

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

УДК 577.1:547.94;615.2:616.8

А.Ж. Доскалиев (PhD)<sup>1,2</sup>, Е.В. Епифанцева<sup>3</sup>, П.Ж. Жанымханова<sup>1</sup>, М.Г. Абдрахманова (д.м.н., проф.)<sup>4</sup>, С.М. Адекенов (академик НАН РК, проф., д.х.н.)<sup>1</sup>

<sup>1</sup> АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия», г. Караганда, Казахстан

<sup>2</sup> АО «Национальный центр нейрохирургии», г. Нур-Султан, Казахстан

<sup>3</sup> НАО «Медицинский университет Караганды», г. Караганда, Казахстан

<sup>4</sup> НАО «Медицинский университет Астаны», г. Нур-Султан, Казахстан

### ВЛИЯНИЕ ГАРМИНА ГИДРОХЛОРИДА НА ДВИГАТЕЛЬНОЕ И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ПАРКИНСОНИЗМЕ

Статья посвящена результатам исследований антипаркинсонической активности гармина гидрохлорид Международным научно-производственным холдингом «Фитохимия», а также изучением производных бета-карболинов, которые мы приводим в данной статье в виде литературного обзора. По результатам острой и хронической токсичности определено, что гармина гидрохлорид относится к разряду умеренно токсичных веществ (II класс опасности), не вызывает патологических изменений в общем состоянии животных, не оказывает алергизирующего, канцерогенного и мутагенного действия, не обладает иммунотоксичностью и репродуктивной токсичностью. По результатам молекулярного докинга выявлено наличие прочных связей у гидрохлорида гармина с моноаминоксидазами А и В, что свидетельствует о реализации механизма антидепрессантного действия алкалоида на уровне синаптической нейротрансмиссии. Определение относительной биодоступности гармина гидрохлорида на экспериментальных животных показало, что гармина гидрохлорид значительно быстрее всасывается при введении внутрь, быстро достигает наибольшей концентрации в плазме крови. Изучена противопаркинсоническая, антидепрессивная противогипоксическая активность гармина гидрохлорида. Установлено, что гармина гидрохлорид устраняет галоперидол-индуцированную каталепсию у крыс, снижает олигокинезию и ригидность в тесте паркинсонизма, обладает противогипоксической активностью в тесте гипобарической гипоксии. В эксперименте психофармакологических тестов «закрытый крестообразный лабиринт» и «скользящая воронка» гармина гидрохлорид проявил психотропное действие стимулирующего типа, при этом сравнительно высокая активность выявлена по показателям, характеризующим влияние на двигательную активность, что свидетельствует о его антидепрессантной активности. Результаты биохимических исследований свидетельствуют о снижении уровня кортизола при моделировании стресс-индуцированного расстройства у экспериментальных животных.

**Ключевые слова:** гармин, гармина гидрохлорид, молекулярный докинг биодоступность, противопаркинсоническая, антидепрессантная, противогипоксическая активность, биохимические исследования.

#### Введение

Болезнь Паркинсона – это прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, вызывающее озабоченность многих невропатологов и нейрохирургов, от симптомов которого страдают около 10 миллионов человек во всем мире [1]. Это заболевание впервые было описано британским

врачом Джеймсом Паркинсоном в 1817 году [2]. В своей работе, озаглавленной «Эссе о дрожащем параличе», Джеймс Паркинсон охарактеризовал симптомы шести человек, в том числе некоторых пациентов и людей на улице, с тем, что он назвал дрожательным параличом – заболеванием, приводящим к «непроизвольным дрожательным

движениям с уменьшением мышечной силы в некоторых частях тела» [2]. В последующем это заболевание было изучено более детально, однако название заболевания осталось в честь британского врача [3].

В основе патогенеза заболевания лежит дегенерация дофаминергических нейронов в компактной части черной субстанции, что приводит к ряду функциональных изменений, которые опосредуют кардинальные изменения в моторной и психической функции головного мозга [4]. Наиболее частым клиническим признаком является тремор, за которым следуют брадикинезия и дистония. К немоторным признакам проявления заболевания относят вегетативные признаки и симптомы, приводящие к нарушению обмена веществ, секреторным расстройствам; и психические признаки и симптомы, приводящие к нарушению сна, депрессии и психозам, а в некоторых случаях и к слабоумию [3, 5, 6].

Учеными Международного научно-производственного холдинга «Фитохимия» проведены доклинические исследования антипаркинсонической активности гармина гидрохлорида и большая часть исследований была опубликована в международных и российских изданиях.

### Бета-карболиновые соединения. Гармин

Лечение Болезни Паркинсона основано на заместительной терапии дофамином, однако регулярное применение препарата обычно приводит к потере эффективности и развитию нежелательных непроизвольных движений – дискинезии [7]. Для уменьшения данного явления, снижения дозировки и увеличения продолжительности действия дофамина, используются ингибиторы моноаминоксидазы (МАО), которые подавляют метаболизм дофамина, полученного из L-Диоксифенилаланина [8]. Ингибирующими свойствами МАО обладают производные бета-карболи-

нов, которые получают из растений *Peganum harmala* и *Banisteriopsis caapi*.

Гармала обыкновенная – это многолетнее травянистое растение, произрастающее в степях Восточной Европы и Центральной Азии, рода Гармала семейства Парнолистниковые. *Banisteriopsis caapi* – это лиана, эндемичная для бассейна Амазонки, рода Банистериопсис, семейства Мальпигиевые. Оба растения содержат ряд бета-карболинов, таких как гармин, гармалин, тетрагидрогармин и норгармин, а также производные триптамина, включая N, N-диметилтриптамин [9, 10]. На сегодняшний день известно значительное количество алкалоидов, выделенных из *Peganum harmala* L., таких как бета-карболиновые соединения: гармалин, гармин (рис. 1), гармалол, гармол, вазицин, вазицинон и другие [11]. Бета-карболиновые соединения действуют как обратные агонисты в бензодиазепиновом сайте рецепторов гамма-аминомасляной кислоты типа А и оказывают действие противоположное анксиолитическим бензодиазепинам [12]. Эти соединения также связаны с потенцированием моноаминергических путей посредством ингибирования моноаминоксидазы А или В, блокады сайтов обратного захвата и прямой активации рецепторов моноаминов. Бета-карболиновые алкалоиды демонстрируют широкий спектр психофармакологических эффектов, связываясь с бензодиазепиновыми, имидазолиновыми, серотониновыми и опиатными рецепторами, а также ингибируя МАО [13]. Нейрохимические и поведенческие исследования показали, что некоторые алкалоиды бета-карболина облегчают передачу дофаминергических веществ и взаимодействуют с дофаминергическими рецепторами D1 и D2 в стриатуме [14]. Наибольший интерес для клинической фармакологии представляет производное гармина - 7-метокси-1-метил-9Н-пиrido[3,4-*b*]индол-2N-гидрохлорид (рис. 2).

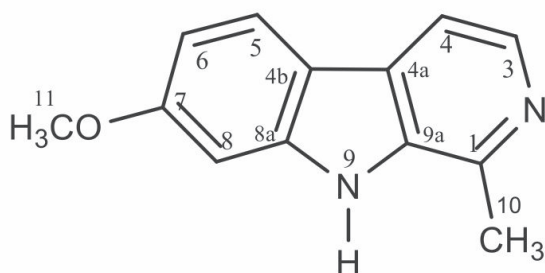


Рисунок 1 – Гармин

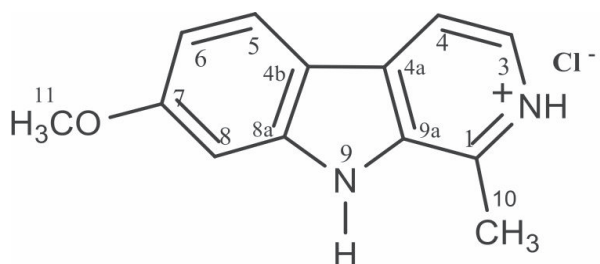


Рисунок 2 – производное гармина - 7-метокси-1-метил-9Н-пиrido[3,4-*b*]индол-2N-гидрохлорид



Гармин, выделенный из семян и корней *Peganum harmala*. и *Banisteriopsis caapi*, представляет собой трициклический бета-карболиновый алкалоид. Брутто-формула:  $C_{13}H_{12}N_2O$ , молекулярная масса 212, т.пл. 262-264 °С. Гармин обладает противоопухолевой [15], антимикробной [16], антиоксидантной [17], противовоспалительной [18], антидепрессантной [19] активностью, и демонстрируют выраженный нейротропный эффект [20-21].

Известно, что природный гармин не растворим в воде, что снижает его биодоступность и при пероральном применении не показывает эффективности [22]. В АО «Международный научно-производственный холдинг «Фитохимия» синтезирована водорастворимая форма гармина – гармина гидрохлорид [22-23].

### Острая токсичность

По результатам изучения острой токсичности установлено, что гармина гидрохлорид относится к разряду умеренно токсичных веществ [24]. ЛД<sub>50</sub> гармина гидрохлорид при внутрибрюшинном введении лабораторным крысам составляет 87 мг/кг. Согласно классификации ГОСТ 12.1.007-76, гармина гидрохлорид при внутрижелудочном пути введения крысам является умеренно токсичным (II класс опасности) [24].

Примерно такие же результаты были получены в Южной Америке при изучении гармина, выведенного из растения Аяуска, в виде незначительного снижения жизнеспособности культуры клеток, обработанных концентрацией раствора 10,5 мкг/мл в течение 48 часов [25], но даже показало некоторое усиление пролиферации нервных клеток под воздействием первичных алкалоидов *in vitro* [26, 27].

### Хроническая токсичность

По результатам изучения хронической токсичности гармина гидрохлорид показал, что введение его в дозах 2,5 мг/кг, 5 мг/кг 9 мг/кг и 10 мг/кг лабораторным крысам в течение 3 месяцев не вызывало патологических изменений в общем состоянии животных. Отмечены незначительные отклонения функционального состояния внутренних органов и биохимических показателей крови [24]. Установлено, что гармина гидрохлорид не оказывает алергизирующего, канцерогенного и мутагенного действия, не обладает иммунотоксичностью и репродуктивной токсичностью [24, 28].

Изучен механизм действия 7-метокси-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол-2N-гидрохлорида (рис. 2) с применением молекулярного докинга на биологических мишенях: серотониновый рецептор 5-HT<sub>2C</sub>, дофаминовый рецептор D<sub>2</sub> и моноаминооксидазы А и В [28]. Молекулярный докинг проводили с использованием графического интерфейса Maestro пакета программ Schrödinger Suite (Schrödinger, LLC, New York, NY, 2017), режим докинга SP (standart precision). В качестве итоговых результатов использовали значение оценочной функции GScore, показывающее энергию и силу связывания лиганда с молекулой-мишенью.

В результате проведенного молекулярного докинга 7-метокси-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол-2N-гидрохлорид показал лучшие значения энергии связывания с моноаминооксидазами А и В (-7,503 и -7,145 ккал/моль, соответственно) [28].

Относительно прочную связь 7-метокси-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол-2N-гидрохлорид показал с серотониновым рецептором 5-HT<sub>2C</sub> и дофаминовым рецептором D<sub>2</sub> (-6,199 и -5,366 ккал/моль, соответственно) [28].

Установлено, что в тесте по Порсолту 7-метокси-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол-2N-гидрохлорид проявляет выраженный антидепрессантный эффект. Так, под действием 7-метокси-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол-2N-гидрохлорида в дозе 10 мг/кг наблюдается достоверное увеличение продолжительности активного плавания в 1,2 раза, а также отмечается сокращение времени иммобилизации в 2,1 раза по сравнению с контрольной группой [24].

Подтверждается, что гармина гидрохлорид стимулирует рост и созревание новых нейронов из стволовых клеток путем ингибирования моноаминооксидазы. Гармина гидрохлорид обратно ингибирует моноаминооксидазу А (МАО-А), а при значительном увеличении дозы гидрохлорида гармина может быть утрачена его селективность, что приведет к блокированию также моноаминооксидазы Б (МАО-Б) и значительному увеличению побочных эффектов [13, 29]. Гармина гидрохлорид оказывает антидепрессивный эффект путем накопления серотонина в нейронах [30].

Результаты молекулярного докинга свидетельствуют, что необходимо изучение специфической фармакологической активности гармина гидрохлорида.



### Биодоступность

Проведено исследование относительной биодоступности гармина гидрохлорида в дозе 50 мг на 12 лагоморфных кроликах-самцах породы Шиншилла [24]. Установлено, что гармина гидрохлорид обладает фармакокинетическими преимуществами в виде сравнительно быстрого достижения максимальной концентрации в плазме крови ( $T_{max}$ ) и достоверно большего значения максимальной концентрации действующего вещества в крови, и значительно быстрее всасывается при введении внутрь [24].

Доклинические исследования малых доз гармина гидрохлорида показали наличие у него антигипоксической, антидепрессивной и антипаркинсонической активности [31-33].

Аналогичное *in vitro* исследование биодоступности экстракта стебля *Banisteriopsis saari* проводилось учеными Королевского Колледжа Лондона, которое привело к выводам, что способность экстракта ингибировать MAO дает хороший эффект повышения уровня дофамина в ЦНС, что потенциально может дать облегчение течения болезни Паркинсона. Однако сами исследователи допускают, что это доклиническое исследование не раскрыло способность гармина проникать в кровоток из кишечника, а также преодолевать гематоэнцефалический барьер [10]. Вместе с тем, проникновение гематоэнцефалического барьера гармином было подтверждено результатами других исследователей из Эквадора на 30 пациентах с Болезнью Паркинсона при проведении двойного слепого рандомизированного плацебо-контролируемого клинического исследования [34].

### Антипаркинсоническая активность

Нашими учеными Международного научно-производственного холдинга "Фитохимия" было проведено исследование антипаркинсонической активности гармина гидрохлорида в моделях галоперидоловой катаlepsии и МФТП-индуцированного паркинсонического синдрома у мышей сравнительно с леводопой – эталонным противопаркинсоническим препаратом и плацебо-контролем [33]. В модели галоперидоловой катаlepsии гармина гидрохлорид в дозе 2,5 мг/кг показал эффективность сопоставимую с леводопой в дозе 50 мг/кг и трехкратное снижение уровня катаlepsии в тестах *StrideLengthTest*, «Вертикальный стержень» и «Вращающийся стержень». В модели МФТП-индуцированного паркинсонического синдрома оценка ригидности по измене-

нию длины шага показала результаты в группах гармина гидрохлорида в дозе 2,5 мг/кг и леводопы 50 мг/кг, сопоставимые с интактной группой и превосходящие группу контроля без терапии. Оценка олигокинезии в тесте открытого поля в группах гармина гидрохлорида и леводопы дала сопоставимые результаты. Моторный дефицит в тесте «Вертикальный стержень» в ранние сроки регрессировал в группе, получавшей гармина гидрохлорид в дозе 5 мг/кг и был сопоставим с группой, получавшей леводопу в дозе 100 мг/кг. Оценка координации движений в тесте «Вращающийся стержень» в группах гармина гидрохлорида и леводопы показала результат, превосходящий группу контроля в 2,1 раза при предварительном введении гармина гидрохлорида в дозе 5 мг/кг и леводопы 50 мг/кг, сопоставимые между собой. В исследовании подтвержден противопаркинсонический эффект гармина гидрохлорида, сопоставимый с леводопой по результатам оценки выраженности ригидности, олигокинезии, моторных и координаторных нарушений [33].

Сравнительный анализ данных, полученных в эксперименте на мышах C57Bl/6 в трех дозах (2,5, 5,0 и 10,0 мг/кг), находящихся в пределах от 0,1-0,001 ЛД<sub>50</sub> по эффектам острого и субхронического системного введения гидрохлорида гармина, позволил подтвердить присутствие психотропного воздействия активирующего типа у гидрохлорида гармина.

В другом исследовании нашими же учеными в тесте поведенческого отчаяния по Порсолту гармина гидрохлорид в дозах 2,5 и 5 мг/кг показал антидепрессивное действие, сравнимое с активностью эталонного препарата «Амитриптилин» в дозе 10 мг/кг [32]. В экспериментах на животных показано, что гармина гидрохлорид в терапевтической дозировке не оказывает острого и хронического токсического эффекта, но демонстрирует психостимулирующее влияние, устраняет галоперидоловую катаlepsию, снижает олигокинезию и мышечную ригидность в модели паркинсонизма [35, 36].

В то же время Бразильскими учеными из Лаборатории фитохимии и лекарственной химии был проведен анализ нейропротекторной роли растения *Banisteriopsis saari* и *Psychotria viridis* [25]. Исследование проводилось на клеточной линии нейробластомы человека SH-SY5Y, которая ранее зарекомендовала себя как модель болезни Паркинсона для оценки нейропротекторного эффекта веществ [37, 38]. Результаты их исследований продемонстрировали не только нейропротектор-



ную активность экстрактов вышеназванных растений, но и пролиферацию нейрональных клеток, что дает возможность рассматривать производные бета-карболинов как перспективные для лечения болезни Паркинсона и других нейродегенеративных заболеваний.

### **Антидепрессивная активность**

Исследования на мышах, проведенные учеными Международного научно-производственного холдинга "Фитохимия" с использованием системы первичного фармакологического тестового комплекса, состоящего из «крестообразного лабиринта» и «скользящей воронки», позволили выявить транквилизирующую, ноотропную, антидепрессивную, психостимулирующую, седативную активности, и влияние на стереотипию и межполушарную асимметрию [28]. Изучение гармина гидрохлорида проведено в режиме острого введения (через 2,5 часа после введения) и в режиме субхронического введения. Многократное введение способствовало уточнению профиля специфичности и стабильности психофармакологических эффектов острого введения исследуемого вещества [39].

Стоит отметить, что эксперименты продемонстрировали отсутствие специфического влияния на исследовательскую активность и уровень поведенческой тревожности у мышей в тестах острого и субхронического введения. Однако, усиление двигательной и антидепрессивной активности было наиболее устойчивыми психофармакологическими эффектами гидрохлорида гармина. Лocomоторная активность, характеризующаяся временем пребывания в центральном и в боковых отсеках лабиринта, уже через 2,5 часа после введения снижается в сравнении с контролем. В течение указанного времени продолжительность посещения центрального и боковых отсеков резко уменьшена, в особенности в группе дозировки 5 мг/кг с постепенным умеренным ослаблением эффекта в семидневный срок. Вероятно, данный эффект развивается за счет формирования толерантности к действию гармина гидрохлорида [28].

Наибольший эффект в относительной динамике трансформации поведения избегания в воронке показан при использовании дозировки гармина гидрохлорида в дозировке 10 мг/кг, характеризующийся снижением эпизодов пассивного поведения и увеличением частоты активного избегания через 2,5 часа. и уменьшением времени неподвижности и увеличения частоты избегания

через 7 суток введения. Результаты исследования позволили предположить наличие у гармина гидрохлорида тимолептического эффекта умеренной силы [28].

Проведено изучение поведенческих эффектов длительного применения гармина гидрохлорида в дозировке 4,5 мг/кг сроком 21 день. Данные сравнительного плацебо-контролируемого исследования, проведенного на 30 крысах с моделью «Хронического непредсказуемого умеренного стресса», показали эффективность гармина гидрохлорида, сопоставимую с действием амитриптилина и достоверно превосходящую плацебо, при купировании стресс-индуцированных расстройств тревожно-депрессивного спектра. По результатам тестов «Приподнятый крестообразный лабиринт» и «Открытое поле» отмечено, что выраженность тревожности у животных группы плацебо сохраняется на прежнем уровне, с нарастанием симптомов депрессивной направленности с развитием апатоабулического синдрома и снижением уровня ориентировочно-исследовательской деятельности. Группа животных, получавшая гармина гидрохлорид в поведенческих тестах, показала результаты, сопоставимые с результатом применения стандартного препарата, психотропного действия - амитриптилином, с достижением более быстрого результата в сопоставимые сроки. В группе крыс с моделью стресс-индуцированного расстройства, получавших гармина гидрохлорида, выявлены признаки ограничения прогрессирования расстройств тревожно-депрессивного спектра, сопоставимые с применением амитриптилина, достоверно превосходящие показатели в группе плацебо-контроля. Отличительной характеристикой, отмеченной в группе гармина гидрохлорида, было снижение проявлений тревоги относительно животных двух сравниваемых групп и необходимость дальнейших исследований противотревожного эффекта гармина гидрохлорида с эталонным противотревожным препаратом [39].

В эксперименте на 200-х мышах-самцах линии C57Black/6, с помощью стандартных психофармакологических тестов типа «закрытый крестообразный лабиринт» и «скользящая воронка» проведен первичный скрининг гидрохлорида гармина на психотропную активность. В условиях однократного и субхронического введения внутрь в дозах 2,5 – 10 мг/кг гидрохлорид гармина проявил психотропное действие стимулирующего типа, при этом сравнительно высокая активность выявлена по показателям, характеризующим влияние

на двигательную активность и поведение в условиях неизбежной ситуации. Сопоставление этих эффектов в динамике от острого до субхронического режима введения позволило предположить у гидрохлорида гармина наличие свойств мягкого антидепрессанта (тимолептика).

Установлено, что в тесте по Порсолту 7-метокси-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол-2N-гидрохлорид проявляет выраженный антидепрессантный эффект. Так, под действием 7-метокси-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол-2N-гидрохлорида в дозе 10 мг/кг наблюдается достоверное увеличение продолжительности активного плавания в 1,2 раза, а также отмечается сокращение времени иммобилизации в 2,1 раза, по сравнению с контрольной группой [24].

Результаты молекулярного докинга свидетельствуют о наличии прочных связей у 7-метокси-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол-2N-гидрохлорида (2) с моноаминооксидазами А и В (-7,510, -7,395 ккал/моль, соответственно), что свидетельствует о реализации механизма антидепрессантного действия алкалоида (2) на уровне синаптической нейротрансмиссии. Данные молекулярного докинга 7-метокси-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол-2N-гидрохлорида достоверно согласуются с результатами экспериментов в условиях *in vivo* с использованием теста «Порсолт» (поведенческое отчаяние).

Результаты биохимических исследований свидетельствуют о снижении уровня кортизола при моделировании стресс-индуцированного расстройства у экспериментальных животных.

### **Антигипоксическая активность**

Изучено противогипоксическое действие гидрохлорида гармина на гипобарической гипоксии и нормобарической гипоксии с гиперкапнией в гермообъеме на беспородных крысах-самцах [31].

Гармина гидрохлорид в дозе 2,5 мг/кг и в дозе 5 мг/кг увеличивает продолжительность жизни животных в 2,48 и в 2,4 раза соответственно, относительно препарата сравнения «Мексидол». Под действием гармина гидрохлорида увеличилось также число животных, латентное время гибели которых в 2 и более раза превышало латентное время гибели в соответствующем контроле (равном в среднем 100 с) [31].

Выявленный противогипоксический эффект гармина гидрохлорида в малых дозах сравним с эффектом мексидола в дозе 100 мг/кг и превосходит активность мексидола при его использовании в дозе 200 мг/кг.

Гармина гидрохлорид в дозах 2,5 мг/кг и 5 мг/кг обладает противогипоксической активностью в тесте гипобарической гипоксии, сравнимой с активностью мексидола в дозе 100 мг/кг.

### **Заключение**

Таким образом, приведенные нами данные доклинических исследований показали, что гармина гидрохлорид обладает антидепрессивным, противогипоксическим, противопаркинсоническим действиями, устраняет катаlepsию, вызванную галоперидолом у крыс, уменьшает олигокинезию и ригидность в тесте паркинсонического синдрома. По противопаркинсоническому эффекту гармина гидрохлорид не уступает амитриптилину. В тестах «закрытый крестообразный лабиринт» и «скользящая воронка» гармина гидрохлорид проявил психотропное действие стимулирующего типа, при этом сравнительно высокая активность выявлена по показателям, характеризующим влияние на двигательную активность и поведение в условиях неизбежной ситуации, что свидетельствует о наличии у гармина гидрохлорида свойств мягкого антидепрессанта (тимолептика).

Изучение относительной биодоступности гармина гидрохлорида на экспериментальных животных показало, что гармина гидрохлорид значительно быстрее всасывается при введении внутрь, быстро достигает наибольшей концентрации в плазме крови. При этом снижает уровень кортизола в эксперименте стресс-индуцированного расстройства.

По результатам молекулярного докинга выявлено наличие прочных связей у гидрохлорида гармина с моноаминооксидазами А и В, что свидетельствует о реализации механизма антидепрессантного действия алкалоида на уровне синаптической нейротрансмиссии.

Учитывая современные требования к разработке лекарственных средств и широкий спектр фармакологической активности гармина и его водорастворимой формы – гармина гидрохлорида, доклинические и клинические их исследования являются перспективным направлением в фармакологии и неврологии.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Dorsey E.R., Constantinescu R., Thompson J.P., Biglan K.M., Holloway R.G., etc. Projected number of people with Parkinson disease in the most populous nations, 2005 through 2030 // *Neurology*. – 2007. – 68(5). – P. 384-6. DOI:10.1212/01.wnl.0000247740.47667.03
2. Parkinson J. An essay on the shaking palsy. 1817 // *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. Spring. – 2002. – 14(2). – P. 223-36; discussion 222. doi: 10.1176/jnp.14.2.223
3. Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2008. – 79. – P. 368-376. doi:10.1136/jnnp.2007.131045
4. Obeso J.A., Rodríguez-Oroz M.C., Benitez-Temino B., Blesa F.J., Guridi J., Marin C., Rodriguez M. Functional organization of the basal ganglia: therapeutic implications for Parkinson's disease // *Mov Disord*. – 2008. – 23 Suppl 3. – P. S548-59. doi: 10.1002/mds.22062
5. Aarsland D., Andersen K., Larsen J.P., et al. Risk of dementia in Parkinson's disease: a community-based, prospective study // *Neurology*. – 2001. – 56. – P. 730-6.
6. Ravina B., Camicioli R., Como P.G., et al. The impact of depressive symptoms in early Parkinson disease // *Neurology*. – 2007. – 69. – P. 342-7.
7. Fox S.H., Lang A.E. Levodopa-related motor complications—phenomenology // *Mov Disord*. – 2008. – 23 Suppl 3. – P. S509-14. doi: 10.1002/mds.22021
8. Jenner P. Treatment of the later stages of Parkinson's disease - pharmacological approaches now and in the future // *Transl Neurodegener*. – 2015 Feb. – 12;4:3. doi: 10.1186/2047-9158-4-3. eCollection 2015.
9. Callaway J.C., Glacus S.B., Edison S.N. Phytochemical analyses of *Banisteriopsis caapi* and *Psychotria viridis* // *J Psychoactive Drugs*. – 2005 Jun. – 37(2). – P. 145-50. doi: 10.1080/02791072.2005.10399795
10. Schwarz M.J., Houghton P.J., Rose S., Jenner P., Lees A.D. Activities of extract and constituents of *Banisteriopsis caapi* relevant to parkinsonism // *Pharmacol Biochem Behav*. – 2003 Jun. – 75(3). – P. 627-33. doi: 10.1016/s0091-3057(03)00129-1
11. Mayad H., Hassani L.M.I., Chebli Z.F.B., Hadek M. Quantitative and Qualitative Analysis by HPLC of Major *Peganum harmala* Alkaloids at Different Stages of Development // *Journal of Natural Sciences Research*. – 2013. – Vol.3. – №.11. – P. 104-111.
12. Patel K., Gadewar M., Tripathi R., Prasad S.K., Patel D.K. A review on medicinal importance, pharmacological activity and bioanalytical aspects of beta-carboline alkaloid "Harmine" // *Asian Pac J Trop Biomed*. – 2012. – V. 2(8). – P. 660-664. doi:10.1016/S2221-1691(12)60116-6
13. Herraiz T., González D., Ancín-Azpilicueta C., Arán V.J., Guillén H. beta-Carboline alkaloids in *Peganum harmala* and inhibition of human [MAO] // *Food Chem Toxicol*. – 2010. – V. 48(3). – P. 839-845.
14. Farzin D., Haghparast A., Motaman S., Baryar F., Mansouri N. Effects of harmaine and other  $\beta$ -carbolines on apomorphine-induced licking behavior in rat // *Pharmacol Biochem Behav*. – 2011. – V. 98(2). – P. 215-219.
15. Shabani S.H., Tehrani S.S., Rabiei Z., Enferadi S.T., Vannozzi G.P. *Peganum harmala* L.'s anti-growth effect on a breast cancer cell line // *Biotechnol Rep*. – 2015. – V.8. – P. 138-43.
16. Salman S., Idrees F., Pervaiz S., Shah F.H., Badshah S., Abdullah U.M., Halimi S.A., Idrees J. Short communication: Evaluation of antimicrobial activities of harmine, harmaline, nicotine and their complexes // *Pakistan J Pharm Sci*. – 2016. – V. 29. – P. 1317-20.
17. Choi W.T., Youn Y.C., Han E.S., Lee C.S. Protective effect of 1-methylated beta-carbolines against 3-morpholinolindole-3-carboxamide-induced mitochondrial damage and cell viability loss in PC12 cells // *Neurochem Res*. – 2004. – V. 29. – P. 1807-16.
18. Hara E.S., Ono M., Kubota S., Sonoyama W., Oida Y., etc. Novel chondrogenic and chondroprotective effects of the natural compound harmine // *Biochimie*. – 2013. – V.95. – P. 374-81.
19. Hamid H.A., Ramli A.N., Yusoff M.M. Indole alkaloids from plants as potential leads for antidepressant drugs: A mini review // *Front Pharmacol*. – 2017. – V. 8. – P. 96.
20. Frost D., Meechoovet B., Wang T., Gately S., Giorgetti M., Shcherbakova I.  $\beta$ -carboline compounds, including harmine, inhibit DYRK1A and tau phosphorylation at multiple Alzheimer's disease-related sites // *PLoS One*. – 2011. – V. 6(5). – P. 19264.
21. Onishi Y., Oishi K., Kawano Y., Yamazaki Y. The harmala alkaloid harmine is a modulator of circadian *Bmal1* transcription // *Biosci Rep*. – 2012. – V. 32(1). – P. 45-52.

22. Нурмаганбетов Ж.С., Исагулова Н.М., Турмухамбетов А.Ж., Мукушева Г.К., Адекенов С.М., Сейтембаев Т.С. Синтез новых биологически активных производных индольного алкалоида гармина // Химический журнал Казахстана. - 2010. - №3. - С. 87-102.
23. Патент РК №29584 от 23.02.2015 г. Применение 7-метокси-1-метил-9Н-пиридо[3,4-*b*]индол-2N-гидрохлорида в качестве антидепрессивного, противогипоксического и антипаркинсонического средства / Адекенов С.М., Нурмаганбетов Ж.С., Турмухамбетов А.Ж., Анаев А.А., Арыстан Л.И., Сариев А.К.
24. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ). Под общей редакцией профессора Р. У. Хабриева. - Москва: Ремедиум, 2000. - 398 с.
25. 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. - 255. - P. 112743. doi: 10.1016/j.jep.2020.112743
26. Dakic V., Maciel R.D.M., Drummond H., Nascimento J.M., Trindade P., Rehen S.K. Harmine stimulates proliferation of human neural progenitors // *PeerJ.* - 2016. - 4:e2727, 1-13. <https://doi.org/10.7717/peerj.2727>
27. Morales-García J.A., De La Fuente Revenga M., Alonso-Gil S., Rodríguez-Franco M.I., Feilding A., Perez-Castillo A., Riba J., States U., Health P. The alkaloids of *Banisteriopsis caapi*, the plant source of the Amazonian hallucinogen Ayahuasca, stimulate adult neurogenesis in vitro // *Sci. Rep.* - 2017. - 7. - P. 1-13. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-05407-9>
28. Адекенов С.М., Салимов А.К., Ковалев Г.И., Сариев А.К., Абаимов Д. Экспериментальное изучение психофармакологических свойств алкалоида гармина // Экспериментальная и клиническая фармакология. - 2020. - Т. 83. - № 3. - С. 3-6.
29. Энна С.Д., Койла Дж.Т. Фармакотерапия в неврологии и психиатрии. Под ред. - Москва: ООО: «Медицинское информационное агентство», 2007. - 800 с.
30. McKenna D. Clinical investigations of the therapeutic potential of ayahuasca: rationale and regulatory challenges // *Pharmacol Ther.* - 2004. - Vol. 102. - P. 111-129.
31. Нурмаганбетов Ж.С., Турмухамбетов А.Ж., Арыстан Л.И., Анаев А.А., Сариев А.К., Адекенов С.М. Противогипоксическое действие гидрохлорида гармина // В сб.: «Фармакология экстремальных состояний». - Санкт-Петербург. - 2015. - С. 119-120.
32. Ж.С. Нурмаганбетов, Л.И. Арыстан, А.Ж. Турмухамбетов, А.А. Анаев, Т.А. Воронина, А.К. Сариев, С.М. Адекенов. Антидепрессивное действие гармина гидрохлорида // *Фармация и фармакология.* - 2014. - № 6 (7). - С. 96-98.
33. Адекенов С.М., Капица И.Г., Воронина Т.А., Анаев А., Жанымханова П.Ж., Абаимов Д.А., Сариев А.К. Изучение противопаркинсонической активности гармина гидрохлорида на различных моделях болезни Паркинсона // *Нервные болезни.* - 2019. - №3. - С. 38-44.
34. Serrano-Duenas M., Cardozo-Pelaez F., Sanchez-Ramos J.R. Effects of banisteriopsis caapi extract // *Sci Rev Altern Med.* - 2001. - 5. - P. 127-32.
35. Zhanaidarova G.U., Yessimova R.Zh., Nurseitova K.T., Seidakhmetova R.B., Arystan L.I., etc. Experimental research of harmine hydrochloride effect on internal organs // *Bangladesh Journal of Medical Science.* - 2019. - Vol.18. - №.3. - P.598-606.
36. Nurmaganbetov Zh.S., Arystan L.I., Muldaeva G.M., Haydargalieva L.S., Adekenov S.M. Experimental study of antiparkinsonian action of the harmine hydrochloride original compound // *Pharmacological Reports.* - 2019. - V.71. - P. 1050-1058.
37. Ganapathy K., Datta I., Sowmithra S., Joshi P., Bhonde R. Influence of 6-hydroxydopamine toxicity on  $\alpha$ -synuclein phosphorylation, resting vesicle expression, and vesicular dopamine release // *J. Cell. Biochem.* - 2016. - 117. - P. 2719-2736. <https://doi.org/10.1002/jcb.25570>
38. 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. - 20. - P. 116-123. <https://doi.org/10.1089/jmf.2016.3851>
39. Епифанцева Е.В., Романова М.А., Сейдахметова Р.Б., Адекенов С.М., Позднякова Е.В., Китова Т.Т. «Влияние гармина гидрохлорида на поведенческие реакции крыс с моделью стресс-индуцированного расстройства // *Медицина и экология.* - 2020. - №1 (94). - С. 77-88.



А.Ж. Досқалиев (PhD)<sup>1,2</sup>, Е.В. Епифанцева<sup>3</sup>, П.Ж. Жанымханова<sup>1</sup>, М.Г. Абдрахманова (м.ф.д., проф.)<sup>4</sup>, С.М. Әдекенов (ҚР ҰҒА акад., проф., х.ф.д.)<sup>1</sup>

<sup>1</sup> «Фитохимия» халықаралық ғылыми-өндірістік холдингі» АҚ, Қарағанды қ., Қазақстан

<sup>2</sup> «Ұлттық нейрохирургия орталығы» АҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан

<sup>3</sup> «Қарағанды медицина университеті» КеАҚ, Қарағанды қ., Қазақстан

<sup>4</sup> «Астана медицина университеті» КеАҚ, Нұр-Сұлтан қ., Қазақстан

## ГАРМИН ГИДРОХЛОРИДІНІҢ ЭКСПЕРИМЕНТТІК ПАРКИНСОНИЗМ КЕЗІНДЕГІ ҚОЗҒАЛЫС ПЕН ПСИХОЭМОЦИОНАЛЫҚ ЖАҒДАЙҒА ӘСЕРІ

Мақала «Фитохимия» Халықаралық ғылыми-өндірістік холдингінің гармин гидрохлоридтің антипаркинсондық белсенділігін зерттеу нәтижелеріне, сондай-ақ осы мақалада әдеби шолу түрінде ұсынатын бета-карболин туындыларын зерттеуге арналған. Жіті және созылмалы уыттылық нәтижелері бойынша гармин гидрохлориді орташа уытты заттардың (II қауіптілік сыныбы) тобына жатады, жануарлардың жалпы жағдайында патологиялық өзгерістер тудырмайды, аллергиялық, канцерогенді және мутагендік әсер етпейді, иммундық уыттылық пен репродуктивтік уыттылығы жоқ. Молекулалық докинг нәтижелері бойынша гармин гидрохлоридінің А және В моноаминоксидтазаларымен берік байланыстары анықталды, бұл синоптикалық нейроберіліс деңгейінде алкалоидтың депрессияға қарсы әсер ету механизмінің іске асырылуын куәландырады. Эксперименттік жануарларда гармин гидрохлоридінің салыстырмалы биожетімділігін анықтау гармин гидрохлориді ішке енгізгенде едәуір тез сіңетінін, қан плазмасындағы (Tmax) ең жоғары концентрацияға тез жететінін және қандағы гармин гидрохлоридінің сандық мөлшері 0,75 сағаттан кейін байқалғанын көрсетті. Гармин гидрохлоридінің паркинсонизмге, депрессияға, гипоксияға қарсы белсенділігі зерттелді. Гармин гидрохлориді егеуқұйрықтарда галоперидоліндукцияланған каталепсияны жоятыны, паркинсонизм тестінде олигокинезия мен сіреспелікті азайтатыны, гипобариялық гипоксия тестінде гипоксияға қарсы белсенділікке ие екендігі анықталды, бұл препаратты қабылдаған жануарлардың өмір сүру ұзақтығының «Мексидол» салыстыру препаратымен салыстырғанда статистикалық сенімді ұлғаюынан көрінеді. «Крест тәрізді жабық лабиринт» және «тайғақ шұңқыр» психофармакологиялық тестілері экспериментінде гармин гидрохлориді ынталандырушы типті психотроптық әсер көрсетті, бұл ретте салыстырмалы жоғары белсенділік қозғалыс белсенділігіне әсерді сипаттайтын көрсеткіштер бойынша анықталды, бұл оның депрессияға қарсы белсенділігін куәландырады. Биохимиялық зерттеу нәтижелері эксперименттік жануарларда стресс-индукцияланған бұзылыстарды модельдеу кезінде кортизол деңгейінің төмендегенін көрсетеді.

**Негізгі сөздер:** гармин, гармин гидрохлориді, молекулалық докинг, биожетімділік, паркинсонизмге, депрессияға, гипоксияға қарсы белсенділік, биохимиялық зерттеулер.

A.Zh. Doskaliev (PhD)<sup>1,2</sup>, E.V. Epifantseva<sup>3</sup>, P.Zh. Zhanymkhanova, M.G. Abdrakhmanova (D.Med.Sci., Prof.)<sup>4</sup>, S.M. Adekenov (Acad.NASRK, Prof., D.Chem.Sch.)<sup>1</sup>

<sup>1</sup> JSC «International Research and Production Holding «Phytochemistry», Karaganda, Republic of Kazakhstan

<sup>2</sup> JSC « National Center of Neurosurgery », Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

<sup>3</sup> NJSC «Karaganda Medical University», Karaganda, Republic of Kazakhstan

<sup>4</sup> NJSC «Astana Medical University», Nur-Sultan, Republic of Kazakhstan

## THE INFLUENCE OF HARMINE HYDROCHLORIDE ON THE MOTOR AND PSYCHOEMOTIONAL STATE IN EXPERIMENTAL PARKINSONISM

The article is devoted to the results of studies of the antiparkinsonian activity of harmine hydrochloride by the International Research and Production Holding "Phytochemistry", as well as to studies of beta-carboline derivatives, which we present in this article in the form of a literature review. The article is devoted to the results of pharmacological studies of harmine hydrochloride. According to the results of acute and



chronic toxicity, it was determined that harmine hydrochloride belongs to the category of moderately toxic substances (hazard class II), does not cause pathological changes in the general condition of animals, does not have an allergenic, carcinogenic and mutagenic effect, does not have immunotoxicity and reproductive toxicity. Based on the results of molecular docking, the presence of strong bonds in harmine hydrochloride with monoamine oxidases A and B was revealed, which indicates the implementation of the mechanism of the antidepressant action of the alkaloid at the level of synaptic neurotransmission. Determination of the relative bioavailability of harmine hydrochloride in experimental animals showed that harmine hydrochloride is absorbed much faster when administered orally, quickly reaches the highest concentration in blood plasma. The antiparkinsonian, antidepressant, antihypoxic activity of harmine hydrochloride was studied. It was found that harmine hydrochloride eliminates haloperidol-induced catalepsy in rats, reduces oligokinesia and rigidity in the Parkinson's test, and has antihypoxic activity in the hypobaric hypoxia test. In the experiment of psychopharmacological tests «closed cruciform labyrinth» and «slippery funnel», harmine hydrochloride showed a psychotropic effect of a stimulating type, while a relatively high activity was revealed in terms of indicators characterizing the effect on motor activity, which indicates its antidepressant activity. The results of biochemical studies indicate a decrease in the level of cortisol when modeling stress-induced disorder in experimental animals.

**Keywords:** harmine, harmine hydrochloride, molecular docking, bioavailability, antiparkinsonian, antidepressant, antihypoxic activity, biochemical studies.