

НЕЙРОТРОПНАЯ АКТИВНОСТЬ ЛАМБЕРТИАНОВОЙ КИСЛОТЫ И ЕЕ АМИНОПРОИЗВОДНЫХ

Т. Г. Толстикова, Т. В. Воевода, М. П. Долгих, И. В. Сорокина¹

Изучена нейротропная активность впервые синтезированных метилламбертианата (II), ламбертиановой кислоты (I) и трех ее аминоксодержащих производных (III–V). Все соединения малотоксичны, но отличаются по влиянию на центральную нервную систему. Наиболее сильное воздействие на ЦНС оказывают соединения II и V (эфиры). Соединение II проявляет выраженную антидепрессивную активность со стимулирующим компонентом. Введение аминоксодержащей группы приводит к противоположному эффекту: для соединения V характерно антипсихотическое и седативное действие на ЦНС без противосудорожной активности.

Ключевые слова: ламбертиановая кислота, аминоксодержащие производные, седативное действие, антидепрессант

ВВЕДЕНИЕ

Терпеноиды ряда лабдана, численность которых составляет не менее 15 % от известных нативных дитерпенов [7], на протяжении последних десятилетий изучаются в качестве потенциально ценных для медицины агентов. Заметным успехом стала разработка препаратов для лечения глаукомы на основе растительного лабданоида форсколина [8]. Терпеноиды лабданового ряда обладают цитотоксической активностью [12], ингибируют биосинтез холестерина [14] и агрегацию тромбоцитов [15], а также проявляют антилипоксигеназную активность [9].

Доступным лабданоидом является ламбертиановая кислота, содержание которой в хвое сибирского кедр *Pinus sibirica* R. Mayr в виде свободной кислоты и ее метилового эфира достигает 3 %. В настоящее время в доступной нам литературе сведений о влиянии на центральную нервную систему (ЦНС) этих терпеноидов не имеется. В задачу исследования входило изучение нейротропной активности метилламбертианата (II), ламбертиановой кислоты (I) и трех ее аминоксодержащих производных (III–V), синтезированных в Новосибирском институте органической химии СО РАН.

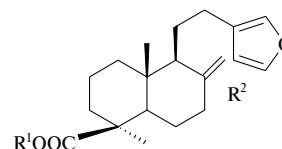
МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на белых беспородных мышках-самцах массой 20–22 г, содержащихся в стандартных условиях вивария Института цитологии и генетики Сибирского отделения РАН. Условия проведения экспериментов были строго идентичными для контрольных и опытных групп животных. Для проведения исследований животные были разбиты на группы, в каждой по 10 особей.

Острую токсичность определяли при однократном внутрижелудочном введении на белых беспородных мышках. Параметры токсичности рассчитывали по методу Кербера [11].

Изучаемые соединения (I–V) вводили в водно-глицериновом растворе за час до воспроизведения тестов однократно внутрижелудочно в дозе 5 мг/кг, что составляет 1/120–1/240 от ЛД₅₀.

Эталоном сравнения служил антидепрессант мелипрамин, который вводили внутрижелудочно в дозе 25 мг/кг (1/28 от ЛД₅₀).



- I R¹ = R² = H;
 II R¹ = CH₃; R² = H;
 III R¹ = CH₃; R² = CH₂N(CH₃)₂ (HO₂CCO₂H);
 IV R¹ = CH₃; R² = CH₂NH–CH(CO₂H)–CH₂Ph;
 V R¹ = CH₃; R² = CH₂NH–CH(CO₂CH₃)–CH₂Ph.

Для определения влияния изучаемых соединений на ЦНС использовали комплекс стандартных тестов, характеризующих состояние основных нейроструктур в ответ на введение агентов: хлоралгидратовый сон (350 мг/кг), барбиталовый сон (200 мг/кг) [5], апоморфиновая стереотипия (25 мг/кг) [10], двигательная активность, вызванная L-ДОФА (200 мг/кг) [5], клонидиновая агрессия (20 мг/кг) [4], коразоловая токсичность (70 мг/кг) [3], стрихнининовая токсичность (2 мг/кг) [2], резерпининовая гипотермия (2,5 мг/кг) [13], трифтазиновая каталепсия (2 мг/кг) [6], двигательная активность на фоне диазепама (2 мг/кг) [5].

Достоверность оценивали по параметрическому *t*-критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В острых опытах установлены следующие величины средне-смертельных доз: I — 920 мг/кг; II — 1500 мг/кг; III — 600 мг/кг; IV — 1200 мг/кг; V — 1220 мг/кг. По данным острой токсичности все изучаемые соединения отнесены к 3 классу умеренно-опасных веществ.

Изучаемые соединения проявляли достоверное, но незначительное воздействие на ЦНС (табл.1), увеличивая или сокращая продолжительность хлоралгидратового сна на 10–14%, что не выходит за пределы физиологических колебаний данного показателя. В тесте барбиталового сна эти соединения вели себя неоднозначно. Ламбертиановая кислота и ее эфир (II) проявляли выраженный антидепрессивный эффект, сокра-

¹ Новосибирский институт органической химии им. Н. Н. Воржцова Сибирского отделения РАН, Новосибирск, 630090, пр. Лаврентьева, 9.

щая продолжительность барбиталового сна на 84%, что сравнимо с эффектом мелипрамина.

Характер воздействия соединений I–V на ЦНС уточняли в тестах коразоловой и стрихниновой токсичности. Стимулирующий эффект соединения II обнаружили в обоих тестах, при этом гибель животных достигала 100%. Соединения III и IV в тесте коразоловой токсичности вызывали гибель животных на 50 и 66% соответственно. Ламбертиановая кислота в этих же тестах проявляла защитное действие (84%) на фоне токсического эффекта стрихнина и коразола. При взаимодействии со стрихнином соединение III проявляло стимулирующее действие, усиливая токсический эффект судорожного агента, что приводило к гибели 100% животных. Соединения IV и V незначительно усиливали, а мелипрамин блокировал воздействие стрихнина и коразола.

Влияние соединений I–V на двигательную активность животных изучали в тестах с L-ДОФА, апоморфином и диазепамом (табл. 2). Как показало тестирование, соединения I и II оказывали незначительное воздействие на дофаминергическую систему, тогда как все аминоксодержащие производные способствовали усилению (на 40–65%) угнетающего воздействия агента, проявляя седативный эффект. В тесте с диазепамом наблюдалась тенденция к усилению релаксирующего действия последнего (на 20–45%) под влиянием всех трех аминоксодержащих производных. Свободная ламбертиановая кислота и ее эфир снимали действие диазепама, соответственно на 1,8 и 2,4 раза, проявляя стимулирующий эффект. В тесте с апоморфином все соединения достоверно сокращали продолжительность апоморфиновой стереотипии: соединения I–III — на 10–12%, а IV и V — на 25%.

Известно, что клонидин, резерпин и трифтазин могут воздействовать на ЦНС через норадренергическую систему [1]. В тесте “клонидиновая агрессия” (табл. 3) все соединения, кроме эфира ламбертиановой кислоты (II), блокировали повышение возбудимости животных, вызванное α_2 -адреномиметиком, проявляя седативный характер действия. Метилламбертианат (II) оказывал стимулирующее воздействие на ЦНС, достоверно уве-

личивая количество “драк”, подобно мелипрамину. В тесте “резерпиновая гипотермия” все соединения (I–V) на протяжении 2,5 ч усиливали эффект резерпина (рисунок). В тесте “трифтазиновая катаlepsия” воздействия соединений II–IV на ЦНС не обнаружили. Соединение I значительно удлиняло время катаlepsогенной реакции по сравнению с трифтазином и мелипрамином, на 43 и 67% соответственно. Аминопроизводное соединение V, наоборот, сокращало продолжительность катаlepsогенной реакции без усиления возбуждения животных.

В результате исследования была обнаружена связь “структура – активность”. Ламбертиановая кислота оказывала седативное воздействие на ЦНС, а ее эфир (II) — стимулирующее. Введение аминоксодержащей группы и замена кислотного остатка на эфир в положении R² способствовали усилению седативного компонента в ряду соединений III–IV–V.

Таким образом, ламбертиановая кислота в испытуемой дозе в большинстве тестов оказывает преимущественно седативное и противосудорожное действие. Известно, что седативное действие необязательно сопровождается снотворным эффектом, поэтому наблюдаемое сокращение продолжительности барбиталового сна под воздействием ламбертиановой кислоты не противоречит сделанному выше заключению. Метилламбертианат (эфир) проявил стимулирующие свойства подобно мелипрамину. Стимулирующее действие соединения (II) проявляется в антагонизме к барбиталу, увеличении агрессивности, вызванной клонидином, снятии седативного эффекта диазепама. Отличает эфир (II) от мелипрамина большее стимулирующее действие, проявляющееся в усилении эффектов коразола и стрихнина. Для соединений III и IV (кислоты) характерно проявление слабого седативного действия на ЦНС без противосудорожной активности. Соедине-

Таблица 1. Влияние ламбертиановой кислоты и ее производных на гипнотическую активность хлоралгидрата и барбитала

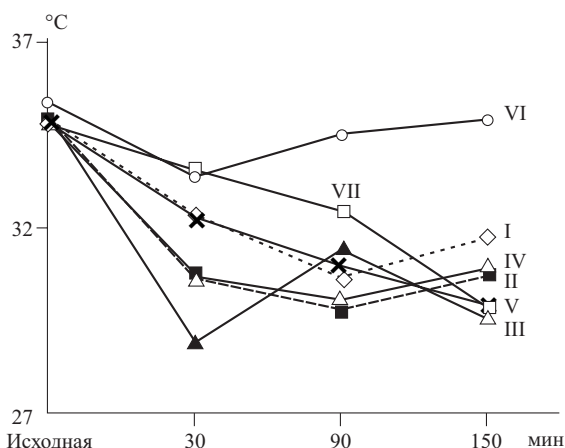
Соединение	Продолжительность сна, мин			
	хлоралгидратового		барбиталового	
I	240,0	2,4**	26,5	2,5**
II	180,0	1,4*	25,4	2,1**
III	230,0	2,2*	140,0	4,5**
IV	180,0	1,4**	170,0	2,9**
V	230,0	1,2*	240,0	1,0*
Мелипрамин	174,1	1,7**	27,6	1,9**
Контроль	210,0	2,4	162,0	3,5

Примечание. * — достоверно по отношению к контролю, $p < 0,01$.

Таблица 2. Влияние ламбертиановой кислоты и ее производных на эффекты L-ДОФА, апоморфина и диазепама

Соединение	L-ДОФА, двигательная активность, количество актов		Апоморфиновая стереотипия, мин		Диазепам, двигательная активность, количество актов	
	I	5,2	0,4	72,0	1,2*	9,4
II	4,5	0,6	71,1	1,3*	12,0	1,7**
III	3,1	0,4*	70,0	1,2*	7,7	1,8
IV	3,0	0,6*	60,1	1,3*	6,4	1,9
V	1,8	0,3*	60,0	0,3*	7,0	0,8
Мелипрамин	14,5	1,3*	82,5	4,9*	8,7	1,3
Контроль	5,1	0,8	80,0	1,4	—	—
Диазепам – контроль	—	—	—	—	5,3	1,5
Интактный контроль	—	—	—	—	13,5	1,7

Примечание. Различия достоверны по отношению: * — к контролю ($p < 0,01$); ** — к диазепам – контролю ($p < 0,05$).



Влияние ламбертиановой кислоты и ее производных на эффекты резерпина (гипотермия).

I — ламбертиановая кислота; II — метилламбертианат; III – V — аминокпроизводные; VI — мелипрамин; VII — контроль. По оси ординат — ректальная температура мышей, °C; по оси абсцисс — время регистрации температуры, мин.

ние V (эфир) обладает антипсихотическим и седативным свойствами без противосудорожной активности. Антипсихотическое действие проявляется в угнетении стереотипии и кататонической реакции (апоморфин и трифтазин); седативное — в снижении двигательной активности (L-ДОФА), увеличении продолжительности барбиталового сна, в значительном снижении клонидиновой агрессии и в мягком усилении резерпиновой гипотермии.

ВЫВОДЫ

1. Впервые изучена нейротропная активность новой группы малотоксичных лабданоидов — свободной ламбертиановой кислоты и ее производных. Характерной особенностью этих соединений является мелипраминоподобное и седативное воздействие на ЦНС.

2. Наиболее перспективным соединением является метилламбертианат (II), превосходящий антидепрессант мелипрамин по стимулирующей активности и широте терапевтического индекса.

3. Наиболее перспективным среди аминокпроизводных ламбертиановой кислоты является соединение V. Для него характерно антипсихотическое и седативное воздействие на ЦНС в отсутствии противосудорожной активности.

Таблица 3. Влияние ламбертиановой кислоты и ее производных на эффекты трифтазина (катаlepsия) и клонидина (агрессия)

Соединение	Продолжительность катаlepsии, мин		Агрессия, количество "драк"	
I	10,4	1,6*	1,0	0,1**
II	4,8	1,6	13,0	1,1**
III	3,3	1,6	2,0	0,1**
IV	8,1	1,4	0,0	0,1**
V	2,6	0,6	5,0	0,1**
Мелипрамин	3,4	0,3	12,1	0,9**
Трифтазин – контроль	5,9	1,2	–	–
Контроль	–	–	10,0	1,2

Примечание. Различия достоверны по отношению: * — к трифтазин – контролю (p < 0,05); ** — к контролю.

ЛИТЕРАТУРА

1. А. И. Венгеровский, *Лекции по фармакологии*, Томск, STT (1998).
2. В. В. Гацура, А. С. Саратиков, *Фармакологические агенты в экспериментальной медицине и биологии*, Томск (1974).
3. С. М. Головина, Н. И. Андреева, *Бюл. exper. биол.*, **104**(19), 290 – 292 (1986).
4. Н. Е. Кучаус, Н. И. Андреева, *Фармакол. и токсикол.*, **54**(1), 11 – 14 (1991).
5. М. Д. Машковский, Н. И. Андреева, А. И. Полежаева, *Фармакология антидепрессантов*, Медицина, Москва (1983).
6. Е. Л. Щелкунов, *Фармакол. и токсикол.*, **42**(5), 470 – 474 (1979).
7. J. D. Connolly and R. A Hill, *Dictionary of Terpenoids*, Part II, **2**, Chapman and Hall, London-New York (1991), pp. 1460 – 1460.
8. *Forskolin—Its Chemical, Biological and Medical Potential*, N. de Souza, A. Dohadwalla, R. Rupp(ed), Hechst India Limited, Bombay (1986).
9. D. Herlem and F. Khung-Huu Kende, *Tetrahedron Letters*, **34**(35), 5587 – 5590 (1993).
10. R. A. Janssen and C. Y. Niemegeers, *Is it possible to predict the clinical effects of neuroleptic drugs from animal data*, Part IV, *Arzneimittel-Forsch* (1967), pp. 841 – 854.
11. G. Karber, *Arch. Exper. Path. Pharmak.*, **162**, 480 (1931).
12. C. Malochet – Grivois, P. Coteller, J. Biard, et al., *Tetrahedron Letters*, **32**(46), 6701 – 6702 (1991).
13. B. Rubin and M. Malone, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **120**, 125 (1957).
14. M. Tanabe, Yuh-Dan Chen, K Saito, and Y. Kano, *Chem. Pharm. Bull.*, **41**(4), 710 – 713 (1993).
15. E. Wang, B. Luo, T. MaK et al., *Tetrahedron Letters*, **35** (40), 7401 – 7404 (1994).

Поступила 27.02.2001

NEUROTROPIC ACTIVITY OF LAMBERTIANIC ACID AND ITS AMINO DERIVATIVES

T. G. Tolstikova, T. V. Voevoda, M. P. Dolgikh, and I. V. Sorokina

Department of Natural and Biologically Active Compounds, Vorozhtsov Institute of Organic Chemistry, Siberian Division, Russian Academy of Sciences, pr. akad. Lavrent'eva 9, Novosibirsk, 630090 Russia

The neurotropic activity of the originally synthesized methyl lambertianate (II), as well as lambertianic acid (I) and three amino derivatives (III – V) was studied. All compounds exhibit equally low toxicity, but differ in the type of influence upon CNS. The most pronounced action was observed for esters II and V. Compound II exhibited a strong antidepressant effect with stimulating action. Introduction of the amino group led to an opposite tendency: compound V exhibited an antipsychotic and sedative (calming) effect upon CNS, without any anticonvulsant action.