ՀԱՅԿԱԿԱՆ ՍՍՌ ԳԻՏՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ԱԿԱԴԵՄԻԱՅԻ ՏԵՂԵԿԱԳԻՐ
ИЗВЕСТИЯ АКАДЕМИИ НАУК АРМЯНСКОЙ ССР

Բիոլոգիական գիտ. XVI, № 9, 1963 Биологические науки

В. М. САМВЕЛЯН

К ВОПРОСУ ОБ ИЗМЕНЕНИИ МЕСТНОАНЕСТЕЗИРУЮЩЕЙ АКТИВНОСТИ ПОД ВЛИЯНИЕМ АКТИВНОЙ РЕАКЦИИ СРЕДЫ

Большинство местноанестезирующих соединений, применяемых в медицинской практике в виде солей, действует на нервную ткань по-видимому, только после гидролитического расщепления, т. е. в виде свободных оснований.

В гидролитическом расщеплении солей существенную роль играют анионы солеобразующей кислоты, так как от их характера и свойств зависит сила гидролиза каждого препарата

Как известно, при введении анестетиков в животную ткань, под действием карбонатов, лимфы и крови, из солей освобождаются свободные основания, которые, растворяясь в липоидах, диффундируют, оказывая свое действие [5].

Гидролитическое расщепление и диффузия анестетиков помимо характера анионов, в большей мере зависит от основности препаратов. Исследованиями Ренье, Гроса, Тревена, Бука, Гарднера и Семба показано, что усиление действия анестетиков в растворах за счет сдвига pH в сторону щелочности основывается на увеличении концентрации свободного основания. Эти вопросы подробно обсуждены в работе А. Л. Мнджояна, который на большом количестве синтезированных им местноанестезирующих соединений и обработке предшествующего литературного материала пришел к выводу, что для создания полноценного анестетика необходимо, во-первых, накопление вторичных, третичных амино и амидогрупп с трехвалентным азотом и, во-вторых,—обеспечение удельной основности препарата в пределах pH=7,3 [1].

Работами П. В. Михалевской [2] на нервномышечном препарате лягушки было показано, что под влиянием изменения активной реакции среды меняется не только действие на чувствительные нервные волокна, но и повышается чувствительность двигательных нервных волокон. Подщелачивание от pH=7,3—8,3 дает более резкое усиление парализующего действия, чем переход от pH=6,3—7,3. Исследовались новокаин, кокан, эйкаин, алипин и тутокаин.

Позже, работами Н. Т. Прянишниковой [3], Flackenstein u Hardt [6] и др. было показано, что между некоторыми физикохимическими свойствами анестетиков (поверхностная активность, адсорбция, проницаемость) и их анестезирующей активностью существует определенная зависимость. В развитие этого вопроса Н. Т. Прянишниковой изучалась взаимозависимость между анестезирующим и токсическим действием различных анестетиков и их влиянием на липоидосодержащие поверх-

ности раздела. Ею установлено, что имеется определенный параллелизм между проникновением анестетика в монослои стеариновой кислоты и их анестезирующей активностью. Показано, что эта способность к проникновению зависит от pH раствора, что характерно и для анестезирующей активности.

В нашем распоряжении имелись препараты из группы сложных аминоэфиров параалкокси бензойной кислоты, анестезирующие свойства которых были описаны раньше [7, 4]. Соединения этого ряда наряду с высокой анестетической активностью проявили довольно высокое местное повреждающее действие (по сравнению с новокаином) на роговице глаза кролика, при внутрикожном введении морским свинкам.

Установление физикохимических констант выявило их высокую кислотность—от pH=2,8 до pH=4. Это заставило нас попытаться выяснить, не являлась ли анестезия (концевая и проводниковая) результатом повреждающего действия, обусловленного высокой кислотностью.

С этой целью проводились две серии опытов.

I серия (контрольная). Для исключения повреждающего действия раствора за счет кислотности на роговицу глаза кролика, седалищный нерв, кожу морской свинки, были приготовлены буфферные растворы без испытуемого препарата на рингеровском растворе с различными pH (4,06; 3,31; 2,34; 2,76 и 1,3) и испытано их прямое действие.

II серия. Буфферные растворы с различным pH приготавливались с испытуемым препаратом. Определялось изменение анестетических и повреждающих свойств.

Методика. Способность вещества вызывать концевую анестезию исследовалась по методике Ренье. Определялось анестетическое действие в течение 60 мин. от 0,25 и 0,3% растворов, высчитывались единицы Ренье (Е. Р.).

Способность веществ вызывать проводниковую анестезию исследовалась на седалищном нерве декапитированной лягушки. Определялось время рефлекторного отдергивания лапки до и после прикладывания к седалищному нерву раствора испытуемого вещества. Местная токсичность или повреждающее действие определялось как на слизистой оболочке глаза кролика, так и на морских свинках, при внутрикожном введении 0,2 мл. испытуемых растворов.

Результаты опытов. Исследование показало, что все изучаемые растворы с различными pH (I серия) не вызывают шероховатости и раздражения конъюнктивы глаза кролика, кроме раствора с pH=1,3, вызывающим гиперимию и раздражение при инстилляции.

Все исследуемые растворы, включая и раствор с pH=1,3, не вызывали ни концевой, ни проводниковой анестезии при продолжительном контакте препарата с нервом или роговицей.

При введении растворов внутрикожно морским свинкам было обнаружено, что повреждение ткани (некроз) наблюдается только при введении растворов с pH=1,3 и отчасти pH=2,34. Остальные растворы вызывали слабую гиперимию.

Во второй серии опытов исследования проводились с препаратами № 1 и № 2 (формула на рис. 1), которые можно было подщелачивать до pH=8. Большинство изучаемых препаратов гомологического ряда выпадали в осадок уже при подщелачивании до pH=5—6.

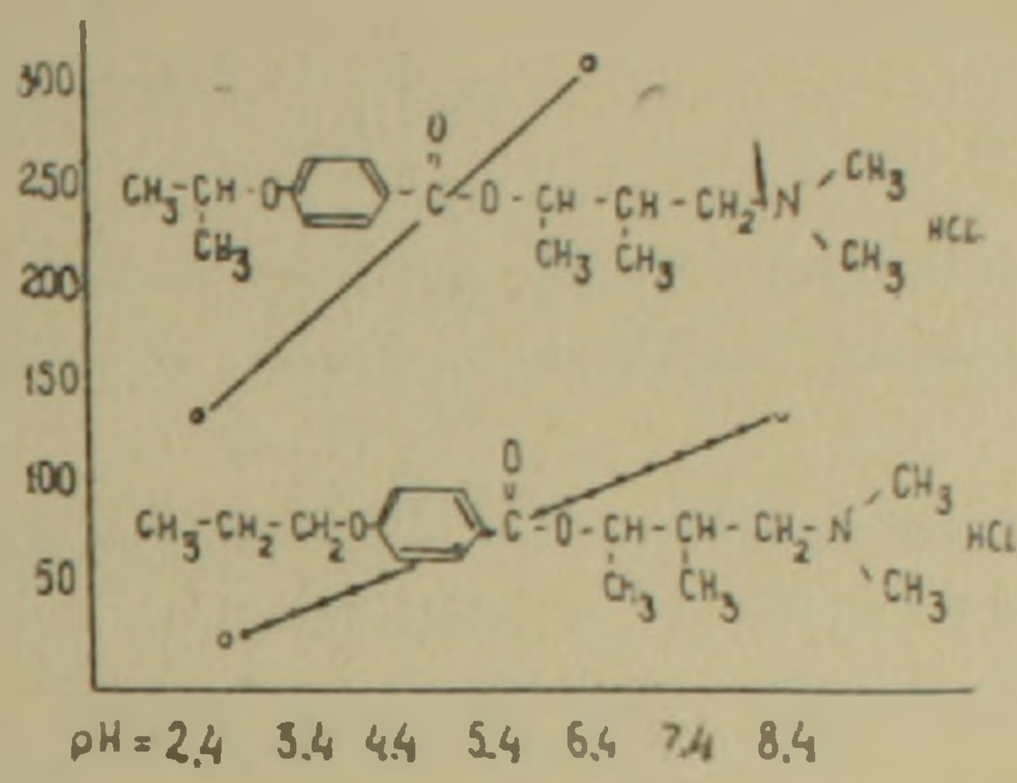

Рис. 1. Концевая анестезия (роговица глаза кролика). По оси абсцисс: значение pH изучаемых растворов. По оси ординат: единицы Ренье от 0,3% растворов препаратов. ·—·—·—· препарат № 1, ·———·препарат № 2.

На рис. 1 представлены данные по изучению концевой анестезии на роговице глаза кролика от 0,3% растворов препаратов № 1 и № 2 при изменении активной реакции среды от pH=2,4 до pH=6,86.

Концентрация водородных ионов 0,3% растворов для препарата № 1 равнялась 3,10, а для № 2—2,4. Если препарат № 2, имеющий pH=2,4, вызывал анестезию равную 131 единиц Ренье, то при подщелачивании до pH=6,86 анестетическая активность возрастала до 313 ед. Ренье.

Препарат № 1, имеющий pH=3,10, вызывал анестезию равную 46 ед. Ренье. Подщелачивание до pH=8,01 вызывало анестезию, равную 128 единицам Ренье.

Из рисунка видно, что при подщелачивании анестетические свойства возрастают, однако для разных препаратов усиление анестетического действия происходит в различной степени.

Более детально проводилось изучение препарата № 1 на буфферных растворах с различными pH. Изучение проводилось по концевой и проводниковой анестезии. Данные представлены на рис. 2, где непрерывной линией отмечена динамика развития анестетического эффекта на роговице глаза кролика (0,25% р—р), а прерывистой линией—динамика развития проводниковой анестезии на седалищном нерве лягушки (0,5% раствор).

Из рисунка видно, что резкое изменение в сторону повышения анестетической активности наступает на границе перехода от pH 4 к pH 5,4. Максимум действия для данного препарата достигает раствор с pH=6,4. Точно такие изменения происходят при изучении проводниковой анестезии. Однако заметно, что подщелачивание не так заметно влияет на скорость наступления проводниковой анестезии, как на скорость наступления и глубину концевой анестезии (рис. 2).

Изучалось также влияние изменения различных pH (реакции среды) на местное токсическое или местное повреждающее действие. Исследования показали, что если препарат вызывал некроз в 0,1% концентрации, то после подщелачивания повреждающее действие не исчезало, но несколько уменьшалось. Так, препараты с pH 2,8, если вызывали повреждение ткани или некроз при внутрикожном введении морским свинкам в 0,1% растворе, после подщелачивания до pH=6 повреждающее

действие вызывалось 0,25% раствором. Дальнейшее подщелачивание до pH=8 не вызывало никаких заметных изменений повреждающего дей-

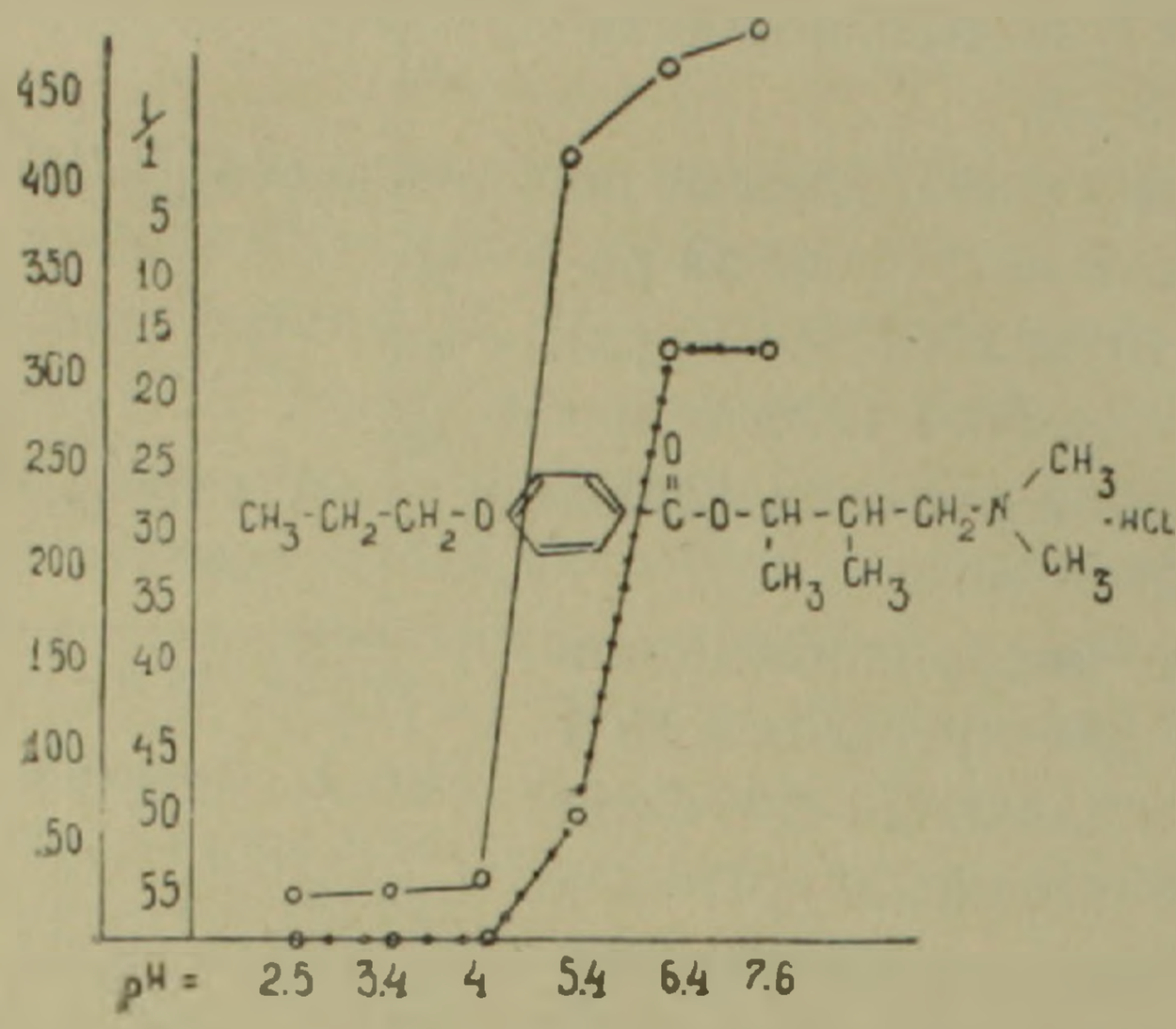

Рис. 2. Концевая и проводниковая анестезия при исследовании препарата № 1. Абсцисс — значение pH изучаемых растворов. Ординат — I шкала — единицы Ренье (0,25%). II — шкала — скорость наступления проводниковой анестезии (обратные величины — 0,5% р—р). ·———: концевая анестезия. ·—·—·—·—· проводниковая анестезия.

ствия, т. е. токсическое действие не исчезало, но изменялся его уровень.

Буфферные растворы любезно были приготовлены Л. Е. Тер-Минасяном.

Выводы

1. Все изучаемые буфферные растворы (без препарата) с pH=от 1,3 до pH=4,6 не вызывают анестетического эффекта ни на роговице глаза кролика, ни на седалищном нерве лягушки, что говорит о том, что анестетический эффект не является результатом повреждающего действия, обусловленного высокой кислотностью среды.

2. Подщелачивание кислых растворов ведет к значительному усилению анестетического эффекта. Резкий скачок анестетической активности происходит при переходе от pH=4 к pH=5,4.

3. Повреждающее действие или местная токсичность отчасти зависит от реакции среды, так как при подщелачивании кислых растворов она несколько уменьшается, но не исчезает.

Институт тонкой органической химии
АН АрмССР

Поступило 11.I 1963 г.

Վ. Մ. ՍԱՄՎԵԼՅԱՆ

ՄԻՋԱՎԱՅՐԻ ԱԿՏԻՎ ՌԵԱԿՑԻԱՅԻ ԱԶԴԵՑՈՒԹՅԱՆ ՏԱԿ ՏԵՂԱԿԱՆ ԱՆԵՍԹԵՏԻԿ ՀԱՏԿՈՒԹՅՈՒՆՆԵՐԻ ՓՈՓՈԽՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ա մ փ ո փ ո ւ մ

1. Ուսումնասիրված են պարասալկոքսի բենզոյական թթվի էսթերների ածանցյալներից երկուսի տեղական անեսթետիկ հատկությունները, կախված միջավայրի pH-*ից։*

Ապացուցված է, որ փորձարկված բոլոր բուֆերային լուծույթները, սկսած pH *1,3-ից մինչև 4,6 առանց պրեպարատի, ո՛չ ծայրային, ոչ էլ հաղորդակցական անեսթեզիա չեն տալիս, այսինքն՝ անեսթետիկ էֆեկտը միջավայրի բարձր թթվության հետևանքը չէ։*

2. pH-*ի բարձրացումը տանում է ցնդի անեսթետիկ էֆեկտի զգալի բարձրացումը։ Անեսթետիկ հատկությունների կգալի թռիչքը նկատվում է* pH *4-ից—5,4-ի սահմաններում։*

3. Տեղական տոքսիկությունը մասամբ կախված է միջավայրի ռեակցիայից։ Թթու լուծույթներին հիմք ավելացնելու դեպքում տեղական տոքսիկությունը մասամբ պակասում է, բայց զգալի փոփոխություն չի նկատվում։

Л И Т Е Р А Т У Р А

1. Миджоян А. Л. Материалы к синтезу новых анестетических средств. Диссертация, 1942.
2. Михалевская П. В. Бюллетень экспер. биолог. и мед. 3(1), 108, 1937.
3. Прянишникова Н. Т. Материалы VIII всесоюзной конференции фармакологов. Тезисы докладов, Тбилиси, 1960.
4. Самвелян В. М. Сложные эфиры пара-алкокси бензойных кислот как местноанестезирующие вещества. Диссертация, 1954.
5. Labes K. Biochem Zeitschr. 130, 14, 1920.
6. Flackenstein Hardt. Klin Wochenschr. 27, 360, 1949 (C. A. № 10, № 45, 4352 (b).
7. Миджоян А. Л. и Гюльбудагян Л. В. Изв. АН АрмССР (хим. науки), т. 9, 10, стр. 37, 1956.