

УДК 615.781

**УСПЕХИ В ХИМИИ АНЕСТЕТИКОВ
(1961—1971 гг.)*****Е. М. Черкасова, Н. Т. Прянишникова, С. В. Богатков,
Г. С. Ермайшвили***

Обзор обобщает важнейшие работы по химии анестетиков за последнее десятилетие.

В нем рассматриваются анестетики, относящиеся к различным классам органических соединений (эфиры аминоспиртов, аминокамиды, амиды аминокислот, аминокетоны и др.) главным образом в аспекте связи между строением и физиологической активностью. Большое внимание уделено рассмотрению имеющегося в литературе материала по механизму действия анестетиков.

Библиография — 411 наименований.

ОГЛАВЛЕНИЕ

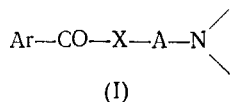
I. Введение	1892
II. Анестетическая активность соединений, содержащих в своем составе аминную и карбонильную группы	1894
III. Анестетическая активность соединений, содержащих в своем составе одну функциональную группу	1903
IV. Некоторые представления о механизме действия анестетиков	1908

I. ВВЕДЕНИЕ

За десять лет, прошедших со времени опубликования нашего предыдущего обзора¹, общее число работ, посвященных анестетикам*, продолжало расти. Сейчас ежегодно появляется более 200 публикаций на эту тему, причем более половины их касается вопросов механизма действия, синтез же новых препаратов все чаще публикуется в кратких патентных сообщениях. Результаты электрофизиологических, физико-химических, биохимических и других исследований, рассматриваемые ниже, позволили сформулировать достаточно четкие представления о механизме действия анестетиков аминокэфирной и амидной структуры на клеточном и субклеточном уровне. Однако далеко не все вопросы можно считать разрешенными. В первую очередь это относится к механизму действия анестетиков на молекулярном уровне и к установлению относительной роли факторов, определяющих количественные различия в силе анестетиков. Последний вопрос тесно связан с проблемой специфичности действия. Огромный экспериментальный материал показывает, с одной стороны, высокую специфичность — небольшие изменения структуры приводят к резкому снижению активности вплоть до полного ее исчезновения¹⁻⁹, в то же время известно, что иногда кардинальные изменения структуры — переход, например, от аминокэфиров к аминокетонам или к аминам, полностью меняющий все химические характеристики, не лишает препарат способности к прерыванию нервного импульса. Правда, отсутствие экспери-

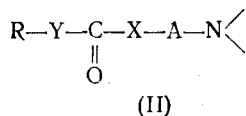
* В советской литературе в настоящее время принята терминология, несколько отличающаяся от зарубежной: вместо терминов «local anesthetic» и используемого ранее русского «местный анестетик» сейчас применяется термин «анестетик», а термину «general anesthetic» отвечает термин «наркотик». Мы используем в обзоре эту терминологию.

ментальных данных не позволяет исключить предположение, что в этих случаях механизм действия на клеточном или молекулярном уровне иной, и тогда эти вещества нельзя называть анестетиками, хотя конечный физиологический результат оказывается тем же самым. Пока мы вынуждены рассматривать эти вещества совместно с «типичными» анестетиками эфирной и амидной структуры, в соответствии с терминологией, принятой описавшими их авторами. При этом, однако, возникают значительные трудности с классификацией опубликованных данных. Поэтому следующее изложение материала будет основываться на представлениях, которые можно рассматривать как развитие старого понятия «анестезиофорной группировки» (I), хотя ограниченность его мы уже отмечали¹.



Статистические данные показывают, что несмотря на разнообразие изученных структур, некоторые элементы все же находятся в активных соединениях наиболее часто. К этим фрагментам относятся аминогруппа (~98%) и карбонильная группа (~80%). В большинстве случаев соединения содержат обе эти группы, причем именно к указанному типу принадлежат все наиболее активные и нашедшие применение препараты. Это дает основание предполагать, что такая комбинация функциональных групп является существенно важной для формирования такого пространственного строения и распределения электронной плотности в молекуле, которые обуславливают анестетическую активность. Окружение этих групп, особенно карбонильной, может быть весьма разнообразным, и проблема «структура — действие» в основном заключается в анализе характера и механизма влияния заместителей в разных частях молекулы на фармакологические свойства. На этот счет существует ряд мнений. Так, по Лефгрену¹⁰, сила анестетиков связана с электронной плотностью на кислороде карбонильной группы, выступающем в качестве донора электронов. В ряде случаев этот фактор, несомненно, является существенным — им, в частности, можно объяснить усиление анестетического действия при введении электронодонорных группировок (NHR, OR) в паралождение диэтиламиноэтилбензоата и противоположный эффект акцепторных групп, таких как NO₂. Аналогичные наблюдения сделаны для амидов аминокислот^{11, 12} и ряда других типов анестезирующих веществ¹³, причем иногда даже удавалось обнаружить количественную корреляцию между анестетической активностью и электронной плотностью на C=O-связи¹⁴. Само увеличение активности соединений при замене эфирной группы на амидную можно связать с повышением электронной плотности на карбонильном кислороде¹¹.

В то же время многие факты показывают недостаточность этой гипотезы. Так, если представить рассматриваемые соединения общей формулой II:



где X и Y могут быть NH, NR, O, S, C $\begin{array}{l} \diagup \\ \diagdown \end{array}$, а A — алкильной цепью или ароматическим остатком, то оказывается, что не только при замене O на NH, но в ряде случаев и при замене их на CH₂-группу, анестетическая

активность сохраняется. Эти группировки изоэлектронны и в большинстве случаев изостерны, откуда можно сделать вывод о значительной роли геометрических (пространственных) эффектов. В пользу этого предположения говорят также многочисленные данные о высокой активности соединений, содержащих орто-дизамещенное бензольное кольцо — аминоэфиров^{15–17}, анилидов^{8, 9, 18, 19} и ряда других.

Таким образом, хотя в настоящее время механизм анестезии уже можно считать в основных чертах установленным, нет еще возможности однозначно установить общую связь между структурой соединений и их анестетической активностью — в разных случаях на первый план выступают различные факторы. По-видимому, существенными являются не только

ТАБЛИЦА 1

Классификация соединений типа $R-Y-\overset{\overset{O}{\parallel}}{C}-X-A-N\langle$

X	Y	Тип соединений	X	Y	Тип соединений
O	$\text{C}\langle$	Эфиры аминоспиртов	$\text{C}\langle$	NH	Амиды аминокислот
NH	$\text{C}\langle$	Аминоамиды	$\begin{smallmatrix} O \\ NH \end{smallmatrix}$	$\begin{smallmatrix} NH \\ O \end{smallmatrix}$	Карбаматы
$\text{C}\langle$	O	Эфиры аминокислот	$\text{C}\langle$	$\text{C}\langle$	Аминокетоны

(а может быть и не столько) «сорт» атомов и их взаимное расположение, но и физические параметры, присущие молекуле в целом: соотношение гидрофильности и липофильности, общие очертания электронного облака и другие черты, связанные со строением молекулы сложным образом. Сознавая это, мы все же при классификации вынуждены воспользоваться структурным принципом как пока единственно возможным. За основу при этом берется формула (II), классификация имеет вид, показанный в табл. 1.

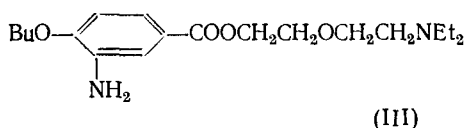
II. АНЕСТЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СОЕДИНЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ В СВОЕМ СОСТАВЕ АМИННУЮ И КАРБОНИЛЬНУЮ ГРУППЫ

1. Эфиры аминоспиртов ($X=O$, $Y=\text{C}\langle$)

Наибольшее внимание по-прежнему уделяется варьированию кислотной части молекулы в эфирах диэтиламиноэтанола $\text{RCOOC}_2\text{H}_4\text{N}(\text{Et})_2$ и родственных аминоспиртов. Не прекращаются исследования в классическом ряду замещенных бензойных кислот — аминобензойных^{20–23}, алкилбензойных^{15, 24}, алкоксибензойных^{16, 25–31} и других^{32, 33}. Найдено, что рост активности по ряду орто<мета<пара-алкоксибензойных кислот²⁶ и при увеличении R от C_1 до C_6 , а также падение ее при разветвлении R параллельны изменению поверхностно-активных свойств этих соединений, а в ряде случаев (для изомеров положения) наблюдается параллелизм и с коэффициентами распределения.

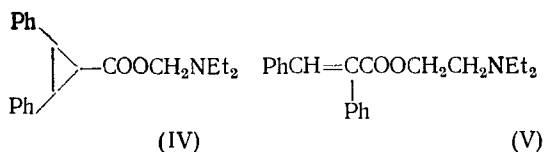
Перспективные препараты найдены среди *p*-алкоксиэтоксibenзоатов²⁵ и 2,6-диметилбензоатов¹⁵. Последние обладают повышенной продолжительностью действия, возможно, благодаря стерическим препятствиям гидролизу, создаваемым орто-метильными группами, что характерно и

для других орто-заместителей¹⁷. Среди производных алкоксибензойных кислот удалось найти вещество, сочетающее высокую анестетическую и сосудосуживающую активность (III)²¹

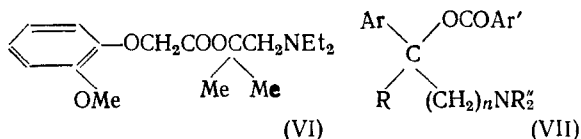


Аминоэфиры галоидбензойных кислот, напротив, несмотря на высокую активность, оказались, как правило, непригодными для применения из-за значительной токсичности и наличия побочных эффектов^{29, 32}.

Отмечена анестетическая активность у эфиров некоторых других ароматических^{34–36} и гетероциклических кислот^{37–42}, а также у коричной кислоты и ее аналогов^{43, 44}. К этому же типу можно отнести производные 2,3-дифенилциклопропанкарбоновой-I кислоты⁴⁵. Интересно отметить, что в этом ряду найдено двукратное преобладание по активности⁴⁵ (–)-изомера (IV) над (+)-изомером. Шах и Кечам⁴³ на примере (V) обнаружили, что *транс*-форма обладала большей анестетической активностью, чем *цис*-изомер.

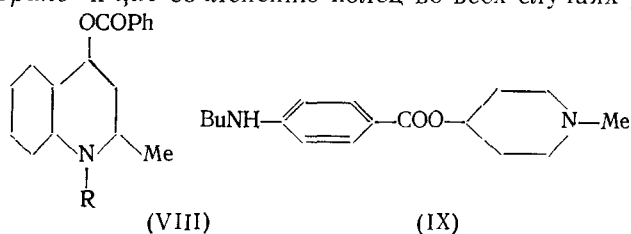


Наконец, высокая активность обнаружена у многих аминоэфиров диарилуксусной и аналогичных кислот^{16, 46–51}, а также у феноксиацетатов^{52–54}. Так, соединение (VI), при токсичности в 7 раз меньшей, вызывает в два раза более продолжительную анестезию, чем ксилокаин⁵⁴. Это подтверждает сделанный ранее вывод¹, что наличие цепи сопряжения не всегда необходимо для анестетического действия, и заместитель R в II не обязательно должен быть ароматической или винилогичной ей группировкой:



Относительно меньшее внимание в последние годы уделялось варьированию алкильной и аминной частей молекул аминоэфиров. Наиболее подробному исследованию в этом отношении подверглись эфиры жирноароматических аминспиртов^{44, 52, 53, 55–63}, в том числе производные типа (VII)^{52, 55–60}. В этом ряду, как и во многих других, найдено, что существенную роль в активности играют форма молекулы и размеры входящих в нее звеньев⁵². Так, наиболее эффективными оказались соединения с триметиленной цепочкой, в то время, как производные aminoэтанолов и аминобутанолов малоактивны^{52, 56, 57}. Способствует высокой активности накопление алкильных заместителей вокруг сложноэфирной группы, что может быть связано с их электронодонорным влиянием, приводящим к увеличению электронной плотности на С=О-группе, и с пространственными эффектами, например вследствие возникающих затруднений гидролиза. И напротив, введение различных заместителей в Ar или Ar' не приводит к положительным результатам^{52, 55, 59}. Резко уменьшается активность при замене Ar или Ar' насыщенными остатками^{52, 58; 60, 61}.

Роль геометрической структуры можно проследить при анализе данных по активности стереоизомерных эфиров γ -пиперидолов и γ -декагидрохинололов^{64–68}. Оказалось, что среди бензоатов типа (VIII) эфиры с *цис*-диаксиальным расположением Me- и PhCOO-групп и *транс*-сочленением колец значительно менее токсичны и более активны при терминальной и проводниковой анестезии, чем их эпимеры. При инфильтрационной анестезии закономерности несколько иные — здесь наибольшую активность проявляют *транс*-изомеры с экваториальной PhCOO-группой^{65, 68}. Переход от *транс*- к *цис*-сочленению колец во всех случаях уменьшает и



активность и токсичность. Аналогичные выводы сделаны Нобуо⁶⁹ при изучении декагидроизохинолиновых производных. Среди пиперидиновых производных лучшие свойства проявляют аксиальные изомеры^{68, 70}. Все эти данные подтверждают высказанное ранее предположение⁵² о важном значении геометрической структуры молекулы в силу необходимости подобия (изоморфизма) анестетика и некоторой рецепторной поверхности для активности препарата.

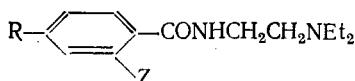
В заключение можно отметить еще несколько аминоэфиров, показавших высокую анестетическую активность — «паридокаин» (IX)²³, обладающий более продолжительным и интенсивным действием, чем новокаин; дифенилацетат 2-(N-пиперидил) изопропилового спирта, который в 40 раз эффективнее ксилокаина при поверхностной анестезии и в 3 раза — при инфильтрационной⁷¹; 2-диэтиламиноэтоксипропилового спирта («каллокаин»), в 2 раза превосходящий ксилокаин при поверхностном и в 4 раза — при инфильтрационном применении⁷², а также некоторые другие препараты, содержащие эфирный кислород в алкильной цепи^{73, 74}.

Другие направления варьирования алкильной и аминной частей молекул аминоэфиров — удвоение функциональных групп, введение атомов серы или гидроксилминной группировки, использование разнообразных гетероциклических структур — не привели к заметным успехам^{16, 27, 75–80}.

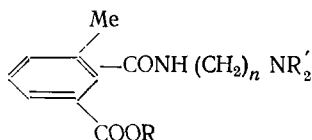
2. Аминоамиды ($Y = \text{C} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$, $X = \text{NH}$)

Среди аминоамидов (т. е. диаминов, ацилированных по одной аминогруппе), наиболее подробно изучены амиды гетероциклических кислот^{3, 39, 81, 82}, к которым относится известный анестетик совкаин (цинхокаин, дибукаин, перкаин). Активность этих соединений, как правило, увеличивается при введении объемистых алкильных и алкоксильных групп⁸¹. Интересно, что амиды 3-алкоксидинхониновой кислоты, в отличие от 2-алкоксипроизводных, не обладают анестезирующей активностью³⁹.

Алкильные и алкоксильные группы способствуют проявлению фармакологической активности не только в ряду аналогов совкаина, но и среди амидов замещенных бензойных кислот, ранее часто рассматривавшихся как мало перспективные¹. Так, эффективными оказались ортоалкокси-, особенно орто-бутокси-^{83, 84}, орто-бензилокси-⁸⁵ и орто-аллилоксибензамиды⁸⁶, например (X), анестетическая активность которых близка к активности ксилокаина, а также 2,4,6-триметил-^{87, 88} и 2-метил-6-карбалкоксибензамиды (XII)⁸⁹. В 200 раз активность новокаина превосходит диа-

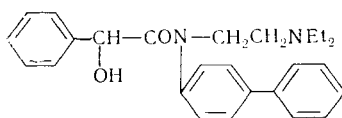
мид (XI) ⁹⁰:(X, Z=OCH₂CH=CH₂)(XI, Z=NHCOC₆H₁₇)

Соединения, содержащие заместители в пара-положении, обычно менее активны, но некоторые из них, например *p*-Cl—C₆H₄OCH₂CONHCH₂CH₂NR₂ все же находят применение благодаря малой токсичности ⁹¹.

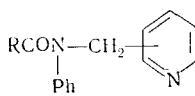


(XII)

Ряд работ касается аминоамидов с арилированной амидной группой ^{92, 93}; сильным анестетиком, по утверждению авторов, является соединение (XIII):

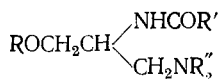


(XIII)

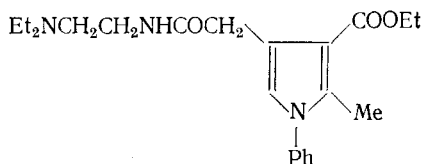


(XIV)

Среди других активных аминоамидов можно отметить 4-алкоксифталимиды ⁹⁴, 3,3-дифенилакриламида ⁹⁵, амиды типа (XIV) ⁹⁶ и (XV) ⁹⁷:



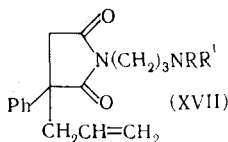
(XV)



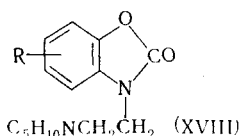
(XVI)

Интересно соединение (XIV), сочетающее в себе структуру аминоамида и эфира аминокислоты, и, согласно ⁹⁸, вызывающее быструю, устойчивую и длительную анестезию. Из имидов двухосновных кислот, привлекавших внимание в последнее время активными анестетиками оказались (XVII) ⁹⁹, (XVIII) ¹⁰⁰, а также ряд других ^{101, 102}.

Можно упомянуть также об аминоамидах карбаминных кислот, типа (II) (X=NH, Y=O), у многих из которых инфльтрационная активность равна активности ксилокаина. Как и в других классах соединений, в серии веществ типа (XIX) максимальная активность достигается при Ar=2,4-Me₂C₆H₃ и 2,6-Me₂C₆H₃, в то время как *p*-MeO-, *p*-NH₂- и *p*-Cl-заместители уменьшают ее ¹⁰³.



(XVII)



(XVIII)



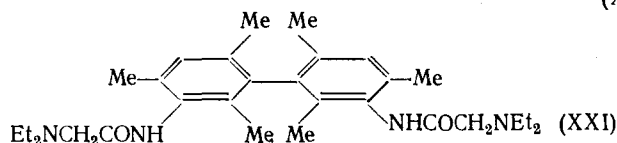
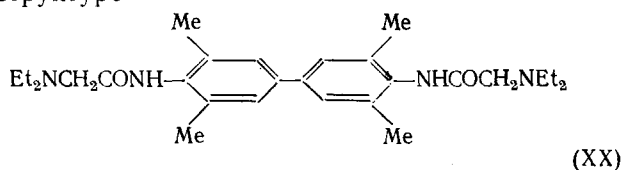
(XIX)

3. Амиды аминокислот ($X = \text{C} \begin{smallmatrix} \swarrow \\ \searrow \end{smallmatrix}$, $Y = \text{NH}$)

Амиды аминокислот — класс соединений, к которому за последнее десятилетие было приковано наибольшее внимание. Это связано с обилием весьма активных препаратов, относящихся к этому классу. Достаточно упомянуть ксилокаин, тримекаин (мезокаин), прилокаин (цитанест) и другие. Отталкиваясь от структуры ксилокаина, были подробно исследованы самые различные его аналоги^{8, 9, 104}. Особенно много работ посвящено варьированию амидной части молекулы, прежде всего путем введения различных заместителей в анилидную группу. Как уже отмечалось ранее, одним из важнейших факторов здесь является общая липофильность молекулы, увеличение которой за счет введения дополнительных Me-групп (например, в тримекаине^{8, 9, 18} или за счет замены Me на большие радикалы¹⁹ приводит к повышению активности; в последнем случае, возможно, существенную роль играет также пространственная затрудненность амидной группы.

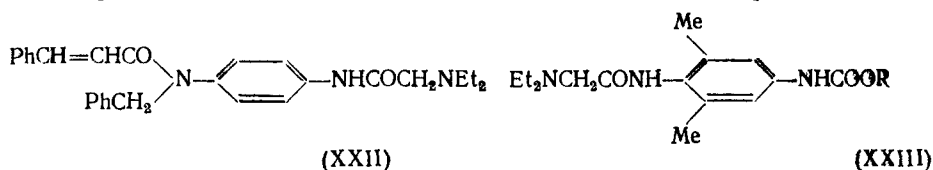
Исследовано большое число соединений, содержащих более полярные, чем алкилы, группы в бензольном кольце. Наиболее интересными оказались алкокси- и арилокси-производные^{88, 104–108}, причем если PhO-группа проявляет себя наилучшим образом в мета-положении, то PhCH₂O- и PhCH₂CH₂O-группы — в пара-положении^{8, 9}. Введение более гидрофильных группировок — OH, OCOMe, SH, а также галоидов или NO₂ в бензольное кольцо резко уменьшает или уничтожает активность^{12, 88, 107, 109}. Аминогруппа, в отличие от других гидрофильных групп, в ряде случаев оказывает положительное влияние на фармакологические свойства, особенно в 4 положении^{12, 88}.

Интересные данные получены при исследовании соединений, которые можно рассматривать как «сдвоенные» аналоги ксилокаина (XX) или тримекаина (XXI)^{8, 9, 45}. Оказалось, что если расстояние между атомами азота в такой структуре



составляет $\sim 10,3 \text{ \AA}$, то активность препарата весьма высока, если расстояние больше — она примерно равна активности моnofункционального соединения, а если меньше, она резко падает. Эти данные, по-видимому, указывают на возможность многоцентрового присоединения анестетика к рецептору.

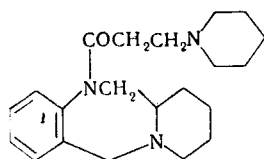
К высокоэффективным анестетикам приводят и некоторые иные комбинации двух амидных групп в молекуле, как, например, в низко токсичных соединениях (XXII)¹¹⁰ или (XXIII)¹¹¹, последние при $R = \text{Bu}$, $i\text{-C}_5\text{H}_{11}$ и C_6H_{13} превосходят ксилокаин соответственно в 10, 20 и 60 раз:



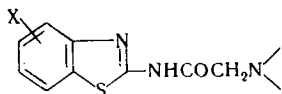
Однако в большинстве случаев дополнительные карбонилсодержащие группы не улучшают свойств амидов аминокислот^{112–116}.

Наряду с замещенным бензольным кольцом в качестве ароматического остатка в молекулы амидов аминокислот часто вводили другие ароматические и гетероциклические фрагменты. При этом найдено, что высокая активность и продолжительность действия присуща некоторым аминокислотамидным производным нафталина^{117, 118} и фенотиазина^{50, 119–122}. Последние, однако, часто оказывают раздражающее действие на ткани и из-за этого непригодны для применения. Неожиданными оказались результаты, полученные в^{120, 121} и указывающие на то, что, вопреки общепринятому мнению, некоторые четвертичные соли 10-аминоацилфенотиазинов не уступают третичным аминам по анестезирующему действию или даже превосходят их. Автор при этом утверждает, что активность препаратов зависит главным образом от размеров вводимого при кватернизации радикала. Учитывая невысокую активность препаратов и значительное раздражающее действие, можно было бы отнестись с сомнением к этим данным, однако недавно появилась еще одна работа¹²³, в которой показано, что хлорметилат ксилокаина действует так же, как сам ксилокаин, причем соотношение «доза — отклик» также примерно одинаково для обоих препаратов. Возможно, что несмотря на это, механизм действия основания и четвертичной соли различен, однако пока данные на этот счет в литературе отсутствуют.

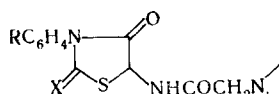
Интересен трициклический амид (XXIV), который при анестетическом действии, равном ксилокаину, обладает низкой токсичностью (LD_{50} 500—1250 мг/кг)¹²⁴:



(XXIV)



(XXV)

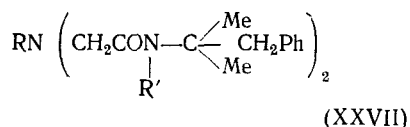


(XXVI)

Ряд весьма активных препаратов нашли индийские исследователи^{125–129} и другие авторы^{130, 131} среди аминокислотных производных тиазолов, бензотиазолов, тиазолидонов (XXV—XXVI), а также среди аналогичных пиперазиновых бис-производных. Обращает на себя внимание отсутствие сопряжения группы $NH-CO$ с ароматическим кольцом в соединениях типа (XXVI). По-видимому, такое сопряжение не обязательно, причем этот вывод относится не только к указанным типам соединений — за последние годы увеличилось число активных местных анестетиков, найденных в ряду бензиламинов^{132–137} и соединений с ароматическим кольцом, еще более удаленным от амидной части^{138–141}. Некоторые из них, например бис-амиды (XXVII), весьма активны^{139, 140, 142}; в частности, соединение с $R=HOCH_2CH_2$ («оксефазин»), а также его аналоги с $R=$

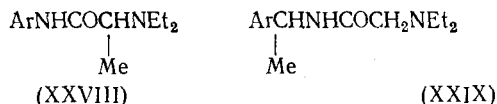
$=HOCH_2CH_2$, $p-NO_2C_6H_4COOCH_2CH_2$ и $N \begin{array}{c} \diagup \diagdown \\ \diagdown \diagup \end{array} COOCH_2CH_2$, в 8—20 раз превосходят совкаин и в 2000—4000 раз — новокаин и ксилокаин при малой токсичности (для оксефазина $LD_{50}=400$ мг/кг) и незначительном раздражающем действии. Интересно, что активность полностью исчезает при $R=HO(CH_2)_3$ ¹⁴⁰. Таким образом, положение бензольного

кольца в молекуле не всегда играет первостепенную роль:

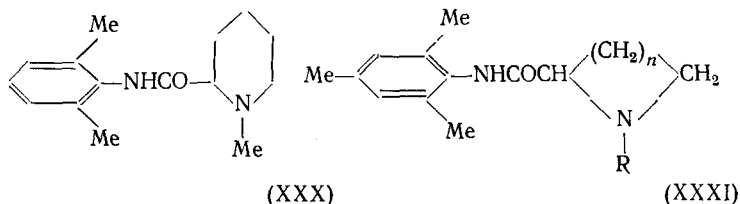


Однако норборнанные и циклогексановые аналоги ксилокаина обладают лишь весьма слабым анестетическим эффектом¹⁴³. Эти данные, так же как и ряд рассмотренных выше, позволяют полагать, что ароматические фрагменты в молекуле анестетика важны не только вследствие непосредственного влияния на свойства карбонильной группы. По-видимому, их роль в значительной мере связана с обеспечением липидной растворимости анестетика и способности связываться с рецептором с помощью нековалентных связей (гидрофобное связывание, π -комплексобразование и др.)¹¹.

Следует остановиться на работах^{144, 145} по изучению фармакологических свойств N-аминоацилэфедринов, интерес которых связан с тем, что авторами были исследованы все восемь возможных изомеров амидов, образованных *D*- и *L*-N,N-диметилфенилаланинами с *D*- и *L*-эфедрином и псевдоэфедрином и показано, что наибольшую активность обнаруживают производные *L*-N,N-диметилфенилаланина. На основании этого авторы выдвинули некоторые предположения о структуре рецептора, с которыми могут взаимодействовать указанные вещества. На примере соединений (XXVIII, XXIX) также показано¹⁴⁶, что *L*-изомер проявляет заметную большую анестетическую активность, чем *D*-изомер. Недавно это было обнаружено у анилидов N,N-диметилаланина¹⁴⁷. В то же время для прилокаина (см. ниже) заметной разницы между активностью и токсичностью *D*-, *L*- и *DL*-изомеров не обнаружено¹⁴⁸.



Наряду с исследованием амидной части, большое внимание уделяется в последние годы варьированию аминокислотной части в амидах аминокислот^{108, 132, 135, 149–180}. Так, высокоактивными и низкотоксичными оказались многие пиперидиноацетамиды, особенно содержащие несколько метильных групп в пиперидиновом кольце^{132–135, 149, 150}. Наряду с давно известным карбокаином (мепивакаином), в последнее время активно изучается его N-бутильный аналог бупивакаин (маркаин) (XXX)^{151–153}, обладающий весьма продолжительным действием и низкой токсичностью



Исследование серии мезидидов α -азациклоалканкарбоновых кислот (XXXI)^{8, 9, 154–156} показало, что при увеличении размера цикла ($n=2, 3, 4$) поверхностная активность растет, а инфильтрационная — уменьшается. Увеличивается активность также при утяжелении радикала R, причем оптимальными являются $\text{R}=\text{Bu}$, $i\text{-Bu}$ и цикло- C_6H_{11} . В результате этих исследований предложено и внедрено в клиническую практику два

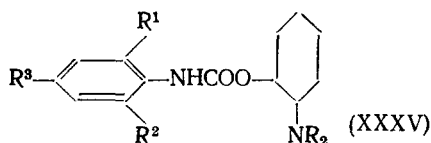
Наконец, к рассматриваемому классу соединений можно, по-видимому, отнести сульфамиды аминокислот, некоторые из которых (например, $\text{ArNHSO}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{Et}_2$) проявляют анестетические свойства¹⁸².

4. Эфиры аминокислот ($\text{X}=\text{C} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$, $\text{Y}=\text{O}$)

В противоположность амидам аминокислот, интерес к эфирам аминокислот, не содержащим аминогруппы в спиртовой части, за последние годы значительно уменьшился. Эти соединения можно рассматривать как аналоги эфиров аминоспиртов с «перевернутой» карбоксильной группой, и, по-видимому, это преобразование структуры неблагоприятно для фармакологических свойств. Среди немногочисленных работ^{183–188} интерес представляют, только несколько препаратов, относящихся к группе арильных эфиров α -N-морфолил- и α -N-метилпиперазинилкарбоновых кислот^{183–185}. Будучи близкими по структуре к ксилокаину, эти соединения превышают его по активности при равной токсичности, однако вызывают заметные повреждения тканей. Другие исследованные за последнее время эфиры аминокислот не проявили заметной анестетической активности.

5. Карбаматы ($\text{X}=\text{O}$, $\text{Y}=\text{NH}$)

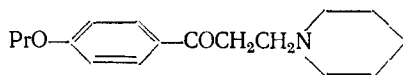
Наиболее активно исследование этого класса соединений ведет чешская школа исследователей^{186–193}, в основном сосредоточившая свое внимание на 2,6-дизамещенных карбанилатах. Как и во многих других случаях, рассмотренных выше, оказалось, что наряду с физико-химическими свойствами существенную роль играет пространственное влияние орто-заместителей, поскольку активность найдена и для 2,6-дихлор-, и для 2,6-диметил-, и для 2-алкокси- или 2-арилокси-производных^{103, 186–190, 194}. Некоторые из них в 5–17 раз активнее кокаина при поверхностной анестезии и в 7–20 раз превосходят новокаин при инфильтрационном введении, имея примерно равную токсичность¹⁹⁰. Весьма активны 2-бутокси-4,6-диметилкарбанилат¹⁹⁵, 2-хлор-6-метилкарбанилат¹⁹⁴, а также карбаматы (XXXV) с несколько видоизмененной сложноэфирной частью^{192, 196}; среди них XXXV с $\text{R}'=\text{Me}$, $\text{R}^2=\text{Cl}$, $\text{R}^3=\text{H}$ и $\text{R}_2\text{N}=\text{NC}_5\text{H}_{10}$ в 35 раз превосходит кокаин. Из других карбаматов, оказывающих анестезирующее действие, можно отметить производные пиридинкарбаминовой кислоты^{197, 198}, фенотиазинкарбаминовой¹⁹⁹ и фенотиазиндитиокарбаминовой кислоты²⁰⁰, некоторые карбамоилазепины²⁰¹.



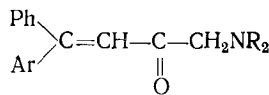
6. Аминокетоны ($\text{X}=\text{C} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$, $\text{Y}=\text{C} \begin{smallmatrix} \diagup \\ \diagdown \end{smallmatrix}$)

Подробный обзор аминокетонов с анестезирующей активностью опубликован совсем недавно²⁰². Главным образом внимание исследователей было направлено на модификацию структуры фаликаина (XXXVI)—активного анестетика, найденного в начале 50-х годов. Оказалось, что вместо бензольного кольца в принципе может быть ис-

пользован почти любой ароматический остаток — нафталиновый^{203, 204}, тиазольный²⁰⁵, карбазольный²⁰⁶ и др.



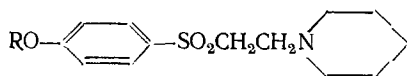
(XXXVI)



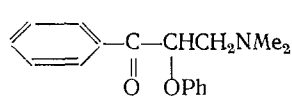
(XXXVII)

В несколько раз превосходят ксилокаин винилогичные производные (XXXVII)^{207, 208}, в отличие от их гидрированных аналогов²⁰⁷. Надо отметить, что кетон (XXXVII) в отличие от фаликаина, является α -аминокетоном. За последнее время анестезирующая активность найдена и у некоторых других α -^{209–211}, а также γ -аминокетонов^{212, 213}. Обнаружено, что более высокой анестезирующей активностью обладает сульфoаналог фаликаина — аминосульфoн (XXXVIII)²¹⁴.

Что касается варьирования аминoгруппы, то перспективными в этом направлении оказались производные гексаметиленимина^{202, 215, 216}, особенно *p*-пропoкси и *p*-бутоксиг- β -N-гексаметилениминопропиофеноны, по активности превосходящие фаликаин и дикаин, обладая в то же время меньшей токсичностью и отсутствием побочных эффектов. Последний препарат получил название «гексакaин»; несколько менее активно парэтоксипроизводное («этамин»)²⁰².



(XXXVIII)



(XXXIX)

Дальнейшее увеличение размеров цикла оказывается нецелесообразным — производные гептаметиленимина совершенно неактивны²¹⁷. Лучшие результаты дает введение в четвертое положение пиперидинового кольца пропильного²¹⁸ и бутильного радикалов²¹⁹; заместители в положениях 2 и 3 менее эффективны²¹⁸. Соединения с ациклическим азотом, как правило, мало активны, однако при введении в α -положение фенильного²²⁰ или феноксильного остатка¹⁶ активность резко растет — соединение (XXXIX), например, в 3 раза активнее кокаина при поверхностной анестезии и в 5 раз превосходит новокаин при инфильтрационном обезболивании¹⁶.

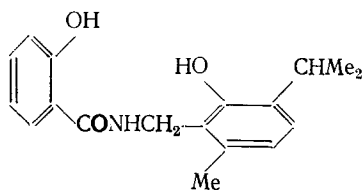
К аминокетонам несколько другого строения, чем фаликаин, можно отнести соединения, содержащие карбонильную группу непосредственно у гетероцикла, который в этом случае совмещает функции аминoгруппы и углеродного скелета. Среди таких веществ анестетиками оказались 3-ацилпиперидины²²¹ и 4-ацилдекагидроизохинолины²²². Попытка усилить анестетический эффект за счет удвоения аминокетонной структуры оказалась безуспешной — аминокетоны, полученные по реакции Манниха из диацетилбензола, значительно уступают по активности соответствующим моноаминокетонам²²³.

III. АНЕСТЕТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ СОЕДИНЕНИЙ, СОДЕРЖАЩИХ В СВОЕМ СОСТАВЕ ОДНУ ФУНКЦИОНАЛЬНУЮ ГРУППУ

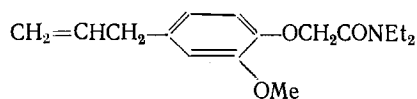
Хотя большинство активных анестетиков содержит в своем составе и аминo- и карбонильную группы, все же опубликовано немало работ, посвященных исследованию соединений, содержащих только одну из этих функций.

1. Амиды

Амиды кислот, не содержащие другой аминогруппы, довольно давно известны как анестетики. Чаще всего анестезирующее действие обнаруживается либо у ацилированных анилинов^{224, 225}, либо у амидов ароматических кислот^{226, 227}. Как и в ряде других случаев, существенную роль, здесь, по-видимому, играет общая липофильность молекулы и пространственное окружение амидной группы. Так, среди амидов типа $\text{Me}-(\text{CH}_2)_n\text{CONHAr}$ наиболее активны соединения с $n=5-7$, производные же низших кислот неактивны²²⁵. Из амидов ароматических кислот наиболее активны орто-замещенные производные, например салициламиды, типа (XL)²²⁶. Однако соседство ароматического кольца и амидной группы не является обязательным, — анестезирующим действием обладает ряд других производных, в том числе амиды феноксиуксусной кислоты, среди которых найден интересный препарат «детровел» (XLI). Он вызывает быструю анестезию, по интенсивности равную вызываемой дикаином, но значительно меньшей продолжительности²²⁸, что часто бывает необходимо.



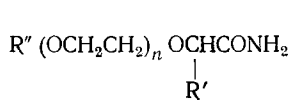
(XL)



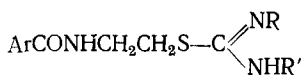
(XLI)

В последующих работах было показано, что анестетическое действие исчезает, если из **XLI** удалить ацетамидную часть или ввести в нее этиленовую группу. Анестезия резко уменьшается также при различных видоизменениях ацетамидной части, при перемещении метоксильной и аллильной групп в другие положения ароматического ядра или при замене аллильной группы на карбоэтоксильную^{229, 230}.

Из других амидов анестетическая активность отмечается у N-ацилированных гетероциклов^{231, 232} и у некоторых производных, содержащих карбонильную группировку в цикле²³³⁻²³⁵. Запатентованы также в качестве анестетиков хорошо растворимые в воде полигликолевые эфиры с амидной группой типа (XLII)²³⁶:



(XLII)



(XLIII)

2. Амидины, производные гуанидина, изотиурония и др.

Ранее отмечалось¹, что анестезирующей активностью обладают соединения, содержащие амидинную, гуанидинную и подобные им группировки. В последние годы также синтезированы активные амидины^{88, 237} и гуанидины^{238, 239}. Мощными анестетиками являются также производные изотиурония, анилиды^{171, 172} и бензамиды (XLIII)^{240, 241}. Некоторые производные изотиурония при поверхностном применении в 4—20 раз, а при инфильтрационном — в 2—6 раз активнее ксилокаина. Сопоставляя эту структуру с 2-аминотиазолами, также обладающими анестетическим

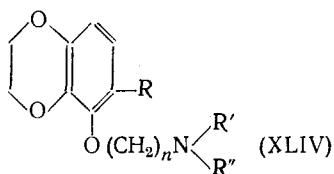
действием, авторы²⁴¹ утверждают, что группировку $-\text{S}-\text{C} \begin{smallmatrix} \nearrow \text{N}- \\ \searrow \text{N}- \end{smallmatrix}$ можно рассматривать как новую анестезиофорную структуру.

Наконец, есть еще одна группировка, напоминающая карбонильную и связанная с ней генетически — альдоксимная, также в ряде случаев обеспечивающая анестетическое действие соединений^{242, 243}. Отмечается также²⁴², что наряду с альдоксимами $\text{ArCH}=\text{NOCH}_2\text{CH}_2\text{NR}_2$ активны и их изомеры — N-окиси.

3. Амины

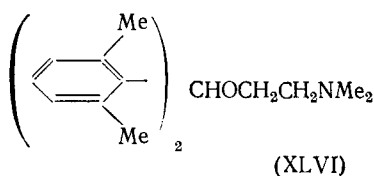
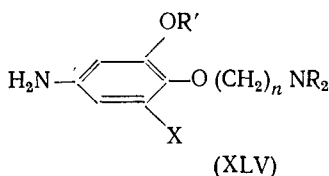
Несмотря на то, что среди простых аминов не найдено еще анестетиков, используемых в медицинской практике, эти вещества, по-видимому, представляют интерес благодаря ряду достоинств — относительной простоте синтеза, стойкости к гидролизу, в ряде случаев сочетающихся с высокими индексами анестетического действия.

Наиболее широко изучаются соединения, содержащие, наряду с аминогруппой, эфирный атом кислорода (или несколько таковых). Так, Даукшас с сотр. подробно исследовали производные бензодиоксана (XLIV)^{244—246}:



Авторы показали, что для проявления анестезирующего действия соединениями этого типа необходимо наличие в их молекулах определенной «массы» углеводородных радикалов. Введение дополнительных полярных групп (OH , NR'_2) уничтожает активность, видимо, из-за повышающейся гидрофильности, поскольку активность может быть восстановлена удалением полярного диоксанового кольца. Наиболее активным оказался препарат с $n=2$, $\text{R}=\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$ и $\text{R}'=\text{H}$, $\text{R}''=\text{Me}$ («бензодиокаин»), превосходящий в 2,2 раза дикаин при терминальной анестезии и имеющий почти в 2 раза меньшую токсичность.

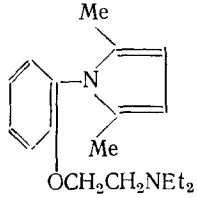
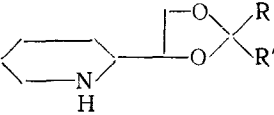
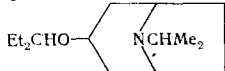
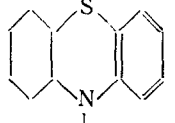
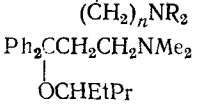
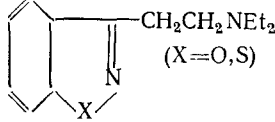
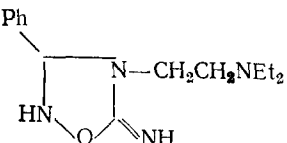
Анестетические свойства обнаружены также у ряда фениловых^{247—258}, бензиловых²⁵⁹ и бензгидрильных эфиров^{260—263}, особенно содержащих орто-заместители. Возможно, что в этих соединениях атом кислорода каким-то образом имитирует карбонильную группу, в связи с чем и наблюдаются сходные структурные закономерности. Так, для ряда соединений (XLV) найдено, что активность, токсичность и раздражающие свойства усиливаются с утяжелением радикала R' , а замещение в аминогруппе водорода на ацил снижает и активность, и токсичность^{250, 251}. Отмечена активность основных эфиров с полиоксипропиленовой цепью $\text{R}(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_n\text{NR}'_2$, где R — остаток 2-гваяцила или 2-тимила ($n=2—4$)²⁵⁴ и аналогичных бензгидрильных эфиров²⁶⁰, а также бензгидрилового эфира (XLVI), который в 10 раз превосходит новокаин, но вызывает необратимые изменения тканей²⁶¹. Значительно реже анестетиками являются мета- и пара-замещенные фениловые эфиры^{255, 256}.



Важно отметить, что амины, простые аминоксиферы и аналогичные соединения, не обладающие «анестезиоформным» строением, как правило, наряду с анестетической, проявляют и другую фармакологическую активность (спазмолитическую, антигистаминную, холинолитическую и т. д. ^{257, 262, 264—282}), и это может рассматриваться как довод в пользу неспецифического характера их действия. Некоторые наиболее активные (согласно данным описавших их авторов) амины приведены в табл. 2.

ТАБЛИЦА 2

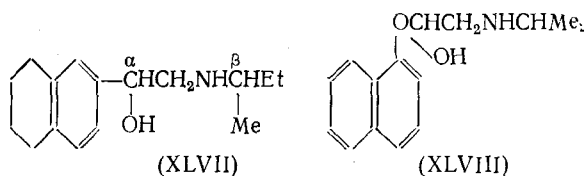
Физиологическая активность некоторых кислородсодержащих аминов

Соединение	Анестетическая активность	Другие виды активности	Ссылки на литературу
	В 3 раза превосходит кокаин, в 20 раз—новокаин	Антагонист пилотарпина, морфина и BaCl ₂ , в 30 раз превосходит папаверин	257
	В 50—80 раз активнее новокаина	Спазмолитическая	265
	В 100 раз превосходит кокаин	Антигистаминная и атропиноподобная	266
	В 2—10 раз активнее кокаина	Спазмолитическая, седативная, антигистаминная, анагетическая и др.	268—270
	В 1,5 раза уступает дикаину	Противокашлевая, мидриатическая	271
	Превосходят ксилокаин	Спазмолитическая, антигистаминная	272
	В 3 раза активнее кокаина и в 5 раз новокаина	Вазодилаторная, анагетическая	273, 274

Судя по разнообразию структуры этих препаратов, положение кислородного атома в молекуле не слишком существенно, и роль его, по-видимому, сводится к приданию веществу нужных физико-химических свойств.

Не ясен до сих пор механизм анестетического действия аминоксиферов. Можно полагать, что гидроксильная группа в них влияет главным образом на липофильность молекул. Однако не исключено, что некоторые аминоксиферы действуют в организме не непосредственно, а предварительно быстро окисляясь до соответствующих аминокетонов, которые

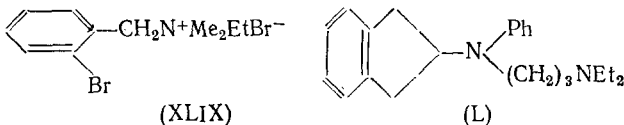
и проявляют анестезирующие свойства. Доводом в пользу этого предположения служит тот факт, что, как правило, анестезирующее действие проявляют вторичные аминоспирты, содержащие группировку $ArCHON$, которая легко может окисляться в $ArC=O$ -группу, например, производное тетрагидронафталина (XLVII), по анестетическому эффекту сравнимое с ксилокаином и новокаином^{283, 284}. Интересно, что из 4 стереоизомеров (XLVII), получившего название «бутидрин», наибольшей анестетической активностью обладает $\alpha S\beta S$ -изомер, в то время как для $\alpha R\beta R$ -и $\alpha R\beta S$ -изомеров характерно β -блокирующее действие²⁸⁴.



Активны как анестетики и некоторые другие аминоспирты этого типа^{207, 285—288}, однако в то же время достаточно распространены активные препараты и с гидроксилом, удаленным от ароматических колец^{288—295}, в частности, пропранолол (XLVIII), близкий по активности ксилокаину^{294, 295}.

Есть упоминания и об активности некоторых соединений фенольного типа^{296, 297}, а также аминоспиртов бензгидрильного ряда²⁹⁸, вообще неспособных к превращению в карбонильные соединения. В связи с этим роль OH -группы, так же как и $C-O-C$ -связи, в формировании анестетической активности аминов остается невыясненной, тем более, что достаточно многочисленны примеры проявления такой активности аминами, не содержащими в своем составе других функциональных групп.

Так, 2-нафтилалкиламины имеют ярко выраженные поверхностно-анестетические свойства, например $Ag(CH_2)_nNMeC_5H_{11}$ ($Ag = \beta$ -нафтил) в 16 раз превосходит новокаин²⁹⁹. Найденные при этом закономерности между физиологическими свойствами и строением примерно одинаковы при поверхностной и проводниковой анестезии и близки к обнаруженным в других рядах. В 13 раз превосходит кокаин (в 0,5%-ном растворе) β -(4-метилпиперидиноэтил)нафталин³⁰⁰. Анестетические свойства обнаружены также у фенилциклогексиламинов³⁰¹, у бретилия (орнид, XLIX)³⁰², хотя он и содержит четвертичный атом азота, у диамина (L), в 20 раз превосходящего ксилокаин и в 4 раза дикаин³⁰³, у α -амино-4-диметиламинодифенилметана, вызывающего длительную и интенсивную анестезию³⁰⁴, у многих других ароматических^{305—310} и гетероциклических аминов^{311—322}, а также у некоторых аминов насыщенного ряда^{323, 324}. Все эти соединения, однако, как правило, неспецифичны и характеризуются наличием нескольких видов физиологической активности.



4. Соединения, не содержащие атомов азота

Давно известно анестетическое действие спиртов, в частности бензильного. В ряде работ отмечается активность более сложных спиртов³²⁵ и их производных, в особенности полиэфиров типа $C_nH_{2n+1}(OCH_2CH_2)_m$

ОН³²⁶ и ряда других³²⁷. Оказалось, что для этих соединений анестетическое действие растет параллельно с ростом цепи и увеличением липофильности и коэффициента распределения. Найдено, что эфир (C₆H₁₃ОСН₂ОСН₂СН₂)₂О («эфиран») по анестетическому эффекту близок к кокаину, но менее токсичен и не оказывает раздражающего действия³²⁸. Активными оказались алкиловые эфиры *p*-оксibenзойной³²⁹ и галловой кислот³³⁰, причем анестетический эффект увеличивается с ростом алкила, и, например, активность додецил-*p*-оксibenзоата в 6 раз больше, чем у новокаина³²⁹. Однако имеющиеся данные слишком отрывочны, чтобы делать какие-либо выводы по поводу механизма действия соединений подобного типа.

IV. НЕКОТОРЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О МЕХАНИЗМЕ ДЕЙСТВИЯ АНЕСТЕТИКОВ

До недавнего времени представления о механизме действия анестетиков были весьма умозрительны и неопределенны и, базируясь исключительно на эмпирических соотношениях между структурой и активностью, естественно, не могли претендовать на общность. Только в последние десятилетия, благодаря успехам в изучении процесса возникновения и проведения нервного импульса, стали возможны прямые электрофизиологические исследования действия анестетиков как веществ, влияющих на генерацию и проведение возбуждения в нерве. Кроме того, именно в последние годы были проведены детальные физико-химические и биохимические исследования анестетиков.

Как было показано выше, анестезирующими свойствами обладают вещества весьма различной структуры, и, следовательно, различающиеся по реакционной способности. Все это наводило на мысль, что в механизме анестезирующего действия важную роль играют физико-химические процессы, обусловленные соответственно физико-химическими свойствами анестетиков. Для того, чтобы осуществить блокирующее действие, анестезирующее вещество сначала должно проникнуть к месту реакции и затем уже вступить во взаимодействие с рецептором. Для проявления анестезирующего действия поэтому имеют значение, по крайней мере, три фактора: 1) способность анестетиков проникать через различные биологические мембраны (не связанные непосредственно с нервной тканью) к нервным волокнам и адсорбироваться на их поверхности; 2) способность анестетиков проникать в мембрану нервного волокна и их поведение в возбудимой мембране; 3) взаимодействие анестетиков со специфическими (в химическом отношении) структурами рецептора. В этом плане и целесообразно рассматривать механизм действия анестетиков.

Практически все анестетики являются органическими основаниями и поэтому способность к ионизации имеет большое значение для их действия. Долгое время считалось, что именно неионизированное основание определяет анестетический эффект. Этот вывод легко подтверждается широко известными данными об уменьшении минимально эффективной блокирующей концентрации анестетиков при увеличении рН среды^{331–334}. Сравнительно недавно, однако, было показано, что между основностью и анестезирующей активностью нет прямой зависимости^{8, 335}, а поскольку для большинства активных препаратов в области физиологических значений рН концентрация катиона более постоянна, чем концентрация основания, был сделан вывод, что катион является активной формой анестетика^{335–340}. В то же время очевидно, что анестетики проникают через миелиновую оболочку нервного волокна^{336–338}, или мембрану аксона³⁴¹ в незаряженной форме. При исследовании влияния двух

производных лидокаина (pK_a 6,3 и 9,8) на мембрану аксона кальмара при различных рН было показано, что анестетики проникают в мембрану в незаряженной форме, но блокируют потенциал действия только в виде катиона³⁴¹. Известно, что большинство применяемых в практике анестетиков имеют pK_a 7,0—9,0^{8, 335, 340}. Это ограничение также говорит о том, что для действия анестетика существенны обе его формы: неионизированное основание ответственно за проникание анестетика к месту реакции, катионная форма — за непосредственное взаимодействие анестетика с рецептором^{337, 339, 341—343}.

Для того, чтобы анестезирующее вещество достигло места действия — мембраны аксона, оно должно обладать определенной водной и липидной растворимостью. Ранние попытки связать анестезирующую активность веществ с их коэффициентом распределения между водной и липидной фазами были неудачны^{10, 11}. Однако недавно удалось обнаружить такую зависимость^{8, 344}. С другой стороны, найдено, что симбатно взаимосвязаны анестезирующие и поверхностно-активные свойства анестетиков^{345—347}. Оказалось, что поверхностная и межфазная активности соединений, способность их к проникновению в липидный монослой, а параллельно с этим анестезирующая активность возрастают с увеличением рН среды от 3,5 до 7,35^{335, 348}. Показано, что анестетики не только адсорбируются фосфолипидными слоями, но и способны взаимодействовать с некоторыми фосфолипидами клеточных мембран по ион-ионному и ион-дипольному механизмам, образуя комплексы в соотношении 1:2, как и ионы Ca^{2+} ³⁴⁹. По-видимому, они связываются с теми же фосфатными группами липидов, с которыми взаимодействуют ионы Ca^{2+} ^{349, 350}.

Таким образом, благодаря липофильности и поверхностной активности, анестетики проникают в нервную мембрану и вызывают изменение ее физико-химических свойств: гидрофобности³⁵¹, электрического сопротивления³⁵², рН, а в больших концентрациях — коагулируют водные дисперсии фосфолипидов. Как следствие изменения физико-химических свойств, изменяются функции мембраны, что проявляется в физиологических процессах. С этим связаны рассмотренные выше симбатные зависимости между физико-химическими свойствами (липофильность, коэффициент распределения в нерве, способность к адсорбции в нерве, поверхностная и межфазная активности, адсорбционная способность) и анестезирующей активностью, которые позволили объяснить некоторые эмпирические взаимосвязи между структурой соединений и их фармакологическим действием и даже предсказать активность ряда новых препаратов^{8, 335}. Ясно, что в настоящее время никакое серьезное исследование уже не мыслимо без учета влияния физико-химических факторов, рассмотренных выше.

Действие анестетиков в настоящее время рассматривается главным образом на основании общепризнанной теории возникновения и распространения электрических потенциалов в нервномышечной ткани^{353, 354}.

Проведенные экспериментальные исследования показали, что анестетики вмешиваются в процесс проведения нервного импульса главным образом благодаря их способности тормозить увеличение натриевой проницаемости в области перехвата Ранвье мембраны аксона^{355—364}.

По вопросу о конкретном действии анестетиков на натриевую систему мембраны в литературе имеются разногласия. Большинство исследователей считает, что анестетики снижают «максимальную натриевую проницаемость», т. е. блокируют натриевые каналы мембраны^{355, 357, 360, 365—369}. Вместе с тем есть данные^{370, 371}, показывающие, что анестетики вызывают инактивацию системы натриевой проницаемости мембраны. В пользу этого свидетельствуют известные факты «вмешательства» ане-

стетиков в движение не только ионов Na^+ , но и других ионов: K ^{359, 360, 372, 373}, Ca ^{360–362, 371, 374–378}, Li ^{363, 379}, Ni , Co , Cd ³⁸⁰ и Mg ³⁸¹. Особый интерес в этом отношении представляет изучение влияния ионов Ca^{2+} , которым придается большое значение в механизме изменения ионной проницаемости мембраны при возбуждении ^{354, 381–383}.

Наиболее распространен в настоящее время взгляд, что Ca^{2+} и анестетики имеют одинаковые места действия в мембране и поэтому они конкурентные в отношении натриевых «пор» или «переносчиков» проводящей системы мембран ^{351, 361, 370, 383–386}. По-видимому, такими местами являются фосфатные группы липидов ³⁴⁹, действующие как переносчики ионов Na^+ и K^+ через мембрану.

Заряженные молекулы анестетиков, связываясь с анионными центрами фосфолипидов, могут сильно ингибировать этот перенос ^{349, 375}. Однако гипотеза о прямом конкурентном взаимодействии анестетиков и Ca^{2+} не свободна от противоречий ^{349, 371, 385}.

Существуют многочисленные данные, указывающие на способность анестетиков реагировать не только с фосфолипидами, роль которых в механизме действия анестетиков доказана, но и с другими природными веществами — тиамином ³⁸⁷, РНК ³⁸⁸, аденином и АТФ ³⁸⁹. Установлен антагонизм анестетиков по отношению к различным аминокислотам и алкалоидам ^{390, 391}, нуклеотидам ^{389, 392, 393} и белкам ^{386, 394, 395}, в связи с чем выдвинуты предположения о том, что именно такие взаимодействия ответственны за анестезирующее действие ^{6, 396}. Одной из наиболее разработанных гипотез подобного рода является гипотеза о конкурентном антагонизме анестетиков и ацетилхолина при их взаимодействии со специфическим рецептором ^{397–400}. Такой антагонизм действительно был показан в ряде экспериментов ^{401–403}. Однако, несмотря на ряд попыток, результаты многих исследований, проведенных в разных направлениях, противоречат ацетилхолиновой теории генерации и проведения нервного импульса в периферическом нерве ^{396, 404, 405}.

Также, по-видимому, следует с большей осторожностью относиться к теориям, объясняющим действие анестетиков их влиянием на клеточный метаболизм. Это мало вероятно прежде всего потому, что даже наиболее быстрые из пока известных нам процессов ферментного распада или синтеза липидов, протекают со скоростью гораздо меньшего порядка, чем блокирование транспорта ионов, лежащего в основе генерации и проведения нервного импульса. Далее показано, что нервная проводимость и прерывание ее анестетиками осуществляется равным образом при наличии естественной аксоплазмы и при замене ее искусственным солевым раствором ⁴⁰⁶. Отсюда можно заключить, что специфический эффект анестетиков развивается в мембране и не зависит существенно от внутриклеточных окислительно-восстановительных процессов. Поэтому, несмотря на многочисленные данные о влиянии анестетиков на клеточное дыхание ^{407–409} и его сопряжение с фосфорилированием ⁴¹⁰, нет оснований считать, что эти процессы ответственны за специфическое анестезирующее действие веществ, так как многие анестетики являются центральными депрессантами и полученные данные об их влиянии на окислительно-восстановительные процессы в нервной ткани вообще не могут быть полностью отнесены к тому, что наблюдается в мембране аксона. Пока еще трудно судить о роли ферментов во влиянии анестетиков на транспортные системы Na^+ и K^+ , так как до сих пор точно не установлено, какие типы ферментов могут быть включены в действие натриево-калиевого насоса в мембране ⁴¹¹. Кроме того, до сих пор в литературе вообще нет данных по количественной оценке реакционной способности анестетиков в их взаимодействии со структурами возбудимой

мембраны (рецептора), как например, это сделано для холинэстераз, ингибиторов МАО, соединений ряда циклосерина и других веществ. По-видимому, этому важному вопросу еще будет уделено должное внимание.

Суммируя все рассмотренное выше, можно следующим образом представить себе действие анестетиков. Анестезирующие вещества благодаря своим поверхностно-активным свойствам и липофильности проникают через различные среды к аксону, адсорбируются на клеточной поверхности в достаточных для проявления действия концентрациях и проникают в возбудимую мембрану аксона в области перехвата Ранвье, изменяя при этом ориентацию молекул в мембране. На проникание веществ оказывает большое влияние степень ионизации их молекул, при этом для действия анестетика важна способность его в области физиологических рН находиться в равновесии двух форм — катиона и неионизированного основания, поскольку обе существенны для анестетической активности. В мембране аксона анестетики фиксируются благодаря взаимодействию катиона с полярными группами фосфолипидов и фосфопротеидов и в результате гидрофобного взаимодействия неионизированного основания. В процессе связывания с мембраной аксона анестезирующие вещества, скорее всего, вступают в конкурентное взаимодействие с ионами Ca^{2+} , играющими важную роль в механизме транспорта ионов. Вытеснение Ca^{2+} из структуры мембраны является одной из основных причин возникновения сильной инактивации системы перемещения натрия при сохранении или даже некотором увеличении потенциала покоя. В результате этих эффектов в присутствии анестетиков нормальная трансмембранная разность потенциалов и обычное содержание двухвалентных ионов в среде оказываются уже недостаточными для поддержания мембраны в состоянии готовности к реакции на раздражение. Поэтому для восстановления этой способности необходимо либо значительно увеличить указанную разность потенциалов гиперполяризующим током, либо повысить содержание в растворе Ca^{2+} (или Ni^{2+}). Только при очень высоких концентрациях анестетика гиперполяризующий ток, ионы Ca^{2+} или Ni^{2+} оказываются уже неспособными полностью восстановить нарушенную структуру мембраны. Таким образом, анестетики инактивируют механизм изменения проницаемости натрия при деполяризации. Как следствие всех перечисленных явлений наступает прекращение электрической активности без деполяризации. В этом и состоит, вероятно, сущность действия анестезирующих веществ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Е. М. Черкасова, С. В. Богатков, Усп. химии, **31**, 963 (1962).
2. J. Büchi, X. Perlia, Beziehungen Zwischen den Physikalisch — Chemischen Eigenschaften und der Wirkung von Lokalanästhetica, Aulendorf (Wittbg, 1962).
3. J. Büchi, X. Perlia, Farmaco Ed. Sci., **18**, 197 (1963).
4. J. Büchi, Pharm. Acta Helv., **41**, 65 (1966); **42**, 534, 571 (1967).
5. R. W. Morris, Pharm. Index, **4**, N 7A, 5 (1962); **7**, N1A, 3 (1965).
6. S. Wiedling, C. Tegner, Progr. Med. Chem., **3**, 322 (1963).
7. J. Büchi, X. Perlia и др., Arzneimittel — Forsch., **16**, 1263, 1475, 1675 (1966); **17**, 1012 (1967); **19**, 578 (1969).
8. Н. Т. Прянишникова, Н. А. Шаров, Тримекаин, фармакология и клиническое применение, Л., 1967.
9. Н. Т. Прянишникова, А. М. Лихошерстов, ЖВХО, им. Д. И. Менделеева, **1970**, № 2, 207.
10. N. Löfgren, Studies on local anesthetics, Xylocain, Stockholm, 1948.
11. J. Büchi, X. Perlia, Arzneimittel-Forsch., **10**, 117, 745, 930 (1960).
12. Н. И. Кудряшова, А. Л. Ремизов, Н. В. Хромов-Борисов, ЖОХ, **29**, 1240 (1959).

13. A. M. Galinsky, J. E. Gedrien, A. J. Perkins, S. V. Susina, J. Med. Pharm. Chem., **6**, 320 (1963).
14. A. M. Galinsky, Diss. Abstr., **23**, 4543 (1963).
15. M. Haring, Helv. chim. acta, **43**, 104 (1960).
16. V. N. Sharma, Arch. Intern. Pharmacodyn., **137**, 410 (1962).
17. J. Thomas, J. Canty, J. Pharm. Pharmacol., **14**, 587 (1962).
18. L. A. Dominguez, Arch. Inst. Farmacol. Exptl, **15**, 59 (1963).
19. A. F. Harms, H. M. Tersteeg, W. T. Nauta, J. Med. Pharm. Chem., **4**, 575 (1961).
20. C. G. Haining, R. G. Johnston, K. A. Scott, J. Pharm. Pharmacol., **12**, 641 (1960).
21. Ам. пат. 3209022 (1965); С. А., **64**, 8096h (1966).
22. J. Büchi, O. Meyer, X. Perlia, Arzneimittel-Forsch., **17**, 1491 (1967).
23. B. Taccardi, G. Rapazzi, G. Ferrari, J. Med. Pharm. Chem., **3**, 525 (1961).
24. M. Borovička, F. Kvis, J. Chromik, M. Protiva, Coll. Czech. Chem. Commun., **32**, 1738 (1967).
25. А. Л. Мнджоян, В. М. Самвелян, Изв. АН Арм ССР, Биол. науки; **15**, № 10, 3 (1962); **16**, № 5, 3 (1963).
26. W. Laubender, L. Loebenberg, Arzneimittel-Forsch., **14**, 445 (1964).
27. A. J. Vazakas, J. T. Doluisio, J. Pharm. Sci., **53**, 165 (1964).
28. K. Schloegl, R. Schloegl, Monatsh., **95**, 922 (1964).
29. A. Quevauviller, B. Maziere, M. Maziere, Anesth., anal., reanim., **24**, 237 (1967).
30. J. Büchi, X. Perlia, R. Pormann, Arzneimittel-Forsch., **18**, 610 (1968).
31. A. E. Wade, D. C. Davis, F. F. Millikan, Bull. Georgia. Acad. Sci., **26**, 143 (1968).
32. B. Maziere, M. Maziere, N. Dat-Xyong, Bull. soc. chim. France, **1965**, 3493.
33. J. Sierosloeski, J. Susa, E. Laudanska, A. Laudanski, Z. Nowicki, C. Rubicki, Polski tygod. lekar., **14**, 500 (1959).
34. G. M. Sieger, W. M. Ziegler, D. X. Klein, H. Sokol, J. Am. Pharm. Assoc., Sci. Ed., **48**, 296 (1959).
35. Р. Э. Валтер, ЖОрХ, **2**, 2201 (1966).
36. Р. Э. Валтер, А. Э. Кипиня, Изв. АН ЛатвССР, сер. хим., **1969**, 470.
37. J. Büchi, A. Aebe, H. E. Geistlich, Arch. Pharm., **295**, 209 (1962); Arzneimittel-Forsch., **12**, 698 (1962).
38. S. Elkin, F. M. Miller, J. Pharm. Sci., **52**, 79 (1963).
39. M. Haring, G. Stille, Helv. chim. acta, **44**, 642 (1961).
40. R. Dahlbom, Sci. Rept. Super. Sanita, **2**, 309 (1962); С. А., **60**, 6074b (1964).
41. Ам. пат. 3133937 (1964); С. А., **61**, 56140 (1964).
42. К. В. Грабляускас, В. Ю. Рехлявичус, Н. И. Грабляускене, М. М. Самуленас, А. А. Кост, Хим.-фарм. ж., **2**, № 9, 35 (1968).
43. V. P. Shah, R. Ketcham, J. Med. Chem., **7**, 614 (1964).
44. Ам. пат. 2954373 (1960); С. А., **55**, 5428 c (1961).
45. Н. И. Кудряшова, Н. В. Хромов-Борисов, в сб. Фармакология нейротропных средств, АМН СССР, 1963, стр. 171.
46. P. Gold-Aubert, A. M. Locher, Helv. chim. acta, **42**, 1156 (1959); Helv. Physiol. et Pharmacol. Acta, **17**, 288 (1959).
47. Англ. пат. 815844 (1959); РЖХим., **1961**, 2Л199.
48. H. Fujimura, K. Ohata, K. Kawai, H. Hikida, M. Sugii, Yakugaku Zasshi, **79**, 587 (1959); РЖХим., **1960**, 61417.
49. В. М. Самвелян, в кн. Арпенал и опыт его химического применения, Ереван, **1964**, 156; Изв. АН АрмССР, Биол. науки, **18**, № 3, 15 (1965).
50. С. Ф. Торф, Н. Б. Хромов-Борисов, ЖОХ, **32**, 1838 (1962).
51. L. Fontaine, M. Graud, A. J. Chubert, E. Szarvasi, M. Bayssat, Chim. Ther., **1968**, 463.
52. Е. М. Черкасова, А. А. Баландин, ДАН, **154**, 1409 (1964).
53. Ам. пат. 3069315 (1962); С. А., **59**, 7492c (1963).
54. Англ. пат. 969790 (1964); С. А., **62**, 485h (1965).
55. И. Н. Назаров, Е. М. Черкасова, Изв. АН СССР, ОХН, **1960**, 251.
56. Е. М. Черкасова, Г. С. Еркомайшвили, Там же, **1960**, 1820.
57. Е. М. Черкасова, С. В. Богатков, ЖОХ, **31**, 810 (1961).
58. Е. М. Черкасова, Г. С. Еркомайшвили, Там же, **31**, 1832 (1961); **33**, 1661, 2106 (1963).
59. Е. М. Черкасова, Г. С. Еркомайшвили, Т. Н. Маковская, Чжао-Бин-Гэ, ДАН, **145**, 841 (1962).
60. А. С. Кучерук, Фарм. и токсикол., **24**, 706 (1963); **28**, 418 (1965); **30**, 60 (1967).
61. A. Vecchi, G. Melone, G. Maffii, Farmace Ed. sci., **14**, 697 (1959).
62. J. M. Glassman, F. Rauzzino, L. Freedman, Fed. Proc., **23**, 181 (1964).
63. Ам. пат. 2958697 (1960); С. А., **55**, 10393c (1961).

64. И. И. Шебекова, Изв. АН Каз ССР, Сер. мед. и физиол., 1961, № 1, 71; 1963, № 1, 23.
65. В. В. Аракелова, Труды Алма-Атинского Мед. ин-та, 20, 361 (1963); 21, 627, 642 (1964).
66. Г. И. Самарина, Труды ин-та физиол. АН Каз ССР, 1964, № 7, 39, 48; Тр. Алма-Атинского мед. ин-та, 23, 459 (1966).
67. И. И. Шебекова, Труды ин-та физиол. АН Каз. ССР, 1964, № 7, 28; 1965, № 8, 52; 1968, № 11, 77.
68. К. И. Хлуднева, Г. С. Литвиненко, Д. В. Соколов, Труды Ин-та хим. наук АН Каз ССР, 19, 3 (1967).
69. I. Nobuo, Chem. Pharm. Bull., 16, 455 (1968).
70. G. Hite, M. Lokhandwala, D. B. Patel, H. Patel, P. C. Merker, A. Schafill, J. Pharm. Sci., 60, 685 (1971).
71. Англ. пат. 1110637 (1968); С. А., 69, 77119 (1968).
72. Y. Fujita, H. Takagi, H. Yamada, Yakugaku Kenkyu, 35, 1 (1963); С. А., 62, 9661 (1965).
73. S. L. Shapiro, H. Soloway, H. J. Shapiro, L. Freedman, J. Pharm. Sci., 50, 769 (1961).
74. Франц. пат. М 150 (1961); С. А., 58, 3361 (1963).
75. P. Heistracher, O. Kraupp, T. Schiffthaler, Arzneimittel-Forsch., 14, 1077 (1964).
76. B. J. R. Nicolaus, L. Mariani, G. Pagani, G. Maffii, S. Testa, Ann. chim., 53, 290 (1963).
77. P. Reynaud, R. C. Moreau, P. Bourrinet, Chim. ther., 1967, № 2, 25.
78. M. J. Kornet, J. Med. Chem., 9, 493 (1966).
79. Японск. пат. 18953 (1966); С. А., 66, 37785 (1967).
80. H. Lieberman, S. Elkin, J. Pharm. Sci., 57, 684 (1968).
81. T. Eckert, E. Kibb, H. Hoffmann, Arch. Pharm., 297, 31 (1964).
82. Ю. М. Шилов, Материалы 2 Всес. конфер. фармацевтов (Л., 1959), М., 1961, стр. 248.
83. A. Demolis, W. Surber, T. Wagner-Jauregg, Arzneimittell-Forsch., 10, 743 (1960).
84. M. Haering, G. Still, T. Wagner-Jauregg, Там же, 11, 801 (1961).
85. Франц. пат. М6209 (1968); С. А., 74, 125201 (1971).
86. J. Vacher, G. Rispat, P. Duchene-Marullaz, Med. Pharm. Exptl., 15, 241 (1966).
87. Ам. пат. 2901507 (1959); РЖХим., 1961, 3/1208.
88. E. Honkanen, Ann. Acad. Sci. Fenn., Ser. AII, 99, 80 (1960).
89. Ам. пат. 2921077 (1960); С. А., 54, 17326 (1960).
90. R. Hazard, P. Chabrier, J. Bourdais, P. Mouille, A. Rodalles, G. Gouillet, Therapie, 20, 1043 (1965).
91. J. Thuiller, H. Nakajima, Anesth., analg., reanim., 19, 827 (1962).
92. Пат. ФРГ 1247315 (1967); С. А., 68, 95556 (1968).
93. O. Foussard-Blanpin, M. Rider-Deville, Anest. analg., reanim., 25, 35 (1968).
94. С. И. Каневская, В. Б. Брасюкас, ЖОХ, 29, 1930, 1933 (1959).
95. F. Morigi, Japan. J. Anesthesiol., 8, 677 (1959); РЖХим. БХ, 1960, 23494.
96. V. Carelli, M. Cardellini, F. Liberatore, Farmaco Ed. Sci., 16, 375 (1961).
97. Пат. ФРГ 1636476 (1970); С. А., 72, 90482 (1970).
98. G. Morelli, M. L. Stein, J. Med. Pharm. Chem., 2, 79 (1960).
99. Пат. ФРГ 1805028 (1969); С. А., 71, 80987 (1969).
100. T. Kaku, K. Kubota, J. Asada, Yakugaku Zasshi, 86, 1072 (1960); РЖХим., 1968, 4Ф 1953.
101. B. Akerman, M. Sokoll, Eur. J. Pharmacol., 8, 331, 337 (1969).
102. B. Danielsson, L. Kronberg, F. Ljungner, Acta Pharm. Suecica, 5, 77 (1968).
103. M. Häring, Arzneimittel-Forsch., 10, 475 (1960).
104. M. A. Patel, Indian J. Pharmacy, 29, 223 (1967); Licenciata, 17, № 3, 81 (1967).
105. F. Kopač, Sbornik Vysoke Skoly v Brno, Rada B8, 105 (1960).
106. H. Oelschlaeger, P. Schmersahl, Pharmazie, 20, 283 (1965).
107. A. Lukaš, A. Borovansky, L. Kopačova, Acta Fac. pharm. bohemosl., 12, 189, 203 (1966).
108. A. F. Youssef, A. A. Abou-Off, M. A. Abdel Kader, J. Med. Chem., 14, 443 (1971).
109. H. Oelschlaeger, P. Schmersahl, W. Toporski, Arch. Pharm., 294, 488 (1961).
110. V. Carelli, M. Cardellini, F. Liberatore, Ann. chim., 51, 699, 707 (1961).
111. C. Tegner, N. E. Willman, Acta chem. scand., 14, 855 (1960).
112. G. Tsatsas, C. Sandris, D. Kostonassios, J. Med. Pharm. Chem., 10, 235 (1967).

113. J. Hollowoud, A. B. A. Jansen, J. Sonthgate, Там же, 10, 863 (1967).
114. S. Atsushi, K. Zengo, K. Kazuyuki, Nippon Yakurigaku Zasshi, 57, 289 (1961); C. A., 57, 15761c (1962).
115. N. Lofgren, C. Tegner, N. E. Willman, R. Dahlbom, Acta Pharm. Suecica, 2, 79 (1965).
116. C. Tegner, K. E. Domeij, Acta Chem. Scand., 14, 916 (1960).
117. M. Nakamura, Shikoku Acta Med., 16 (suppl), 93 (1960); Biol. A., 36, 30843 (1961).
118. S. Osumi, Shikoku Ygaku Zasshi, 25, 431 (1969); C. A., 74, 86211 (1971).
119. E. Frommel, Arzneimittel-Forsch., 13, 573 (1963).
120. Е. А. Спалва, в сб. Исслед. по фармакологии ретикулярной формации, Л., ИЛМИ, 1961, стр. 384.
121. Е. А. Спалва, Фарм. и токс., 27, 189 (1964).
122. R. L. Mital, S. P. Benerjee, H. L. Sharma, J. Med. Pharm. Chem., 14, 68 (1971).
123. W. L. Oppenheim, Arch. intern. Pharmacodyn., 188, 156 (1970).
124. Ам. пат. 3281424 (1966); C. A., 68, 2929 (1968).
125. P. N. Bhargava и др. J. Indian, Chem. Soc., 38, 77, 165, 167 (1961); 39, 396 (1962).
126. P. N. Bhargava, P. R. Singh, J. Sci. Ind. Res., C20, 209 (1961); C21, 150 (1962).
127. P. N. Bhargava и др., Indian J. Pharmacy, 30, 125 (1968); 31, 126 (1969); 33, 17 (1971); J. Pharm. Sci., 58, 896 (1969).
128. P. N. Bhargava, S. C. Sharma, J. Indian Chem. Soc., 39, 319 (1962).
129. S. C. Sharma, Indian J. Chem., 4, 33 (1966).
130. Ам. пат. 2952687 (1966); C. A., 55, 4534 (1961).
131. G. Tsatsas, N. Vassiliadon, Bull. soc. chim. France, 1962, 736.
132. B. Samdahl, O. Solli, Y. Staalesen, Ann. Pharm. France, 23, 355 (1962).
133. S. L. Dalal, J. J. Trivedi, J. Indian Chem. Soc., 37, 4371 (1960); 39, 191 (1962); 40, 885 (1963).
134. A. Jumar, Ztschr. Chem., 1, 25 (1961).
135. M. A. Patel, Indian J. Pharm., 27, 281 (1965); M. A. Patel, M. N. Jindal, Arch. Intern. Pharmacodyn., 156, 118 (1965).
136. R. F. Collins, B. J. Large, J. Pharm. Pharmacol., Suppl. 14, 48 (1962).
137. Пат. ФРГ 1934918 (1970); C. A., 72, 100322 (1970).
138. B. Samdahl, J. H. Glendrange, Ann. pharmac. France, 24, 539 (1966).
139. M. E. Freed, W. F. Bruce, R. S. Hansbick, A. Maschitti, J. Org. Chem., 26, 2378 (1961).
140. J. Y. Seifter, J. M. Glassman, C. M. Hudyma, Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 109, 664 (1962).
141. U. U. Lindberg, E. Jakupovic, B. Ulf, B. Akerman, Acta Pharm. Suecica, 7, 543 (1970).
142. F. Heully, P. Gaucher, F. Vicari, E. Ducrocq, Ann. Med. Nancy, 3, 1201 (1964).
143. W. R. Boehme, M. L. Graeme, W. G. Scharpf, E. Siegmund, E. Schipper, M. Tobkes, J. Med. Pharm. Chem., 4, 183 (1961).
144. H. Schoenenberger, K. D. Fucksberger, A. Petter, R. Brinkmann, W. Zwez, Pharm. Acta Helv., 42, 163, 576 (1967).
145. H. Schoenenberger, W. Sieckmann, R. Brinkmann, Arzneimittel-Forsch., 17, 744 (1967).
146. Н. И. Кудряшова, Н. В. Хромов-Борисов, ЖОХ, 32, 1182 (1962).
147. H. Schoenenberger, A. Petter, W. Zwez, Arch. Pharm., 301, 780 (1968).
148. B. Akerman, S. Ross, Acta Pharm. Tox., 28, 445 (1970).
149. M. S. Grewal, G. Singh, Indian J. Physiol. Pharmacol., 7, 245 (1963).
150. Ам. пат. 3124586 (1964); C. A., 61, 30784 (1964).
151. L. Ekblom, B. Widman, Acta Anaesthesiol. Scand., 8, 219 (1964); 10, Suppl., № 21, 33, № 25, 59 (1966).
152. B. Ekenstam, Minerva Anesthesiol., 34, 498 (1968).
153. A. P. Rubin, D. L. Lawson, Anaesthesia, 23, 324 (1968).
154. А. С. Лебедева, А. М. Лихошерстов, Н. Т. Прянишникова, А. П. Сколдинов, Д. А. Харкевич, Материалы XI Всес. конф. фармакол., М., 1965, стр. 163.
155. А. С. Лебедева, А. М. Лихошерстов, Г. И. Гуревич, Н. Т. Прянишникова, А. П. Сколдинов, М. И. Шмарьян, Авт. свид. СССР 202955, Бюлл. изобр. 1967, № 20.
156. А. М. Лихошерстов, Н. Т. Прянишникова, А. С. Лебедева, И. В. Федина, А. П. Сколдинов, Хим.-фарм. ж., 5, № 6, 22 (1972).
157. Ам. пат. 2962503 (1960); C. A., 55, 10470c (1961).
158. Ам. пат. 3334100 (1967); C. A., 68, 68971 (1968).

159. Ам. пат. 3264309 (1966); C. A., 65, 16944 (1966).
160. R. Dahlbom, A. Mistorny, Acta Chem. Scand., 15, 1367 (1961).
161. J. Dolby, Acta Pharm. Suecica, 6, 271 (1969).
162. Пат. ФРГ 1805924 (1969); C. A., 71, 70340 (1969).
163. B. H. Takman, G. Camougis, N. M. Lofgren, Acta Pharm. Suecica, 6, 25 (1969).
164. N. Lofgren, C. Tegner, Acta Chem. Scand., 14, 486 (1960).
165. S. Wiedling, Acta Pharm. Tox., 17, 233 (1960).
166. A. Aström, N. H. Persson, Brit. J. Pharmacol., 16, 32 (1964).
167. V. Goldman, W. Gray, J. Brit. Dental. Assoc., 115, 59 (1963).
168. A. Aström, Acta Anaesthesiol. Scand., Suppl., 16, 23 (1965).
169. J. A. Thornton, Proc. Roy. Soc. Med., 58, 418, 420 (1965).
170. P. Malatesta, G. Miglilidate, U. Alberti, Farmaco Ed. sci., 17, 601 (1962).
171. Ам. пат. 3407229 (1968); C. A., 70, 28608 (1969).
172. Ам. пат. 3448198 (1964); C. A., 71, 49528 (1969).
173. T. Kurihara, N. Jino, K. Kumamoto, Tohoku Yakka Daigaku Kenkyu Nempo, 1965, № 12, 59; C. A., 68, 89851 (1968).
174. B. M. Patel, M. A. Patel, Indian J. Pharm., 31, 117 (1969).
175. H. Najer, R. Giudicelli, P. Chabrier, F. Joannic-Voisinet, J. Sette, Ann. pharm. franc., 17, 200 (1959).
176. T. Takada, M. Tada, A. Kiyamoto, Nippon Yakurigaku Zasshi, 62, 64 (1966); C. A., 67, 72326 (1967).
177. P. Malatesta, G. Migliaccio, N. Rasori, Ann. chim., 55, 133 (1965).
178. M. Fujihara, M. Hirakura, T. Mizoguchi, M. Kawanishi, Y. Sugihara, S. Ohshiro, Yakugaku Zasshi, 84, 88 (1969); C. A., 71, 81705 (1969).
179. K. N. Gaiind, B. D. Miglani, K. C. Gupta, Ind. J. Pharm., 24, 254 (1962).
180. Англ. пат. 1028099 (1966); РЖХим., 1967, 17H268.
181. Франц. пат. САМ 110 (1966); C. A., 67, 102752 (1967).
182. Н. В. Хромов-Борисов, М. Л. Инденбом, Е. В. Карпинская, ЖОрХ, 3, 1114 (1967).
183. P. Pietra, M. L. Bruschi, F. Frimarchi, Farmaco Ed. Sci., 21, 785 (1966).
184. L. Cosiia, G. DeNatale, P. Cansa, Boll. Chim. Farm., 107, 261, 310 (1968).
185. Англ. пат. 1102011 (1968); C. A., 64, 18834 (1968).
186. A. Sekera, R. Pavliceck, Č. Vrba, Bull. Soc. chim. France, 1959, 401.
187. R. Dofek, Č. Vrba, Arch. Pharm., 292, 44 (1959); Experientia, 20, 582 (1964).
188. K. Palat, V. Ješina, V. Dušek, C. Vrba, Ceskosl. farm., 8, 569 (1959).
189. L. Kopačova, A. Borovansky, L. Beneš, Там же, 15, 420 (1966); 16, 316, 323 (1967); Acta Fac. pharm. bohemosl., 12, 179 (1966).
190. J. Sova, L. Kopačova, Ceskosl. farm., 16, 320 (1967).
191. A. Sekera, C. Vrba, Arch. intern. pharmacodyn., 125, 311 (1960).
192. A. Borowansky, L. Beneš, L. Kopačova, J. Cizmarik, Experientia, 24, 376 (1968).
193. A. Borovansky, J. Hartl, L. Kopačova, Ceskosl. farm., 20, 10 (1971).
194. I. L. G. Milsson, H. Sievertsson, R. Dahlbom, B. Akerman, Acta Pharm. Suecica, 5, 219 (1968).
195. Нидерл. пат. Appl. 6414837 (1965); C. A., 64, 2007 (1966).
196. L. Beneš, A. Borovansky, L. Kopačova, Arzneimittel-Forsch., 19, 1902 (1969).
197. Ам. пат. 2914533 (1959); C. A., 54, 5703 (1960).
198. Англ. пат. 826668 (1960); C. A., 54, 11055 (1960).
199. Ам. пат. 3104239 (1963); C. A., 60, 1765 (1964).
200. Франц. пат. доп. 71363 к пат. 1173149 (1959); C. A., 56, 5977 (1962).
201. Швейц. пат. 400162 (1966); РЖХим., 1967, 20H279.
202. А. Н. Кудрин, В. Г. Воробьев, М., Аминокетоны «Медицина», 1970.
203. E. Profft, K. Kretschmann, Wiss. Z. Tech. Hochsch. Leuna-Merseburg, 1, 99 (1958).
204. E. Profft, Monatsber. Deut. Akad. Wiss. Berlin, 2, 741 (1960); Arch. Pharm., 293, 375 (1960).
205. E. Profft, G. Schulz, Arch. Pharm., 294, 292 (1961).
206. E. Hannig, B. Schobess, Pharmazie, 18, 456 (1963); Arch. Pharm., 296, 536 (1963).
207. J. A. Gautier, C. C. Farnaux, H. Nakajima, Med. Pharm. Exptl., 13, 325 (1965).
208. J. A. Gautier, C. C. Farnaux, H. Nakajima, J. Thuillier, C. r. soc. biol., 158, 501 (1964).
209. J. Vacher, C. Lakatos, G. Rispat, P. Duchene-Marullaz, Arch. Intern. Pharmacodyn., 165, 1 (1967).
210. T. Teshigahara, Nippon Yakurigaku Zasshi, 58, 67 (1962); C. A., 59, 3240a (1963).

211. N. Löfgren, U. Ragnarsson, K. Sjöberg, *Acta Chem. Scand.*, **17**, 1252 (1963).
212. Чехосл. пат. 114266 (1965); РЖХим., **1967**, 5Н287.
213. Нидерл. пат. Appl., 6510965, 6511282, 6603587, 6603798, 6603799 (1966); С. А., **65**, 2276, 5471 (1966); **66**, 28666, 37775, 55373 (1967).
214. E. Profft, A. Jumar, *Chem. Ztg.*, **84**, 421 (1960).
215. А. Н. Кудрин, Н. Г. Слюсарь, *Фарм. и токс.*, **27**, 186 (1964).
216. E. Profft, H. Raddats, E. Hoegel, *Pharmazie*, **22**, 635 (1967).
217. H. A. Luts, W. L. Nobles, *J. Pharm. sci.*, **54**, 67 (1965).
218. E. Profft, G. Solf, *Wiss. Z. Tech. Hochsch. Leuna-Merseburg*, **2**, 273 (1959—60).
219. E. Profft, D. Zschummel, *Arzneimittel-Forsch.*, **11**, 574 (1961).
220. О. Л. Мнджоян, Г. М. Погосян, *Изв. АН Арм. ССР, сер. хим.*, **13**, 357 (1960).
221. R. E. Lyle, C. H. Warner, *J. Med. Pharm. Chem.*, **3**, 597 (1961).
222. Японск. пат. 2340 (1962); С. А., **58**, 7916с (1963).
223. E. Profft, D. Hoffmeister, *Lieb. Ann.*, **644**, 84 (1961).
224. S. Senda, H. Izumi, Y. Kurita, *Yakugaku Zasshi*, **82**, 783 (1962); С. А., **58**, 4460h (1963).
225. Пат. ФРГ 1193030 (1965); С. А., **63**, 8257с (1965).
226. G. B. Singh, S. P. Agarwal, B. B. Dinit, *Indian J. Pharm.*, **29**, 206 (1967).
227. G. Cantarelli, M. Carissimi, A. Cattaneo, R. D'Ambrosio, E. Grumelli, E. Mella, M. Panelli, F. Ravenna, *Farmaco Ed. Sci.*, **24**, 123 (1969).
228. J. P. Payne, D. A. Wright, *Brit. J. Anaesthesia*, **34**, 368, 379 (1962).
229. T. Irikawa, *Yakugaku Zasshi*, **82**, 356, 364, 371, 379 (1962); С. А., **58**, 3349 (1963).
230. G. M. Carminati, A. Alfaro-Degan, *Boll. chim. farm.*, **102**, 173 (1963).
231. Англ. пат. 856352 (1960); С. А., **55**, 12431 (1961).
232. Англ. пат. 874096 (1959); С. А., **56**, 10165 (1962).
233. Ам. пат. 3007936 (1959); С. А., **56**, 5970 (1962).
234. R. G. Tabor, R. J. Starkey, *J. Med. Pharm. Chem.*, **5**, 775 (1962).
235. K. Kubota, Y. Ito, Y. Morohashi, T. Urano, *Yakugaku Zasshi*, **88**, 1074 (1968); С. А., **70**, 10161 (1969).
236. Швейц. пат. 327520 (1958); РЖХим., **1961**, 4Л238.
237. A. Scriabine, K. D. Boohar, J. N. Pereira, W. K. McChane, J. W. Constantine, R. C. Koch, S. Mikuius, *J. Pharm. Exptl. Ther.*, **147**, 277 (1965).
238. M. J. Rand, J. Wilson, *Eur. J. Pharmacol.*, **1**, 200 (1967).
239. G. Minardi, P. Schenikl, *Farmaco Ed. Sci.*, **23**, 1040 (1968).
240. Англ. пат. 1048000 (1966); РЖХим., **1968**, 1Н394.
241. B. M. Regan, F. T. Galysh, R. N. Morris, *J. Med. Pharm. Chem.*, **10**, 649 (1967).
242. S. Rossi, O. Pirola, F. Selva, *Farmaco Ed. Sci.*, **22**, 172 (1967).
243. A. Groffitti, M. L. Zappia, S. Rossi, *Farmaco Ed. Sci.*, **22**, 187 (1967).
244. В. К. Даукшас, Докт. диссерт. Гос. университет, Вильнюс, 1967.
245. В. К. Даукшас, Л. А. Пикунайте, И. А. Садлаускайте, *ЖОрХ*, **1**, 1147 (1965).
246. В. К. Даукшас и др., Там же, **3**, 173, 330, 921, 1121 (1967).
247. В. К. Даукшас, Л. А. Пикунайте, И. А. Дембискене, Там же, **3**, 1878 (1967).
248. E. R. Clark, *Brit. J. Pharmacol.*, **28**, 105 (1966).
249. P. Hey, G. L. Willey, *Nature*, **198**, 390 (1963).
250. F. P. Luduena, J. O. Hoppe, D. F. Page, R. O. Clinton, *J. Med. Pharm. Chem.*, **3**, 545, 555 (1961).
251. D. F. Page, R. O. Clinton, *J. Org. Chem.*, **27**, 218 (1962).
252. M. Grabowska, J. Splawinski, *Diss. Pharm.*, **17**, 1 (1965).
253. Re. Paolo Da, L. Verlicchi, J. Setnikar, *J. Med. Pharm. Chem.*, **10**, 226 (1967).
254. M. Carissimi, A. Cattaneo, R. D'Ambrosio, V. De Paskale, E. Grumelli, E. Milla, F. Ravenna, *J. Med. Pharm. Chem.*, **8**, 542 (1965).
255. Швейц. пат. 390942 (1965); РЖХим., **1967**, 13Н362.
256. Франц. пат. 1190522 (1959); РЖХим., **1960**, 70649.
257. R. Cavier, M. I. Notteghem, *Therapie*, **17**, 287, 293 (1962).
258. H. Oelschlager, *Arch. Pharm.*, **293**, 442 (1960).
259. Франц. пат. М11 (1961); С. А., **58**, 1405 (1963).
260. Ам. пат. 3028428 (1962); С. А., **58**, 13844 (1963).
261. A. F. Harms, H. M. Tersteeg, A. B. H. Funcke, M. C. de Jonge, W. T. Nauta, *Arch. intern. pharmacodyn.*, **135**, 442 (1962).
262. Нидерл. пат. Appl. 6710912 (1968); С. А., **69**, 76904 (1968).
263. Норв. пат. 106585 (1965); РЖХим., **1967**, 5Н273.
264. K. Orzechowska, *Arch. Immunol. Ther. Exp.*, **15**, 415 (1967).
265. W. R. Hardie, J. Hidalgo, J. F. Halverstadt, R. E. Allen, *J. Med. Pharm. Chem.*, **9**, 127 (1966).

266. A. Engelhardt, H. Wich, *Arzneimittel-Forsch.*, **17**, 876 (1967).
267. O. Gandin, *Ann. Pharm. Franc.*, **24**, 185 (1966).
268. Z. Votava, J. Metysova-Sramkova, Z. Horakova, *Deut. Gesundheitsw.*, **13**, 53 (1958); C. A., **56**, 7949 (1962).
269. L. Buchel, J. Levy, *Therapie*, **15**, 1604 (1960).
270. P. M. Lish, J. R. Albert, E. L. Peters, C. E. Hallen, *Arch. intern. Pharmacodyn.*, **129**, 77 (1960).
271. H. Hueller, W. Scheller, E. Schulz, *Acta Biol. Med. Ger.*, **12**, 682 (1964).
272. R. Ponci, T. Vitali, G. Bartaccini, *Farmaco Ed. Sci.*, **23**, 620 (1968).
273. J. Sterne, C. Hirsch, *Therapie*, **20**, 89 (1965); **24**, 735 (1969).
274. Франц. пат. 3334M (1965); C. A., **63**, 11575 (1965).
275. K. Perz, F. Hradil, M. Protiva, *Coll. Czech. Chem. Comm.*, **33**, 1873 (1968).
276. З. Вотава, И. Метисова, в сб. *Фармакология нейротропных средств*, АМН СССР, М., 1963, стр. 43.
277. Бельг. пат. 658868 (1965); C. A., **64**, 6595 (1966).
278. Чехосл. пат. 120193 (1966); C. A., **67**, 73454 (1967).
279. Чехосл. пат. 111215 (1964); C. A., **62**, 14707 (1964).
280. O. Gisvold, H. V. Maulding, *J. Pharm. Sci.*, **57**, 784 (1968).
281. Англ. пат. 1044309 (1966); РЖХим., **1967**, 20H242.
282. E. Komlos, L. E. Petocz, *Arzneimittel-Forsch.*, **20**, 1338 (1970).
283. G. Maechetti, O. Cerri, L. Merlo, M. L. Cicardi, V. Nosedà, *Boll. Chim. Farm.*, **105**, 726 (1966).
284. R. Ferrini, G. Miragoli, G. Gore, *Arzneimittel-Forsch.*, **18**, 829 (1968).
285. W. Haefely, A. Huerlimann, H. Thoenen, *Angiologeca*, **4**, 203 (1967); C. A., **67**, 62746 (1967).
286. J. Setnikar, *Arzneimittel-Forsch.*, **16**, 1025 (1966).
287. F. Ardizzone, J. Galatulas, A. Longhi, P. Pomarelli, Там же, **20**, 1794 (1970).
288. K. Hermansen, *Brit. J. Pharmacol.*, **34**, 200p (1968).
289. T. Kurihara, H. Takeda, K. Sagama, K. Matsuo, T. Maksumoto, M. Suzuki, A. Sato, K. Harado, *Yakugaku Zasshi*, **89**, 194 (1969); РЖХим., **1969**, 22Ж195.
290. Франц. пат. 1534176 (1968); C. A., **72**, 31631 (1970).
291. C. S. Farnaux, *Chim. Ther.*, **1965**, N 1, 35.
292. A. Pedrazzoli, L. Dall'Asta, V. Guzzon, E. Ferrero, *Farmaco Ed. sci.*, **25**, 822 (1970).
293. P. Somani, A. R. Laddu, *Eur. J. Pharmacol.*, **14**, 209 (1971).
294. A. Morales, Aguilerà, E. M. V. Williams, *Brit. J. Pharmacol.*, **24**, 332 (1965).
295. H. H. Frey, C. K. Nielsen, *Arch. intern. Pharmacodyn.*, **162**, 93 (1966).
296. Ам. пат. 3452092 (1969); C. A., **71**, 81025 (1969).
297. Франц. пат. 1356901 (1964); C. A., **61**, 3074 (1964).
298. Японск. пат. 13086 (1962); C. A., **60**, 8002 (1964).
299. K. Ohta, *Yakugaku Zasshi*, **86**, 756 (1966); **87**, 444 (1967); C. A., **65**, 19190 (1966); **67**, 107316 (1967).
300. E. Proff, M. Biedermann, *J. prakt. Chem.*, **15**, 54 (1961).
301. G. Cantarelli, M. Carissimi, R. D. Ambrosic, P. Gentili, E. Gramelli, E. Filla, F. Ravenna, *Farmaco Ed. Sci.*, **25**, 248 (1970).
302. H. Boyd, V. Cang, M. J. Rand, *Arch. Intern. pharmacodyn.*, **131**, 10 (1961).
303. Пат. ФРГ 2060721 (1971); C. A., **75**, 76463 (1971).
304. D. Atanacković, L. Micković, *Acta pharmac. jugosl.*, **9**, 27 (1959).
305. Чехосл. пат. 106505 (1963); C. A., **60**, 1713 (1964).
306. E. D. Bergmann, Z. Goldschmidt, *J. Med. Chem.*, **11**, 1242 (1968).
307. R. Hertz, W. P. Tullner, *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, **115**, 143 (1964).
308. Чехосл. пат. 106506 (1963); C. A., **60**, 1715 (1964).
309. Пат. ФРГ 1922280 (1969); C. A., **72**, 55104 (1970).
310. Швейц. пат. 482642 (1970); C. A., **72**, 111165 (1970).
311. Ам. пат. 3035059 (1962); C. A., **57**, 11174 (1962).
312. Ам. пат. 3432499 (1969); C. A., **70**, 106403 (1969).
313. V. Carelli, M. Cardellini, F. Liberatore, *Ann. Chim.*, **50**, 704 (1960).
314. E. Proff, H. Raddatz, *Arch. Pharm.*, **295**, 649 (1962).
315. K. Sindelar, M. Protiva, *Coll. Czech. Chem. Comm.*, **33**, 4315 (1968).
316. Франц. пат. 1562790 (1969); C. A., **72**, 66923 (1970).
317. C. F. Huebner, E. Dongheue, P. Wenk, E. Sury, J. A. Nelson, *J. Am. Chem. Soc.*, **82**, 2077 (1960).
318. K. Pelz, M. Raisner, J. O. Jilek, M. Protiva, *Coll. Czech. Chem. Comm.*, **33**, 2111 (1968).
319. K. Greeff, J. Wagner, *Arzneimittel-Forsch.*, **19**, 1662 (1969).
320. E. Grumelli, A. Cattaneo, *Farmaco Ed. Sci.*, **16**, 773 (1961).
321. Ам. пат. 3213099 (1965); РЖХим., **1967**, 10H304.

322. Пат. ФРГ 1218449 (1967); РЖХим., 1968, 19Н371.
323. L. M. Rice, E. C. Dobbs, C. H. Grogan, J. Med. Pharm. Chem., 8, 825 (1965).
324. Англ. пат. 1039441 (1966); РЖХим., 1967, 10Н360.
325. Франц. пат. 3310М (1965); С. А., 63, 13161 (1965).
326. H. F. Zipf, E. C. Dittmann, Arch. Exptl. Pathol. Pharm., 247, 544 (1964).
327. G. Martin, J. H. Draize, E. A. Kelley, Proc. Sci. Sect. Toilet Goods Assoc., 37, 2 (1962); С. А., 57, 7560 (1962).
328. Ш. Мамедов, Д. Г. Тагдиси, Р. А. Аминимуайид, Е. И. Мамедова, Изв. АН Азерб. ССР, Сер. биол. наук, 1966, № 4, 132.
329. C. Adler-Hradecky, B. Kelentey, Arch. intern. Pharmacodyn., 128, 135 (1960).
330. A. T. Modak, M. R. Rajaram, Indian J. Med. Res., 59, 795 (1971).
331. J. C. Skou, Acta Pharm. Tox., 10, 281, 292, 297, 305, 317, 327 (1954).
332. J. Rud, Acta Physiol. Scand., 51, Suppl. 178, 1 (1961).
333. В. М. Самвелян, Изв. АН АрмССР, Биол. науки, 16, № 9, 17 (1963).
334. T. Oguma, T. Nagai, H. Nogami, Chem. Pharm. Bull., 19, 124 (1971).
335. Н. Т. Прянишникова, Докт. диссерт., АМН СССР, М., 1968.
336. J. M. Ritchie, P. Greengard, B. R. Ritchie, J. Pharm. exp. Ther., 133, 241 (1961); 150, 152, 160 (1965).
337. J. M. Ritchie, P. Greengard, Ann. Rev. Pharm., 6, 405 (1966).
338. J. M. Ritchie, B. R. Ritchie, Science, 162, 860, 1394 (1968).
339. Н. Т. Прянишникова, Хим.-фарм. ж., 4, № 1, 35 (1970).
340. E. Ariens, A. Simonis, Arch. int. Pharm., 141, 309 (1963).
341. T. Narahashi, D. T. Frazier, M. Yamada, J. Pharm. exp. Ther., 171, 32, 45 (1970).
342. C. P. Bianchi, G. E. Strobel, Trans. N. Y. Acad. Sci., 30, 1082 (1968).
343. G. E. Strobel, C. P. Bianchi, J. Pharm. exp. Ther., 172, 335, 352 (1970).
344. Н. Т. Прянишникова, ДАН, 163, 507 (1965).
345. Н. Т. Прянишникова, В. А. Пчелин, Там же, 126, 1358 (1959).
346. J. Büchi, X. Perlia, Arzneimittelforsch., 11, 877 (1961).
347. G. Fischer, Diss., Zürich, 1965.
348. Н. Т. Прянишникова, Фарм. и токс., 33, 178 (1970).
349. M. B. Feinstein, J. Gen. Physiol., 48, 357 (1964).
350. M. B. Feinstein, M. Paimre, BBA, 115, 33 (1966).
351. B. Chance, A. A. Azzi, L. Mela, Q. Radda, H. Vainio, FEBS Letters, 3, 10 (1969).
352. S. Ohki, Biochim. biophys. acta, 219, 18 (1970).
353. A. L. Hodgkin, A. F. Huxley, J. Physiol., 117, 500 (1952).
354. A. L. Hodgkin, The conduction of the nervous impulse, Liverpool, 1964.
355. G. A. Condouris, J. Pharm. exptl. Ther., 131, 243 (1961).
356. F. Ynoue, G. B. Frank, J. Pharm. exptl. Ther., 136, 190 (1962).
357. Б. И. Ходоров, В. И. Беляев, Биофизика, 8, 461 (1963).
358. W. E. Kirkpatrick, P. Lomax, Res. Comm. Chem. Path. Pharm., 1, 149 (1970).
359. A. M. Shanes, W. H. Freygang, H. Grundfest, E. Amatniek, J. Gen. Physiol., 42, 793 (1959).
360. R. E. Taylor, Am. J. Physiol., 196, 1071 (1959).
361. M. P. Blaustein, D. E. Goldman, J. gen. Physiol., 49, 1043 (1966).
362. F. Crescitelli, Am. J. Physiol., 169, 1 (1952).
363. G. A. Condouris, J. Pharm. exptl. Ther., 141, 253 (1963).
364. В. И. Беляев, Бюлл. эксп. биол. мед., 1964, № 5, 3; 1967, № 10, 43.
365. I. W. Moore, T. Narahashi, N. Ulbricht, J. Physiol., 172, 163 (1964).
366. L. G. Mullins, Feder. Proc., 27, 898 (1968).
367. N. B. Andersen, J. S. Gravenstein, J. Pharm. exptl. Ther., 147, 40 (1965).
368. P. W. Nathan, T. A. Sears, J. Physiol., 154, 41p (1960).
369. G. B. Frank, Feder. Proc., 27, 132 (1968).
370. J. Aceves, X. Махне, J. Pharm. exptl. Ther., 140, 138 (1963).
371. Б. И. Ходоров, В. И. Беляев, Биофизика, 10, 625 (1965); 12, 855 (1967).
372. N. B. Andersen, J. Pharm. exptl. Therap., 163, 393 (1968).
373. В. В. Ляхович, Е. Г. Изюмов, В. А. Юрьев, Э. К. Андриевская, И. Л. Котляревский, в сб. Вопросы фармакологии нейротропных средств, Рига, 1971, стр. 165.
374. В. И. Беляев, Кандид. диссерт., АМН СССР, М., 1966.
375. A. Azzi, A. Sagra, BBA, 135, 1087 (1967); 150, 473 (1968).
376. L. Mela, Biochemistry, 8, 2481 (1969).
377. R. Rubin, E. Mielie, Arch. Exptl. Path. Pharm., 260, 298 (1968).
378. A. Bondani, R. Karler, J. Cell. Physiol., 75, 199 (1970).
379. И. И. Марахова, Цитология, 10, 445 (1968).
380. Б. И. Ходоров, В. И. Беляев, Бюлл. экпер. биол. мед., 1964, № 4, 3.
381. E. M. Continho, J. gen. Physiol., 49, 845 (1966).

382. B. Chance, L. Mela, E. J. Harris, *Feder. Proc.*, **27**, 9C2 (1968).
383. D. H. Burt, J. W. Green, *BBA*, **225**, 46 (1971).
384. Б. И. Ходоров, В. И. Беляев, *Цитология*, **6**, 680 (1964).
385. W. Ulbricht, *Pflüger's Archiv.*, **272**, 68 (1960).
386. V. K. Burt, J. W. Green, *Exp. Cell. Res.*, **65**, 170 (1971).
387. T. Eckert, *Arzneimittel-Forsch.*, **12**, 8 (1962).
388. D. Agin, *Nature*, **205**, 805 (1965).
389. T. Eckert, W. Möbus, *Ztschr. physiol. Chem.*, **338**, 286 (1964); *Naturwiss.*, **53**, 84 (1966).
390. A. M. Shanes, N. L. Gerschfeld, *J. gen. Physiol.*, **44**, 345 (1960).
391. G. Biro, K. Gabor, *Acta biochim. biophys.*, **4**, 313 (1969).
392. A. S. Kuperman, M. Okamoto, A. M. Beyer, W. A. Volpert, *Science*, **144**, 1222 (1960).
393. M. Okamoto, A. Askari, A. S. Kuperman, *J. Pharm. exptl. Ther.*, **144**, 229 (1964).
394. R. M. Schmidt, H. S. Rosenkranz, J. F. Ryan, *Experientia*, **27**, 261 (1971).
395. G. Ungar, Y. Imasato, A. S. Keats, *Pharm. Res. Commun.*, **1**, 277 (1969); *C. A.*, **74**, 51868 (1971).
396. A. M. Shanes, *Ann. Rev. Pharmacol.*, **3**, 185 (1963).
397. D. Nachmansohn, *Chemical and Molecular Basis of Nerve Activity*, N. Y., 1959.
398. D. Nachmansohn, *Science*, **134**, 1962 (1961).
399. D. Nachmansohn, в кн. *Handbuch der experimentellen Pharmakologie*, Berlin, 1963, XV, стр. 701.
400. U. Pase, A. Travaglini, *Friuli Med.*, **24**, 615 (1969); *C. A.*, **75**, 18194 (1971).
401. H. B. Higman, E. Bartels, *Biochem. biophys. acta*, **54**, 543 (1961).
402. E. Bartels, D. Nachmansohn, *Biochem. Ztg.*, **342**, 359 (1965).
403. J. M. Ritchie, C. J. Armett, *J. Pharm. exptl. Ther.*, **139**, 201 (1963).
404. J. C. Skou, *Acta Pharm. Tox.*, **12**, 115 (1956).
405. В. А. Бабичев, *Фарм. и токс.*, **29**, 491 (1966).
406. P. F. Baker, A. L. Hodgkin, T. I. Shaw, *Nature*, **190**, 885 (1961).
407. I. Tasaki, I. Singer, T. Takenaka, *J. Gen. Physiol.*, **48**, 1095 (1965).
408. В. А. Бабичев, *Фарм. и токс.*, **28**, 584 (1965).
409. М. И. Кужман, *Вопросы мед. химии*, **6**, 188 (1960); *Фарм. и токс.*, **25**, 98 (1962).
410. М. И. Кужман, *Вопросы мед. химии*, **7**, 243 (1961).
411. R. B. Barlow, *Introduction to Chemical Pharmacology*, II ed, N. Y., 1964, 49.

Московский институт тонкой
химической технологии
им. М. В. Ломоносова
Институт фармакологии
и химиотерапии АМН СССР