

СТАТЬЯ

УДК 615.322

ИССЛЕДОВАНИЕ СВОЙСТВ АЛКАЛОИДОВ
ЛЕКАРСТВЕННЫХ РАСТЕНИЙ

Семёнова Е.В., Никулина О.И.

ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им Н.Н. Бурденко»
Минздрава России, Воронеж, e-mail: helganikulina@yandex.ru

В фармации наибольший интерес вызывают алкалоидосодержащие лекарственные растения, сырье которых используют для производства и/или изготовления многочисленных лекарственных препаратов. С этой целью применяют закрепленные соответствующими нормативными документами общие принципы извлечения данных биологически активных веществ из лекарственного растительного сырья, методы разделения суммы алкалоидов и выделения индивидуальных соединений. Как биологически активные вещества алкалоиды обладают широким спектром фармакологического действия, доказательством чего служит множество проведенных испытаний и исследований за последние десятилетия. Алкалоид может обладать не только одним, но и целым набором различных фармакологических свойств. Препараты алкалоидов применяют в качестве седативных, стимулирующих, отхаркивающих, антиаритмических, спазмолитических, желчегонных и гипотензивных средств. Помимо этого некоторые алкалоиды могут негативно воздействовать на различные формы жизни. На основе данных биологически активных веществ производят и изготавливают противомикробные, противовирусные и противопаразитарные препараты. На сегодняшний день существует ряд терапий, используемых специалистами для лечения онкологических заболеваний, одной из которых является терапия растительными алкалоидами. Рассматриваемыми лекарственными представителями флоры, источниками алкалоидов, в настоящем исследовании являются *Aconitum monticola* Steinb., *Stephania glabra* (Roxb.) Miers, *Thermopsis lanceolata* R.Br., *Cytisus ruthenicus* Fisch. ex Wol., *Lobelia inflata* L., *Strychnos nux-vomica* L., *Glauclium flavum* Crantz., *Vinca rosea* L., *Taxus brevifolia* Nutt.

Ключевые слова: алкалоиды, лекарственное растение (ЛР), лекарственный растительный препарат (ЛРП), транквилизаторы, антиоксиданты, адаптогены, противоопухолевые средства

RESEARCH OF THE PROPERTIES OF ALKALOIDS OF MEDICINAL PLANTS

Semenova E.V., Nikulina O.I.

Voronezh State Medical University named after N.N. Burdenko Ministry of Health
of Russian Federation, Voronezh, e-mail: helganikulina@yandex.ru

In pharmacy, the most interesting are alkaloid-containing medicinal plants, the raw materials of which are used for the production and/or manufacture of numerous medicinal preparations. For this purpose, the general principles of extracting these biologically active substances from medicinal plant raw materials, methods for separating the amount of alkaloids and isolating individual compounds, which are fixed in the relevant regulatory documents, are applied. As biologically active substances, alkaloids have a wide range of pharmacological action, as evidenced by many tests and studies conducted over the past decades. An alkaloid can have not only one, but also a whole set of different pharmacological properties. Alkaloid preparations are used as sedative, stimulant, expectorant, antiarrhythmic, antispasmodic, choleric and antihypertensive medicines. In addition, some alkaloids can negatively affect various life forms. Antimicrobial, antiviral and antiparasitic medicines are produced and manufactured on the basis of these biologically active substances. Today, there are a number of therapies used by specialists for the cancer treatment, one of which is a plant alkaloids therapy. The considered medicinal representatives of the flora – sources of alkaloids – of the present study are *Aconitum monticola* Steinb., *Stephania glabra* (Roxb.) Miers, *Thermopsis lanceolata* R.Br., *Cytisus ruthenicus* Fisch. ex Wol., *Lobelia inflata* L., *Strychnos nux-vomica* L., *Glauclium flavum* Crantz., *Vinca rosea* L., *Taxus brevifolia* Nutt.

Keywords: alkaloids, medicinal plant, herbal preparation, tranquilizers, antioxidants, adaptogens, antineoplastic agents

В настоящее время на отечественном фармацевтическом рынке существует большое количество лекарственных препаратов, имеющих различное происхождение – синтетическое, полусинтетическое, природное. Наиболее востребованными из них являются препараты, произведенные и/или изготовленные из лекарственного растительного сырья. В современной научной медицине используются свыше 250 видов лекарственных растений, важнейшие из которых внесены в Государственную фармакопею РФ [1]. Они обладают различным терапевтическим

действием, которое определяется содержащимися в лекарственном растительном сырье биологически активными веществами. Наиболее значимой группой таких веществ являются алкалоиды.

Алкалоиды – это группа азотсодержащих органических веществ природного происхождения, обладающих выраженной физиологической активностью. В растительном мире они наиболее распространены среди отдела Angiospermae (Magnoliophyta), реже – среди отдела Gymnospermae. Ими богаты семейства Papaveraceae, Solanaceae,

Fabaceae, Campanulaceae, Ranunculaceae, Arosynaceae, Rutaceae, Loganiaceae, Ephedraceae, Malvaceae, Taxaceae и другие. Алкалоиды способны накапливаться в различных органах растения, локализуясь в клетках в виде солей органических и неорганических кислот. Содержание их как биологически активных веществ мало – оно составляет сотые и десятые доли процента [2]. Обычно растение имеет в своем химическом составе не один, а несколько видов алкалоидов, расположенных в разных его частях. Например, клубни *Stephania glabra* (Roxb.) Miers содержат сумму алкалоидов, в состав которых входят гиндарин, ротундин, стефарин и многие другие. Несмотря на это, в листьях и стебле обнаружен лишь один представитель – циклеанин. В траве *Thermopsis lanceolata* R.Br. имеется большое содержание алкалоидов термопсина, гомотермопсина, пахикарпина, анагирина, но как лекарственное растительное сырье его используют в качестве источника цитизина, накапливаемого в семенах. Помимо локализации алкалоиды отличаются и концентрацией, влияние на которую оказывают многочисленные факторы: климатические условия (температура, влажность), минеральный состав почвы, время суток и стадии вегетации. Известно, что в условиях повышенной влажности, количество алкалоидов постепенно снижается. На синтезирование и накопление данных биологически активных веществ благоприятно влияют богатые азотом почвы, высокая температура и продолжительность светового дня [3].

Несмотря на то, что алкалоиды активно используются для изготовления/производства лекарственных препаратов, обладающих различными фармакологическими эффектами, их биологическая роль в растении окончательно не выяснена. Существует множество теорий, но все они несостоятельны, так как не отражают полноту осуществляемых ими функций. Предполагается, что в процессе дыхания растения алкалоиды окисляются в пероксид, который затем переходит в оксид и высвобождается при этом процессе активированный кислород используется для дальнейшего фотосинтеза. Данные биологически активные вещества выступают в роли стимуляторов и регуляторов роста растений, т.е. фитогормонов. Также известно, что алкалоиды способны осуществлять защитную функцию, выражающуюся в предохранении растения от поедания представителями животного мира. Проведенная в Предуралье работа доказывает, что содержание алкалоидов в растении позволяет им сосуществовать с более

конкурентоспособными видами за счет изменения ритма сезонного развития [4].

Многочисленные исследования алкалоидосодержащих растений и их свойств дали возможность производить и / или изготавливать лекарственные растительные препараты таким образом, чтобы сохранялось необходимое для терапевтического эффекта содержание биологически активного вещества. Существуют определенные особенности заготовки растительного сырья, методы выделения алкалоидов из растительного сырья, методы качественного и количественного анализа, методы и особенности производства лекарственных препаратов на основе данного действующего вещества.

Цель исследования: изучение фармакологических свойств препаратов алкалоидов. Задачи исследования представлены изучением видов лекарственных растений, содержащих данную группу действующих веществ, методов качественного и количественного анализа и особенностей производства и/или изготовления лекарственных растительных препаратов.

Материалы и методы исследования

Исследуемыми объектами настоящего исследования являются следующие лекарственные алкалоидосодержащие растения: *Aconitum monticola* Steinb., *Stephania glabra* (Roxb.) Miers, *Thermopsis lanceolata* R.Br., *Cytisus ruthenicus* Fisch. ex Wol., *Lobelia inflata* L., *Strychnos nux-vomica* L., *Glaucium flavum* Crantz., *Vinca rosea* L., *Taxus brevifolia* Nutt. Исследование проводилось с использованием информационно-поисковых (Scholar Google) и библиотечных баз данных (eLibrary, CyberLeninka).

Результаты исследования и их обсуждение

Доказательством того, что в растениях есть алкалоиды, служат положительные качественные реакции на исследуемое биологически активное вещество. Для качественного анализа используют общие и частные качественные реакции на алкалоиды [5]. Общие качественные реакции представлены реакциями осаждения с использованием различных химических веществ – йода и его растворов, реактива Драгендорфа, реактива Майера, реактива Бертрана, реактива Шейблера, реактива Зонненштейна, раствора кислоты пикриновой и раствора таннина. Реакции окрашивания (частные качественные реакции) многочисленны. В качестве реагентов используют концентрированную кислоту серную или азотную (оранжево-красное или красно-бурое

окрашивание берберина соответственно), раствор пероксида водорода (фиолетовое окрашивание берберина), раствор калия бихромата и концентрированную кислоту серную (красно-фиолетовое окрашивание стрихнина), раствор калия бихромата и концентрированную кислоту азотную (оранжево-красное окрашивание бруцина), реактивы Эрдмана, Марки, Фреде, которые имеют различную окраску в зависимости от строения алкалоида. Кроме того, существуют групповые качественные реакции: мурексидная проба на пуриновые алкалоиды, реакция Витали – Морена на тропановые алкалоиды и другие. Эти реакции позволяют выявить у лекарственных растений целую группу алкалоидов или какой-либо определенный представитель, который в дальнейшем может послужить активным компонентом будущего лекарственного средства. В этом заключается первый этап создания лекарственного растительного препарата на основе алкалоида.

Второй этап подразумевает собой количественное определение данного биологически активного вещества. Сначала необходимо извлечь сумму алкалоидов из лекарственного растительного сырья. Для этого применяют такой метод, как экстракцию водой или спиртом, подкисленными винной, уксусной или хлороводородной кислотой. Перейдя в форму оснований, алкалоиды могут экстрагироваться органическими растворителями. При этом остальные ненужные сопутствующие вещества не связываются с ними, а остаются в исходном водном или спиртовом растворе. Затем органическую смесь алкалоидов подкисляют раствором соответствующей кислоты, вновь переводя алкалоид в солевую форму. Таким образом, выполняя данную операцию некоторое количество раз, можно добиться высокой степени очистки препарата.

В настоящее время на фармацевтических предприятиях все чаще отдают предпочтение иному методу выделения и очистки алкалоидов – ионному обмену. Этот метод представляет собой вполне простую технологическую схему, включающую в себя 5 основных процессов [6]. Как правило, индивидуальные алкалоиды извлекают с помощью нескольких видов катионитов (например, КУ-1, КУ-2, СБС-3). Данный метод применяют для производства цитизина из травы *Thermopsis lanceolata* R.Br. и многих других алкалоидов. Достоинствами ионного обмена являются относительная дешевизна материалов, простота оборудования и малая трудоемкость процесса. В других случаях используют метод электродиализа, совмещающего несколько

этапов производства препаратов на основе алкалоидов – экстракцию, выделение и очистку. Но в связи с низкой эффективностью и сложностью эксплуатации оборудования на фармацевтическом производстве данный метод применяется крайне редко.

За извлечением и очисткой следует разделение суммы алкалоидов на индивидуальные компоненты, с которыми в дальнейшем будут иметь дело. Этот этап является крайне важным и достаточно сложным, так как в зависимости от того, насколько успешно пройдет разделение на конкретные алкалоиды, будет зависеть качество будущего лекарственного средства. Для выделения индивидуальных веществ на фармацевтическом производстве используют следующие основанные на физико-химических свойствах алкалоидов методы: вакуум-разгонку, дробную кристаллизацию, жидкостную экстракцию, сорбцию и избирательное элюирование (десорбцию) [7].

Последнее, что необходимо сделать, это провести собственно количественное определение алкалоида. Его проводят различными способами: гравиметрическим, титриметрическим и физико-химическим методами, включающими в себя фотоэлектроколориметрический метод (клубни с корнями *Stephania glabra* (Roxb.) Miers, трава *Glaucium flavum* Crantz.), спектрофотометрический метод (трава *Thermopsis lanceolata* R.Br.) и полярографический метод (семена *Thermopsis lanceolata* R.Br.).

Прежде чем выпустить новый лекарственный растительный препарат, необходимо провести тщательное изучение его производящих компонентов – лекарственного растительного сырья и содержащихся в нем биологически активных веществ – с целью определения фармакологической группы будущего лекарственного средства.

Алкалоид зонгорин, выделенный из различных видов *Aconitum* (*A. Barbatum* Pers., *A. soongaricum* Stapf., *A. monticola* Steinb., *A. karakolicum* Rapaics.), относящихся к семейству Ranunculaceae, обладает анксиолитической активностью [8]. По сравнению с другими лекарственными препаратами этой группы (ксанакс, феназепам), имеющими побочные эффекты, зонгорин не вызывает серьезных последствий и может применяться при лечении тревожных состояний. В этом заключаются перспективы использования данного алкалоида в качестве основного действующего компонента для лекарственного препарата. Результаты его разработок пока неизвестны.

Седативное действие проявляет алкалоид гиндарин, содержащийся в корнях *Stephania glabra* (Roxb.) Miers, принадле-

жащей семейству Menispermaceae. В качестве лекарственного препарата используют его производное – гиндарины гидрохлорид. Помимо оказания седативного действия он снижает артериальное давление, вызывает миорелаксацию и в больших дозах способен выступать в роли транквилизатора. Для производства пероральных препаратов гиндарины используют различные вспомогательные вещества [9]. Это необходимо для того, чтобы препарат более длительное время сохранял свою фармакологическую активность и не подвергался каким-либо химическим изменениям.

Растения семейства Fabaceae – *Thermopsis lanceolata* R.Br. и *Cytisus ruthenicus* Fisch. ex Wol. – применяются в качестве лекарственного растительного сырья для получения таких препаратов, как цититон и табекс. Их активным компонентом является алкалоид цитизин, который обладает стимулирующей и анти-табачной активностью. Показаниями к применению цититона выступают асфиксия, шоковые, коллаптоидные состояния и ослабление дыхательной и сердечно-сосудистой деятельности при различных интоксикациях химическими веществами. Табекс назначают как средство для лечения никотиновой зависимости. Помимо цитизина схожей активностью обладает алкалоид лобелин, извлекаемый из *Lobelia inflata* L. (семейство Campanulaceae), который входит в состав препаратов лобелины гидрохлорид и лобесил. Кроме того, производные цитизина способны оказывать другие фармакологические свойства, не характерные для самого алкалоида – гиполипидемические, противовоспалительные, холинотропные, гемостатические, антиаритмические [10].

В медицинской практике используют такое химическое соединение, как стрихнина нитрат. Это производное алкалоида растения семейства Loganiaceae – *Strychnos nuxvomica* L. Он оказывает стимулирующее влияние на спинной мозг, возбуждает дыхательные и сосудодвигательные центры, усиливает функцию анализаторов, т.е. обладает адаптогенной, общетонизирующей активностью. Данный препарат назначают внутрь или внутривенно (инъекции). Также существуют другие лекарственные формы – настойка и экстракт чилибухи сухой, применяемые внутрь. Но оказывать свое терапевтическое действие алкалоид стрихнин может только в небольших концентрациях. Превышение допустимых концентраций приводит к серьезному отравлению, способному вызвать гибель организма.

Алкалоид глауцин, содержащийся в *Glaucium flavum* Crantz. семейства

Paraveraceae, обладает противокашлевым, бронхолитическим и антиоксидантным действием. Проведенные исследования доказывают, что производное этого алкалоида (изомер дес-глауцин) имеет более выраженное антиоксидантное действие, чем исходный природный компонент [11]. Данных о его препаратах нет. Но препараты самого алкалоида глауцина существуют – это глауцент и глауцина гидрохлорид. В комбинации с другими алкалоидами (эфедрин, который содержится в различных видах рода *Ephedra* семейства Ephedraceae) и прочими соединениями глауцин входит в состав бронхотона, бронхолитина и бронхоцина.

За последние столетия медицина продвинулась далеко вперед. Сейчас человечеству известны способы профилактики и лечения многих заболеваний, ранее считавшихся неизлечимыми. Но и по сей день существуют болезни, справиться с которыми современным врачам непросто. Ярким примером этого являются онкологические заболевания. С каждым годом во всем мире наблюдается прирост пациентов с данным диагнозом, что обусловлено различными факторами. Для лечения доброкачественных и злокачественных опухолей используют химиотерапевтические, гормональные, противовирусные и многие другие препараты. Важнейшими из них являются растительные препараты, которые в меньшей степени, чем синтетические препараты, способны пагубно воздействовать на организм больного. Данная особенность является немаловажной и, несомненно, должна учитываться лечащим врачом. В лечении онкологических заболеваний применяют некоторые виды алкалоидов. Это винбластин, извлекаемый из *Vinca rosea* L., который относится к семейству Aporcupaceae, и паклитаксел, выделяемый из коры *Taxus brevifolia* Nutt. семейства Taxaceae [12]. Доказано, что сумма алкалоидов *A. baicalense* Turcz. ex Rapaics, настойка и настоек, обуславливают противоопухолевое и противометастатическое действие [13].

Заключение

Результаты, полученные в ходе исследования информационно-поисковых и библиотечных баз данных исследовательской литературы, показали, что алкалоиды способны оказывать множество различных фармакотерапевтических эффектов. Они могут влиять на различные системы органов и протекающие в человеческом организме процессы. Препараты алкалоидов оказывают действие на сердечно-сосудистую и центральную нервную системы, периферические нейромедиаторные про-

цессы и афферентные нервные окончания. Вероятно, такое богатство терапевтических действий обусловлено сложным и разнообразным химическим строением данных биологически активных веществ. Кроме того, были рассмотрены основы производства лекарственных препаратов алкалоидов. Они имеют свои особенности в зависимости от того, на основе какого представителя хотят произвести/изготовить лекарственное средство. Проанализированные исследования и клинические испытания позволяют прийти к выводу, что ученым известно еще не так много об этой группе веществ. Обладая столь широким спектром терапевтического действия, алкалоиды способны стать действующими веществами лекарственных препаратов многих фармакологических групп. Таким образом, использование данных биологически активных веществ является перспективным в современной медицине.

Список литературы

1. Государственная фармакопея Российской Федерации (ГФ РФ) XIV изд., 2018. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.femb.ru/femb/pharmacopea.php> (дата обращения: 10.12.2020).
2. Орехов А.П. Химия алкалоидов. М.: Книга по требованию, 2012. 862 с.
3. Рабжаева А.Н. Особенности накопления биологически активных веществ *Thymus baicalensis* в зависимости от экологических факторов: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Улан-Удэ, 2011. 24 с.
4. Лугманова М.Р. Алкалоидоносные виды флоры Предуралья: выявление, эколого-ценотические закономерности распространения, перспективы ресурсного использования: автореф. дис. ... канд. биол. наук. Уфа, 2007. 22 с.
5. Кедик С.А., Марахова А.И. Алкалоиды: синтез, методы выделения и анализа. М.: Институт фармацевтических технологий, 2010. 246 с.
6. Чуешов В.И., Гладух Е.В., Сайко И.В. и др. Технология лекарств промышленного производства. Ч. 1. Винница: Нова Книга, 2014. 696 с.
7. Медведева Ю.Д., Медведев В.О. Современные биотехнологические методы выделения алкалоидов // Современные научные исследования и разработки. 2018. № 6. С. 470–474.
8. Нестерова Ю.В., Поветьева Т.Н., Суслов Н.И., Шульц Э.Э., Зюзьков Г.Н., Аксиненко С.Г., Афанасьева О.Г., Крапивин А.В., Харина Т.Г. Анксиолитическая активность дитерпенового алкалоида зонгорина // Биолетень экспериментальной биологии и медицины. 2015. № 5. С. 577–579.
9. Аринбасаров М.У., Бенишвили А.Г., Коган В.И., Межбурд Е.В., Морозова М.А. Композиция на основе гиндарина // Патент РФ № 2372912. Патентообладатель ЗАО «Биологические исследования и системы». 2009 Бюл. № 32.
10. Кулаков И.В., Нуркенов О.А. Синтез и биологическая активность производных алкалоида цитизина // Химия в интересах устойчивого развития. 2012. № 3. С. 275–289.
11. Ветрова Е.В., Борисенко Н.И., Хизриева С.С., Бугаева А.Ф. Изучение антиоксидантной активности апорфинового алкалоида глауцина и полученного в субкритической воде фенантренового алкалоида дес-глауцина // Химия растительного сырья. 2017. № 1. С. 85–91.
12. Турсунова Н.В., Чурин Б.В., Клиникова М.Г. Противоопухолевая активность соединений природного происхождения // Современные проблемы науки и образования. 2018. № 5. URL: <http://science-education.ru/ru/article/view?id=28056> (дата обращения: 03.02.2021).
13. Поветьева Т.Н., Пашинский В.Г., Семенов А.А., Жапова Ц., Погодаева Н.Н., Хоруужая Т.Г. Исследование противоопухолевых и антиметастатических свойств растительных средств из аконита байкальского // Сибирский онкологический журнал. 2002. № 3–4. С. 138–141.