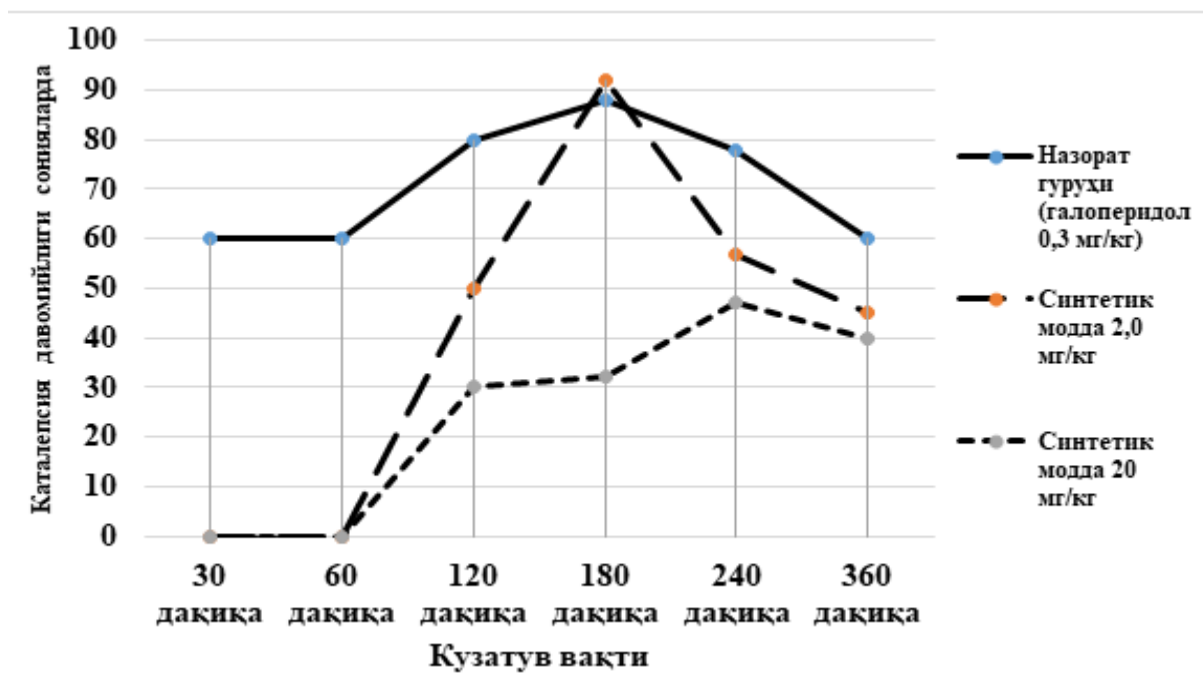
Олинган натижаларга асосланиб, 10 мг/кг дозада юқори анксиолитик фаолликни намоён қилганлигини кўриш мумкин.

1-(2'-оксифенил)-6,7диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин алкалоиди стрихнин таъсирида чақирилган тутқаноққа қарши таъсирини ўрганиш. Бу тест одамларда бирламчи-тарқалган тутқаноққа ўхшаш ҳолатларни юзага чиқаради [15]. Ушбу моделдаги бирикмаларнинг антиконвулсант фаоллиги глицинга сезгир рецепторларнинг бевосита фаоллашиши ва глицин ва ГАМК-эргик фаолликнинг биргаликда кучайиши билан боғлиқ бўлиши мумкин [16]. Стрихнин юборилгандан сўнг, назорат ҳайвонларининг 100% тоник-клоник тутқаноқлар ривожланди. Тажрибалар оқ сичқонларда 1,0 мг/кг стрихнин тери остига юбориб ўрганилди. Ўрганилувчи модда 3 ва

10 мг/кг дозада оғиз орқали юборилганда тутқанокнинг латент даврини 2 мартаба ўзайтирди ҳамда ўлим юзага келишиши 50%га камайтирди. Тажриба гуруҳлари антиконвулсант фаолликни намоён этди.

1-(2'-оксифенил)-6,7диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин алкалоиди коразол таъсирида чақирилган тутқанокқа қарши таъсирини ўрганиш. Бош мия ярим шарларининг ҳаракат зонасини қўзғалиши туфайли тутқанокни юзага келтирадиган коразол 80 мг/кг дозада тери остига юборилди ҳамда ўрганилувчи модда 3 ва 10 мг/кг дозада оғиз орқали юбориб ўрганилди. Ушбу тестда назорат гуруҳига нисбатан латент даврни 2 баробар узайтирганлигига қарамасдан ўлим юзага келишини 2 баробаргача оширилишига олиб келди.

1-(2'-оксифенил)-6,7диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин алкалоидини галоперидол таъсирида чақирилган каталепсияга таъсирини ўрганиш. Типик нейролептик галоперидолнинг 0,3 мг/кг дозаси ёрдамида каталепсия давомийлиги 6-соат давомида кузатилди. Ўрганилувчи модда 2 ва 20 мг/кг дозаларда оғиз орқали юбориб, каталепсия давомийлиги кичик дозада 2 соатгача катта доза эса тўлиқ 6-соатгача яққол антогонизмни юзага келтирди. Олинган натижалар 1-расмда келтирилган.



1-расм. 1-(2'-оксифенил)-6,7диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин алкалоидини галоперидол таъсирида чақирилган каталепсияга таъсири

Расмдан кўриниб турибдики, дастлабки 2 соат давомида каталепсияга қарши яққол самара вақт ўтган сари таъсирининг сусайганлигини кўриш мумкин. 20 мг/кг дозада назорат гуруҳи ва 2 мг/кг дозаларга қараганда яққол дофаминопозитив фаолликни намоён қилган.

1-(2'-оксифенил)-6,7диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин алкалоидини мажбурий сузиш давомийлиги таъсирини ўрганиш. Мажбурий сузиш давомийлиги бўйича тестда 6 дақиқа давомида кузатилиб, 1 ва 10 мг/кг дозаларда назорат гуруҳига нисбатан иммобилизация вақтини қисқартирганлиги ва ҳаракатли даврини мос равишда 63 ва 33 фоизга узайтирганлигини кўришимиз мумкин

ХУЛОСА

1-(2'-оксифенил)-6,7диметокси-1,2,3,4-тетрагидроизохинолин алкалоидининг ўткир заҳарлилиги Стефанов бўйича III синф кучсиз заҳарли бирикмалар каторига киради. Ҳаракатланиш активлиги ва уйқу давомийлиги бўйича кичик дозаларда кучсиз фаоллаштирувчи, нисбатан катта дозаларда седатив фаолликни, ахлат ажратишлар сони бўйича яққол анксиолитик фаолликни номоён қилди. Стрихнин ёрдамида чақирилган тутқанокни олдини олган бўлса, коразолда эса латент даврини узайтириб, ўлим сонини оширилишига олиб келди. Галоперидолдан юзага келадиган каталепсияга қарши таъсир кўрсатиб, дофаминопозитив фаолликни ва мажбурий сузиш давомийлиги бўйича кучсиз антидепрессант фаолликни номоён қилди. Шундай қилиб, ўрганилувчи модда келажакда седатив-анксиолитик восита сифатида қўллаш имконини беради.

ФЙДАЛАНИЛГАН АДАБИЁТЛАР РЎЙХАТИ

1. Magdalena Białoń et al. 1MeTIQ and olanzapine, despite their neurochemical impact, did not ameliorate performance in fear conditioning and social interaction tests in an MK-801 rat model of schizophrenia. *Pharmacol Rep.* 2021 Jan 6. doi: 10.1007/s43440-020-00209-9.

2. Agnieszka Wąsik, Irena Romańska, Agnieszka Zelek-Molik, Lucyna Antkiewicz-Michaluk. Multiple Administration of Endogenous Amines TIQ and 1MeTIQ Protects Against a 6-OHDA-Induced Essential Fall of Dopamine Release in the Rat Striatum: In Vivo Microdialysis Study. *Neurotox Res.* 2018 Apr;33(3):523-531. doi: 10.1007/s12640-017-9824-8. Epub 2017 Oct 26.

3. Lucyna Antkiewicz-Michaluk et al. The mechanism of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolines neuroprotection: the importance of free radicals scavenging properties and inhibition of glutamate-induced excitotoxicity. *J Neurochem.* doi: 10.1111/j.1471-4159.2006.03756.x. Epub 2006 Mar 3.

4. E. Możdżeń et al. 1,2,3,4-Tetrahydroisoquinoline produces an antidepressant-like effect in the forced swim test and chronic mild stress model of depression in the rat: Neurochemical correlates/ *European Journal of Pharmacology* 729 (2014) 107–115

5. E. Możdżeń et al. Antidepressant-like effect of 1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline and its methyl derivative in animal models of depression. *Pharmacological Reports.* Pub Date 2017-02-08, DOI:10.1016/j.pharep.2017.01.032

6. Журакулов Ш.Н., Виноградова В.И., Левкович М.Г. /Синтез 1-арилтетрагидроизохинолиновых алкалоидов и их аналогов. //Химия природ. соедин., 2013, с. 62-66.
7. Sanoev Z.I., Mirzaev Yu.R. Pharmacological Activity Of The Possessing New Atypical Neuroleptics 1-Phenyltetrahydroisoquinoline Structure. The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research Published: August 11, 2020 | Pages: 18-26 Doi: <https://doi.org/10.37547/TAJMSPR/Volume02Issue08-03> IMPACT FACTOR 2020: 5. 286
8. Sanoev, Z.I., Mirzaev, Y.R. Research of a new atypical neuroleptic 1-(3,4-methylenedioxyphenyl)-6,7-methylenedioxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinoline on the central nervous system. Annals of the Romanian Society for Cell Biology, 2021,25(2), 2363–2369
9. Мирзаев Ю.Р., Саноев З.И., Жўракулов Ш.Н., Виноградова В.И. Психофармакологические свойства производного тетрагидроизохинолина. Международный научный журнал “Unity of Science” Вена, Австрия, 2015, с. 170-174
10. Саноев З.И., Мирзаев Ю.Р., Якубова Л.К. Сравнительного фармакологического свойства производного тетрагидроизохинолина и седуксена. Новый день в медицине. Научно – реферативный, духовно-просветительский журнал. 2 (30/2) 2020, с. 365-368
11. European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes, ETS №123, Strasbourg (1986).
12. Миронов А.Н. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая. – М.: Гриф и К, 2012. -944 с.
13. Sanberg P., Russel K., Hagenmeyer-Houser S. /Neuroleptic induced emotional defecation effect of scopolamine and haloperidol //Psychopharmacology. 1989, v. 99, № 1, p. 60-63.
14. Porsolt R., Bertin A., Jalfre M. / Behavioral despair in mice: a primary screening test for antidepressants. // Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Thérapie. 1977, 229 (2): 327–336.
15. Li, M. Anticonvulsant activity of B2, an adenosine analog, on chemical convulsant-induced seizures / M. Li, R. Kang, J. Shi [et al.] // PLoS One. – 2013. – Т. 8. – №. 6. – С. e67060.
16. Khatoon, H. Evaluation of anticonvulsant and neuroprotective effects of camel milk in strychnine-induced seizure model / H. Khatoon, R. Najam, T. Mirza [et al.] // Asian Pacific Journal of Tropical Disease. – 2015. – Т. 5. – №. 10. – С. 817-820.