

## ПРОТИВОАЛЛЕРГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ЭТИЛ 3-(8-ФТОР-2-МЕТИЛ-2,3,4,5-ТЕТРАГИДРОПИРИДО[4,3-*b*]ИНДОЛ-5-ИЛ)- ПРОПИОНАТА ДИГИДРОХЛОРИДА

А. В. Иващенко<sup>1</sup>, М. Г. Кадиева<sup>2</sup>, Д. В. Кравченко, Я. В. Лавровский<sup>1</sup>,  
О. Д. Митькин<sup>2</sup>, Р. М. Салимов<sup>2</sup>, Ю. А. Федотов<sup>2</sup>

Изучено влияние нового антигистаминного средства — этил 3-(8-фтор-2-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-γ-карболин-5-ил)-пропионата дигидрохлорида (CD-008-0040) на реакцию воспаления, вызванного конканавалином А, и реакцию системной анафилаксии на лабораторных животных. Установлено, что соединение в дозах 5 – 20 мг/кг проявляет выраженное противоаллергическое действие. При применении CD-008-0040 в терапевтических дозах не наблюдается седативного эффекта.

**Ключевые слова:** 2,3,4,5-тетрагидро-1H-γ-карболины, гистаминовые H<sub>1</sub> рецепторы, антигистаминные препараты, реакция воспаления, реакция системной анафилаксии, седативный эффект

### ВВЕДЕНИЕ

В течение десятилетий в качестве антигистаминных препаратов используются производные γ-карболина мебгидролин (диазолин) и димебон, обладающие рядом побочных эффектов [2]. С целью разработки нового эффективного противоаллергического средства нами был исследован CD-008-0040 (рис. 1). Этот выбор был сделан по результатам фармакологического скрининга *in vitro* эфиров и амидов (2,3,4,5-тетрагидро-1H-γ-карболин-5-ил)пропионовой кислоты. Данная работа посвящена изучению *in vivo* противоаллергических свойств и побочных эффектов CD-008-0040. Оценку специфического действия проводили на основании реакции воспаления и реакции системной анафилаксии. Седативный эффект оценивали по изменению двигательной активности в процессе исследовательского поведения мышей.

### МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение влияния CD-008-0040 на реакцию воспаления выполняли на самцах мышей гибридов F1 (СВА · С57BL/6) массой 17 – 20 г [1]. CD-008-0040 вводили внутривентриально в виде суспензии (в 1 % растворе крахмала), в дозах 1, 5 и 20 мг/кг. В качестве препарата сравнения использовали лоратадин, доза которого была выбрана на основе данных [6]. Животным контрольной группы аналогичным способом вводили соответствующий объем 1 % раствора крахмала. Через 1 ч после введения испытуемого соединения мышам подопытных и контрольной групп в подушечку задней стопы вводили Кон А (конканавалин А, 20 мкл раствора в концентрации 5 мг/мл), в контралатеральную конечность — тот же объем физиологического раствора (3,4). Через 1 ч мышей забивали, определяли массу

лап и подсчитывали индекс реакции воспаления (I<sub>p</sub>) по формуле:

$$I_p = \frac{P_{оп} - P_k}{P_k} \cdot 100\%$$

где P<sub>оп</sub> — масса стопы, в подушечку которой вводили Кон А; P<sub>к</sub> — масса стопы, в подушечку которой вводили физиологический раствор.

Влияние CD-008-0040 на реакцию системной анафилаксии проводили согласно [3]. В качестве экспериментальной модели были использованы самцы морских свинок альбиносов массой 300 – 400 г. В качестве эталонного препарата был выбран хлоропирамин (супрастин), доза которого была выбрана на основе данных [4].

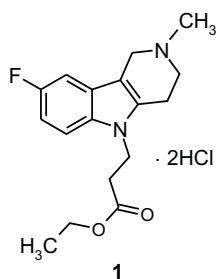
Для получения реакции общей анафилаксии животных контрольной и опытных групп иммунизировали 2 % раствором белка куриного яйца (БКЯ) в дозе 1 мл на 250 г массы тела в течение трех дней. Через 12 дней после начала иммунизации БКЯ животным опытных групп в течение трех дней внутривентриально вводили CD-008-0040, растворенный в инъекционной воде, в дозах 1, 5 и 20 мг/кг, препарат сравнения хлоропирамин в дозе 3,1 мг/кг и контрольным животным — соответствующий объем апиногенной воды для инъекций. На следующие сутки морским свинкам 4-х опытных групп — внутривентриально CD-008-0040 в тех же дозах и хлоропирамин; контрольным животным — инъекционную воду. Через 1 ч животным всех групп внутрисердечно вводили 2 % БКЯ в дозе 0,1 мл на 200 г массы тела, после чего регистрировали развитие анафилактической реакции.

Вычисление анафилактического индекса по Weigle проводили по следующей формуле:

$$\frac{(N_4 \cdot 4) + (N_1 \cdot 3) + (N_2 \cdot 2) + (N_3 \cdot 1) + (N_4 \cdot 0)}{N + N_1 + N_2 + N_3 + N_4}$$

<sup>1</sup> Chemical Diversity Inc., San Diego, CA 92121, США.

<sup>2</sup> Исследовательский институт химического разнообразия, Химки, Московской обл., 141400, ул. Рабочая, 2а.  
E-mail: kadiyeva@iibr.ru



**Рис. 1.** Структурная формула этил 3-(8-фтор-2-метил-2,3,4,5-тетрагидро-1H-γ-карболин-5-ил)-пропионата дигидрохлорид (CD-008-0040).

где  $N$  — число морских свинок, у которых наступила смерть;  $N_1$  — число морских свинок, у которых развился тяжелый шок;  $N_2$  — число морских свинок, у которых развился умеренный шок;  $N_3$  — число морских свинок, у которых развился слабый шок;  $N_4$  — морские свинки, у которых не наступило шока.

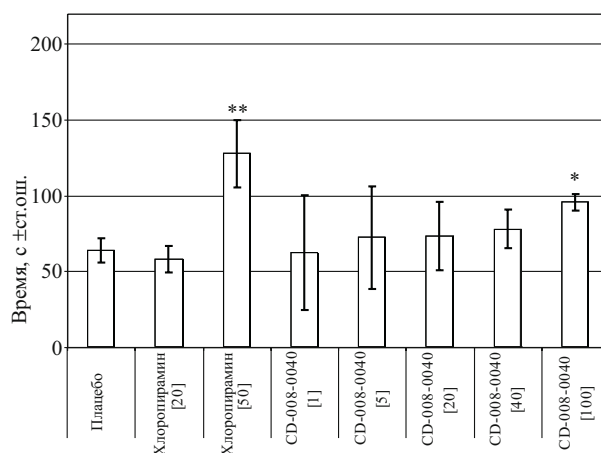
В случае гибели всех животных в группе индекс Weigle составлял 4(+++). При тяжелом шоке — 3(++), при умеренном шоке — 2(++), при слабом шоке — 1(+), при отсутствии анафилактических реакций у морских свинок — индекс был равен 0. Статистический анализ осуществляли с помощью критерия инверсий Вилкоксона — Манна — Уитни.

Для выявления наличия или отсутствия у CD-008-0040 седативного действия использовали закрытый крестообразный лабиринт, который состоял из 4-х камер, соединявшихся между собой через такую же пятую центральную камеру [7]. Тупиковые и центральная камера лабиринта для мышей SHK представляли куб с ребром длиной 15 см и отверстием для входа сечением  $7 \times 7$  см. Мышь помещали в центральный отсек лабиринта и в полуавтоматическом режиме регистрировали последовательность ее переходов из одного тупика в другой. Тест заканчивался, когда происходило 12 таких переходов. Критерием седативного действия являлось увеличение времени, проводимого животным в процессе исследования тупиков лабиринта. CD-008-0040 вводили внутривенно за 15 мин до опыта. В качестве препарата сравнения использовал

**Таблица 1.** Влияние CD-008-0040 на реакцию воспаления на Кон А

Вещество, дозы	Число животных в группе	Индекс реакции воспаления
Контроль	9	$17,7 \pm 3,8$
Лоратадин, 1,3 мг/кг	9	$7,3 \pm 1,8$ $p < 0,05$
CD-008-0040		
1 мг/кг	9	$12,7 \pm 4,2$ $p > 0,05$
5 мг/кг	9	$9,1 \pm 1,6$ $p > 0,05$
20 мг/кг	9	$7,3 \pm 1,2$ $p < 0,05$

\* —  $p < 0,05$  различия достоверны с контролем по t-критерию Стьюдента.



**Рис. 2.** Сравнительная оценка седативного эффекта CD-008-0040 и контрольного препарата. В скобках указаны дозы веществ (в мг/кг).

\* — отличие от группы плацебо, LS — критерий Фишера (ANOVA).

ли хлоропирамин (вводили внутривенно за 30 мин до опыта), дозы которого были выбраны на основе данных [5].

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных экспериментов (табл. 1, 2) установлено, что CD-008-0040 подавляет аллергические реакции и *in vivo*. Так, при его введении в дозе 20 мг/кг наблюдалось достоверное уменьшение интенсивности реакции воспаления на Кон А на 58,8 % у животных опытных групп по сравнению с контрольными животными. В случае препарата сравнения (лоратадин) аналогичные данные (74,5 %) были получены при введении его в дозе 1,3 мг/кг. При введении CD-008-0040 в дозах 1 и 5 мг/кг наблюдалась тенденция к подавлению интенсивности реакции воспаления.

При иммунизации животных контрольной (БКЯ) и опытных групп (БКЯ и испытуемое вещество, БКЯ и хлоропирамин) у всех животных развивалась реакция анафилаксии различной степени тяжести. Индекс реакции у контрольной группы животных был очень высоким: у 5-ти свинок из 8-ми — наступила смерть, у 1-й — тяжелый шок, у 2-х — умеренный шок. При

**Таблица 2.** Влияние CD-008-0040 на интенсивность анафилактического шока у морских свинок, иммунизированных белком куриного яйца

Вещество, дозы	Число животных в группе	Индекс реакции по WEIGLE
Контроль	8	3,38
CD-008-0040		
1 мг/кг	8	2,25
5 мг/кг	8	0,88 *
20 мг/кг	8	0,50 *
Хлоропирамин, 3,1 мг/кг	7	0,29 *

\* —  $p < 0,05$  различия с контролем оценивали по критерию инверсий Вилкоксона — Манна — Уитни.

введении CD-008-0040 в дозе 1 мг/кг у 3-х свинок из 8 наступила смерть, у 3-х — умеренный шок, у 2-х животных реакции не наблюдалось (индекс реакции по Weigle составил 2,25). При введении CD-008-0040 в дозе 5 мг/кг погибла 1 свинка из 8-ми, у 1-й свинки наблюдался умеренный шок, у 1-й свинки развился слабый шок, у 5-ти животных реакции не наблюдалось (индекс реакции по Weigle составил 0,88). При введении CD-008-0040 в дозе 20 мг/кг у 1 свинки из 8 развился тяжелый шок, у 1-й свинки развился слабый шок, у 6-ти животных аллергических реакций не наблюдали (индекс реакции по Weigle составил 0,5). При введении хлоропирамина в дозе 3,1 мг/кг у 1-й свинки из 7 развился умеренный шок, у 6-ти животных аллергических реакций не наблюдали (индекс реакции по Weigle составил 0,29).

Таким образом, введение морским свинкам CD-008-0040 в дозе 1 мг/кг приводило к снижению, а в дозах 5 и 20 мг/кг — к достоверному подавлению реакции анафилаксии.

Итак, результаты обоих экспериментов *in vivo* по изучению специфического действия CD-008-0040 совпадают. CD-008-0040 в дозе 20 мг/кг оказывает выраженное противоаллергическое действие, не превышающее, однако, таковое препаратов сравнения лоратадина и хлоропирамина.

Что касается результатов оценки побочного седативного эффекта, то по указанной методике он не наблюдается при применении CD-008-0040 в терапевтических дозах (рис. 2). Однако это только предварительные данные, требующие более широких исследований.

На основании полученных данных *in vivo* и учитывая результаты опытов *in vitro* можно предположить,

что CD-008-0040 оказывает выраженное противоаллергическое действие. При этом применение CD-008-0040 в терапевтических дозах не сопровождается седативным эффектом. Это позволяет рассматривать CD-008-0040 как перспективное соединение для создания нового противоаллергического средства.

## ВЫВОДЫ

1. CD-008-0040 в дозах 5 – 20 мг/кг оказывает противоаллергическое действие на модели воспаления (Кон А) у мышей и в случае реакции системной анафилаксии у морских свинок.

2. В терапевтических дозах CD-008-0040 не проявляет седативного действия на мышцах по методике крестообразного лабиринта.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Л. П. Коваленко, М. Г. Мирамедова, С. В. Алексеева и др., *Экспер. и клин. фармакол.*, **65**(1), 53 – 55 (2002).
2. М. Д. Машковский, *Лекарственные средства*, 15-е изд., Медицинское Информационное Агентство, Москва (2007).
3. Р. У. Хабриев, *Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ*, Медицина, Москва (2005).
4. L. P. Kovalenko, E. V. Shipaeva, V. V. Balakshin, et al., *Pharmaceutical Chemistry Journal*, **43**(2), 43 – 47 (2009).
5. A. Pilec, Z. Rogóž, and G. Skuza. *Neuropharmacology*, **21**(8), 781 – 785 (1982).
6. K. Tasaka, C. Kamei, M. Akagi, et al., *Arzneimittelforschung*, **45**(7), 796 – 804 (1995).
7. R. M. Salimov, N. B. Salimova, L. N. Shvets, et al., *Alcohol*, **20**(1), 61 – 68 (2000).

Поступила 03.08.09

## ANTIALLERGIC PROPERTIES OF A NEW $\gamma$ -CARBOLINE DERIVATIVE

A. V. Ivashchenko<sup>1</sup>, M. G. Kadieva<sup>2\*</sup>, D. V. Kravchenko<sup>1</sup>, Ya. V. Lavrovskii<sup>1</sup>, O. D. Mit'kin<sup>2</sup>, R. M. Saslimov<sup>2</sup>, and Yu. A. Fedotov<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ChemDiv (Chemical Diversity) Inc., 92121 San Diego, CA, United States

<sup>2</sup> Chemical Diversity Research Institute, ul. Rabochaya 2a, Khimki, Moscow oblast, 141400, Russia

\* e-mail: kadieva@ihr.ru

The influence of ethyl-3-(8-fluoro-2-methyl-2,3,4,5-tetrahydro-1H- $\gamma$ -carboline-5-yl)propionate dihydrochloride belonging to the class of  $\gamma$ -carbolines on the allergic reactions (inflammation and systemic anaphylaxis) has been studied on laboratory animals. It was established that the given substance administered in a dose of 5 – 20 mg/kg exhibits a pronounced antiallergic action. Unlike many other antihistamine drugs, this  $\gamma$ -carboline derivative probably does not produce sedative effect.

**Key words:** 2,3,4,5-Tetrahydro-H- $\gamma$ -carbolines, H1 receptors, antihistamine drugs, inflammation reaction, systemic anaphylaxis reaction, sedative effect