

## Impact Factor:

ISRA (India) = 6.317  
ISI (Dubai, UAE) = 1.582  
GIF (Australia) = 0.564  
JIF = 1.500

SIS (USA) = 0.912  
ПИИИ (Russia) = 0.126  
ESJI (KZ) = 9.035  
SJIF (Morocco) = 7.184

ICV (Poland) = 6.630  
PIF (India) = 1.940  
IBI (India) = 4.260  
OAJI (USA) = 0.350

SOI: [1.1/TAS](https://doi.org/10.15863/TAS) DOI: [10.15863/TAS](https://doi.org/10.15863/TAS)

### International Scientific Journal Theoretical & Applied Science

p-ISSN: 2308-4944 (print) e-ISSN: 2409-0085 (online)

Year: 2021 Issue: 07 Volume: 99

Published: 29.07.2021 <http://T-Science.org>

QR – Issue



QR – Article



**Tolmas Tolibovich Khamroev**

Institute of Chemistry of Plant Substances  
Academy of Sciences of Republic of Uzbekistan, Tashkent

**Zafar Isomiddinovich Sanoev**

Institute of Chemistry of Plant Substances  
Academy of Sciences of Republic of Uzbekistan, Tashkent

**Sukhrob Davlatyor O'gli Rakhimboev**

Institute of Chemistry of Plant Substances  
Academy of Sciences of Republic of Uzbekistan, Tashkent

**Ibrokhim To'ychievich Abdinazarov**

Institute of Chemistry of Plant Substances  
Academy of Sciences of Republic of Uzbekistan, Tashkent

**Sokhib Zamon O'gli Rashidov**

Institute of Chemistry of Plant Substances  
Academy of Sciences of Republic of Uzbekistan, Tashkent

## EFFECT OF ANTI-ARRHYTHMIC SUBSTANCE N – DEZACETYLLAPOCONITIN ON THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM

**Abstract:** The aim of this study was to study a new antiarrhythmic effect of N-deacetylappaconitine on the central nervous system. He have a central sedative effect, have large doses of weak M-anticholinergic action. The dopamine-positive effect of the drug was revealed.

**Key words:** N-deacetylappaconitine, locomotor activity, anxiety, phenamine, arecoline, haloperidol.

**Language:** Russian

**Citation:** Khamroev, T. T., Sanoev, Z. I., Rakhimboev, S. D., Abdinazarov, I. T., & Rashidov, S. Z. (2021). Effect of anti-arrhythmic substance N – dezacetylappaconitin on the central nervous system. *ISJ Theoretical & Applied Science*, 07 (99), 153-157.

**Soi:** <http://s-o-i.org/1.1/TAS-07-99-31> **Doi:**  <https://dx.doi.org/10.15863/TAS.2021.07.99.31>

**Scopus ASCC:** 2700.

### ВЛИЯНИЕ АНТИАРИТМИЧЕСКОГО ВЕЩЕСТВА N–ДЕЗАЦЕТИЛЛАППОКОНИТИНА НА ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

**Аннотация:** Целью настоящего исследования явилось изучение нового обладающего антиаритмического действие N-дезацетиллаппоконитина на центральную нервную систему. Он обладают центральным седативным действием, оказывают в больших дозах слабый M–холиноблокирующее действие. Выявлено дофаминопозитивное действие препарата.

**Ключевые слова:** N-дезацетиллаппоконитин, двигательную активность, чувство тревоги, фенамин, ареколин, галоперидол.

#### Введение

В настоящее время проблема профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний

приобрела глобальный характер. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, к 2030 году приблизительно у 25

## Impact Factor:

ISRA (India) = 6.317  
ISI (Dubai, UAE) = 1.582  
GIF (Australia) = 0.564  
JIF = 1.500

SIS (USA) = 0.912  
ПИИЦ (Russia) = 0.126  
ESJI (KZ) = 9.035  
SJIF (Morocco) = 7.184

ICV (Poland) = 6.630  
PIF (India) = 1.940  
IBI (India) = 4.260  
OAJI (USA) = 0.350

млн человек во всём мире наступит смерть от сердечно-сосудистых заболеваний, главным образом, в результате развития желудочковых аритмий сердца, фетальной сердечной недостаточности, мозгового инсульта и острого инфаркта миокарда [2]. В Республике Узбекистан смертность от сердечно-сосудистых заболеваний составляет 56%, а инвалидизация от этой патологии – 25% [1].

Нарушение сердечного ритма является одним из наиболее частых и тяжёлых осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Несмотря на наличие большого количества антиаритмических препаратов с различными механизмами действия, относящихся к различным классам антиаритмиков, поиск новых высокоэффективных и безопасных антиаритмических лекарственных средств является одной из наиболее актуальных задач современной фармакологии. Это обусловлено тем, что используемые в практической медицине антиаритмические препараты обладают серьёзными побочными действиями и, в частности, проаритмическим действием [3].

Антиаритмические средства IC класса по классификации E.M. Vaughan-Williams представляют неоднородную по своим фармакологическим свойствам группу лекарственных препаратов, применяемых для лечения патологических нарушений ритма сердца. Они различаются фармакологической активностью в отношении возбудимых тканей, в большей степени нервных волокон, но некоторые представители благодаря своей кардиоселективности приобретают антиаритмические свойства.

В клинической практике сложилось осторожное и противоречивое отношение к назначению препаратов IC класса в связи с наличием у них ряда побочных эффектов, ухудшающих их переносимость. Кроме того, кардинальная переоценка роли и места всей группы антиаритмических средств I класса в лечении пациентов с нарушениями ритма сердца произошла в начале 1990-х гг. Поводом к тому стала публикация результатов исследования CAST, которое впервые убедительно продемонстрировало, что успешное устранение желудочковой эктопической активности с помощью антиаритмических препаратов класса IC у больных, перенесших инфаркт миокарда, не только не снижает частоту развития внезапной сердечной смерти, но, напротив, значительно увеличивает ее [4-6].

Эффективность препаратов IC класса обусловлена влиянием на центральную нервную систему: они обладают центральным седативным и анальгезирующим действием, оказывают слабый серотонинергический и ГАМК-позитивный

эффекты, не влияя на M- и H-холино- и опиоидные рецепторы. Показано дофаминергическое и антиэпилептическое действие препаратов [7, 8]. Учеными Института химии растительных веществ АН РУз в результате разработки новых пероральных форм антиаритмических средств N-Дезацетиллапоконитина [9] для лечения аритмических состояний создан оригинальный растительный препарат на основе *Aconitum leucostomum*, *Ac. Septentrionale*. Кроме того, изучены общие фармакологическая [10] и токсикологическая характеристика [11] вещества. Дальнейшее изучение N-Дезацетиллапоконитина проведено действии на центральную нервную систему в экспериментальных условиях.

### Материал и метод исследования.

Фармакологические опыты проведены на бес-породных белых мышах обоего пола массой 18–22 г и белых крысах массой 180–230 г самцах по 6–10 животных в группе. В исследовании использовались следующие методы:

1. Влияние N-Дезацетиллапоконитина на двигательную активность (ДА) белых мышей изучено по ранее изученному методу [12] где визуально подсчитывалось число пересечений крестообразных линий за 1 мин под прозрачным стеклянным колпаком диаметром 25 и высотой 30 см.

2. Влияние N-Дезацетиллапоконитина на ДА, исследовательскую деятельность и чувство тревоги изучено в тесте «открытое поле» на белых крысах [13], где соответственно подсчитывались число посещений квадратов, число обследованных норок в среднем по группе за 2 мин опыта.

3. Изучалось влияние N-Дезацетиллапоконитина на локомоторное действие фенамина (5 мг/кг п/к). Оценивалась ДА мышей у всех 4-х групп в исходном контрольном опыте. N-Дезацетиллапоконитина вводился в дозах 0,05; 0,1 и 0,5 мг/кг внутрь за 1 час до введения фенамина затем через 1, 2 и 3 часа повторно оценивалась ДА у всех групп мышей. В этом опыте исследовалось влияние алкалоида на чувствительность центральных  $\alpha$ 1-адренорецепторов активируемых фенамином.

4. Влияние вещества на выраженность галоперидоловой каталепсии. Опыты проводились на белых мышах, которым предварительно за 1 час до введения галоперидола (0,5 мг/кг п/к) вводился N-Дезацетиллапоконитин в дозах 0,05; 0,1; 0,5 и 1,0 мг/кг внутрь. В опытах подсчитывалась средняя по группе продолжительность каталепсии мышей выражавшейся в виде сохранения «позы лектора» по группе в сек на протяжении 5 часов опыта. В опыте оценивалось влияние N-

## Impact Factor:

ISRA (India) = 6.317  
ISI (Dubai, UAE) = 1.582  
GIF (Australia) = 0.564  
JIF = 1.500

SIS (USA) = 0.912  
РИИЦ (Russia) = 0.126  
ESJI (KZ) = 9.035  
SJIF (Morocco) = 7.184

ICV (Poland) = 6.630  
PIF (India) = 1.940  
IBI (India) = 4.260  
OAJI (USA) = 0.350

Деацетиллапоконитина на выраженность центрального Д2-блокирующего действия галоперидола.

5. Исследовалось также влияние N-деацетиллапоконитина в дозах 0,05; 0,1; 0,5 и 1,0 мг/кг внутрь на чувство тревоги в специальном опыте по методу Kilfoil (et al., 1989) [14] в крестообразном 5-ти камерном лабиринте с 1-м светлым в центре и 2-мя отходящими светлыми и 2-мя темными камерами. В опытах мыши помещались в центральную светлую камеру головой, направленной к темной камере. Обычно, оказавшись в непривычной обстановке мыши предпочитали занять темные камеры, но временами переходили из камеры в камеру. Подсчитывалось число переходов и суммарное время нахождения в светлых и темных камерах в сек и высчитывался индекс  $K = T_{\text{св}}/T_{\text{тем}}$ , где  $T_{\text{св}}$  — общее время нахождения в светлых, а  $T_{\text{тем}}$  — в темных камерах в сек. В большинстве опытов индекс K равнялся числу в пределах 0,1–1,0. При введении анксиогена коразола 25 мг/кг п/к мыши в большей степени сидели в темной камере и реже меняли камеры, а индекс K и число переходов резко уменьшались, а в некоторых опытах мыши заняв темный отсек не выходили из него на

протяжении всех 2-х мин опыта. Анксиолитики устраняли чувство тревоги, что выражалось в частой смене камер и предпочтении светлых отсеков и соответственно значительно увеличении индекса K по сравнению с показателями исходных и контрольных опытов.

6. Влияние N-Деацетиллапоконитина на центральные M-холинорецепторы оценивалось на мышях в дозах 0,05; 0,1 и 0,5 мг/кг внутрь в тесте продолжительности тремора на введения арколина 10 мг/кг п/к.

Статистическая обработка результатов проведена по методу Литчфилда-Уилкоксона при  $P=0,05$ .

### Результаты и обсуждение.

Изучение влияния N-деацетиллапоконитина на ДА мышей показало, что ДА во всех группах мышей уменьшалась по сравнению с исходным контрольным опытом, но на фоне введения алкалоида она уменьшалась в значительно большей степени, чем в контрольной группе. Как видно на таблице 1, N-деацетиллапоконитин всех дозах проявил седативный эффект.

Таблица-1. Влияние N-деацетиллапоконитина на ДА у белых мышей.

Вещества	Исходный	60 мин.	120 мин.	180 мин.
Контроль	16,75±2,1	14,5±1,8	11,8±1,43	10±1,21
N-DAL 1,0 мг/кг	18,25±3,4	10,25±2,3	7,91±2,13	6,2±0,8
N-DAL 0,5 мг/кг	17,75±1,8	9,85±1,7*	7,68±0,83*	5,9±0,64*
N-DAL 0,1 мг/кг	19,25±2,7	11,45±3,1*	8,8±1,7*	7,2±1,12*
N-DAL 0,05 мг/кг	18,45±3,9	12,1±2,8*	9,8±1,43*	6,7±0,9*

Примечание: различия относительно данных контрольной группы незначимы ( $P>0,05$ )

Влияние N-деацетиллапоконитин на поведение белых крыс изучено в тесте «открытое поле» где изучено влияние на ДА, исследовательскую деятельность и чувство тревоги. N-деацетиллапоконитин испытывался в дозах 0,05; 0,1; 0,5; и 1,0 мг/кг внутрь. N-деацетиллапоконитин 1,0 мг/кг дозах увеличил ДА на 10% и исследовательскую активность на 28,5%. Остальных дозах не отличилось от контрольной группой. Опыт показал, что число обследованных норок примерно соответствовало показателям ДА.

Влияние N-Деацетиллапоконитина на локомоторное действие фенамина. В опытах на мышях N-Деацетиллапоконитин вводился в дозах 0,05; 0,1 и 0,5 мг/кг внутрь и через 1 час вводился фенамин 7 мг/кг п/к. Как показали эксперименты через 2 и 3 часа после введения фенамина отмечалось снижение двигательной активности мышей по сравнению с контрольной группой в 1,5–2 раза, а доза 0,5 была более активной, чем 0,05 и 0,1 мг/кг во всех опытах (см. таблица 2).

Таблица-2. Влияние N-Деацетиллапоконитина на усиление ДА мышей на фоне фенамина.

Вещества	Исходный	60 мин.	120 мин.	180 мин.
Контроль	17,75±3,4	18,75±4,2	20,8±4,8	13±2,8
Фенамин 7 мг/кг п/к				
N-DAL 0,5 мг/кг + фенамин	18,25±4,1	19,25±1,43	14,5±2,23*	14,25±1,34
N-DAL	21±3,8	16,75±2,7	8,5±1,2*	12,8±2,7

**Impact Factor:**

ISRA (India) = 6.317	SIS (USA) = 0.912	ICV (Poland) = 6.630
ISI (Dubai, UAE) = 1.582	ПИИЦ (Russia) = 0.126	PIF (India) = 1.940
GIF (Australia) = 0.564	ESJI (KZ) = 9.035	IBI (India) = 4.260
JIF = 1.500	SJIF (Morocco) = 7.184	OAJI (USA) = 0.350

0,1 мг/кг + фенамин				
N-DAL	16,25±2,9	10,8±1,3*	9,5±2,1*	11,23±2,1
0,05 мг/кг + фенамин				

Примечание: различия относительно данных контрольной группы незначимы ( $P > 0,05$ )

На основании полученных результатов можно сделать вывод о малыми дозами N-дезацетиллапоконитин снижает локомоторного действия фенамина, которое обусловлено торможение центральных  $\alpha 1$ -адренорецепторов.

Влияние N-дезацетиллапоконитина на галоперидоловую каталепсию.

В проведенных опытах на мышах N-дезацетиллапоконитин вводился в дозах 0,05; 0,1; 0,5 и 1,0 мг/кг внутрь за 1 час до введения галоперидола 0,5 мг/кг п/к. Исследование показало, что сам галоперидол вызвал каталепсию мышей в виде «позы лектора»

продолжительностью более 120 сек на протяжении 5 часов, в то время как на фоне N-дезацетиллапоконитина продолжительность каталепсии была менее выражена на 30–50%. Можно сделать вывод, что алкалоид в всех дозах противодействует каталептогенному действию галоперидола, т.е. проявляет Д-потенцирующее действие. Отмечено также, что дозы N-дезацетиллапоконитина значительно отличающиеся по величине оказывают близкое по выраженности антагонизирующее действие к действию галоперидола. Данные опыта представлены на таблице 3.

**Таблица-3. Влияние N-дезацетиллапоконитина на галоперидоловую каталепсию.**

Вещества	Доза мг/кг	Продолжительность каталепсии				
		60 мин.	120 мин.	180 мин.	240 мин.	300 мин.
Контроль + галоперидол 0,5 мг/кг		77 сек	98 сек	109 сек	109 сек	119 сек
N-DAL + галоперидол 0,5 мг/кг	0,05	0	35 сек	40 сек	66 сек	65 сек
	0,1	0	0	0	34 сек	17 сек
	0,5	0	0	0	18 сек	48 сек
	1,0	0	0	0	39 сек	20 сек

Влияние N-дезацетиллапоконитина на чувство тревоги.

Как указывалось, выше, в контрольных опытах при помещении интактных мышей в 5-ти камерный лабиринт мыши предпочитали находиться в тёмных камерах. При усилении

чувства тревоги вызываемой анксиогеном коразолом, мыши ещё в большей степени предпочитали тёмные камеры и реже выходили из них. Данные полученные в опытах со N-дезацетиллапоконитином 0,05; 0,1; 0,5 и 1,0 мг/кг представлены в таб. 4.

**Таблица-4. Влияние N-Дезацетиллапоконитина на чувство тревоги**

Препарат, доза	Время нахождения в светлых отсеках (Тсв)	Время нахождения в темных отсеках (Ттем)	Число переходов из камеры в камеру	Подсчет величины индекса $K = T_{св}/T_{тем}$
Контроль (коразол 25 мг/кг п/к)	34,8	85,2	7	0,41
0,05 мг/кг N-DAL + коразол	77	43	18	1,79
0,1 мг/кг N-DAL + коразол	68	52	12	1,3
0,5 мг/кг N-DAL + коразол	58,6	61,4	8	0,95
1,0 мг/кг N-DAL + коразол	39,6	80,4	9	0,49

Полученные результаты свидетельствуют о том, что терапевтической дозах N-дезацетиллапоконитина проявляют противотревожное действие. Индекс «К»

увеличивался от 2-х до 4-ти раз, но наиболее активной была доза 0,05 мг/кг, а дозы 1 мг/кг по результатам мало отличались между собой.

## Impact Factor:

ISRA (India) = 6.317  
ISI (Dubai, UAE) = 1.582  
GIF (Australia) = 0.564  
JIF = 1.500

SIS (USA) = 0.912  
РИИЦ (Russia) = 0.126  
ESJI (KZ) = 9.035  
SJIF (Morocco) = 7.184

ICV (Poland) = 6.630  
PIF (India) = 1.940  
IBI (India) = 4.260  
OAJI (USA) = 0.350

Влияние N-дезацетиллапоконитина на центральные M-холинорецепторы.

Опыты проведены на белых мышках самцах. Ареколин вводился в дозе 10 мг/кг п/к и у всех животных контрольной группы вызывал тремор (центральное M-холинопозитивное действие) продолжительностью в среднем по группе 24 мин принятой за 100%. На фоне N-дезацетиллапоконитина в дозах 0,05; 0,1 и 0,5 мг/кг внутрь продолжительность тремора соответственно 24,5; 19,5 и 14 мин. Данные по влиянию на выраженность ареколинового тремора сделать вывод, что N-дезацетиллапоконитин при повышении дозы блокирует M-

холиностимулирующее действие ареколина. В терапевтических дозах не влияет на M-холинорецепторы.

### Вывод.

Эффективность изучаемый новый пероральный антиаритмических веществ N-дезацетиллапоконитин обусловлена влиянием на центральную нервную систему: он обладает центральным седативным действием, оказывают больших дозах слабый M—холиноблокирующее действие. Выявлено дофаминпозитивное действие препарата.

## References:

1. Kurbanov, R.D. (2007). *Rukovodstvo po klinicheskoy kardiologii*. (p.512). Tashkent: «Tib kitob».
2. Barmagambetova, A.T. (2013). Smertnost` ot serdechno-sosudistyh zabolevanij sredi zhitelej stran SNG. *Vestnik KazNMU*, №1, pp.71-72.
3. Janse, M.J. (2003). A brief history of sudden cardiac death and its therapy. *Pharmacol. Ther.*, V.100, №1, pp.89-99.
4. (1989). The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, Vol. 321, pp. 406-412.
5. (1992). The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial II Investigators. Effect of the antiarrhythmic agent moricizine on survival after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.*, Vol. 327, pp. 227-233.
6. Gasilin, V.S., et al. (1990). Opyt dlitel'nogo primeneniya allapinina v poliklinicheskoy praktike. *Kardiologija*, № 9, pp. 30-32.
7. Sokolov, S.F. (2012). Allapinin i sovremennye podhody k lecheniu narushenij ritma serdca. *Ros. med. zhurn*, № 4, pp. 177-186.
8. Sokolov, S.F. (2011). Rezul'taty klinicheskogo izuchenija preparata Allapinin i sovremennye podhody k lecheniu bol'nyh s narushenijami ritma serdca. *Vestn. Aritmologii*, № 64, pp. 60-70.
9. Sanoev, Z.I., Khamroev, T.T., Djaxangirov, F.N., Sadikov, A.Z., & Sagdullaev, S.S. (2021). Antiarrhythmic activity of N-deacetylappaconitine when administered orally. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology*, 2021,25(2), 2339–2346.
10. Khamroev, T.T., Sanoev, Z.I., Abdinazarov, I.T., Rakhimboev, S.D., & Rashidov, S. Z. (2021). Study Of The General Pharmacological Properties Of A New Antiarrhythmic N-Deacetylappaconitine With Oral Administration. *The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research*, 3(03), 60-64. <https://doi.org/10.37547/TAJMSPR/Volume03Issue03-08>
11. Zakhidova, L.T., Saidkhodjaeva, D.M., Khamroev, T.T., Sanoev, Z.I., Tukhtasheva, V. F., & Rakhmanova, H. A. (2021). Toxicological Characteristics Of N-Deacetylappaconitine Under Chronic Administration In White Rats. *The American Journal of Applied Sciences*, 3(03), 34-41. <https://doi.org/10.37547/tajas/Volume03Issue03-06>
12. Sanoev, Z.I., & Mirzaev, Yu.R. (2018). On comparative stimulating action on the CNS of furanoquinoline alkaloids of skimmianine and amitriptyline. *European science review*, № 5–6, May–June, Vienna, pp.189-192.
13. Sanoev, Z.I., & Mirzaev, Yu.R. (2020). Pharmacological activity of the possessing new atypical neuroleptics 1-phenyltetrahydroisoquinoline structure. *The American Journal of Medical Sciences and Pharmaceutical Research*, August 11, 2020, pp. 18-26, Doi: <https://doi.org/10.37547/TAJMSPR/Volume 02, Issue 08-03>
14. Kilfoil, T., Michel, A., Montgomery, D., & Whiting, R. (1989). Effect of anxiolytic and anxiogenic drugs on exploratory activity a simple model of anxiety in mice. *Psychopharmacology*, v. 28, No 9, pp. 901–905.