








Р.Б. Сейдахметова* , К.Д. Рахимов , Д.С. Тутай ,
Т.Т. Муханова , А.А. Жолбарыс , А. Аманжан ,
С.М. Адекенов 

АО «Международный научно-производственный
холдинг «Фитохимия», Казахстан, г. Караганда
*e-mail: info@phyto.kz

НЕЙРОТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ РАСТИТЕЛЬНЫХ АЛКАЛОИДОВ

Природные алкалоиды являются перспективными соединениями для разработки на их основе новых отечественных нейротропных препаратов. В статье представлены результаты исследования нейротропного действия растительных алкалоидов (гармин, дельфинифолин, эхинопсин, зонгорамин). Оценка нейротропного действия образцов алкалоидов проведена на модели экспериментального стресса с применением тестов «Открытое поле» и «Приподнятый крестообразный лабиринт». В результате проведенных исследований установлено, что образцы растительных алкалоидов дельфинифолин, гармин, эхинопсин и зонгорамин в дозе 10 мг/кг проявляют нейротропное действие, повышая уровень ориентировочно-исследовательской деятельности, понижая уровень тревожности, чувство страха и тревоги у животных в тестах «Открытое поле» и «Приподнятый крестообразный лабиринт». Наличие арильной группы в молекулах гармина, дельфинифолина, зонгорамина и эхинопина имеет важное значение для их нейротропной активности. Анализ «структура-активность» показывает, что выявленная в эксперименте нейротропная активность дельфинифолина и зонгорамина связана с наличием в строении их молекул N-этильной группы, эхинопина – N-метильной группы пиридиновой части, гармина – содержанием NH-группы в индольном кольце, взаимодействующих с соответствующими рецепторами. Изучаемые растительные алкалоиды перспективны для создания новых лекарственных субстанций для лечения заболеваний центральной нервной системы.

Ключевые слова: алкалоиды, гармин, дельфинифолин, эхинопсин, зонгорамин, нейротропное действие, экспериментальная модель.

R.B. Seydakhmetova*, K.D. Rakhimov, D.S. Tutay,
T.T. Mukhanova, A.A. Zholbarys, A. Amanzhan, S.M. Adekenov
JSC "International Research and Production
Holding "Phytochemistry", Kazakhstan, Karaganda
*e-mail: info@phyto.kz

Neurotropic activity of plant alkaloids

Natural alkaloids are promising compounds for the development of new domestic neurotropic drugs based on them. The article presents the results of a study of the neurotropic effect of plant alkaloids (harmine, delphinifolin, echinopsin, zongoramine). The assessment of the neurotropic effect of the samples of alkaloids was carried out on the model of experimental stress using the tests «Open field» and «Raised cross-shaped maze». As a result of the conducted studies, it was found that samples of plant alkaloids delphinifolin, harmine, echinopsin and zongoramine at a dose of 10 mg / kg exhibit a neurotropic effect, increasing the level of research activity, reducing the level of anxiety, fear and anxiety in animals in the tests «Open Field» and «Raised cross-shaped maze». The presence of an aryl group in the molecules of harmine, delphinifolin, zongoramine, and echinopsin is important for their neurotropic activity. The structure-activity analysis shows that the neurotropic activity of delphinifolin and zongoramine detected in the experiment is associated with the presence of N-ethyl group molecules in their structure, echinopsin – the N-methyl group of the pyridine part, and harmine – the content of the NH group in the indole ring interacting with the corresponding receptors. The studied plant alkaloids are promising for the creation of new medicinal substances for the treatment of diseases of the central nervous system.

Key words: alkaloids, harmine, delphinifolin, echinopsin, zongoramine, neurotropic effect, experimental model.

Р.Б. Сейдахметова*, К.Д. Рахимов, Д.С. Тутай,
Т.Т. Муханова, А.А. Жолбарыс, А. Аманжан, С.М. Адекенов
"Фитохимия" Халықаралық ғылыми-өндірістік
холдингі АҚ, Қазақстан, Қарағанды
*e-mail: info@phyto.kz

Өсімдік алкалоидтарының нейротропты белсенділігі

Табиғи алкалоидтар жаңа отандық нейротропты препараттарды жасау үшін перспективті қосылыстар болып табылады. Мақалада өсімдік алкалоидтарының (гармин, дельфинифолин, эхинопсин, зонгорамин) нейротропты әсерін зерттеу нәтижелері келтірілген. Алкалоид үлгілерінің нейротропты әсеріне бағалау жүргізу «Ашық алаң» және «Крест тәрізді көтеріңкі лабиринт» тестілерін қолдана отырып, эксперименттік күйзеліс моделінде жүзеге асырылды. Жүргізілген зерттеулер нәтижесінде дельфинифолин, гармин, эхинопсин және зонгорамин өсімдік алкалоидтарының үлгілері 10 мг/кг дозада «Ашық алаң» мен «Крест тәрізді көтеріңкі лабиринт» тестілерінде жануарлардың бағдарлау-зерттеу қызметінің деңгейін жоғарылатып, сондай-ақ мазасыздық деңгейін, қорқыныш пен алаңдаушылық сезімін төмендете отырып, нейротропты әсер ететіні анықталды. Гармин, дельфинифолин, зонгорамин және эхинопсин молекулаларында арил тобының болуы олардың нейротропты белсенділігі үшін өте маңызды болып табылады. «Құрылым-белсенділік» талдауы көрсеткендей, экспериментте анықталған дельфинифолин мен зонгораминнің нейротропты белсенділігі олардың молекулаларының құрылымында тиісті рецепторлармен өзара әрекеттесетін N-этил тобының, эхинопсин молекулаларында пиридин бөлігінің N-метил тобының, гармин молекулаларында индол сақинасындағы NH-тобының болуымен байланысты. Зерттелген өсімдік алкалоидтары орталық жүйке жүйесінің ауруларын емдеуге арналған жаңа дәрілік субстанцияларды жасау үшін перспективті болып табылады.

Түйін сөздер: алкалоидтар, гармин, дельфинифолин, эхинопсин, зонгорамин, нейротропты әсер, эксперименттік модель.

Введение

Нейротропные препараты способны активировать интегративную деятельность мозга, оказывать стимулирующее влияние на обучение, улучшать память и умственную деятельность. Они применяются при старении организма, психоорганических синдромах нейродегенеративного или сосудистого генеза, острых и хронических нарушениях мозгового кровообращения, инсультах и энцефалопатиях [1-4].

Известны две группы препаратов, стимулирующих центральную нервную систему (ЦНС): к первой группе относятся психостимулирующие средства, активирующие психическую и физическую деятельность организма, вызывающие эффекты эйфории, физического и психического благополучия. Из алкалоидов пуринового ряда наиболее сильный возбуждающий эффект на ЦНС оказывает кофеин, менее сильный – теofilлин и еще менее – теобромин. Важную роль в стимулировании ЦНС кофеином играет его способность взаимодействовать с пуриновыми или аденозиновыми рецепторами мозга, эндогенным лигандом, которых является пуриновый нуклеозид – аденозин.

Вторая группа стимуляторов ЦНС – аналептики – препараты, возбуждающие центры

продолговатого мозга. Из основных препаратов этого типа является камфора, кордиамин, коразол, лобелин, цитизин, анабазин гидрохлорид, стрихнин.

Интерес к изучению растительных алкалоидов, влияющих на деятельность нервной системы постоянно растёт и определяется, прежде всего, тем, что многие из них являются незаменимыми лекарственными средствами [5-7]. Имеются примеры соединений, включающие в свой состав β -карболиновый фрагмент и представляющие большой интерес в качестве новых физиологически активных агентов для лечения заболеваний центральной нервной системы [8-12].

Бразильскими исследователями проведен анализ нейропротекторной активности экстрактов растений *Banisteriopsis caapi* C.V.Morton и *Psychotria viridis* Ruiz & Pav. [13]. Исследование проводилось на клеточной линии нейробластомы человека SH-SY5Y, которая ранее зарекомендовала себя как модель болезни Паркинсона для оценки нейропротекторного эффекта веществ [14, 15]. Результаты их исследований продемонстрировали не только нейропротекторную активность экстрактов вышеназванных растений, но и пролиферацию нейрональных клеток, что дает возможность рассматривать производные бета-карболинов перспективными для лечения

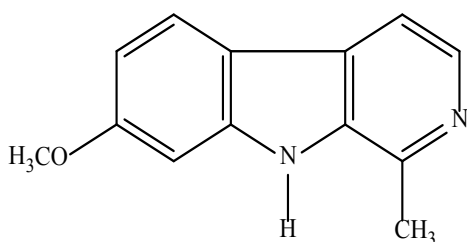
болезни Паркинсона и других нейродегенеративных заболеваний.

В работе [16] проведены исследования гармина (1), выделенного из *Ayahuasca*, на клеточных культурах нейронов человека (hNPC, 97 %), полученных из плюрипотентных стволовых клеток. Под влиянием гармина (1) пул пролиферирующих hNPC увеличился на 71,5 %, что объясняет его влияние на пролиферацию *in vitro* и антидепрессантные эффекты *in vivo* [17, 18]. Исследователи национального института технологий и трансляционной медицины Бразилии подтвердили влияние гармина (1) на поведенческие параметры на модели хронического легкого стресса, что доказывает его антидепрессантные свойства [19].

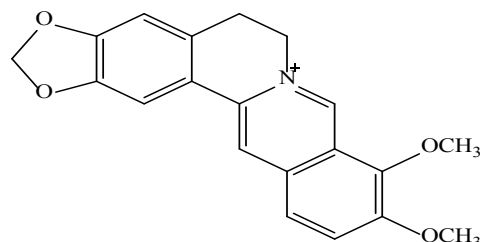
Результаты изучения алкалоида берберина (2), выделенного из *Berberis aristata* Linn. показало, что (2) активно действует на центральную нервную систему, в част-

ности обладает способностью ингибировать моноаминоксидазу-A, фермент, участвующий в деградации норэпинефрина и серотонина (5-НТ). Берберин (2) вызывает умеренное гипотермическое действие у крыс и проявляет анальгетический эффект у мышей. Результаты этих исследований свидетельствуют, что берберин (2) проявляет антидепрессантный эффект, возможно, путем модуляции биогенных аминов мозга (норэпинефрин, серотонин и дофамин) [20].

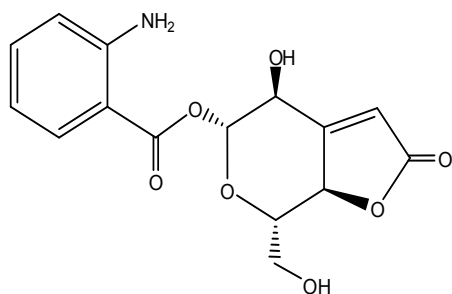
Изучена нейропротекторная активность алкалоидов индигофинов (A-F), выделенных из листьев *Isatis indigotica* Fortune в отношении H_2O_2 -индуцированного клеточного повреждения нейробластомы человека SH-SY5Y. Результаты показали, что на моделях повреждения клеток SH-SY5Y, вызванного H_2O_2 , индигофин А (3) и В (4) проявляли выраженную нейропротекторную активность [21].



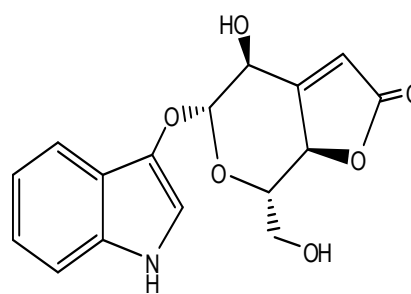
(1)



(2)



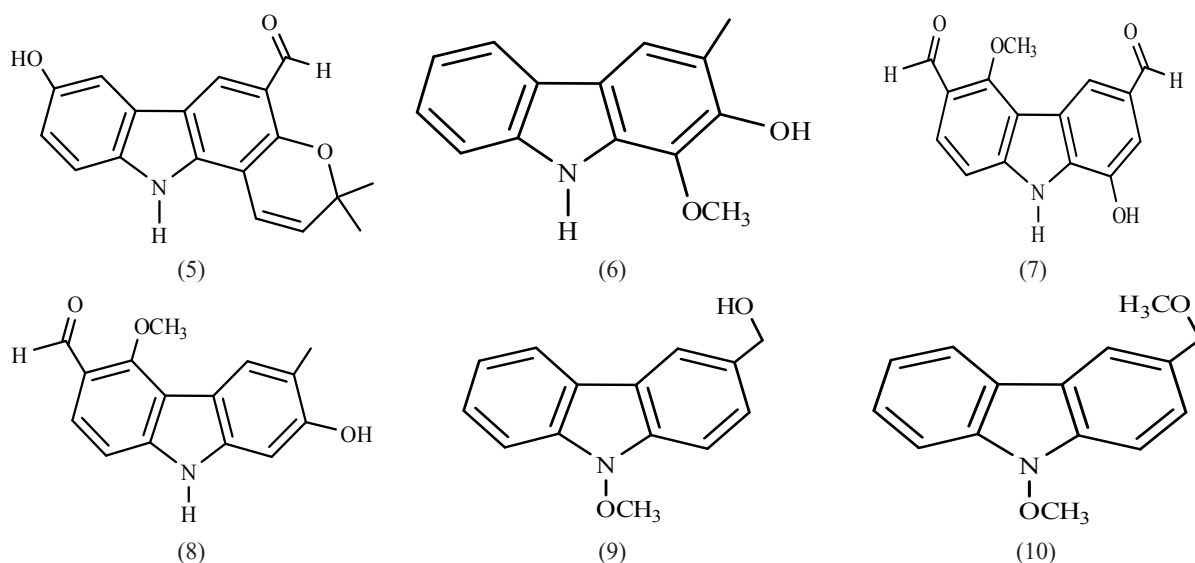
(3)



(4)

При химическом изучении плодов *Clausena lansium* Skeels, произрастающих в Южном Китае, выделены 16 карбазольных алкалоидов, шесть из которых новые: клаузеналансины А-Ф (5-10), которые протестированы *in vitro* на предмет их нейропротекторного действия против индуцированной 6-гидроксидофамином гибели клеток в клетках нейробластомы человека SH-SY5Y [22]. При этом, карбазольные алкалоиды проявили нейропротекторные

эффекты, имея значения LD_{50} от $0,36 \pm 0,02$ до $10,69 \pm 0,15$ мкМ, что обосновывает регулярное употребление плодов *Clausena lansium* Skeels может предотвратить возникновение болезни Паркинсона. Выделение и идентификация карбазольных алкалоидов из плодов *Clausena lansium* Skeels, обладающих нейропротекторным действием может быть важным для открытия новых агентов для профилактики и лечения болезни Паркинсона.



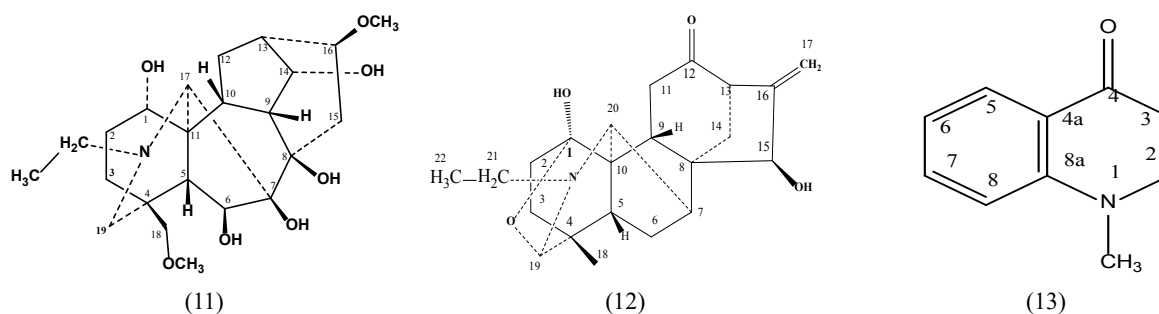
Приведённые выше сведения о нейротропных свойствах природных алкалоидов и их производных свидетельствуют о перспективности данного класса соединений в качестве потенциальных источников новых эффективных лекарственных средств психотропного действия.

В настоящее время действующую основу нейротропных препаратов составляют химические соединения различных классов, с разным спектром фармакологической активности и механизмом действия, которые объединены общностью терапевтических эффектов, выражающихся в улучшении общего состояния при различных заболеваниях, в повышении устойчивости организма, мозга, к различным экспериментальным воздействиям.

В связи с этим, целью данного исследования является изучение нейротропной активности растительных алкалоидов для разработки на их основе новых отечественных эффективных нейротропных лекарственных средств.

Материалы и методы

Объектами исследования являются образцы алкалоидов: гармин (1), выделенный из гармалы обыкновенной (*Peganum harmala* L.), дельфинифолин (11), зонгорамин (12), из борца горного (*Aconitum monticola* Steinb.), эхинопсин (13), из мордовника белостебельного (*Echinops albicaulis* Kar & Kir). Нейротропные действия изучались на экспериментальных моделях эмоционального стресса.



Эксперименты проведены на 42 белых беспородных крысах-самцах массой 200-220 г, которые были распределены на 7 групп по 6 животных в каждой. 1-4 опытные группы – живот-

ные, получавшие гармин (1), дельфинифолин (11), зонгорамин (12) и эхинопсин (13) дозах 10 мг/кг; 5 группа сравнения- животные, получавшие препарат сравнения amitriptilin, 6

группа контрольная – животные, получавшие растворитель, 7 группа интактная – животные, находившиеся на стандартном рационе.

Исследовательская работа выполнена в соответствии с «Правилами Европейской конвенции по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и иных научных целей» и согласно требованиям по изучению новых фармакологических веществ на половозрелых беспородных лабораторных крысах. Животные были отобраны из собственного вивария Международного научно-производственного холдинга «Фитохимия». Животные находились в стандартных условиях вивария на обычном пищевом рационе и свободном доступе к воде и пище. Кроме того, проводились наблюдения за общим состоянием животных: изменением массы тела, двигательной активностью, аппетитом, реакцией на внешние раздражители.

Эмоциональный стресс моделировали помещением крыс в тесные пластиковые цилиндры с последующим погружением их в воду (20-22°C) до уровня шеи на 2 часа ежедневно в течение четырех суток [23]. Изучаемые вещества в дозе 10 мг/кг вводили внутривенно через зонд животным в течение семи дней до моделирования эмоционального стресса и затем ежедневно за 1 час до помещения животных в пластиковые цилиндры. В качестве препарата сравнения ис-

пользовали препарат «Амитриптилин» в дозе 10 мг/кг, который вводили животным по аналогичной схеме. Изучаемые вещества и препарат сравнения вводили ежедневно внутрь в виде водного раствора в объеме 1 мл/кг [24].

На четвертые сутки после моделирования эмоционального стресса проводили оценку влияния изучаемых соединений на поведенческие реакции общепринятыми методами в следующих тестах: «Открытое поле» и «Приподнятый крестообразный лабиринт».

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ «Statistica 8.0». Полученные результаты представлены в виде «среднее значение ± стандартная ошибка среднего значения». Межгрупповые отличия оценивали непараметрическим критерием Mann-Whitney U-test».

Результаты исследования и обсуждение

В ходе эксперимента регулярно фиксировались общее состояние животных, особенности их поведения, интенсивность и характер двигательной активности, состояние волосяного покрова, слизистых оболочек, потребление корма и воды. Динамика прироста массы тела животных во всех группах показана в Таблице 1.

Таблица 1 – Данные прироста массы крыс

Группа	Вес, г	
	До	После
Интактные крысы	211,0± 5,7	206,0 ± 4,6
Контроль (без лечения)	207,6 ± 4,5	210,0 ± 5,1
Группа сравнения (амитриптилин)	211,0 ± 5,7	214,8 ± 4,4
Гармин (1)	210,5± 5,1	212,2± 6,7
Дельфинифолин (11)	212,3 ± 2,7	215,5 ± 4,0
Эхинопсин (12)	206,0 ± 5,7	208,8 ± 6,2
Зонгорамин (13)	209,7± 4,8	213,2± 5,3

Отмечено, что данные массы тела крыс во всех группах были в пределах исходных данных, значительных изменений в приросте массы тела животных всех групп не наблюдалось.

Результаты исследования воздействия изучаемых соединений на уровень эмоционально – поведенческой реактивности животных в тесте «Открытое поле», представлены в Таблице 2.

В тесте «Открытое поле» в группе с применением соединения дельфинифолин (11) в дозе 10 мг/кг демонстрировался более высокий уровень ориентировочно-исследовательской деятельности у животных, чем в остальных опытных группах, так как количество горизонтальных и вертикальных перемещений больше чем в контрольной группе и превышает показатели группы сравнения. Уровень тревожности у животных данной группы был ниже, что отмечено снижением количества груминга, уринаций и дефекаций в сравнении с контрольной группой и группой сравнения (рисунок 1).

Показатели ориентировочно-исследовательской активности в опытных группах с применением гармина (1) и зонгорамина (12) в дозе 10 мг/кг были сопоставимы с группой сравнения. При этом, уровень тревожности был выше у животных при введении данных соединений, так, количество дефекаций и уринаций больше чем в группах контроля и сравнения.

В группе с применением соединения эхинопсин (13) в дозе 10 мг/кг, уровень тревожности ниже, так, показатели количества груминга и дефекаций были ниже контрольной группы и группы сравнения, а количество уринаций не отличалось от показателя группы сравнения.

Таблица 2 – Влияние изучаемых соединений на поведенческие реакции крыс в тесте «Открытое поле»

Группа	Спектр ориентировочно-исследовательской активности		Спектр проявления тревожности		
	Количество горизонтальных перемещений	Вертикальная двигательная активность	Груминг	Количество дефекаций	Количество уринаций
Интактные крысы	23±4,4	7,7±1,4	2,2±0,8	1,0±0,6	0,6±0,8
Контроль (без лечения)	9,8±3,1	6,0±1,7	3,2±3,3	2,3±1,9	0,8±0,4
Группа сравнения (амитриптилин)	12,8±4,4	5,2±2,3	0,6±1,0	3,3±0,5*	0,6±1,0
Гармин (1)	13,8±5,4	6,2±1,5	4,7±1,0	1,3±0,5	0,5±0,8
Дельфинифолин (11)	33,6±6,0*	9,0±1,5*	0,5±0,8	0,7±1,6	0,3±0,5
Эхинопсин (12)	7,3±5,5	4,2±3,8	0,3±0,5	1,2±0,6	0,8±0,8
Зонгорамин (13)	10,6±4,2	4,8±1,7	9,3±2,7*	1,3±1,0	0,7±1,2

Примечание: * – $p < 0,05$ по сравнению со значениями у животных контрольной группы.

Результаты воздействия изучаемых соединений на уровень тревожности животных в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» представлены в Таблице 3.

В ходе проведения теста «Приподнятый крестообразный лабиринт», отмечено уменьшение времени нахождения животных в закрытом рукаве в опытных группах дельфинифолин (11), зонгорамин (12), по сравнению с показателями контрольной группы. Время нахождения животных в открытых рукавах в группах, получавших гармин (1), дельфинифолин (11), зонгорамин (12) и эхинопсин (13) составило (18,8±8,5) с., (41,8±17,3) с., (12,0±20,2) с., (16,8±8,5) с., со-

ответственно и превысило показатели группы сравнения – амитриптилин (5,5±6,0) с. При этом, наиболее высокие и достоверно значимые показатели отмечены в группе с применением дельфинифолин (11) (рисунок 2).

Количество заходов в открытые рукава в группе, с дельфинифолином (11) было выше контроля и превышало данные группы с препаратом сравнения амитриптилин. Показатели в группах гармин (1), зонгорамин (12) и эхинопсин (13) сопоставимы с группой сравнения. Количество заходов в закрытые рукава у животных опытных групп были ниже по сравнению с контрольной группой.

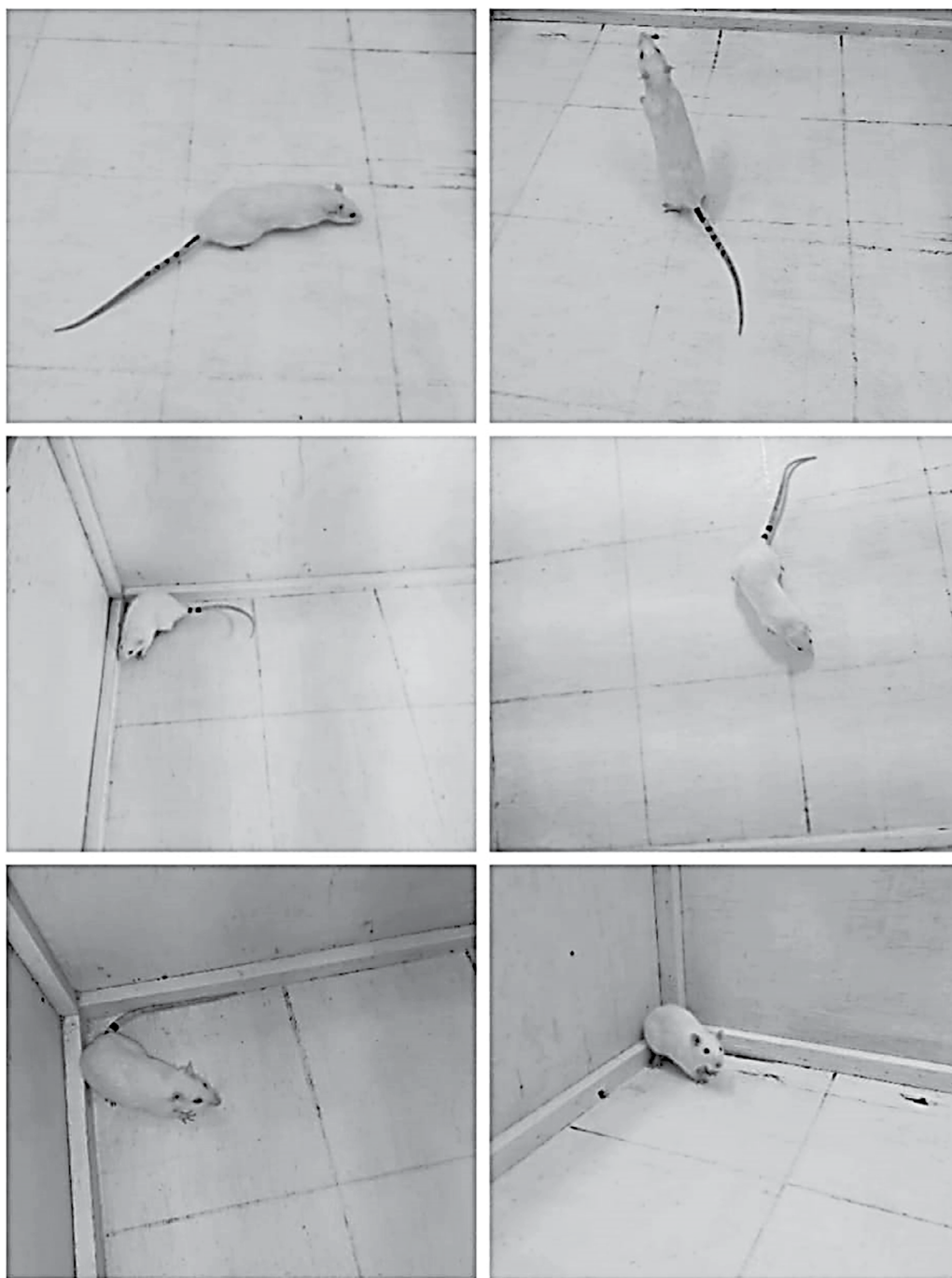


Рисунок 1 – Оценка поведенческой активности животных в тесте «Открытое поле»

Показатели количества свешиваний в опытных группах гармин (1), зонгорамин (12) и эхинопсин (13) выше контрольной группы и сопоставимы с данными группы сравнения. Наибольшее количество свешиваний показала группа животных с применением соединения дельфинифолин (11). Количество стоек в опытных группах с гармином (1), зонгорамином (12) и эхинопсином (13) – 0, а в группе с дельфинифолином (11) показало

такое же количество как в группе сравнения. Время нахождения на центральной площадке животных в опытных группах были ниже, чем в контрольной и сравнительной группах. В опытных группах количество дефекаций – 0, количество уриаций в группах с гармином (1), зонгорамином (12) и эхинопсином (13) ниже контрольной группы и не отличаются от группы сравнения, а в группе с дельфинифолином (11) – 0.

Таблица 3 – Влияние изучаемых соединений на уровень тревожности крыс в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт»

Показатели поведенческих реакций	Группы						
	Интактные крысы	Контроль (без лечения)	Группа сравнения амитриптилин	Гармин (1)	Дельфинифолин (11)	Зонгорамин (12)	Эхинопсин (13)
Время нахождения в открытом рукаве, (с.)	9,7±16,0	8,0±9,8	16,0±4,5	18,8±8,5	41,8±17,3*	12,0±20,2	16,8±8,5
Количество заходов в открытые рукава, (раз)	0,8±0,4	0,5±0,5	0,8±1,0	1,3±0,5	2,8±1,7*	0,5±0,5	0,8±0,4
Время нахождения в закрытом рукаве, (с.)	113,8±23,9	131,2±35,3	133,8±16,9	120,0±18,5	103,8±16,0	152,0±24,1	122,7±19,1
Количество заходов в закрытые рукава, (раз)	4,0±2,4	4,2±1,7	3,8±1,5	2,2±0,4*	5,5±0,5	2,0±0,6*	3,0±0,6
Количество свешиваний (раз)	3,8±4,7	5,0±1,6	2,8±1,2*	10,0±2,3*	11,2±3,0*	1,7±3,1*	3,3±2,3
Количество стоек, (раз)	0,3±0,5	0	0,3±0,5	0	0,3±0,8	0	0
Время нахождения на центральной площадке, (с.)	56,5±34,7	40,8±29,5	46,8±17,6	28,7±8,5	34,2±6,3	24,3±5,7	40,5±12,6
Количество дефекаций	0,3±0,5	0	0	0	0	0	0
Количество уриаций	1,3±2,1	0,8±1,0	0,2±0,4	0,3±0,5	0	0,3±0,5	0,2±0,4

Примечание: * – $p < 0.05$ по сравнению со значениями у животных контрольной группы, n – количество животных в группе.

Результаты исследования свидетельствуют, что экспериментальный эмоциональный стресс увеличивает у животных чувство страха и тревоги.

Так, при оценке поведенческих реакций в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт» выявлено, что количество заходов в открытые рукава и время, проведенное в них у крыс контрольной группы были ниже аналогичных показателей животных интактной группы. Время нахождения на центральной площадке в контрольной группе ниже по сравнению с интактной. Отмечено снижение количества выглядываний, количества свешиваний и стоек у крыс контрольной группы по сравнению с показателями животных интактной группы. Количество дефекаций в контрольной группе больше по сравнению с интактной.

Анализ показателей тестов «Открытое поле» и «Приподнятый крестообразный лабиринт» под влиянием гармина (1), дельфинифолина (11), зонгорамин (12) и эхинопсина (13) выявил наличие анксиолитического эффекта у данных групп животных по сравнению с контролем.

Известно, что определенный спектр биологической активности обусловлен наличием тех или иных фармакофоров в структуре молекул алкалоидов.

Наличие арильной группы в молекулах гармина (1), дельфинифолина (11), зонгорамин (12) и эхинопсина (13) имеет важное значение для их нейротропной активности. Арильная группа входит в структуру молекул многих лекарственных веществ, в частности, является одним из фармакофоров противопаркинсонического препарата леводопы. Гармин (1) усиливает пролиферацию нейронов (hNPC), что объясняет его влияние на пролиферацию *in vitro* и антидепрессантные эффекты *in vivo*. Таким образом, выявленная в эксперименте нейротропная активность гармина подтверждается литературными сведениями.

Анализ «структура-активность» показывает что, выявленная в эксперименте нейротропная активность дельфинифолина (11) и зонгорамин (12) связана с наличием в строении их молекул N-этильной группы у эхинопсина (13) – N-метильной группы пиридиновой части, у гармина (1) – содержанием NH-группы в индольном кольце, взаимодействующих с соответствующими рецепторами. Изучаемые растительные алкалоиды перспективны для создания новых лекарственных субстанций для лечения заболеваний центральной нервной системы.

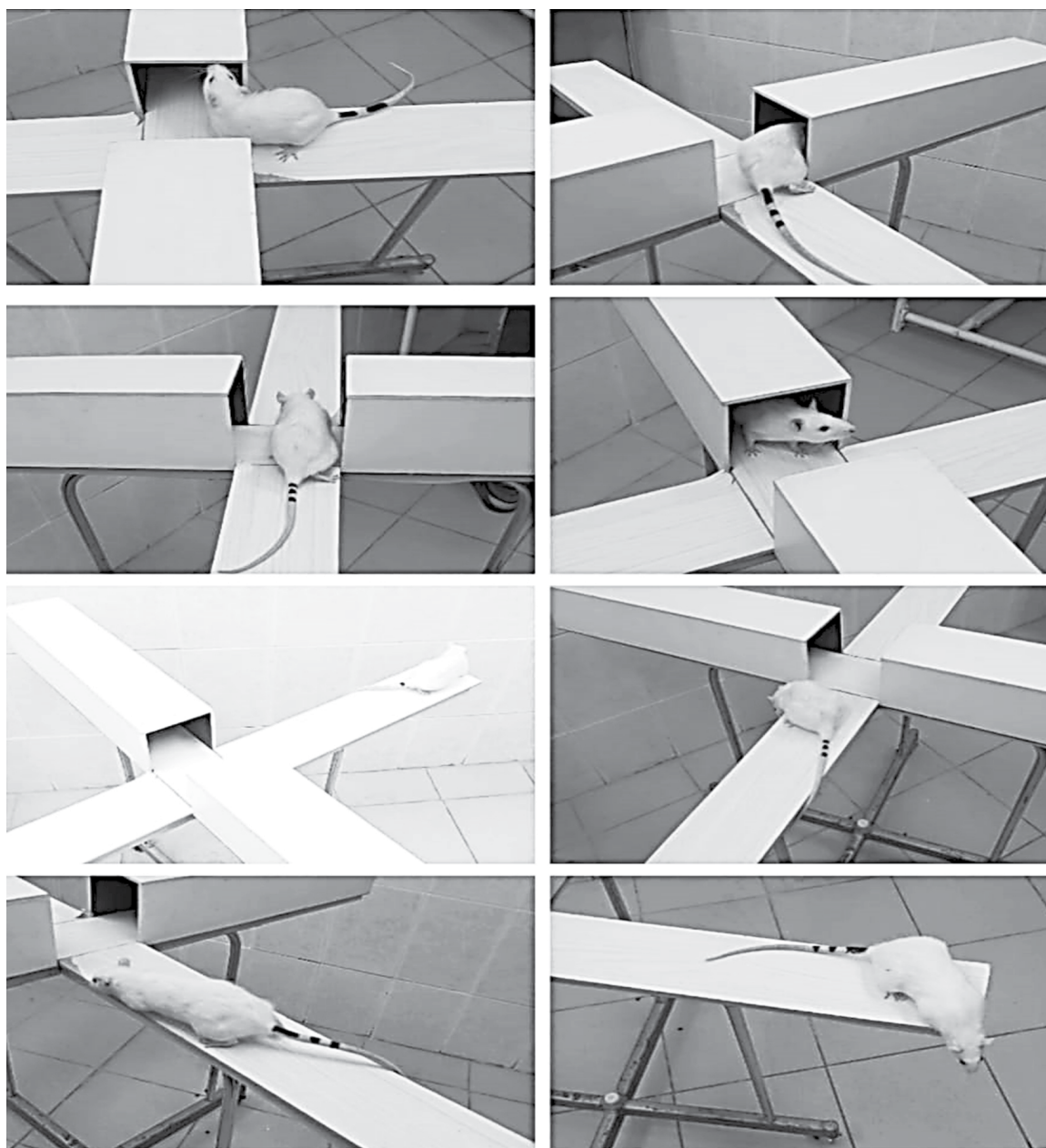


Рисунок 2 – Оценка уровня тревожности животных в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт»

Заключение

Таким образом, в результате экспериментального исследования выраженную нейротропную активность на фоне эмоционального стресса проявляет дельфинифолин (11) в дозе 10 мг/кг, нормализуя эмоциональное состояние животных, уменьшая чувство страха и тревоги. При этом, дельфинифолин (11) по эффективности не уступает, а по отдельным показателям

превосходит нейротропное действие препарата сравнения- амитриптилина.

Алкалоиды гармин (1), зонгорамин (12), эхинопсин (13) в дозе 10 мг/кг проявили умеренную нейротропную активность по сравнению с контролем.

При анализе «структура-активность» определены фармакофорные центры в строении молекул изучаемых растительных алкалоидов [25].

Выявлена перспективность разработки оригинальных нейротропных средств на основе гармина, дельфинифолина, зонгорамина и эхинопсина.

Конфликт интересов

Все авторы прочитали и ознакомились с содержанием статьи и не имеют конфликта интересов.

Источник финансирования исследований

Работа выполнена по грантовому проекту АР09259740 «Изучение взаимосвязи «структура-активность» и фармакологическое исследование новых растительных метаболитов и их производных», финансируемого Комитетом науки МОН Республики Казахстан.

Литература

- 1 Aarons D.H., Rossi G.V., Orzechowski R.F. Cardiovascular actions of three harmala alkaloids: harmine, harmaline and harmalol // *J. Pharm. Sci.* – 1977. – Vol. 66. – P. 1244–1248. doi: 10.1002/jps. 2600660910
- 2 Abdel Fattah A.F.M., Matsumoto K., Murakami Y., El-Hady K.A.W., Mohamed M.F., Watanabe H. Inhibitory effect of harmaline on the tryptophan induced 5-hydroxy syndrome and body temperature changes in pargylinepretreated rats // *J. Pharmacol.* – 1996. – Vol. 72. – P. 39–47
- 3 Cao R., Peng W., Wang Z., Xu A. b-Carboline alkaloids: biochemical and pharmacological functions // *Curr. Med. Chem.* – 2007. – Vol. 14. – P. 479–500. doi: 10.2174/092986707779940998
- 4 Patel K., Gadewar M., Tripathi R., Prasad S.K., Patel D.K. A review on medicinal importance, pharmacological activity and bioanalytical aspects of b-carboline alkaloid “Harmine” // *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* – 2012. – P. 660–664. doi: 10.1016/S2221-1691(12)60116-6
- 5 Arpita Roy. A Review on the Alkaloids an Important Therapeutic Compound from Plants // *International Journal of Plant Biotechnology.* – 2017. – Vol. 3, No. 2. – P. 1-9. ISSN: 2456-0162
- 6 Pelletier S.W. The nature and definition of an alkaloids // *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives.* – 1983. – Vol. 11. – P. 398.
- 7 Mahmoudian M., Jalilpour H., Salehian P. Toxicity of Peganum harmala: review and a case report // *Iran J. Pharmacol. Therap.* – 2002. – Vol. 1. – P. 1–4.
- 8 Javeed M., Rasul A., Hussain G., Jabeen F., Rasool B., Shafiq N., Riaz A., Kaukab G., Ali M. Harmine and its derivatives: Biological activities and therapeutic potential in human diseases // *Bangladesh J. Pharmacol.* – 2018. – Vol. 13. – P. 203-213.
- 9 Herrize T., Gonzalez D., Antsin-Aspilicueta S., Aran V.J., Guillen H. Beta-carboline alkaloids in Peganum harmala and inhibition of human monoamine oxidase (MAO) // *Food Chem Toxicol.* – 2010. – Vol. 48. –P. 839-845. doi: 10.1016/j.fct.2009.12.019.
- 10 Herraiz T. Identification and occurrence of beta-carboline alkaloids in raisins and inhibition of monoamine oxidase (MAO) // *J. Agric. Food Chem.* – 2007. – Vol. 55. – P. 8534–8540. doi: 10.1021/ jf0719151
- 11 Antkiewicz-Michaluk Lucyna, Rommelspacher Hans. Current topics in neurotoxicity: isoquinolines and b-carbolines as neurotoxins and neuroprotectants // *Springer.* – 2012.
- 12 Hadley S.G., Muraki A.S., Spitzer K. The fluorescence and phosphorescence spectra and phosphorescence decay time of harmine, harmaline, harmalol, harmine and norharman in aqueous solutions and EPA at 77 K // *J. Forensic Sci.* – 1974. – Vol. 19. – P. 657–669.
- 13 Katchborian-Neto A., Santos W.T., Nicácio K.J., Corrêa J.O.A., Murgu M., etc. Neuroprotective potential of Ayahuasca and untargeted metabolomics analyses: applicability to Parkinson’s disease // *J. Ethnopharmacol.* – 2020. – Vol. 255. – P. 1-16. doi: 10.1016/j.jep.2020.112743
- 14 Ganapathy K., Datta I., Sowmithra S., Joshi P., Bhone R. Influence of 6-hydroxydopamine toxicity on α -synuclein phosphorylation, resting vesicle expression, and vesicular dopamine release // *J. Cell. Biochem.* – 2016. – Vol. 117. – P. 2719-2736. <https://doi.org/10.1002/jcb.25570>
- 15 Park H., Lee C., Kim K. Humulus japonicus prevents dopaminergic neuron death in 6-hydroxydopamine-induced models of Parkinson’s Dis // *J. Med Food.* – 2017. – Vol. 20, No. 2. – P. 116–123.
- 16 Dakic V., Maciel R. de M., Drummond H., Nascimento J.M., Trindade P., Rehen S.K. Harmine stimulates proliferation of human neural progenitors // *Peer J.* – 2016. – Vol. 4. – P. 1-13. doi: 10.7717/peerj.2727
- 17 Ferraz C.A.A., de Oliveira Júnior R.G., Picot L., da Silva Almeida J.R.G., Nunes X.P. Pre-clinical investigations of β -carboline alkaloids as antidepressant agents: A systematic review // *Fitoterapia.* – 2019. – Vol. 137. doi: 10.1016/j.fitote.2019.104196
- 18 Nesterova Y.V., Povetieva T.N., Suslov N.I. et al. Antidepressant Activity of Diterpene Alkaloids of Aconitum baicalense Turcz // *Bull Exp Biol Med.* – 2011. – Vol. 151. –P. 425. <https://doi.org/10.1007/ s10517-011-1347-3>
- 19 Fortunato J.J., Réus G.Z., Kirsch T.R., Stringari R.B., Fries G.R., Kapczynski F., Hallak J.E., Zuardi A.W., Crippa J.A., De J.L. Quevedo Effects of β -carboline harmine on behavioral and physiological parameters observed in the chronic mild stress model: Further evidence of antidepressant properties // *Brain Research Bulletin.* – 2010. – Vol. 81, No. 4-5. – P. 491-496.
- 20 Kulkarni S.K., Dhir A. On the mechanism of antidepressant-like action of berberine chloride // *Eur J. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 589. – P. 163-172.

21 Liu S.F., Zhang Y.Y., Zhou L., Lin B., Huang X.X., Wang X.B., Song S.J. Alkaloids with neuroprotective effects from the leaves of *Isatis indigotica* collected in the Anhui Province, China // *Phytochemistry*. – 2018. – Vol. 149. – P. 132-139. doi: 10.1016/j.phytochem.2018.02.016

22 Liu Y.P., Guo J.M., Liu Y.Y., Hu S., Yan G., Qiang L., Fu Y.H. Carbazole Alkaloids with Potential Neuroprotective Activities from the Fruits of *Clausena lansium* // *J. Agricultural and Food Chem.* – 2019. – Vol. 67. – P. 5764-5771. doi: 10.1021/acs.jafc.9b00961.

23 Разуева Я.Г., Кухаренко Н.С., Иванова Ю.Л. и др. Нейропротекторное действие сухого экстракта *Humulus Lupulus* при хроническом эмоциональном стрессе // *Сибирский медицинский журнал*. – 2014. – № 6. – С. 125-127.

24 Романенко Е. Б., Левицкая Н. Г., Каменский А. А. Исследование ноотропной активности Бетамецина // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. – 2007. – Том 70. – № 4. – С. 7 – 10.

25 M.A.Romanova, R.B.Seidakhmetova, N.A.Toktarkhan, Zh. Zhanymkhanova, S.M. Adekenov. The study of neurotropic action of alkaloids and their derivatives // *News of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan*. – Series of biological and medical. – 2019. – No. 3. – P. 56-63.

References

1 Aarons D.H., Rossi G.V., Orzechowski R.F. (1977) Cardiovascular actions of three harmala alkaloids: harmine, harmaline and harmalol. *J. Pharm. Sci.* vol. 66. pp. 1244–1248

2 Abdel Fattah A.F.M., Matsumoto K., Murakami Y., El-Hady K.A.W., Mohamed M.F., Watanabe H. (1996) Inhibitory effect of harmaline on the tryptophan induced 5-hydroxy syndrome and body temperature changes in pargylinepretreated rats. *J. Pharmacol.* vol.72. pp. 39–47

3 Arpita Roy. (2017) A Review on the Alkaloids an Important Therapeutic Compound from Plants. *International Journal of Plant Biotechnology*. vol. 3, no.2. pp. 1-9.

4 Antkiewicz-Michaluk Lucyna, Rommelspacher Hans. (2012) Current topics in neurotoxicity: isoquinolines and b-carbolines as neurotoxins and neuroprotectants. Springer.

5 Cao R., Peng W., Wang Z., Xu A. (2007) b-Carboline alkaloids: biochemical and pharmacological functions. *Curr. Med. Chem.* vol. 14. pp. 479–500.

6 Ferraz C.A.A., de Oliveira Júnior R.G., Picot L., da Silva Almeida J.R.G., Nunes X.P. (2019) Pre-clinical investigations of β -carboline alkaloids as antidepressant agents: A systematic review. *Fitoterapia*. –vol. 137.

7 Fortunato J.J., Réus G.Z., Kirsch T.R., Stringari R.B., Fries G.R., Kapczynski F., Hallak J.E., Zuardi A.W., Crippa J.A., De J.L. (2010) Quevedo Effects of β -carboline harmine on behavioral and physiological parameters observed in the chronic mild stress model: Further evidence of antidepressant properties // *Brain Research Bulletin*. vol. 81, no. 4-5. pp. 491-496.

8 Ganapathy K., Datta I., Sowmithra S., Joshi P., Bhonde R. (2016) Influence of 6-hydroxydopamine toxicity on α -synuclein phosphorylation, resting vesicle expression, and vesicular dopamine release. *J. Cell. Biochem.*, vol. 117. pp. 2719-2736. <https://doi.org/10.1002/jcb.25570>

9 Herrize T., Gonzalez D., Antsin-Aspilicueta S., Aran V.J., Guillen H. (2010) Beta-carboline alkaloids in *Peganum harmala* and inhibition of human monoamine oxidase (MAO). *Food Chem Toxicol.* vol. 48. pp. 839-845.

10 Herraiz T. (2007) Identification and occurrence of beta-carboline alkaloids in raisins and inhibition of monoamine oxidase (MAO). *J. Agric. Food Chem.* vol. 55. pp. 8534–8540.

11 Hadley S.G., Muraki A.S., Spitzer K. (1974) The fluorescence and phosphorescence spectra and phosphorescence decay time of harmine, harmaline, harmalol, harmine and norharman in aqueous solutions and EPA at 77 K. *J. Forensic Sci.* vol. 19. pp. 657–669.

12 Javeed M., Rasul A., Hussain G., Jabeen F., Rasool B., Shafiq N., Riaz A., Kaukab G., Ali M. (2018) Harmine and its derivatives: Biological activities and therapeutic potential in human diseases. *Bangladesh J. Pharmacol.* vol. 13. pp. 203-213.

13 Javeed M., Rasul A., Hussain G., Jabeen F., Rasool B., Shafiq N., Riaz A., Kaukab G., Ali M. (2018) Harmine and its derivatives: Biological activities and therapeutic potential in human diseases. *Bangladesh J. Pharmacol.*, vol. 13, pp. 203-213.

14 Katchborian-Neto A., Santos W.T., Nicácio K.J., Corrêa J.O.A., Murgu M., etc. (2020) Neuroprotective potential of Aya-huasca and untargeted metabolomics analyses: applicability to Parkinson's disease. *J. Ethnopharmacol.*, vol. 255, pp. 1-16. doi: 10.1016/j.jep.2020.112743

15 Kulkarni SK, Dhir A. (2008) On the mechanism of antidepressant-like action of berberine chloride. *Eur J. Pharmacol.*, vol. 589, pp. 163-172.

16 Liu S.F., Zhang Y.Y., Zhou L., Lin B., Huang X.X., Wang X.B., Song S.J. (2018) Alkaloids with neuroprotective effects from the leaves of *Isatis indigotica* collected in the Anhui Province, China. *Phytochemistry*, vol. 149, pp. 132-139. doi: 10.1016/j.phytochem.2018.02.016.

17 Liu Y.P., Guo J.M., Liu Y.Y., Hu S., Yan G., Qiang L., Fu Y.H. (2019) Carbazole Alkaloids with Potential Neuroprotective Activities from the Fruits of *Clausena lansium*. *J. Agricultural and Food Chem.*, vol. 67, pp. 5764-5771. doi: 10.1021/acs.jafc.9b00961.

18 Mahmoudian M., Jalilpour H., Salehian P. (2002) Toxicity of *Peganum harmala*: review and a case report. *Iran J. Pharmacol. Therap.* vol. 1. pp. 1–4.

19 Nesterova Y.V., Povetieva T.N., Suslov N.I. et al. (2011) Antidepressant Activity of Diterpene Alkaloids of *Aconitum baicalense* Turcz. *Bull Exp Biol Med.* vol. 151. pp. 425.

- 20 Patel K., Gadewar M., Tripathi R., Prasad S.K., Patel D.K. (2012) A review on medicinal importance, pharmacological activity and bioanalytical aspects of b-carboline alkaloid "Harmine". *Asian Pac. J. Trop. Biomed.* p. 660–664.
- 21 Pelletier S.W. (1983) The nature and definition of an alkaloids. *Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives.* vol. 11. pp. 398.
- 22 Park H., Lee C., Kim K. (2017) *Humulus japonicus* prevents dopaminergic neuron death in 6-hydroxydopamine-induced models of Parkinson's Dis. *J. Med Food.*, vol. 20, no. 2, pp. 116–123.
- 23 Razuyeva YA.G., Kukhareno N.S., Ivanova YU.L. i dr. (2014) Neyroprotektornoye deystviye sukhogo ekstrakta *Humulus Lupulus* pri khronicheskom emotsional'nom stresse. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal.*, no 6, pp.125-127.
- 24 Romanenko Ye. B., Levitskaya N. G., Kamenskiy A. A.. (2007) Issledovaniye nootropnoy aktivnosti Betametsina. *Eksperimental'naya i klinicheskaya farmakologiya.*, vol. 70, no 4. pp. 7 – 10.
- 25 Romanova M.A., Seidakhmetova R.B., Toktarkhan N.A., Zhanymkhanova Zh., Adekenov S.M. (2019) The study of neurotropic action of alkaloids and their derivatives. *News of the National Academy of Sciences of the Republic of Kazakhstan. Series of biological and medical.*, no 3, pp.56-63.