

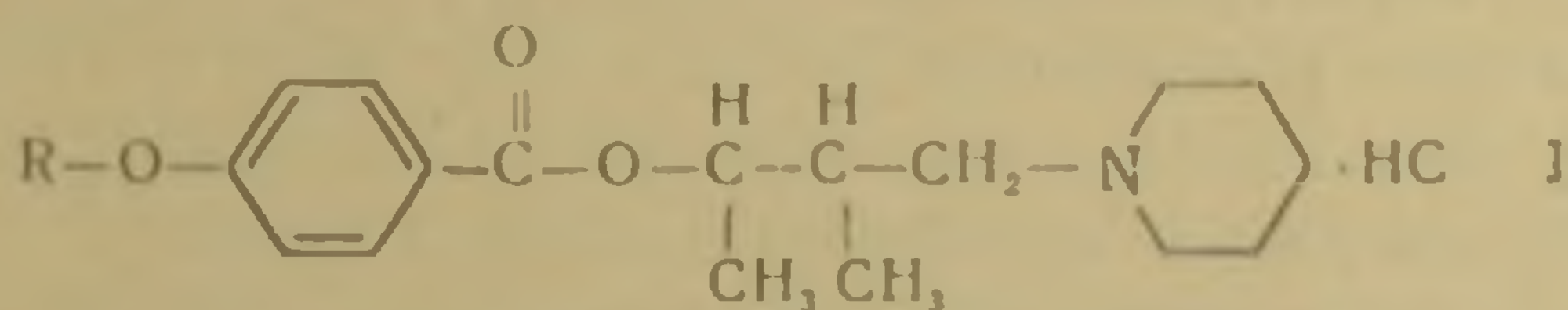
В. М. САМВЕЛЯН, Н. Е. АКОПЯН

О СВЯЗИ МЕЖДУ МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩИМ И ХОЛИНОЛИТИЧЕСКИМ ДЕЙСТВИЕМ СРЕДИ ПИПЕРИДИНОАЛКАНОЛЬНЫХ ЭФИРОВ ПАРААЛКОКСИ- БЕНЗОЙНЫХ КИСЛОТ

Попытки установить зависимость между местноанестезирующим и холинолитическим, антихолинэстеразным, антигистаминным и другими видами фармакологического действия известны давно. Делались попытки объяснить механизм местной анестезии торможением холинэстеразы, при котором нарушается быстрый гидролиз ацетилхолина и последующая реполяризация (Нахманзон [1]). Известно, что ряд местноанестезирующих веществ—новокаин, кокаин и др.—обладает выраженным холинолитическим действием (Мак-Грегор [2], В. М. Карасик и С. С. Тихонова [4] и др.). Некоторая зависимость между местноанестезирующим и антихолинэстеразным действием была отмечена Буллоком [3].

В предыдущих работах (Н. Е. Акопян и В. М. Самвелян [5, 6]) нами была установлена определенная зависимость между местноанестезирующим и холинолитическим, в частности никотинолитическим, эффектом в ряду α , β -диметил, γ -диалкиламилопропиловых эфиров бензойной кислоты. Не было обнаружено никакого параллелизма между местноанестезирующим и антихолинэстеразным действием. На примере нового химического ряда пиперидиноалканольных эфиров параалкоксибензойных кислот постараемся проследить зависимость между местноанестезирующей активностью и различными видами холинолитического действия.

Общая формула изучаемых соединений такова



Значение радикала R=метил, этил, пропил, бутил и амил. Препараты синтезированы в ИТОХ (А. Л. Миджоян, В. Г. Африкян и др. [7]).

МЕТОДИКА

Концевая анестезия. Опыты ставились на роговице глаза кролика по методике Ренье. Определялись минимальные анестетические концентрации (МАК), т. е. концентрации, вызывающие 100% анестетический эффект (100 Е. Р.) в течение 8 мин.

Периферическое-Н-холинолитическое действие определялось на прямой мышце живота лягушки. Находились концентрации, снижающие

ацетилхолиновое сокращение мышцы на 50% после 16-минутного воздействия препарата.

Холинолитическое (мускаринолитическое) действие определялось на изолированной кишке кошки. Устанавливались концентрации, угнетающие ацетилхолиновую контрактуру на 50%.

Мускаринолитическое действие определялось на изолированном по Штраубу сердце лягушки по величине снятия отрицательного инотропного эффекта, вызываемого ацетилхолином.

Холинолитическое и ганглиоблокирующее действие определялось на кровяном давлении наркотизированной кошки. Определялся процент снижения прессорного действия коркония и уменьшения депрессорного действия от раздражения блуждающего нерва на шее при введении испытуемых веществ в дозе 1 мг/кг.

Мускулотропное действие проверялось на изолированной кишке кошки по способности снижать сокращения, вызванные хлористым барием.

Антихолинэстеразное действие определялось химическим методом П. И. Борисова и В. И. Розенгарта [8]. Устанавливалась концентрация, тормозящая на 50% ложную холинэстеразу крови человека.

На нервномышечном препарате лягушки изучалось влияние препаратов на различные виды холинорецепторов поперечно-полосатых мышц и производился анализ прямого мышечного действия препаратов.

Прозериновая контрактура. Определялось влияние препаратов на остаточную контрактуру прозеринизированной прямой мышцы живота лягушки. Прямая мышца живота лягушки раздражалась с нерва прямоугольными импульсами от электронного стимулятора. Напряжение 0,9 В, длительность импульса — 1 мс; частота от 25 до 40 герц; длительность раздражения 0,5 сек. Прозерин добавлялся в концентрации $5 \cdot 10^{-6}$. Контрактура развивалась в течение 15—25 мин. Раздражение наносилось каждые 5 мин.

На непрозеринизированной мышце:

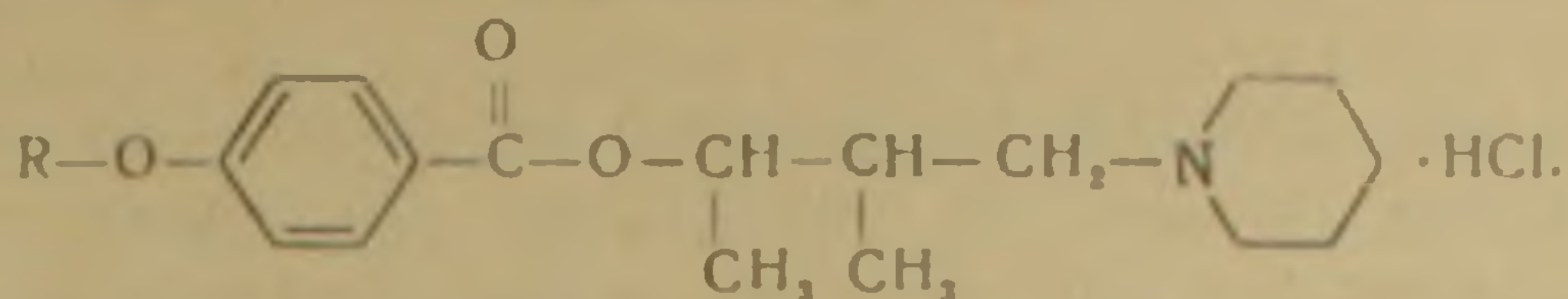
Калиевая контрактура прямой мышцы живота лягушки вызывалась хлористым калием в концентрации $1 \cdot 10^{-3}$ и $5 \cdot 10^{-4}$. Определялись концентрации, уменьшающие или снимающие контрактуру. Продолжительность контакта хлористого бария с мышцей 2 мин.

Кофеиновая контрактура. Значительную контрактуру прямой мышцы живота лягушки вызывает кофеин в концентрации $1 \cdot 10^{-3}$. Продолжительность контакта кофеина с мышцей 2 мин. Определялся процент снижения кофеиновой контрактуры после 10-минутного контакта раствора препарата с мышцей. Во всех трех вариантах опытов препараты исследовались в концентрациях $5 \cdot 10^{-7}$, $1 \cdot 10^{-6}$ и $5 \cdot 10^{-6}$.

Проводилось также одновременное изучение влияния препаратов на контрактуры, вызываемые электрическим раздражением, хлористым калием и ацетилхолином на одном и том же нервномышечном препарате живота лягушки.

Данные всех опытов приведены в табл. 1.

Таблица 1



Значение радикала	Концевая анестезия	Прямая мышца живота лягушки	Изолированная кишка кошки		Действие на ложную холинэстеразу	Наркотизированная кошка	
R	Минимальные анестетические концентрации (МАК) в %	Концентрации, снижающие на 50% ацилихолиновую контрактуру	Концентрации, снижающие на 50% ацилихолиновую контрактуру	Концентрации, снижающие контрактуру от BaCl ₂	Концентрации, тормозящие на 50% ложную холинэстеразу крови человека	Снятие эффекта коркония от 1 мг/кг в %	Снятие эффекта Valgusa от 1 мг/кг в %
CH ₃	2	$5,8 \cdot 10^{-7}$	$1 \cdot 10^{-7}$	$1 \cdot 10^{-5}$	$4,4 \cdot 10^{-5}$	20	0
C ₂ H ₅	0.5	$5,6 \cdot 10^{-7}$	$1 \cdot 10^{-6}$	$1 \cdot 10^{-5}$	$3 \cdot 10^{-5}$	100	44
C ₃ H ₇	0.2	$4 \cdot 10^{-7}$	$7,5 \cdot 10^{-7}$	$1 \cdot 10^{-5}$	$1 \cdot 10^{-3}$	50	50
C ₄ H ₉	0.1	$2,8 \cdot 10^{-7}$	$5 \cdot 10^{-7}$	$1 \cdot 10^{-5}$	$8,4 \cdot 10^{-5}$	80	100
C ₅ H ₁₁	0.3	$4,2 \cdot 10^{-7}$	$5 \cdot 10^{-7}$	$1 \cdot 10^{-5}$	$9,3 \cdot 10^{-5}$	100	50

Результаты опытов

В результате опытов было обнаружено, что все изучаемые соединения обладают выраженным местноанестезирующим и холинолитическим действием.

Изучение местноанестезирующих свойств соединений показало, что введение этилового радикала вместо метилового ведет к резкому повышению активности, которая почти не снижается при изменении радикалов от этила до амила. Максимум анестетического действия падает на соединение с бутиловым радикалом (табл. 1).

Такая же зависимость между химическим строением и биологическим действием получается при изучении периферического Н-холинолитического действия на прямой мышце живота лягушки. Максимальным холинолитическим действием обладает соединение с бутиловым радикалом (рис. 1).

Изучение мускаринолитической активности на изолированной кишке кошки показало, что наибольшей активностью обладает соединение с метиловым радикалом, введение же этила ведет к резкому понижению активности. Некоторое повышение мускаринолитических свойств происходит при введении бутилового и амилового радикалов.

Не было выявлено мускаринолитической активности при изучении соединений на изолированном сердце лягушки. Препараты в концентрациях от $1 \cdot 10^{-9}$ до $1 \cdot 10^{-6}$ не оказывали литического эффекта. Ам-

плитуду сердечных сокращений препараты начинали угнетать с концентрации $1 \cdot 10^{-7}$.

Мускулотропное действие на бариевую контрактуру не выявило четкой разницы между различными радикалами изучаемых соединений. Все препараты тормозили контрактуру очень слабо—в концентрации $1 \cdot 10^{-5}$.

Сопоставление холинолитической и ганглиолитической активности препаратов показало, что между н-холинолитической активностью (прессорный эффект коркония на кровяном давлении кошки) и местно-анестезирующим действием не выявляется почти никакого параллелизма, но при изучении препаратов на гипотензивный эффект, вызываемый раздражением блуждающего нерва и местноанестезирующим действием, наблюдается четкий параллелизм (рис. 2). Максимальная активность вновь падает на соединение с бутиловым радикалом (табл. 1 графа 6 и 7).

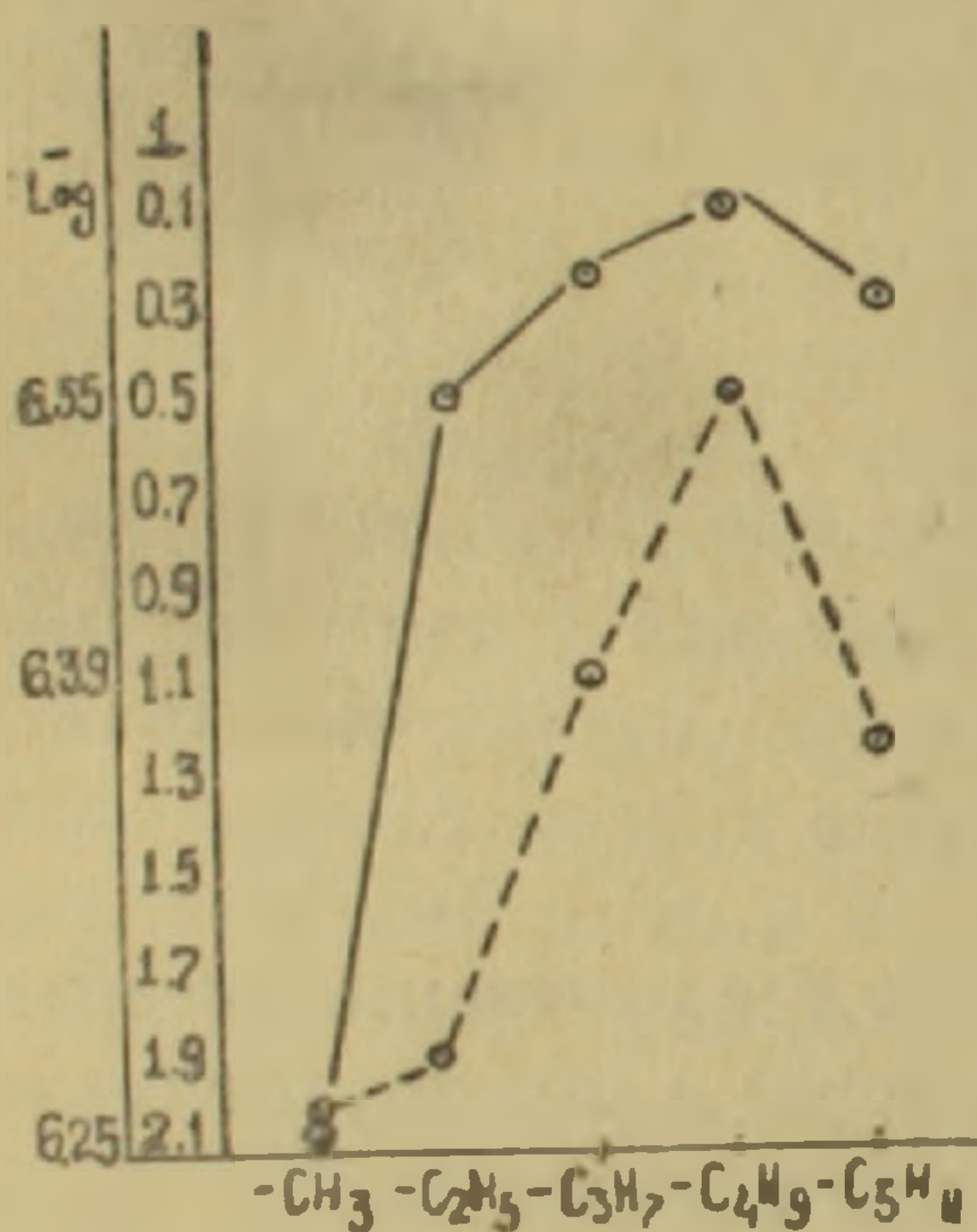


Рис. 1. По оси абсцисс — значение радикала R. По оси ординат: I шкала — отрицательные логарифмы концентраций, снимающих на 50% ацетилхолиновое сокращение изолированной мышцы живота лягушки. II шкала — обратные величины минимально анестетических концентраций (МАК).
 — Анестетическое действие.
 - - - Никотинолитическое действие.

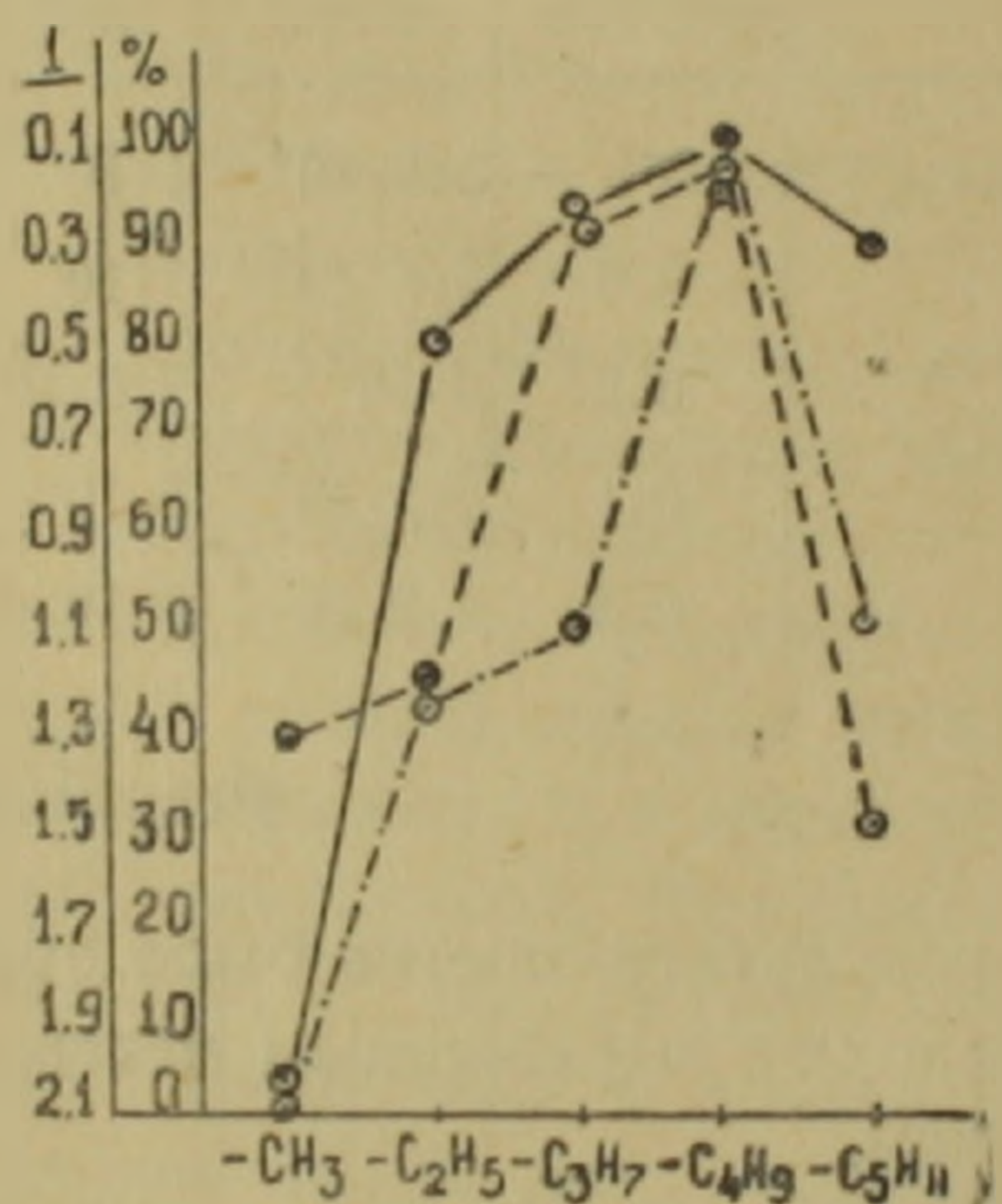


Рис. 2. По оси абсцисс — значение радикала R. По оси ординат: I шкала — обратные величины МАК. II шкала — % холинолитического эффекта.
 — Анестетическое действие.
 - - - Ацетилхолиновая контрактура нервномышечного препарата (конц. $1 \cdot 10^{-6}$).
 - · - · - Эффект снятия раздражения блуждающего нерва.

Результаты испытаний по способности тормозить ложную холинэстеразу сыворотки крови человека показали, что введение пропилового радикала ведет к резкому понижению тормозящей активности, некоторое повышение активности происходит при введении бутилового и амилового радикалов. Способность препаратов влиять на прозериновую контрактуру изучалась в концентрации— $5 \cdot 10^{-7}$, $2 \cdot 10^{-6}$ и $5 \cdot 10^{-6}$.

Результаты опытов, приведенные в табл. 2, показывают, что контрактуру сильно понижают соединения с пропиловым и амиловым радикалом.

Иная картина получается при рассматривании результатов по способности веществ влиять на калиевую контрактуру прямой мышцы живота лягушки. В этом случае наибольшая активность падает на соединения с этиловым и бутиловым радикалами. Изученные концентрации $1 \cdot 10^{-7}$, $5 \cdot 10^{-7}$ и $1 \cdot 10^{-6}$ дают совершенно идентичные результаты. Влияние веществ на кофеиновую контрактуру изучалось в концентрациях $1 \cdot 10^{-7}$, $5 \cdot 10^{-7}$ и $1 \cdot 10^{-6}$. Наблюдается тенденция повышения активности при введении амилового радикала. На том же нервномышечном препарате изучалось влияние препаратов (в концентрациях $5 \cdot 10^{-7}$ и $1 \cdot 10^{-6}$) на контрактуру, вызванную ацетилхолином.

Результаты опытов показывают, что с утяжелением радикала идет повышение активности. Максимум активности приходится на соединение с бутиловым радикалом.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Из приведенных данных становится очевидным, что соединения изучаемого гомологического ряда обладают выраженным анестетическим и холинолитическим действием. Выявлен определенный параллелизм между анестетическим и некоторыми видами холинолитического действия. Так, анестетическая активность соединений при изменении алкоксирадикалов от метила до амила совпадает с изменением никотинолитической активности в опытах на изолированной прямой мышце живота лягушки и гипотензивном эффекте, обусловленном раздражением блуждающего нерва. Во всех случаях максимум активности анестетической и никотинолитической падает на соединение с бутиловым радикалом (рис. 2).

Такой параллелизм не наблюдается при сопоставлении анестетического действия с мускаринолитическим и антихолинэстеразным (рис. 3).

Исследование влияния препаратов на различные виды контрактур изолированной прямой мышцы живота лягушки ставились нами с целью выяснения, на какие рецепторы мышц влияют препараты данного гомологического ряда. Ацетилхолиновое сокращение прямой мышцы живота лягушки происходит всецело за счет тонических мышечных во-

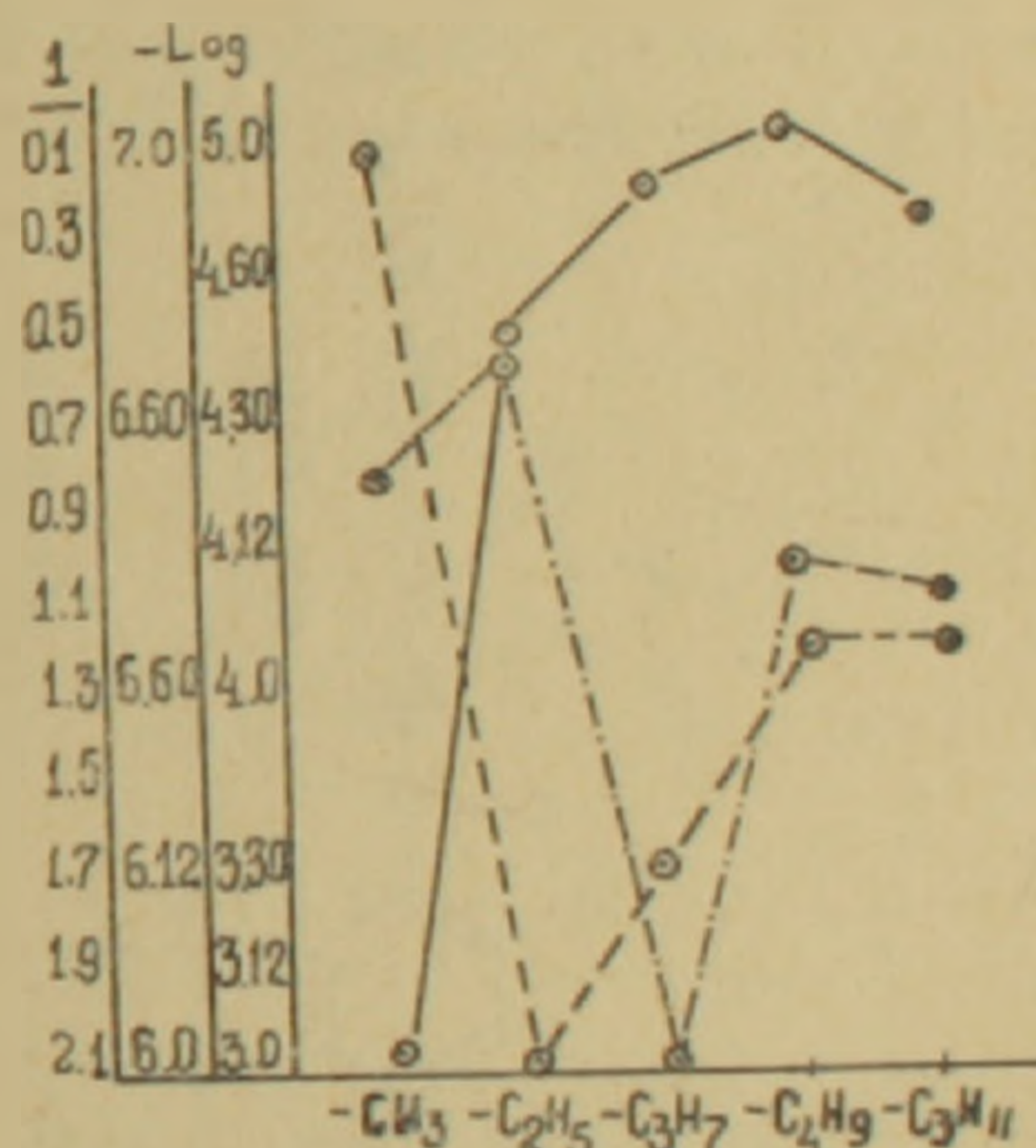
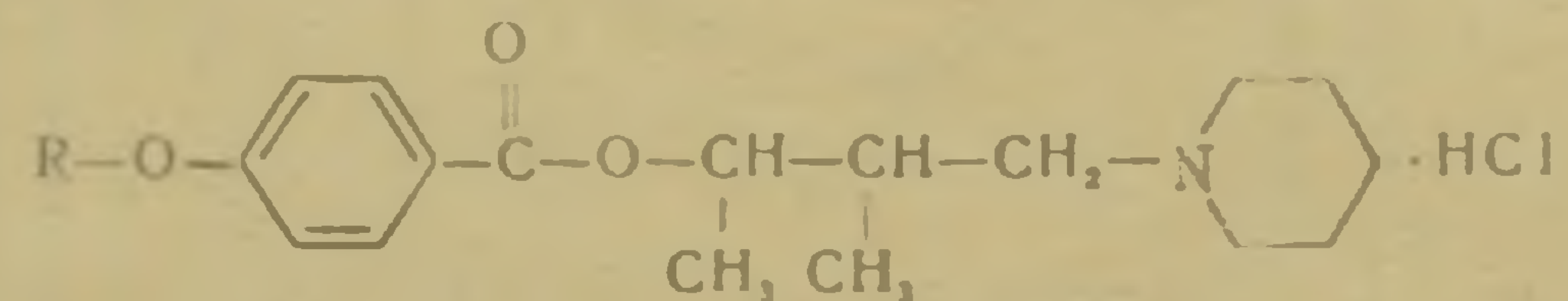


Рис. 3. По оси абсцисс — значение радикала R. По оси ординат: I шкала — значение МАК. II—III — отрицательные логарифмы концентраций, тормозящих на 50% ложную холинэстеразу крови человека и отрицательные логарифмы концентраций, тормозящих на 50% ацетилхолиновую контрактуру кишки.
 — Анестетическое действие.
 - - - Мускаринолитическое действие (кишка кошки).
 - · - · Антихолинэстеразное действие.

Таблица 2



Значение радикала R	Прозериновая контрактура с электрич. раздра- жен. % снижения от концентраций			Кофеиновая контрактура, % снижения контрактуры от концентраций			Калиевая contrac- тура с электрич. раздражением. % снижения contrac- туры от кон- центраций			Ацетилхолиновая контрактура нервно- мышечного препарата. % снижения от кон- центраций	
	$5 \cdot 10^{-7}$	$2 \cdot 10^{-6}$	$5 \cdot 10^{-6}$	$1 \cdot 10^{-7}$	$5 \cdot 10^{-7}$	$1 \cdot 10^{-6}$	$1 \cdot 10^{-7}$	$5 \cdot 10^{-7}$	$1 \cdot 10^{-6}$	$5 \cdot 10^{-7}$	$1 \cdot 10^{-6}$
$-\text{CH}_3$	5	5	100	0	10,2	92,1	0	0	0	0	40
$-\text{C}_2\text{H}_5$	0	5	90	0	10	88	10	60,9	100	20	55
$-\text{C}_3\text{H}_7$	5	100	100	0	44,5	75	0	10	30	50	100
$-\text{C}_4\text{H}_9$	0	6	90	0	28	39	54	80	100	60	95
$-\text{C}_5\text{H}_{11}$	100	100	100	15	69	100	8	33	45	0	30

локон. После прозеринизации резко задерживается расслабление мышцы в ответ на раздражение с нерва. После прекращения электрического раздражения нерва тетаническое сокращение мышцы расслабляется не сразу, а дает длительную остаточную контрактуру. Эта остаточная контрактура зависит всецело от тонических волокон и обусловлена тем, что в

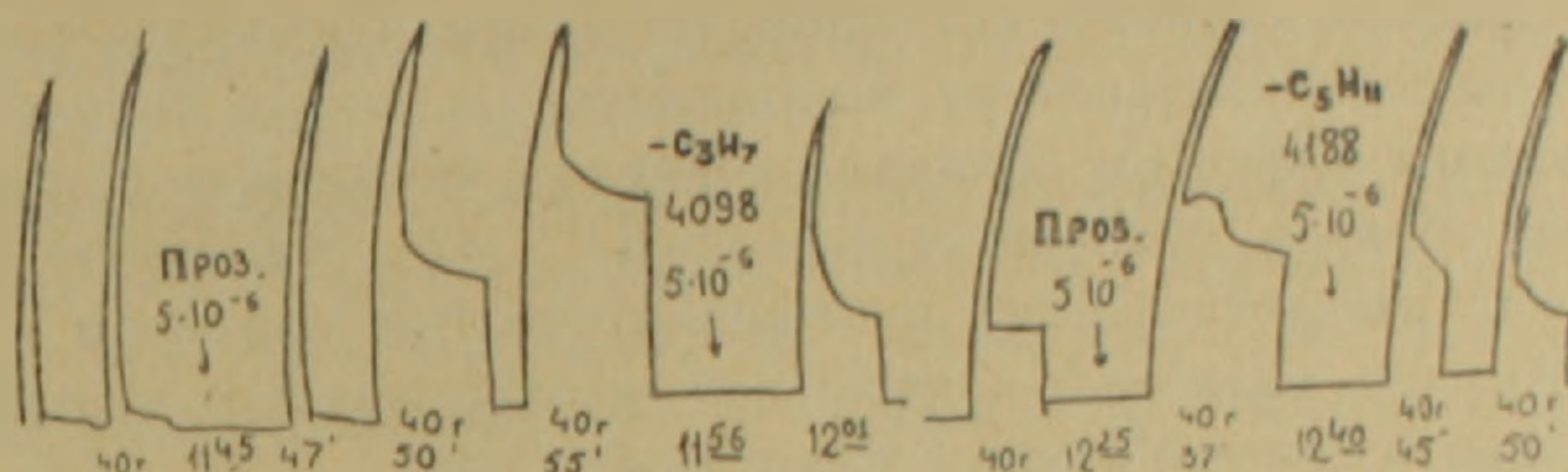


Рис. 4. Влияние препаратов на остаточную контрактуру прозеринизированной прямой мышцы живота лягушки. Запись сокращений при раздражении с нерва прямоугольными импульсами — длительность импульса 1з, частота 40 герц, длительность раздражения 0,5 сек., напряжение 0,9 V. Видна остаточная контрактура после прозеринизации и уменьшение его после препарата.

условиях эзеринизации выделившийся по ходу тонических волокон ацетилхолин не может быстро разрушиться (А. Г. Гинецинский [10], М. Я. Михельсон [9]). Мы воспроизвели тетаническое сокращение и остаточную контрактуру в условиях прозеринизации и изучили действие препа-

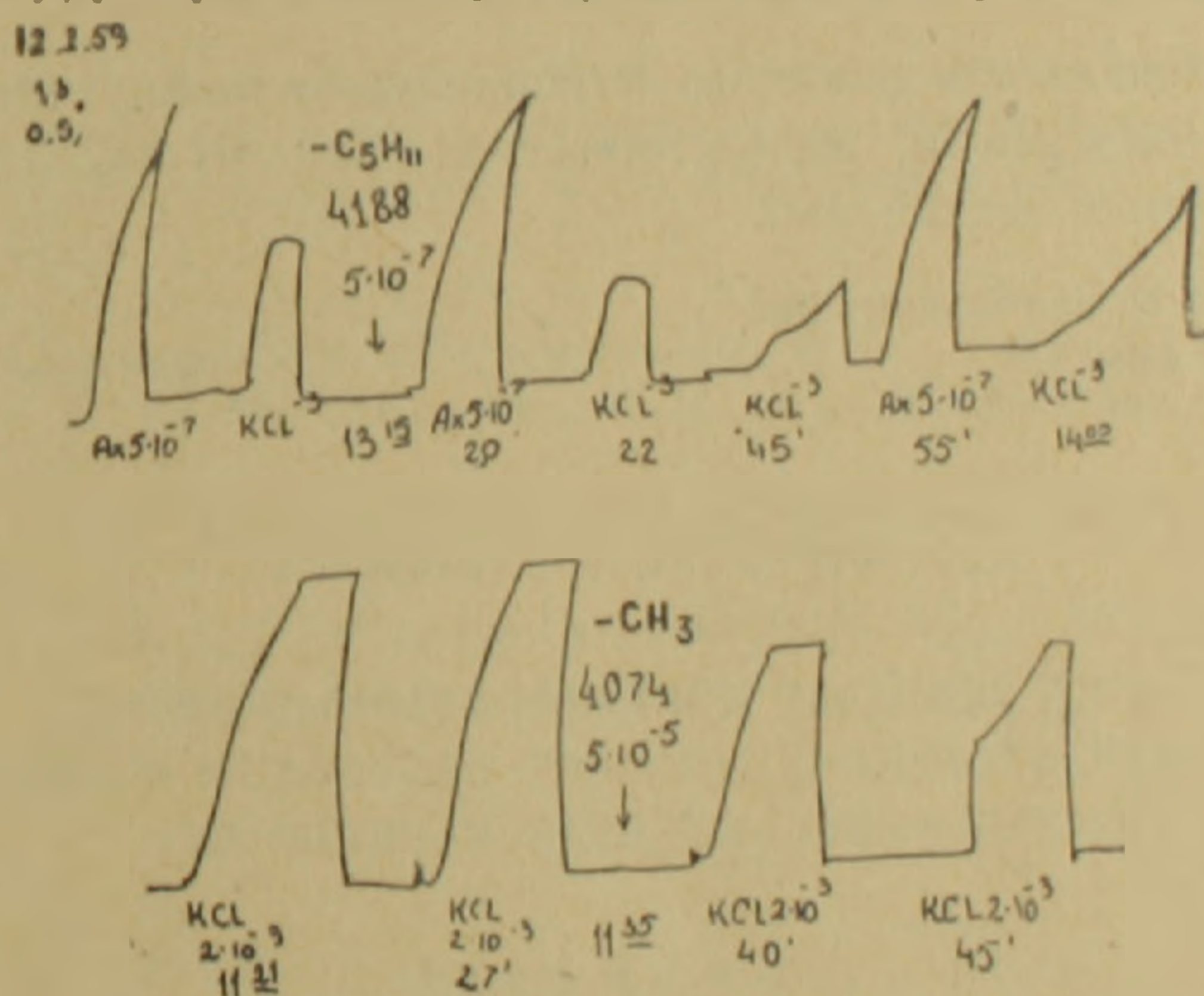


Рис. 5. Влияние препаратов на сокращение прямой мышцы живота лягушки (непрозеринизированной), вызванные ацетилхолином, хлористым калием и прямым электрическим раздражением.

ратов на оба компонента сокращения. Из опытов выяснилось, что все препараты в разных концентрациях снижают остаточную контрактуру, обусловленную сокращением тонических волокон. На высоту основного сокращения в изученных концентрациях они почти не влияют (рис. 4). Это говорит об избирательном блокировании диффузного холинорецептора тонических мышц. Не было отмечено никакого параллелизма меж-

ду способностью препаратов снимать остаточную контрактуру тонических мышц и контрактурой, получаемой от приливаемого извне ацетилхолина.

На том же нервномышечном препарате (не прозеринизированном) анализ прямого мышечного действия проводился при раздражении с нерва, хлористым калием и кофеином. Изученные препараты уменьшали в первую очередь контрактуру, вызываемую хлористым калием, причем максимальным эффектом обладал препарат с бутиловым радикалом.

Таким образом, становится очевидным, что существует параллелизм между анестетическим, никотинолитическим эффектом и способностью снижать калиевую контрактуру изолированного нервномышечного препарата прямой мышцы живота лягушки.

Между мускаринолитическим, антихолинэстеразным, прямым мышечным эффектом никакого параллелизма не удалось обнаружить.

В ы в о д ы

1. Среди пиперидиноалканольных эфиров параалкоксибензойных кислот наблюдается тесный параллелизм между анестетическим и никотинолитическим действием. Во всех случаях пик анестетического и никотинолитического эффекта падает на соединение с бутиловым радикалом.

2. Не наблюдается никакого параллелизма между анестетическим и мускаринолитическим, антихолинэстеразным, мускулотропным действием изучаемых соединений.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 25.IV 1962 г.

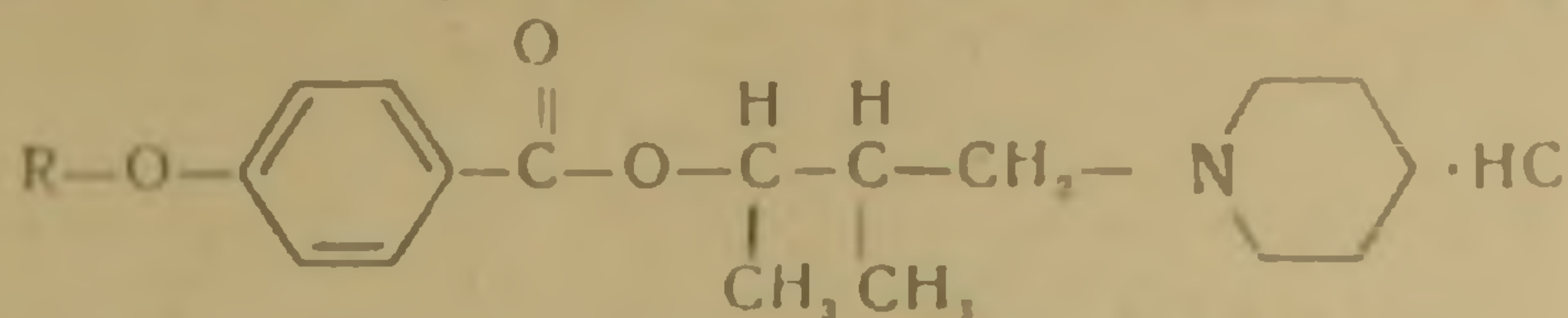
Վ. Մ. ՍԱՄՎԵԼՅԱՆ, Ն. Ե. ԱԿՈՊՅԱՆ

ՈՐՈՇ ՏՎՅԱԼՆԵՐ ՊԱՐԱԱԼԿՈՔՍԻԲԵՆՉՈՒԹՅՈՒՆԻ
ՊԻՊԵՐԻԴԻՆՈՒԼԿԱՆՈՒԱՅԻՆ ԷԹԵՐՆԵՐԻ ԱՆԵՍԹԵՏԻԿ ԵՎ ՆԻԿՈՒՆՈՒԹՅՈՒՆ
ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԿԱՊԻ ՎԵՐԱՐԵՐՅԱԼ

Ա. մ. փ ո փ ո լ մ

Փորձեր են արվել տեղական անեսթետիկ նյութերի ազդեցության մեխանիզմը բացատրել անտիխոլինէսթերազային, խոլինոլիտիկ, անտիհիստամինային հատկություններով:

Մեր ուսումնասիրած նյութերն ունեն հետևյալ ընդհանուր ֆորմուլան՝



Ուսումնասիրությունների արդյունքները հնարավորություն են տալիս հանգելու հետևյալ եզրակացություններին.

1. Պարաալիօբսիբենզոաթիվի պիպերիդինոսականության էթերների խումբում նկատվում է սերտ կապ տեղական անեսթեթիկ և նիկոտինոլիթիկ հատկությունների միջև: Բոլոր դեպքերում, թե՛ անեսթեթիկ և թե՛ նիկոտինոլիթիկ էֆեկտները իրենց դազաթնակետին են հասնում բութիլ ռադիկալ ունեցող միացության մոտ:

2. Ոչ մի զուգահեռություն չի նկատվում ուսումնասիրված նյութերի տեղական անեսթեթիկ և մուսկարինոլիթիկ, անտիխոլինէսթերազային, մուսկուլոտրոպ ազդեցությունների միջև:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Nachmansohn D. Metabolism & Function, New York, 1950.
2. McGregor D. I. Pharmacol. & Exper. Therap. v. 66, p. 350, 1939.
3. Bullock K. Quart. J. Pharmacol. v. 21, p. 267, 1948.
4. Карасик В. М. и Тихонова С. С. Журн. Фармакол. и токсикол. 2, стр. 16, 1941.
5. Акопян Н. Е. и Самвелян В. М. Тезисы докладов совещания по проблеме связи между структурой и действием лекарственных веществ, Тарту, 1956.
6. Акопян Н. Е. и Самвелян В. М. Журн. Фармакология и токсикология, 5, стр. 38, 1958.
7. Миджоян А. Л., Африкян В. Г. Бадалян В. Е. и Мартиросян Ю. О. ДАН АрмССР, т. 27, 4, стр. 243—48, 1958.
8. Борисов П. И., Розенгардт В. И. В кн. Вопросы мед. химии, М., т. 2, стр. 53, 1950.
9. Михельсон М. Я. В кн. Ганглерон и опыт его клинического применения, Ереван, 1959.
10. Гинецинский А. Г. Физиолог. журнал СССР, 33, 413, 1947.