

Э. В. ВЛАСЕНКО, И. Р. РОЙТМАН, А. С. АЗЛИВЯН

ИЗУЧЕНИЕ ОБЕЗБОЛИВАЮЩИХ СВОЙСТВ β -АМИНОСПИРТОВ

В ряду изученных β -аминоспиртов отмечалось обезболивающее и местноанестезирующее действие.

Известно, что β -аминоспирты имеют способность оказывать местно-анестезирующее [5], спазмолитическое [6, 9], а также центральное и периферическое холинолитическое действие [11].

Целью работы явилось исследование обезболивающих свойств β -аминоспиртов: 1-(4-алкоксифенил)-2-фенил-3-пиперидино-пропанол-1; 1-(4-алкоксифенил)-2-фенил-3-морфолино-пропанол-1; 1-(4-алкоксифенил)-2-фенил-3-пирролидино-пропанол-1 и их диастереоизомеров (эритро- и treo-конформеров), синтезированных в ИТОХ АН АрмССР О. Л. Мнджояном и Г. Л. Геворкян.

Материал и методика. В качестве экспериментального материала были использованы белые мыши обоего пола весом 18—21 г. Анальгезиметрия исследуемых соединений осуществлялась методом «горячей пластинки» [8].

Испытуемые препараты вводились внутривентриально в дозе 20 мг/кг, контрольной группе животных вводился в том же объеме физиологический раствор. Опыты проводились с учетом температуры окружающей среды. Полученные данные обрабатывались статистически по Стьюденту-Фишеру. Для сравнительной оценки анальгетической активности использовался морфин.

Изучение свойств соединений в отношении проводниковой анестезии проводилось общепринятым методом [1, 3, 7, 10], модифицированным в нашей лаборатории [2]. Сущность метода заключается в том, что в ответ на супрамаксимальное электрическое раздражение изолированного седалищного нерва лягушки или хвостового нерва крысы, помещенных в специальную камеру, заполненную исследуемым раствором (рН 7), возникает потенциал действия (ПД) нерва, регистрируемый на экране осциллографа. Под влиянием испытуемых препаратов происходит уменьшение амплитуды ПД, которое указывает на наличие проводниковой анестезии и служит величиной для оценки активности соединений. Анестезия считается полной и принимается за 100%, когда ПД нерва снижается до нуля. Действие препарата сравнивалось с действием ливоканина.

Статистическая обработка данных проводилась по Вилкоксоу-Манно-Уитни [4].

Терминальная анестезия определялась по методу Ренье [12] на роговице глаза кролика. Активность веществ, закапываемых в конъюнктивальный мешок глаза в концентрациях 0,25, 0,5 и 1%, оценивалась в единицах Ренье. В качестве контрольного препарата использовался 0,25% раствор диканна.

Результаты и обсуждение. Анальгезиметрия β -аминоспиртов показала, что большинство соединений в дозе 20 мг/кг не вызывает статистически достоверного обезболивающего действия. В дозе 100 мг/кг препараты с радикалами нормального строения проявили незначительный анальгетический эффект, который, однако, не усиливался при дальнейшем увеличении дозы до 200 мг/кг и более. Эритроформы оказались бо-

лее активными соединениями (рис. 1). Следует отметить, что обезболивающий эффект указанных препаратов сопровождался некоторым угнетением подопытных животных.

Местноанестезирующее действие β -аминоспиртов в отношении проводниковой анестезии более выражено. Активнее соединения, содержа-

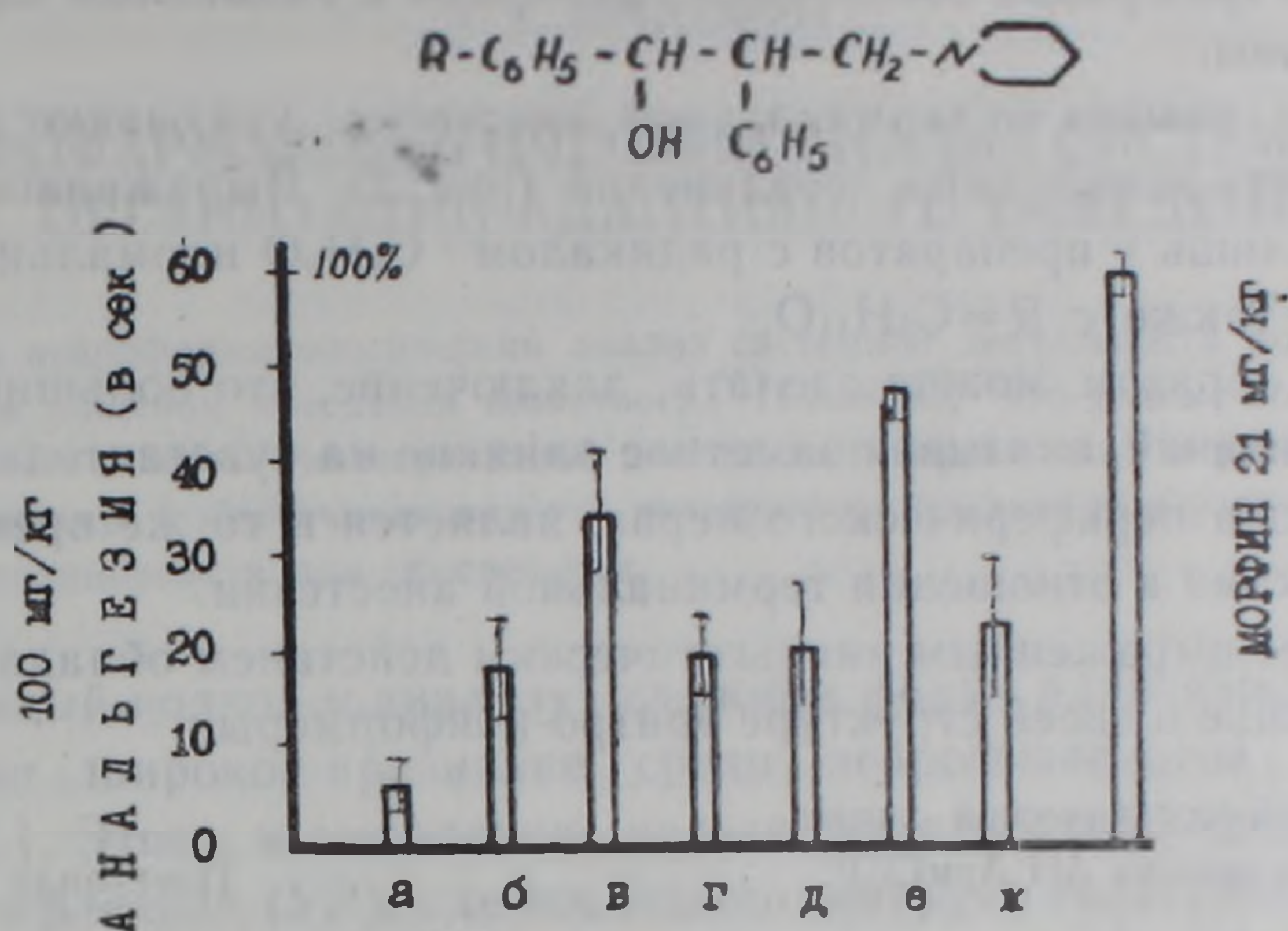


Рис. 1. Анальгетическая активность некоторых β -аминоспиртов.

R (а. контроль), б. C_2H_5O , в. эритро- C_2H_5O , г. трео- C_2H_5O , д. C_3H_7O , е. эритро- C_3H_7O , ж. трео- C_3H_7O .

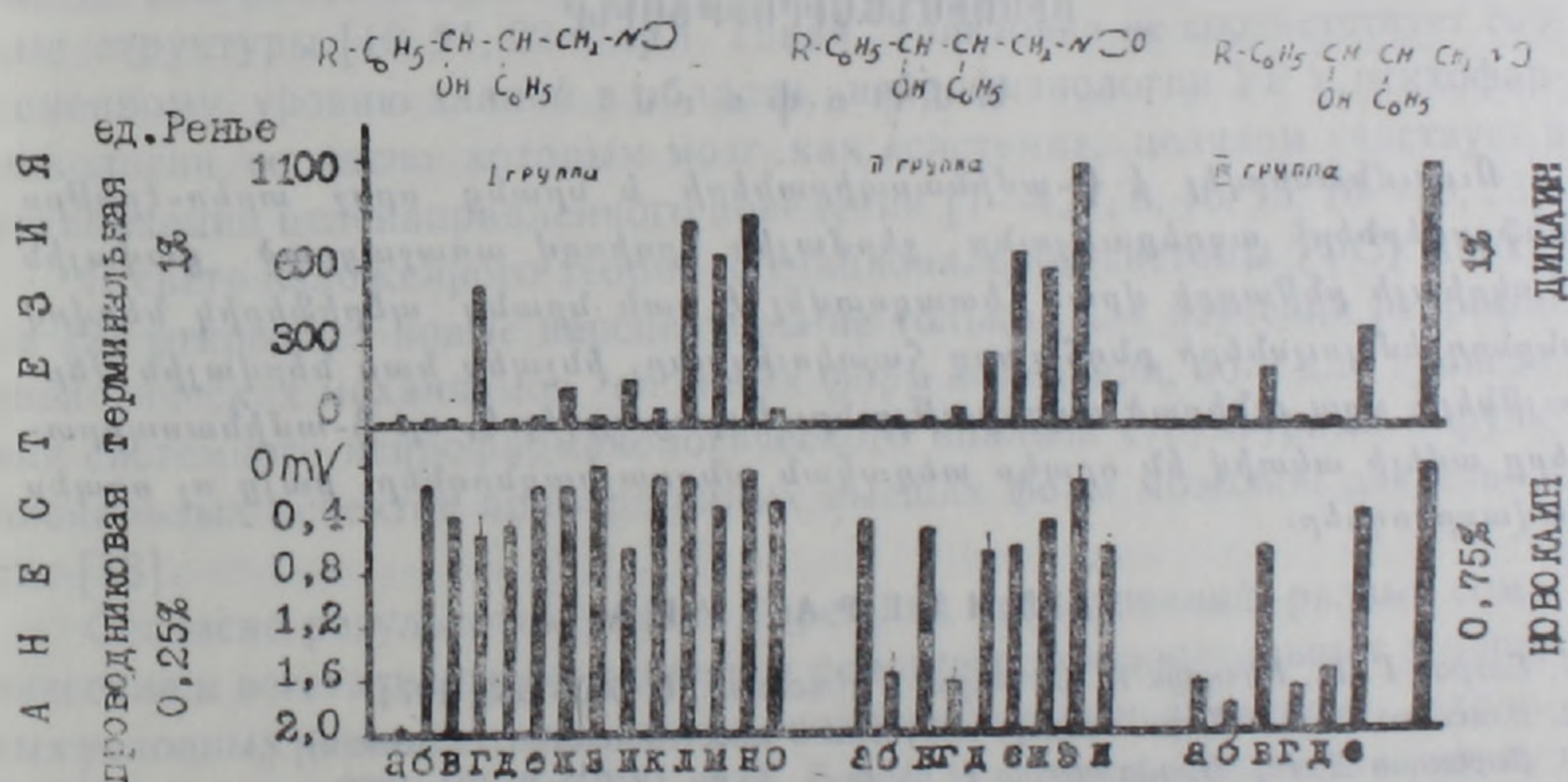


Рис. 2. Анестетическая активность β -аминоспиртов.

{ 1-й гр.: (а. контроль), б. Н, в. CH_3O , г. C_2H_5O , д. трео- C_2H_5O , е. эритро- C_2H_5O , ж. C_3H_7O , з. изо- C_3H_7O , и. трео- C_3H_7O , к. эритро- C_3H_7O , л. C_4H_9O , м. изо- C_4H_9O , н. $C_5H_{11}O$, о. изо- $C_5H_{11}O$.

R 2-й гр.: а. Н, б. CH_3O , в. C_2H_5O , г. C_3H_7O , д. изо- C_3H_7O , е. C_4H_9O , ж. изо- C_4H_9O , з. $C_5H_{11}O$, и. изо- $C_5H_{11}O$.

R 3-й гр.: а. Н, б. CH_3O , в. C_2H_5O , г. C_3H_7O , д. C_4H_9O , е. $C_5H_{11}O$.

щие в аминной части молекулы пиперидиновое кольцо (I группа) с радикалами Н, изо- C_3H_7O , эритро-форма C_3H_7O и $C_5H_{11}O$ и морфолиновое

кольцо с радикалом, равным $C_5H_{11}O$. По сравнению с новоккаином указанные препараты активнее в три раза.

Влияние препаратов, содержащих пирролидиновое кольцо (III группа), на способность снижать амплитуды ПД нерва, по сравнению с предыдущими (I и II группа), было значительно слабее.

Во всех трех рядах соединений препараты с радикалом $C_5H_{11}O$ наиболее активны.

Данные опытов по терминальной анестезии указывают на слабую эффективность испытуемых соединений (рис. 2). Выраженное действие отмечалось лишь у препаратов с радикалом C_4H_9O нормального и изо-строения, а также с $R=C_5H_{11}O$.

Таким образом, можно сделать заключение, что большинство изученных соединений, оказывая заметное влияние на чувствительные образования ствола периферического нерва, является в то же время слабыми анестетиками в отношении терминальной анестезии.

Наиболее выраженным анальгетическим действием обладают соединения, имеющие в своей структуре эритро-конформеры.

Институт тонкой органической химии
им. А. Л. Миджояна АН АрмССР

Поступило 3.IV 1975 г.

Է. Վ. ՎԼԱՍԵՆԿՈ, Ն. Ր. ՌՈՅՏՄԱՆ, Ա. Ս. ԱԶԼԻՎՅԱՆ

β-ԱՄԻՆԱՍԿԻՐՏՆԵՐԻ ՑԱՎԱԶՐԿՈՂ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՈՒՍՈՒՄՆԱՍԻՐՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ա մ փ ո փ ո լ մ

Ուսումնասիրվել է β-ամինասպիրտների և նրանց որոշ տրեո-էրիթրո կոնֆորմերների ազդեցությունը ջերմային զրգիռով առաջացրած ցավային ռեակցիայի ընթացքի վրա: Հետազոտվել է նաև նրանց՝ պերիֆերիկ ներվով անցնող իմպուլսների ընդհատող հատկությունը, ինչպես նաև ներվային վերջույթների վրա ունեցած ազդեցությունը: Ապացուցվել է, որ β-ամինասպիրտները ավելի ակտիվ են որպես տեղական անզգայնացնողներ, բայց ոչ որպես ցավազրկողներ:

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Батрак Г. Е., Кучрук А. С. Фарм. и токсикол., 6, 680—683, 1974.
2. Власенко Э. В. Журн. exper. хирургии и анестезиологии (в печати).
3. Воронцов Д. Р., Владимирова Н. А. Физ. журн. СССР, 2, 194, 1969.
4. Гублер Е. В., Генкин А. Л. Применение критериев непарнометрической статистики в медико-биологических исследованиях. Л., 17—26, 1966.
5. Миджоян О. Л., Геворкян Г. А., Пахлеванян М. З., Асратян С. Н. Арм. хим. журн., 22, (8), 1968.
6. Adamson D. W., Okinson S. Am. patent 708, 805 (1954); (C. A., 49, 9039, 1955).
7. Barry W., Wallis D. L. Europ. J. Pharmacol., 15, 363—370, 1971.
8. Chen J. Y. P., Beckman K. Science, 113, 631, 1951.
9. Denton J. J., Schidl H. P., Virginia A., Lawson and Neler W. B. Am. Chem. Soc., 72, 3795, 1950; 72, 3279, 1951.
10. Paterson J. G., Hamilton J. T. Arch. int. pharmacodyn. et therap., 183, 2, 360—390, 1970.
11. Pfanz H., Jassmann E. Герм. patent 1, 049, 378 (1958); (C. A., 55, 3621, 1961).
12. Regner J. R. Acad. Sci., 177, 13, 558, 1923.