ЦИТОЛОГИЯ, 2019, том 61, № 12, с. 987–997

УДК 577.352.26

ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ТОКСИЧНОСТИ МЕСТНЫХ АНЕСТЕТИКОВ АМИНОАМИДНОГО РЯДА: ЛИПИДООПОСРЕДОВАННОЕ ДЕЙСТВИЕ РОПИВАКАИНА

© 2019 г. А. А. Захарова[1, *], С. С. Ефимова[1], В. А. Корячкин[2], Д. В. Заболотский[2], О. С. Остроумова[1]

[1]Институт цитологии РАН, Санкт-Петербург, 194064 Россия

[2]Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет Минздрава России, Санкт-Петербург, 194100 Россия

*E-mail: zakharovaaa@incras.ru

Поступила в редакцию 12.08.2019 г.
После доработки 06.09.2019 г.
Принята к публикации 14.09.2019 г.

Работа посвящена выявлению молекулярных механизмов действия ропивакаина и других местных анестетиков аминоамидного ряда (мепивакаина и бупивакаина) на физико-химические свойства мембран и процессы регуляции формирования и функционирования ионных каналов различной природы в модельных липидных бислоях. Исследовали граничный потенциал мембраны и его компоненты, проницаемость для флуоресцентных маркеров, температуру и кооперативность плавления мембранообразующих липидов и мозаичную организацию бислоя. Обнаружено, что ропивакаин так же, как и мепивакаин и бупивакаин, увеличивает граничный потенциал мембраны за счет изменения поверхностного заряда бислоя. Установлено, что проницаемость липидных везикул для кальцеина увеличивается при введении аминоамидов, а температура и кооперативность плавления насыщенных фосфохолинов при этом уменьшаются. Выраженность влияния анестетиков на плотность упаковки липидов в мембране коррелирует с гидрофобностью их молекул. Сравнение эффектов аминоамидов позволило говорить о трех механизмах действия анестезирующих веществ на функционирование ионных каналов, включающих увеличение поверхностного потенциала мембраны, уменьшение плотности упаковки липидов в мембране и блокирование ионных каналов.

Ключевые слова: местные анестетики, мембраны, липосомы, ионные каналы, дипольный потенциал мембран, спонтанная кривизна, текучесть, гетерогенность

DOI: 10.1134/S0041377119120083

Ропивакаин (РПК) представляет собой новый местный анестетик амидного ряда, применяющийся в качестве препарата выбора для проведения хирургических вмешательств, а также лечения острой боли различного генеза. Структурно РПК является близким аналогом бупивакаина (БПК) и мепивакаина (МПК). Основным отличием является количество углеводородных звеньев в алкильном заместителе третичного азота, которое, в случае БПК, РПК и МПК определяется бутильной, пропильной или метильной группами соответственно (рис. 1). Однако результаты исследований *in vitro* и *in vivo* показывают, что при использовании в равных концентрациях, РПК, несколько уступая МПК по скорости наступления анальгезирующего действия, сравним с БПК по продолжительности и силе анестезии (Hickey et al., 1991; Klein et al., 1998; McGlade et al., 1998). При этом РПК характеризуется меньшей токсичностью в отношении центральной и сердечно-сосудистой систем. Подобные явления могут объясняться различиями во взаимодействии липида и анестетика и обусловленными ими изменениями физико-химических свойств клеточных мембран.

Известно, что в основе механизма анальгезии лежит блокирование местными анестетиками работы потенциалозависимых натриевых каналов в нервном волокне (Hille et al., 1977) путем взаимодействия этих агентов с сайтами связывания на внутренней части натриевого канала (Ragsdale et al., 1994; Wright et al., 1999; Yarov-Yarovoy et al., 2001). Помимо этого, многочисленные исследования свидетельствуют в пользу встраивания анестетика в липидную область мембраны (Seeman, 1972; Singer, 1977; Smith et al., 1991), а также влияние этого процесса на трансмем-

Принятые сокращения: БПК – бупивакаин, ГА – антимикробный пептид грамицидин А, ДОФС – 1,2-диолеил-*sn*-глицеро-3-фосфосерин, ДОФХ – 1,2-диолеил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин, ДОФЭ – 1,2-диолеил-*sn*-глицеро-3-фосфоэтаноламин, ДФФХ – 1,2-дифитоноил-*sn*-глицеро-3-фосфохолин, МПК – мепивакаин, РПК – ропивакаин, СМЕ – противогрибковый циклический липопептид сирингомицин Е, продуцируемый *Pseudomonas syringae*, ЦА – антимикробный пептид цекропин А, α-ГЛ – белковый токсин α-гемолизин *Staphylococcus aureus.*