



ВЛИЯНИЕ КОМБИНАЦИЙ N-БЕНЗИЛЬНЫХ ПРОИЗВОДНЫХ ЦИТИЗИНА С ЯНТАРНОЙ КИСЛОТОЙ НА ТЕЧЕНИЕ ОСТРОЙ ИНТОКСИКАЦИИ ЭТАНОЛОМ И СНОТВОРНЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Латинова Шахло Бекдурдиевна

ассистент кафедры фармакологии и клинической фармакологии.

Ургенчский филиал ТТА.

Аннотация: В статье рассматривается влияние комбинаций n-бензилпроизводных цитизина с янтарной кислотой на течение острой интоксикации этанолом и снотворными средствами.

Ключевые слова: алкоголь, алкогольная интоксикация, алкогольное опьянение, острая токсичность, антитоксическая активность.

Употребление спиртных напитков было известно еще в глубокой древности. В те далекие времена и в наши дни алкоголь приносил и приносит неисчислимые беды. Он разрушает здоровье, семью, отнимает честное имя, приводит к болезням, травмам и преступлениям [1,2].

В практической деятельности врачу нередко приходится иметь дело с острыми состояниями, которые возникают в результате приема алкоголя и его суррогатов, а также вызванными злоупотреблением ими [3,4].

Острая алкогольная интоксикация (алкогольное опьянение) – часто встречающееся состояние, оно может наблюдаться как у алкоголиков, так и у людей, не страдающих алкогольной зависимостью. Алкогольное опьянение является медицинской, социальной и юридической проблемой. Пьяные чаще участвуют в криминальных инцидентах, попадают в ДТП, становятся жертвами несчастных случаев в быту и на производстве. Значительная часть пациентов, обращающихся за помощью к травматологам, в момент травмы находилась в состоянии алкогольного опьянения [5].

При лечении острой алкогольной интоксикации необходим комплекс мероприятий, направленных, с одной стороны, на прекращение дальнейшего всасывания алкоголя и ускоренного выведения его из организма, а с другой - на защиту и поддержание систем или функций, страдающих от воздействия алкоголя [6].

В наших предыдущих экспериментах была изучена антитоксическая активность комбинаций N-бензильных производных цитизина с янтарной кислотой в соотношении 1:1 и получен патент на изобретение в Агентстве интеллектуальной собственности [7,8,9,10].

Цель. Изучить влияния комбинаций N-(3,4-Метилendioксибензил) цитизина гидрохлорид (5) и N-(3-Бром-4-метоксибензил) цитизина гидрохлорид (11) с янтарной кислотой в соотношении 1:1 на течение острого отравления алкоголем и снотворными препаратами.

Материалы и методы. N-производные цитизина синтезированы в лаборатории химии алкалоидов ИХРВ АН РУз В.И.Виноградовой и Ш.Б.Рахимовым.

Острую алкогольную интоксикацию вызывали внутрибрюшинным введением 24% раствора этанола в дозе 4.8 г/кг [11] мышам весом 18-22 г. Вещества вводили подкожно за 10-15 мин. О действии веществ судили по продолжительности бокового положения (наркотического сна) животных. Фиксировали длительность бокового положения. Изучаемые соединения вводили перорально в дозах, указанных в таблице, за 30 минут до введения этанола.

Влияние комбинаций N-бензильных производных цитизина с янтарной кислотой (1:1) на продолжительность наркотического сна изучали на моделях сна, индуцированного введением уретана (в дозе 1300,0 мг/кг внутрибрюшинно) и этаминала натрия (в дозе 50,0 мг/кг внутрибрюшинно)

Результаты и обсуждение:

Острая токсичность изученных композиций N-производных цитизина с ЯК

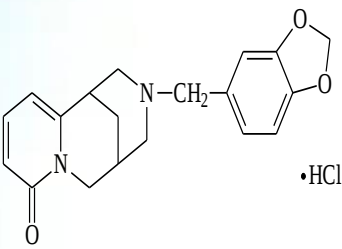


N-(3,4-метилендиоксибензил) цитизина гидрохлорид и янтарную кислоту брали в соотношении 1:1 у 6 мышей для каждой группы экспериментов. Подкожно вводили 30.0 мг/кг вещества. Через 10 минут движение замедлилось, дыхание было нормальным, внешний шум был нормальным, и летальных исходов в течение суток не наблюдалось. При введении дозы 35.0 мг/кг вещества через 8 минут снизилась двигательная активность, глаза были частично закрыты, отмечался тремор со снижением чувствительности к внешним звукам и болевым реакциям. Через 183 минуты погибло 1 из 6 животных. Выживших подопытных животных наблюдали в течение 14 дней. У остальных животных гибель не наступила. Подкожно вводили дозу 40.0 мг/кг. Через 5-7 минут движения замедлялись, глаза частично закрывались, уменьшалось болевое восприятие, и несколько снижалась слышимость внешних звуков. Из 6 подопытных животных 1 мышь погибла за 124 минуты, 2 мыши погибли за 8 часов, а 4 выжившие мыши не погибли в течение суток. После подкожного введения 45.0 мг/кг вещества через 5 минут замедлились движения, дыхание и частота сердечных сокращений были нормальными, у всех мышей наблюдался тремор, уменьшилось восприятие болевой чувствительности и звуков, и были расслаблены двигательные мышцы конечностей. 1 мышь умерла за 81 минуту, 2-я мышь за 248 минут, и 3-я мышь умерла за 1 день. Выживших животных наблюдали в течение 14 дней без дальнейшей смертности. При введении вещества в дозе 50.0 мг/кг через 7 минут замедлились движения, расслабились мышцы конечностей, частично закрылись глаза, уменьшились болевой чувствительности и слух на внешние звуки. На 69 минуте, 83 минуте, 99 минуте и 156 минуте 4 из 6 подопытных животных погибли. При введении вещества в дозе 55.0 мг/кг двигательная активность подопытных животных снижалась через 3-5 минут, дыхание и частота сердечных сокращений были нормальными, у всех мышей наблюдался тремор, уменьшение болевой чувствительности и слышимости внешних звуков, и мышцы конечностей были расслаблены. 1 мышь умерла за 41 минуту, 2 мыши умерли за 82 минуты, 3-я мышь умерла за 94 минуты, 4-я мышь умерла за 102 минуты, 5-я

мышь умерла за 114 минут, и 1 мышь выжила. При дозе 60.0 мг/кг 100% смертность наблюдалась у всех 6 животных. (1-таб.)

ЛД₅₀ составила 45.0 (39.1±51.7) мг/кг.

Таблица 1

№	Соединение	Химическая формула	Доза, мг/кг	Смертность / выживаемость животных	LD ₅₀ , мг/кг
1	N-(3,4-метилendioкси-бензил)цитизина гидрохлорид		30.0 35.0 40.0 45.0 50.0 55.0 60.0	0/6 1/5 2/4 3/3 4/2 5/1 6/0	44.2 (39.6±49.0)

N-(3-бром-4-метоксибензил) цитизина гидрохлорид и янтарная кислота взяты в соотношении 1:1. При подкожном введении вещества в дозе 25.0 мг/кг через 10 мин активность немного снижалась, чувствительность к внешним звукам и болевые реакции были в норме, состояния гибели у подопытных животных в течение суток не наблюдалось. При введении дозы 50.0 мг/кг через 8-10 минут двигательная активность животных снижалась, глаза частично закрывались, уменьшалось болевое восприятие внешних звуков, наблюдался тремор, гибели в течение суток не было. При подкожном введении вещества в дозе 70.0 мг/кг поведение уменьшалось через 5 минут, уменьшались болевые реакции на внешние звуки, незначительно снижалась частота дыхательных и сердечных сокращений, у всех животных наблюдался тремор, у 1 из 6 наблюдалась гибель. Выжившие животные имели неограниченный доступ к воде и пище в условиях вивария, дальнейшей гибели животных при этой дозе не наблюдалось.

У животных, которым вводили дозу вещества 75.0 мг/кг, через 5 минут снизилась двигательная активность, уменьшалась болевая и звуковая реакция, у всех животных наблюдался тремор, у 2 из 6 подопытных животных

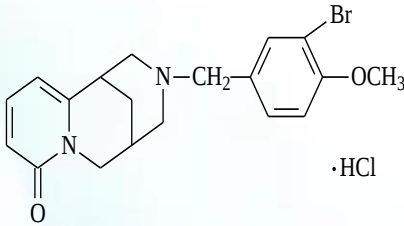
наблюдалась гибель.

При подкожном введении дозы 80.0 мг/кг вещества наблюдалось замедление двигательной активности, опущение верхнего века, мочеиспускание и икота, снижение дыхания, сердцебиения, восприятия внешних звуков и болевой чувствительности, у 3 из них наблюдалась смерть в течение дня. При подкожном введении вещества в дозе 85.0 мг/кг у животных через 3-5 минут наблюдалось замедление темпов дыхания, усиление дыхания, но снижения болевой и звуковой чувствительности, потирания мордочки и икоты, гибели не наблюдалось в течение первого дня. Однако со вторых суток наблюдалась двигательная активность животных, замедленное дыхание и икота, 4 из 6 подопытных животных погибли.

При подкожном введении в дозе 90.0 мг/кг через 2 минуты замедлилось движение животных, через 3 минуты началась дрожь, смерть наблюдалась у 5 животных из 6, за время наблюдения за экспериментом в живых осталось 1 животное.

При введении вещества в дозе 100.0 мг/кг в течение 1 суток погибло 100% подопытных животных. ЛД₅₀ составило 80.0 (70.7±90.4) мг/кг. (2-таб.)

Таблица 2

№	Соединение	Химическая формула	Доза, мг/кг	Смертность / выживаемость животных	LD50, мг/кг
1	N-(3-бром-4-метоксибензил) цитизина гидрохлорид		25.0 50.0 70.0 75.0 80.0 85.0 90.0 100.0	0/6 0/6 1/5 2/4 3/3 4/2 5/1 6/0	79.8 (75.3±84.9)



Литература

1. [Conor P.O' Brien](#), [Frank Lyons](#). Alcohol and the athlete. Sports medicine. 2012. Vol.29. p. 295-300
2. Авезова Г.С. Алкоголга қарамлик ва унинг профилактикасига тизимли ёндашув // Тиббиётда янги кун - Илмий рефератив, маънавий –маърифий журнал. – 2020, 4 (32)- 69-72 б.
3. Максимчук В.П., О.Т.Прасмыцкий, Александров А.А., И.З. Ялонецкий. Терапия основных патологических состояний обусловленных злоупотреблением алкоголем и его суррогатами. Методические рекомендации. Минск 2007
4. Шабанов П. Д. Основы наркологии. — СПб.: Лань, 2002. — С. 12—197. — 560 с. — ISBN 5-8114-0412-3.
5. [Siddharth Sarkar](#), [Gayatri Bhatia](#), [Anju Dhawan](#). Clinical Practice Guidelines for Assessment and Management of Patients with Substance Intoxication Presenting to the Emergency Department. Indian J.Psychiatry. 2023 Jan 30;65(2):196–211. doi: [10.4103/indianjpsychiatry.indianjpsychiatry_490_22](#)
6. А.А. Азаматов., Ф.М. Турсунходжаева, Ж. Режепов, Ш.Б. Рахимов. Исследование влияния производных цитизина на течение острой алкогольной интоксикации. Доклады академия наук Республики Узбекистан 6-2013 с39-41