

1947

I

Экспериментальное фармакологическое исследование препаратов *Cephalaria gigantea*

Мирзоян С. А., Амирзаян Ц. А. и Овян Е. М.

В эпоху торжества химических знаний наша медицинская наука, в частности фармакотерапия, все более и более обогащаются новыми сложно-органическими, синтетическими препаратами, обладающими химиотерапевтическим и симптоматическим действием. Достаточно указать, что за последние 8—10 лет у нас и за рубежом получено свыше 5 тысяч синтетических препаратов из группы сульфонамидных соединений, и в настоящее время уже успешно завершён синтез ряда антибиотиков, в частности пенициллина.

Однако, наряду со сложно-синтетическими препаратами, в клинической практике имеют широкое применение весьма эффективные препараты растительного происхождения: из наиболее в современной фармакотерапии применяемых лекарственных средств свыше 30% добываются из растительного сырья.

Но богатейшие растительно-сырьевые ресурсы нашей страны далеко еще не исчерпаны полностью. Из 20 тысяч видов растений, произрастающих на территории СССР, в научной медицине считаются признанными лечебно-лекарственными около 200 видов.

В этом отношении лекарственная флора Армении, по своему необыкновенному разнообразию, пестроте флористического состава и сравнительно малой изученности, также представляет большие перспективы в деле изыскания и использования новых видов лекарственного растительного сырья и новых источников заменителей ряда дефицитных лекарственных препаратов.

Приступая, совместно с научными работниками Ботанического сада Академии наук Арм. ССР—д-ром биологических наук Г. Д. Ярошенко и кандидатом биологических наук—А. И. Сепетчяном, к поискам новых видов лекарственных растений из дикорастущей флоры Армении, мы исходили из следующих принципов: прежде всего тщательно исследовались материалы народной медицины с подробными ботанико-этнографическими данными; одновременно изучению подвергались богатые коллекции древнесредневековых армянских рукописей, в частности—капитальные труды Амирдовлата,

Мхитаргераци и др., содержащие уже определенные принципы фитотерапии. Выявленные таким образом новые виды растительного сырья, при наличии в них определенных химических групп (алкалоидов, антрагликозидов, дубильных веществ) и обладания определенными фармакологическими свойствами, давали нам возможность проводить в дальнейшем поиски и по принципу филогенетического родства.

Путем сравнительно-фармакологического и фармакохимического анализа всех родственных видов выявленного нового лекарственного сырья (в частности—алкалоидосодержащих растений), мы стремились уловить ряд закономерностей в процессах накопления действующих начал и проследить за сдвигами в физиологической активности препаратов, полученных от различных видов одного и того же рода и семейства.

На протяжении 6 лет было проведено 25 экспедиций в следующие районы республики: Апаранский, Алагезский, Ноемберянский, Кафанский, Карабагларский, Сиснанский, Котайкский, Микоянский, Талинский, Гукасянский, Кироваканский, Алавердский, Вединский, Аштаракский, Горисский, Басаргечарский, Амасийский и Ахтинский.

Экспедиции возглавлялись сотрудниками Ботанического сада и Ботанического института Ак. наук Арм. ССР: докторами биологических наук Г. Д. и П. Д. Ярошенко и кандидатами биологических наук—Сепетяном А. И., Хримляном А. И. и Ивановой А. В.

В результате проведенной работы было исследовано свыше 150 растений и обнаружено в общей сложности 50 видов алкалоидосодержащих растений.

Подробному фармакохимическому и фармакологическому исследованию было подвергнуто вновь найденное алкалоидоносное семейство—*Dipsacaceae* (ворсянковых). Семейство это охватывает 10 родов и свыше 250 видов. Различные его виды произрастают в странах Средиземья, западной и центральной Азии, Северной Африки, средней и восточной Европы, и более 70 видов встречаются на Кавказе.

Нами были исследованы следующие систематически близкие роды и виды: *Cephalaria gigantea* E-Bohr., *Cephalaria procera* Fish et Let., *Dipsocus strigosus* w., *Dipsacus pilosus* L., *Dipsacus laciniatus* L., *Knautia involucrata* s. et L., *knautia heterotricha* c. koch., *scabiosa bipinnata* c. koch., *scabiosa virgata* grossh., *scabiosa olivieri* coult., *Scabiosa micrantha* dif., *Pterocepalus plumosus* cault.

Алкалоиды* были найдены в различных частях растения—лепестках, соцветиях, листьях, стеблях и корнях. Наибольшее коли-

* Мирзоян С. А., Ярошенко Г. Д., Амирзаян Ц. А. и Сепетян А. И. Доклады Академии наук Арм. ССР, 1946, том IV, № 3, стр. 83.

* Мирзоян С. А., Ярошенко Г. Д., Амирзаян Ц. А. и Сепетян А. И. Доклады Академии наук Арм. ССР, том V, № 2, 1946, стр. 43.

Число алкалоидов найдено в некоторых видах родов *Cephalaria*, *Dipsacus* и *Pterosephalus*.

Предметом настоящего сообщения являются результаты фармакохимического и фармакологического исследования двух алкалоидодержащих видов рода *Cephalaria*—*Cephalaria gigantea* и *Cephalaria procera*.

Из 30 видов *Cephalaria* на Кавказе встречается 19 видов, из которых наиболее распространенным является *Cephalaria gigantea*, известная в Армении под местным народным названием—„кантапар“ или „кантапи“. Широко распространена в лесных районах, как северной, так и южной Армении.

В северной Армении—произрастает по опушкам и на полянах в дубовых лесах в пределах высот 1400—1900 метров над уровнем моря, но, главным образом, приурочена к теплым и влажным местностям. На высотах 1400—1500 метров встречается на северных, восточных и западных склонах, а на высоте 1700—1900 метров — на южных.

В южной Армении—имеет также значительное распространение в лесных зонах Пахкадзора, по берегу Севана и в других местах. Однако большие массивы встречаются в северной Армении, главным образом, в Кироваканском районе.

Обычно растет большими группами, образуя иногда сплошные заросли в несколько сот квадратных метров. Представляет собою довольно крупное растение высотой до 1,5—2 метров. Цветет в июле, и цветение продолжается, примерно, до сентября.

В народной медицине сухие (высушенные) венчики широко применяются в виде настоя (чая) во многих районах республики (Кироваканский, Гукасянский, Кафанский, Ахтинский, Микоянский, Торисский и др.), как стимулирующее средство сердечно-сосудистой системы, при болезнях органов дыхания, кашле и в качестве эффективного средства при кровохарканьи.

Фармакохимическому исследованию были подвергнуты лепестки цветков, стебли и корни растения, причем алкалоиды были найдены в лепестках и корнях: наибольшее количество в корнях—0,2—0,25%, а в венчиках же—0,13—0,2%.

Проведенные анализы над образцами *Cephalaria gigantea*, доставленными из различных районов его произрастания (Гукасянского, Кироваканского, Микоянского, Ахтинского и Кафанского) показали, что наибольшее количество алкалоидов содержится в образцах из Гукасянского района: 0,25%—в корнях, 0,2%—в цветах.

Фармакологические исследования были начаты с изучения общего действия спиртовых экстрактов из лепестков и корней *Cephalaria gigantea* на лягушках, белых мышах, кошках и собаках. Лягушкам вводился 10% спиртовый экстракт (с целью удаления спирта 10% спиртовый экстракт во всех случаях подвергался выпариванию

на водяной бане при 45—50° до уменьшения объема в 2—2½ раза, после чего добавлением воды доводился до начального объема) в возрастающих количествах из расчета 1/50, 1/20, 1/10 веса животного.

После введения экстракта в количестве 0,5—1,0 в спинной лимфатический мешок, спустя 10—15 минут наблюдалось небольшое повышение рефлекторной возбудимости: животные, перевернутые на спину, с легкостью и быстро принимали исходное положение.

Экстракты в количестве 1/20 веса животного (2,0—3,0) вызывали угнетение: лягушки становились вялыми, малоподвижными, положенные на спину оставались в этом положении от 5 до 20 минут, причинение болевого раздражения (щипок в задние лапы) не вызвало реакции, но в ближайшие 2—3 часа постепенно оправлялись. Во всех опытах лягушки находились под наблюдением 2—3 суток. Все они выживали.

Экстракты в количестве 1/10 веса животного (5,0—6,0) вызывали резкое угнетение центральной нервной системы, расслабление туловищной мускулатуры, значительное замедление дыхания, и животное погибало в течение 60—90 минут.

Опыты на белых мышах показали, что, при подкожном введении экстрактов в количестве 0,3—0,5 мышам весом около 20 грамм, первые симптомы повышения рефлекторной возбудимости проявлялись через 8—10 минут и длились 2—3 часа.

После введения экстрактов цефаларии в количестве 1,0—2,0—2,5, мыши становились вялыми, с трудом передвигались, сидели на одном месте, но во всех случаях оставались живыми, обнаруживая лишь явления угнетения в течение нескольких часов.

Чтобы получить более точные и поддающиеся анализу результаты воздействия препаратов цефаларии, мы прибегли к кимографу.

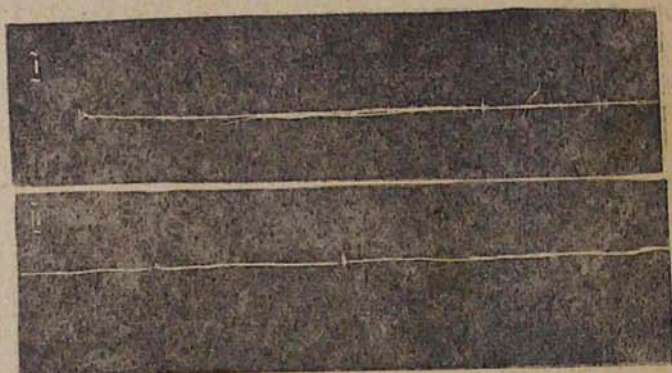


Рис 1.—Кимографическая запись движений белой мыши.

1. Запись нормального поведения.

2. Запись поведения животного через 20 минут после воздействия экстракта цефаларии 1,0.

фической записи движения белых мышей по способу проф. Нолле*. Записывая поведение мышей до и после воздействия препаратов, мы воочию убедились в угнетающем действии экстрактов цефаларии.

Введение экстрактов собакам через рот на 1 кг веса в количестве 2,0—3,0 не вызывало заметного сдвига со стороны центральной нервной системы, но постоянно, в течение 2—3 часов, наблюдалось учащение сердцебиения и учащение и углубление дыхания. Летальную дозу установить для собак не удалось, так как, при введении через рот даже 10—15,0 экстрактов на 1 кг веса животного, собаки не погибали и в течение 5—6 часов полностью оправлялись.

Смертельная доза для кошек—15—18,0 экстракта при внутривенном введении.

I. Действие препаратов цефаларии на аппарат кровообращения

В первой серии наших исследований опыты были проведены на изолированном сердце лягушки и на сердцах лягушек *in situ*

I. Опыты на изолированном сердце лягушки

Поставлено 120 опытов со спиртовыми экстрактами в разведениях на Рингера 1:1000, 1:500, 1:200, 1:100, 1:50, 1:25.

При пропускании экстрактов цефаларии в концентрациях 1:1000, 1:500 через изолированное сердце лягушки по Штраубу, вскоре обнаруживалось наступающее ярко положительное инотропное и выраженное положительное хронотропное действие. Наступающие сдвиги проявлялись продолжительное время, и только промыванием Рингеровской жидкостью удавалось снимать эффект положительного инотропного и хронотропного действия.

В некоторых опытах замена испытуемых растворов жидкостью Рингера вызывала обратную картину—дальнейшее нарастание амплитуды сердечных сокращений и учащение ритма сердца.

Экстракты из лепестков и корней цефаларии в разведении 1:200, 1:100, вызывают более отчетливое усиление сердечной деятельности, выражающееся в резком увеличении амплитуды и учащении сердечного ритма.

Необходимо отметить, что отмывание Рингером после воздействия концентрированных растворов препарата вызывает еще более отчетливое дальнейшее усиление и учащение сердечной деятельности.

* Цофина Г. А. Синюха как седативное средство фармакология и токсикология том IX, № 6, стр. 45 г.

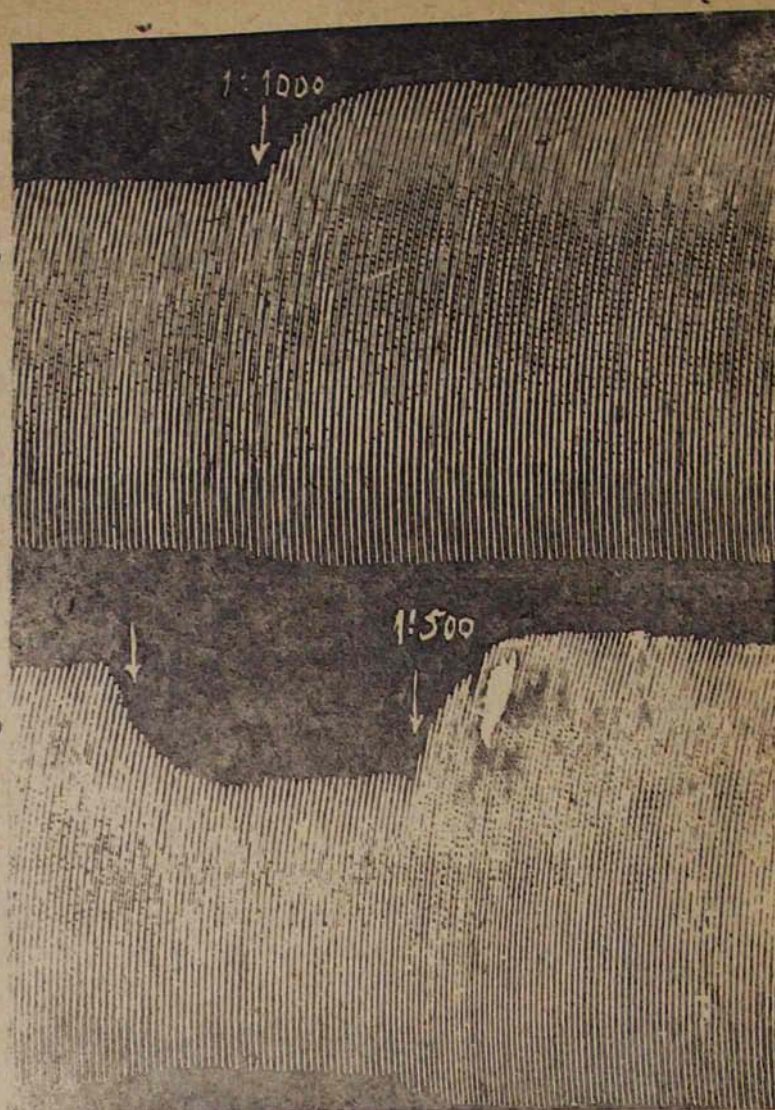


Рис. 2—Графическая регистрация изолированного сердца лягушки по Штраубу.

Первая стрелка—воздействие экстракта цефаларии 1:1000

Вторая стрелка—промыиванием Рингеровской жидкостью

Третья стрелка — воздействие экстракта цефаларии 1:500.

На утомленных длительной работой сердцах и на фоне угнетающего воздействия хлоралгидрата, хлороформа или солей тяжелых металлов, под влиянием препаратов цефаларии в разведениях 1:1000, 1:500, 1:200, 1:100—постоянно наблюдаются более резкие сдвиги в сторону увеличения положительного инотропного и хротропного действия.



Рис. 3. Графическая регистрация изолированного сердца лягушки по Штраубу.
Первая стрелка—Воздействие экстракта цефаларии 1:500
Вторая стрелка—Промывание Рингеровской жидкостью.

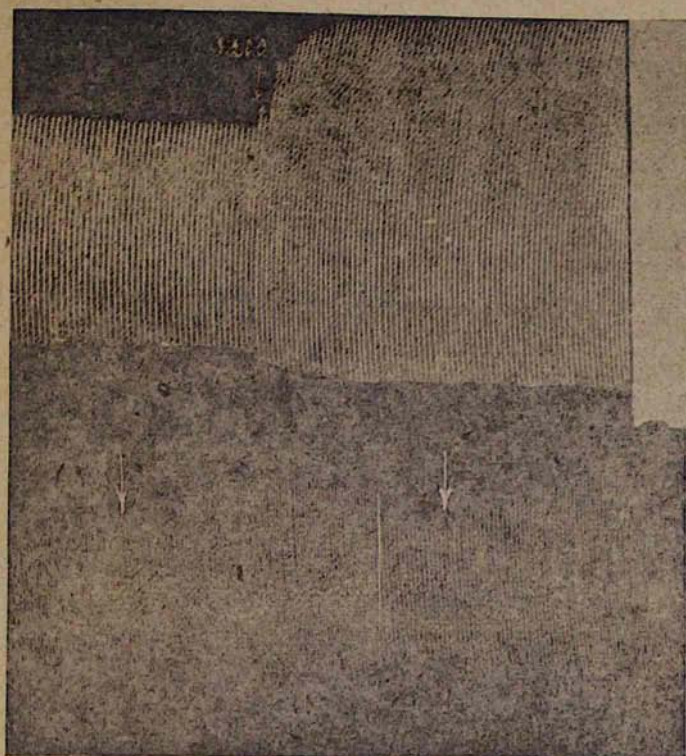


Рис. 4.—Графическая регистрация изолированного сердца лягушки по Штраубу.
Первая стрелка—Воздействие экстракта цефаларии 1:200
Вторая стрелка—Воздействие экстракта цефаларии 1:100
Третья стрелка—Промывание Рингеровской жидкостью.

Экстракты в концентрациях 1:50 вызывают выраженное уменьшение амплитуды сердечных сокращений и замедление ритма. Последующее же отмывание ведет не только к быстрому восстановлению сердечной деятельности до исходного состояния, но вскоре

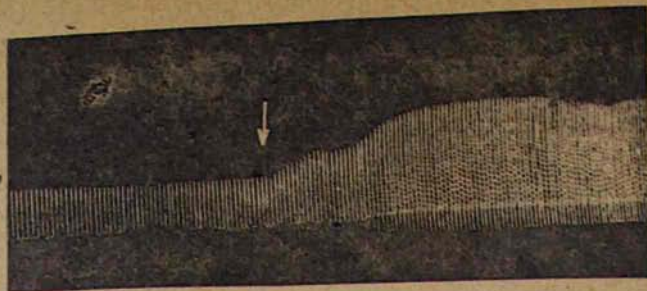


Рис. 5.—Графическая регистрация изолированного сердца лягушки на фоне
воздействия.

хлорал-гидрата 1:600

Первая стрелка—воздействие экстракта цефаларии 1:1000

после промывания Рингером наступает дальнейшее увеличение амплитуды сердечных сокращений и учащение ритма.

Экстракты в разведениях 1:25, вызывают довольно быструю остановку сердца в диастоле, не давая картины какого-либо предварительного возбуждающего эффекта.

Замена экстрактов жидкостью Рингера ведет к постепенному восстановлению сердечной деятельности, и в последующие минуты наступает, по сравнению с нормой, отчетливое ее усиление, выражающееся в ярко положительном инотропном и хронотропном эффекте.

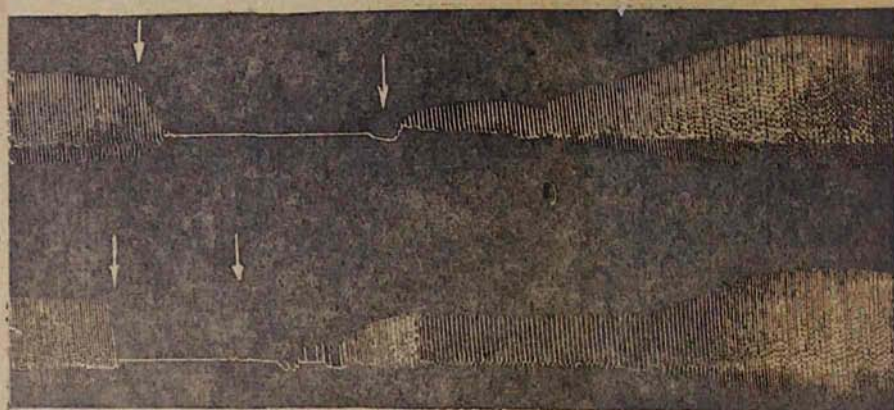


Рис. 6.—Графическая регистрация изолированного сердца лягушки по
Штраубу.

Верхняя кривая

Первая стрелка—воздействие экстракта цефаларии 1:25

Вторая стрелка—промывание Рингеровской жидкостью

Нижняя кривая

Первая стрелка—воздействие экстракта цефаларии 1:10

Вторая стрелка—промывание Рингеровской жидкостью.

Разведение экстрактов 1:10 вызывает внезапную остановку сердца, и последующее отмывание в основном вызывает те же изменения, что и при разведениях 1:25;

2. Опыты с перфузией препаратов цефаларии через сердце лягушки *in situ*

Поставлено 50 опытов с экстрактами из лепестков и корней цефаларии в разведениях 1:1000, 1:500, 1:100, 1:50.

После препаровки сердца и введения канюль в нижнюю полую вену и левую аорту, перфузировали экстракты в соответствующих концентрациях на Рингере через сердце лягушки *in situ*, строго соблюдая постоянство давления поступающей в нижнюю полую вену Ренгеровской жидкости. Во всех опытах производили графическую запись одного (желудочка) или двух (желудочка и предсердия) разделов сердца.

При перфузии экстракта 1:1000, 1:500 цефаларии через сердце *in situ* лягушки, постоянно наступало увеличение амплитуды сердечных сокращений и учащение ритма сердца.

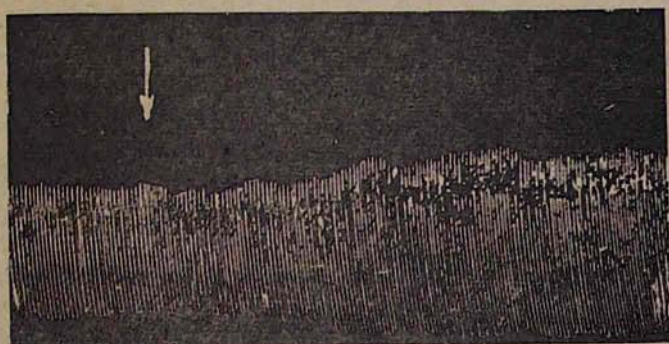


Рис. 7.—Графическая регистрация *in situ* сердца лягушки
Стрелка—перфузия экстракта цефаларии 1:1000.



Рис. 8.—Графическая регистрация *in situ* сердца лягушки
Верхняя кривая—предсердие
Нижняя кривая—желудочек
Перфузия экстракта цефаларии 1:500.

В опытах с одновременной кимографической записью двух раз-
делов сердца нам удалось наблюдать увеличение амплитуды со-
кращения как желудочка, так и предсердия.

Перфузия экстрактов цефаларии в разведениях 1:200, 1:100,
1:50 также вызвала усиление сокращений как желудочка, так и
предсердия. Отмывание препарата Рингеровской жидкостью, в боль-
шинстве случаев, вызывало дальнейшее нарастание амплитуды сер-
дечных сокращений и учащений ритма сердца.

Экстракты в разведениях 1:20, 1:10—вызывали резкое умень-
шение амплитуды сердечных сокращений и замедление ритма сердца.

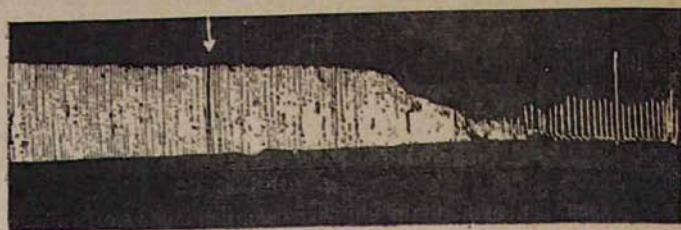


Рис. 9.—Графическая регистрация *in situ* сердца лягушки.
Стрелка—перфузия экстракта цефаларии 1:10.

Пытаясь выяснить участие п. *vago-sympathici* по ходу действия
экстракта цефаларии на сердце *in situ* и изолированное сердце ля-
гушки, были поставлены серии опытов с атропинизацией мио-
невральных окончаний вагуса и фарадизацией периферического отрез-
ка п. *vago-sympathici*.

Под влиянием сернокислого атропина в разведениях 1:1000,
1:100, 1:50 вызывалось не только выключение постганглионарных
мионевральных окончаний блуждающего нерва, но и значительное
угнетение и даже остановку изолированного сердца. Последующим
воздействием экстракта цефаларии в разведениях 1:1000, 1:500
удавалось снимать угнетающее действие сернокислого атропина, и
отмечалось увеличение амплитуды сердечных сокращений и, по
сравнению с нормальной кардиограммой, учащение сердечного ритма.

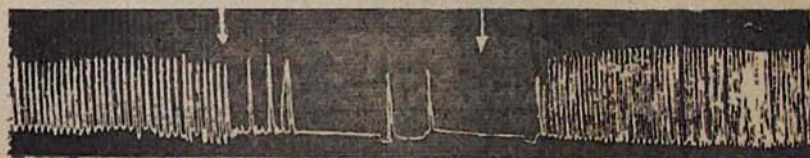


Рис. 10.—Графическая регистрация изолированного сердца лягушки
по Штраубу.

Первая стрелка—воздействие сернокислого атропина в разведении 1:50
Вторая стрелка—воздействие экстракта цефаларии 1:1000.

Фарадизация п. *vago-sympathici* (при одинаковом расстоянии катушек) до и после перфузии экстрактов цефаларии 1:1000, 1:500 через сердце *in situ* лягушки вызывала почти одинаковой силы и длительности замедление или остановку сердца.



Рис. 11. —Графическая регистрация *in situ* сердца лягушки.
Первая стрелка—фарадизация п. *vago-sympathici*
Вторая стрелка—перфузия экстракта цефаларии 1:1000
Третья стрелка—повторная фарадизация п. *vago-sympathici*

Таким образом, приведенные данные с атропинизацией сердца и фарадизацией п. *vago-sympathici* на фоне воздействия экстрактов дают нам основание считать, что наблюдаемые сдвиги в сердечной деятельности и в частности—учащение ритма сердца, не являются результатом парализующего действия препарата на постгаглионарные волокна Вавуса. Можно утверждать, что положительное инотропное и хронотропное действие экстракта цефаларии является результатом прямого возбуждения сердечных мышц и периферических ускоряющих приборов сердца.

3. Опыты на изолированном сердце и на сердце кошки *in situ*

Опыты, проведенные на изолированном сердце и на сердце кошки *in situ*, полностью подтвердили данные, полученные на холоднокровных животных.

Исследование действия экстрактов цефаларии на изолированное сердце кошки и кролика проводилось по методу Ленгендорфа. Под влиянием экстрактов цефаларии в разведениях 1:3000, 1:2000, 1:1000 в первые минуты амплитуда сердечных сокращений заметно увеличивается, учащается ритм, и в течение 10—15 минут как амплитуда, так и ритм сердца еще более увеличиваются и усиливаются, достигая максимальных величин.

Препарат в разведениях 1:600, 1:500 и в более высоких концентрациях ведет, наоборот, к угнетению сердца: наступает резкое уменьшение амплитуды и замедление ритма.

Последующее отмывание раствором Рингер-Локка ведет к быстрому восстановлению сердечной деятельности.

Серия опытов была также поставлена на сердце кошки *in situ*. После введения экстрактов цефаларии в дозе 0,2—0,8 на один килограмм веса животного в наружную яремную вену, мы наблюдали

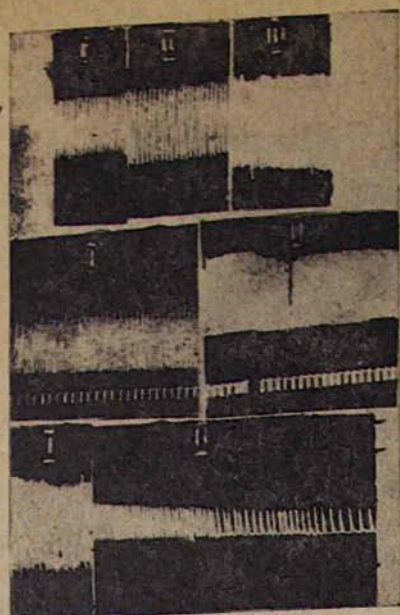


Рис. 12.—Графическая регистрация изолированного сердца кошки по Ленгендорфу.

- Верхняя кривая—I—норма
 II—кимографическая запись сердца через 10 минут после воздействия экстракта 1:3000
 III—кимографическая запись сердца через 15 минут после воздействия экстракта дефаларии 1:3000
- Средняя кривая—I—норма
 II—Кимографическая запись сердца через 15 минут после воздействия экстракта дефаларии 1:2000
- Нижняя кривая—I—норма
 II—кимографическая запись сердца через 5 минут после воздействия экстракта 1:500

увеличение амплитуды, усиление систолического сокращения сердечной мышцы и учащение ритма сердца.

Указанное действие проявлялось в большинстве случаев вскоре после внутривенного введения и продолжалось около 20—30 минут.

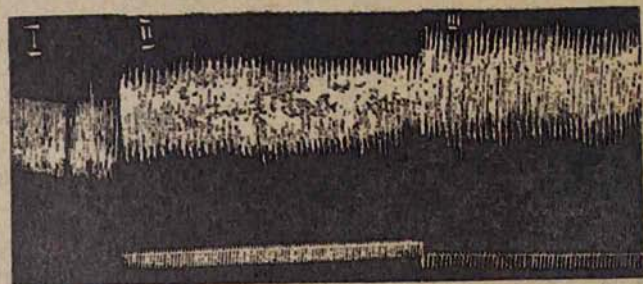


Рис. 13.—Графическая запись *in situ* сердца кошки.

- I—Норма
 II—Запись сердца через 5 минут после внутривенного введения экстракта дефаларии на 1 кг веса 0,3
 III—Запись сердца через 15 минут после внутривенного введения препарата.

4. Опыты на сосудистом препарате Левен-Тренделенбурга и сосудах изолированных органов

На препарате Левен-Тренделенбурга поставлено 30 опытов. Изучалось действие экстрактов цефаларии в концентрациях 1:1000, 1:500, 1:300 и 1:100. Каждая концентрация испытывалась на 7—8 сосудистых препаратах.

Как видно из таблицы 1 перефузия экстрактов цефаларии в разведениях 1:500, 1:300, 1:100 неизменно вызывала сужение сосудов нижних конечностей лягушки, нередко выраженное весьма значительно. После замены испытуемых растворов жидкостью Рингера, сосудосуживающий эффект прекращался не сразу, а постепенно.

С целью исследования действия препарата цефаларии на сосуды изолированных органов теплокровных животных, нами были постановлены опыты на сосудах изолированного уха кролика по Кравков-Писемскому. Эффект действия экстракта в разведении 1:1000, 1:500, 1:200 на сосуды уха кролика, как видно из Таблицы 2, выражается в заметном уменьшении оттекающей из уха жидкости в единицу времени.

Таблица 1

Время в мин.	Пропускание растворов	Число ка- пель в 1 мин.	Пропускание растворов	Число капель в 1 мин.	Пропускание растворов	Число кап. в 1 м.
1	Рингер	30	Рингер	32	Рингер	33
2		30		31		33
3		30		31		33
4	Экстракт цефаларии 1:500	18	Экстракт цефаларии 1:300	19	Экстракт цефаларид 1:100	13
5		16		19		11
6		16		10		11
7		15		10		7
8		15		9		7
9		14		8		6
10		14		8		6
11	Рингер	14	Рингер	10	Рингер	7
12		15		10		8
13		16		12		10
14		16		12		10

При замене испытуемого препарата жидкостью Рингер-Локка, сосудосуживающий эффект прекращается постепенно. Повторное пропускание препарата в тех же концентрациях ведет к более сильному сосудосуживающему действию.

Таким образом, в результате непосредственного воздействия

Таблица 2

Время в мин.	Пропускание растворов	Число ка- пель в 1 мин.	Пропускание растворов	Число капель в 1 мин.	Пропускание растворов	Число капель в 1 мин.
1	Рингер-Локк	32	Рингер-Локк	22	Рингер-Локк	20
2		30		22		26
3		30		22		26
4	Экстракт цефаларин 1:1000	26	Экстракт цефаларин 1:500	2	Экстракт цефаларин 1:200	26
5		19		14		21
6		19		10		18
7		16		10		10
8		16		10		8
9		16		10		8
10		16		10		8
11	Рингер-Локк	16	Рингер-Локк	13	Рингер-Локк	10
12		16		13		12
13		18		14		12
14		18		14		14

на стенки сосудов, экстракты в концентрациях 1:1000, 1:500, 1:200 вызывают довольно стойкое сужение сосудов нижних конечностей лягушки и изолированного уха кролика, продолжавшееся в части опытов и после промывания питательной жидкостью.

Ввиду прямого возбуждающего действия экстракта цефаларин на аппарат сердца и исключительного положения, занимаемого коронарным кровообращением в кровоснабжении всего сердца, мы задались целью изучить влияние препаратов на венечные сосуды изолированного сердца кошки. Опыты показали, что экстракты в разведениях 1:2000, 1:1000 вызывают небольшое (на 14%), но постоянное расширение венечных сосудов.

5 Опыты с записью кровяного давления

Исследования препарата были проведены на кошках и собаках, причем одни находились под хлоралгидратовым или уретановым наркозом, а другие подвергались децеребрации.

Кровяное давление регистрировалось в общей сонной артерии ртутным манометром. Экстракты цефаларин вводились внутривенно через канюлю, вставленную в наружную яремную вену в дозах 0,2—1,0 на 1 кг веса.

Проведенные опыты дают нам основание заключить, что экстракты цефаларин во всех испытанных нами дозах вызывают, после быстро проходящего небольшого падения давления, отчетливое прессорное действие, которое, в зависимости от дозы, длится больший или меньший промежуток времени. Одновременно отмечалось

учащение ритма сердца и резкое увеличение амплитуды пульсовой волны (в 2—4 раза—по сравнению с нормальной кривой), отчетливой выражая наступавшее, под влиянием экстракта цефаларии, усиление сердечной деятельности.

Приводимые кимограммы иллюстрируют характер влияния экстракта цефаларии на кровяное давление собаки и кошки.

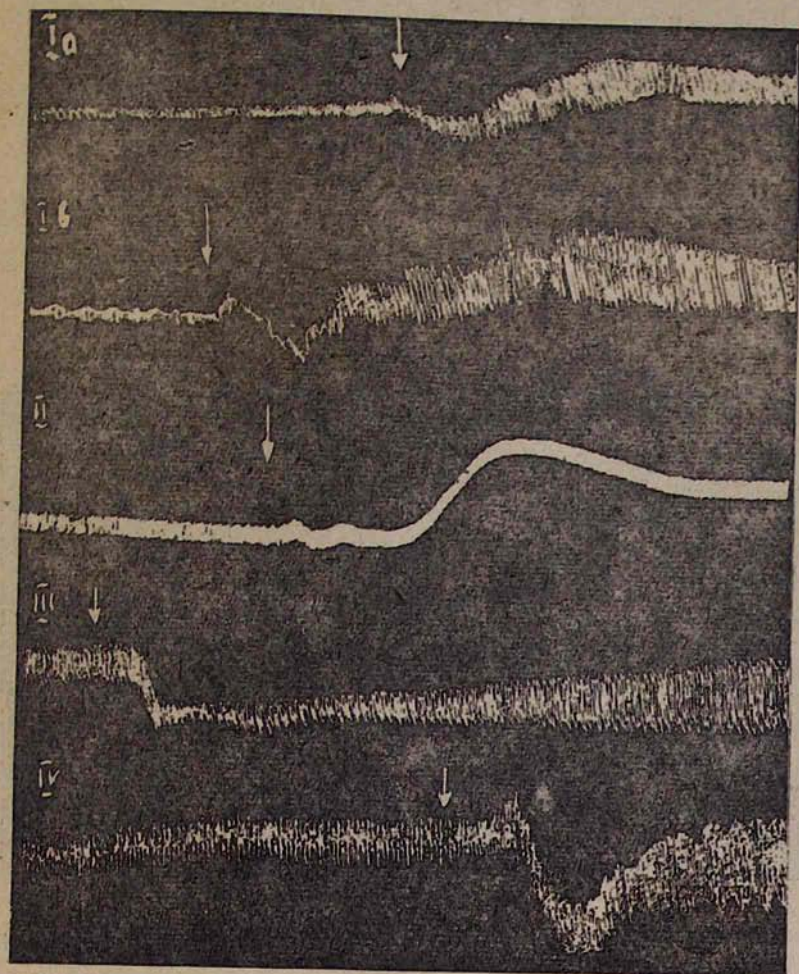


Рис. 14. Графическая регистрация кровяного давления у собак и кошек

I а стрелка—внутривенное введение экстракта цефаларии на 1 кг веса 0,3 (собака вес. 3 кг)

I б стрелка—внутривенное введение экстракта на 1 кг веса 0,4

II—стрелка—внутривенное введение экстракта на кг веса—0,4 (кошка весом 2,5).

III—стрелка—внутривенное введение экстракта на кг веса 0,4 (собака весом 4,5).

IV— стрелка—внутривенное введение экстракта на кг веса 0,6 (собака весом 3,2).

Как видно из этих кимограмм (I а, в, II), заметное повышение кровяного давления и увеличение пульсовой амплитуды при внутривенном введении экстрактов цефаларии, развиваются сравнительно остро и носят стойкий характер: наступавший после однократного введения эффект длился 10—20, а иногда и больше минут. Снижение давления и уменьшение амплитуды пульсовой волны происходит постепенно. И хотя в некоторых опытах заметного прессорного эффекта на кровяное давление наблюдать не удавалось, однако—увеличение амплитуды пульсовой волны и учащение ритма в тот или иной промежуток времени после введения препарата, развивались постоянно и в большинстве случаев носили стойкий характер (III, IV).

На фоне искусственного понижения давления хлороформом, нарколаном и другими веществами, экстракты цефаларии заметно и сразу снимали парализующее действие и вызывали—увеличение пульсовой амплитуды, учащение ритма сердца и повышение кровяного давления.

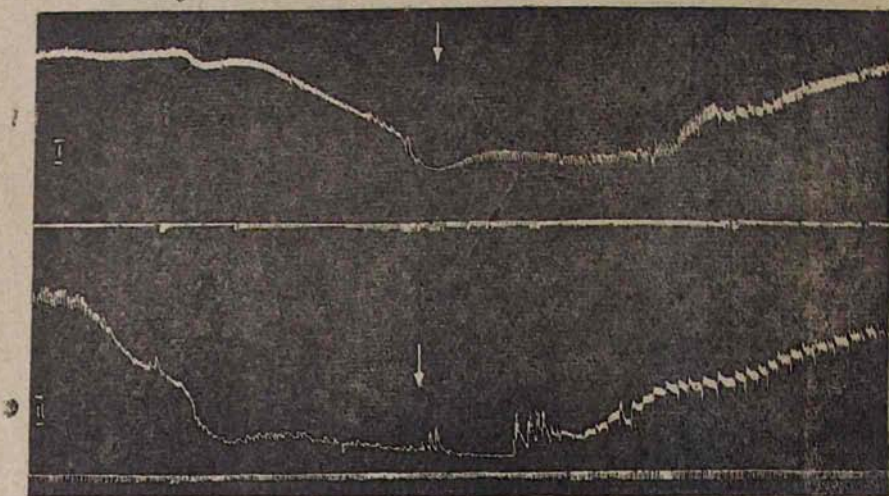


Рис. 15. Графическая регистрация кровяного давления у кошек на фоне воздействия хлороформа.

I запись—Кровяное давление после угнетающего воздействия хлороформа

Стрелка—внутривенное введение препарата на мг веса—0,4

II запись—кровяное давление после глубокого парализующего воздействия хлороформа вплоть до остановки сердца

Стрелка—внутривенное введение препарата на мг веса—0,8.

С целью выяснения механизма прессорного действия и участия в этом нервных механизмов, были проведены серии опытов на декерёбрированных кошках с перорезанными вагусами и на кошках с разрушенным продолговатым мозгом.

Удалось доказать, что прессорный эффект на кровяное давление и учащение ритма сердца проявлялись в полной мере и у децеребрированных кошек с перерезанными вентусами.



Рис. 16.—Кошка весом 2 кг после децеребрации и перерезки блуждающих нервов.
Стрелка—внутривенное введение экстракта цефаларии 0,5 на 1 кг веса.

Хотя и в меньшей степени, чем у животных с интактной нервной системой, но все же отчетливо увеличение амплитуды пульсовой волны и учащение ритма сердца, а иногда и прессорное действие, наступали, под влиянием экстрактов цефаларии, и у кошек с разрушенным продолговатым мозгом.

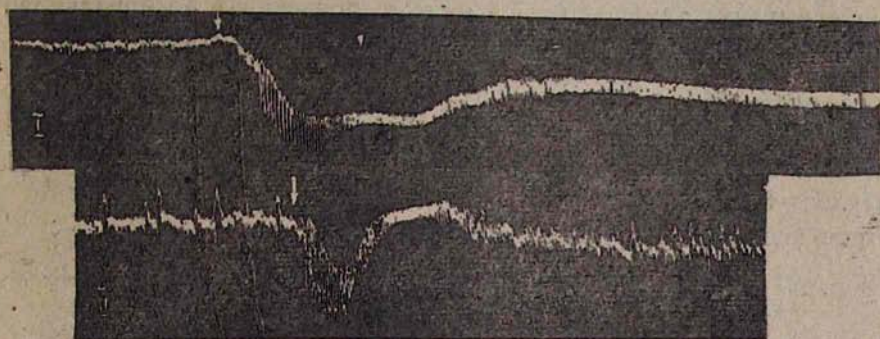


Рис. 17. Кошка весом 2,8 кг. Регистрация кровяного давления после разрушения продолговатого мозга.

I—внутривенное введение препарата на 1 кг веса 0,7
II—внутривенное введение препарата на 1 кг веса 0,9.

Этот физиологический анализ указывает, что в развитии, под влиянием препарата цефаларии, прессорного эффекта исключать участие центральных сосудодвигательных приборов не следует. Участие их следует признавать. Дальнейшие наши опыты на спинальных кошках и на кошках с полным разрушением всей центральной нервной системы дадут окончательный ответ. Во всяком случае, доминирующим фактором в повышении кровяного давления, увеличении амплитуды пульсовой волны и учащении ритма сердца надо рассматривать непосредственное возбуждение периферических приборов сердца и сосудов препаратами цефаларии.

Последнее обстоятельство подтверждается еще и теми результатами исследования, которые были получены на изолированных органах.

Результаты исследования на атропинизированных животных и по вопросу участия в указанных сдвигах симпатической нервной системы, намечены и будут предметом отдельного сообщения.

Желая изучить действие экстрактов цефаларии в условиях некровавой, длительной и повторной, регистрации кровяного давления у животных без наркоза, нами предварительно была оперирована собака „Бобик“ и выведена, по методу Ван-Леерсума, сонная артерия в кожный лоскут (трубку). Колебания давления в сонной артерии измерялись аппаратом Риво-Рочи или тонометром (методом, предложенным проф. М. П. Николаевым) при помощи приспособленного к выведенному сосуду соответствующего манжетика. По мере того как оперированные собаки привыкали к этой манипуляции, мы получали возможность производить измерения давления в течение многих часов.

Эти проведенные серии исследований по измерению колебаний кровяного давления у собаки „Бобик“ в условиях нормальной деятельности (без наркоза и каких-либо острых вмешательств) показали, что после перорального введения экстракта цефаларии в дозе 1,0—2,0 на 1 кг веса, через 15—20 минут наступали углубление и учащение дыхания тахикардия и заметное повышение артериального давления. Ниже приводится протокол одного из опытов:

6/VI—47 г.

„Бобик“ до введения

Оыхание—15

Пульс—65

Кровяное давление (максим.)—120 мм.

10 ч. 30 м.—введение экстракта цефаларии через зонд *per os*
2,0 на 1 кг веса

10 ч. 50 м.

Дыхание—20

Пульс—80

Кровяное давление (максим.)—135 мм.

11 ч. 10 м.

Дыхание—22

Пульс—92

Кровяное давление (максим.)—140 мм.

Действие на дыхание

Действие экстракта цефаларии на дыхание, в большинстве случаев, исследовалось в опытах одновременно с кровяным давлением. Дыхание записывалось через трахеальную канюлю с помощью кап-

Марей, причем одни исследования были проведены на кошках, ках и кроликах, находившихся под хлоралгидратовым или уре-
овым наркозом, другие—при децеребрации животных.

Проведенные опыты дают нам основание утверждать, что ис-
ытуемые препараты в соответствующих дозах вызывают весьма силь-
ное возбуждение дыхания, причем внутривенное введение, в начале
действия, ведет к резкому учащению и значительному усилению
амплитуды дыхания, которое либо быстро возвращается к исходно-
му состоянию, либо длительно остается возбужденным.

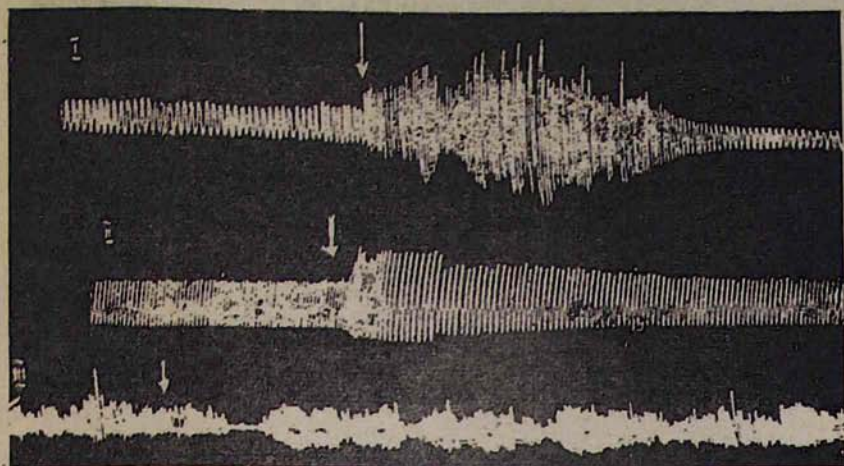


Рис. 18.—Графическая регистрация дыхания у собак и кошек

- I стрелка—внутривенное введение экстракта на 1 кг веса 1,0 (собака
весом 3 кг)
- II стрелка—внутривенное введение экстракта на 1 кг веса 0,9 (кошка
весом 2,200)
- III стрелка—внутривенное введение экстракта на 1 кг веса 1,7
(собака весом 1,400).

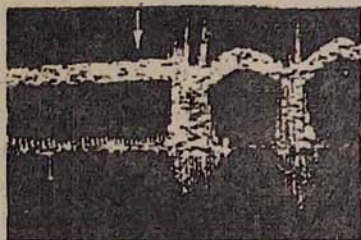


Рис. 19—Графическая регистрация
дыхания у децереброванной кошки.
стрелка—внутривенное введение
экстракта на 1 кг веса—1,7
(кошка весом 3 кг).

В некоторых опытах при од-
нократном введении, после первой
фазы возбуждения и последующе-
го кратковременного угнетения,
удавалось наблюдать новую вспыш-
ку усиленного дыхания исключи-
тельно спонтанного происхож-
дения.

Иногда же, после первона-
чальной фазы резкого возбужде-
ния, наступала фаза длительного
угнетения дыхания. Опыты, про-
веденные на животных с угнетен-
ной дыхательной активностью,

вызванной морфием или хлороформом, показали, что соответствующие дозы экстрактов вызывают значительное возбуждение дыхания.

В ряде опытов, при полной остановке дыхания, введение экстрактов вызвало возбуждение его с характерной картиной рывкообразного усиления и учащения дыхательных движений.

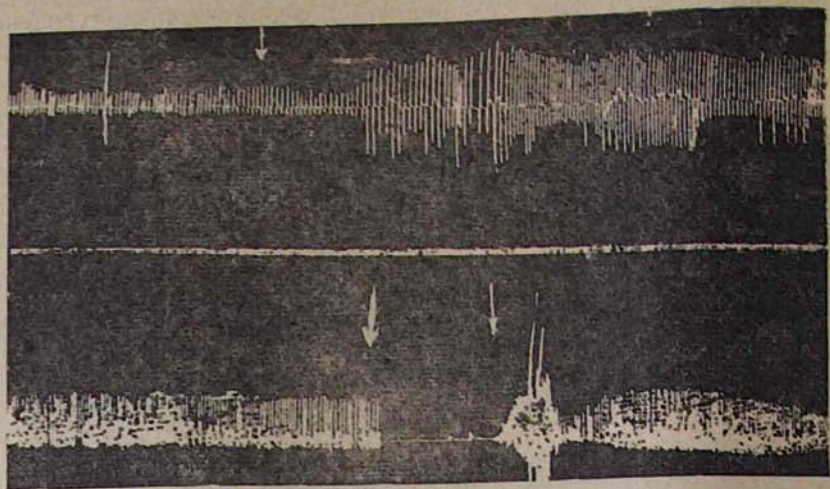


Рис. 20—Графическая регистрация дыхания у кошки на фоне угнетения хлороформом

I стрелка—внутривенное введение экстракта цефаларин 0,5 на 1 кг веса

II—Регистрация дыхания кролика

Первая стрелка—внутривенное введение хлористоводородного морфия

Вторая стрелка—внутривенное введение экстракта на 1 кг веса 0,8.

С целью выяснения механизма действия и в частности участия в установленных фактах каротидных синусов, нами была проведена серия опытов на децеребрированных кошках с экстирпацией каротидных синусов.

После внутривенного введения экстрактов цефаларин в дозах 0,2—0,3 на 1 кг веса, наблюдая заметное прессорное действие на кровяное давление, мы в отношении амплитуды и частоты дыхательных движений почти никаких изменений не замечали. Последующие же, более высокие дозы экстракта—0,4—0,8—1,0 на 1 кг веса, наряду с резкими изменениями в кровяном давлении и частоте сердечных сокращений, вызвали и возбуждение дыхания, ведущее к учащению и углублению амплитуды дыхания.

Полученные результаты дают нам основание утверждать, что препараты цефаларин, действуют на дыхание, и рефлекторно с каротидных синусов и непосредственно—на дыхательный центр.

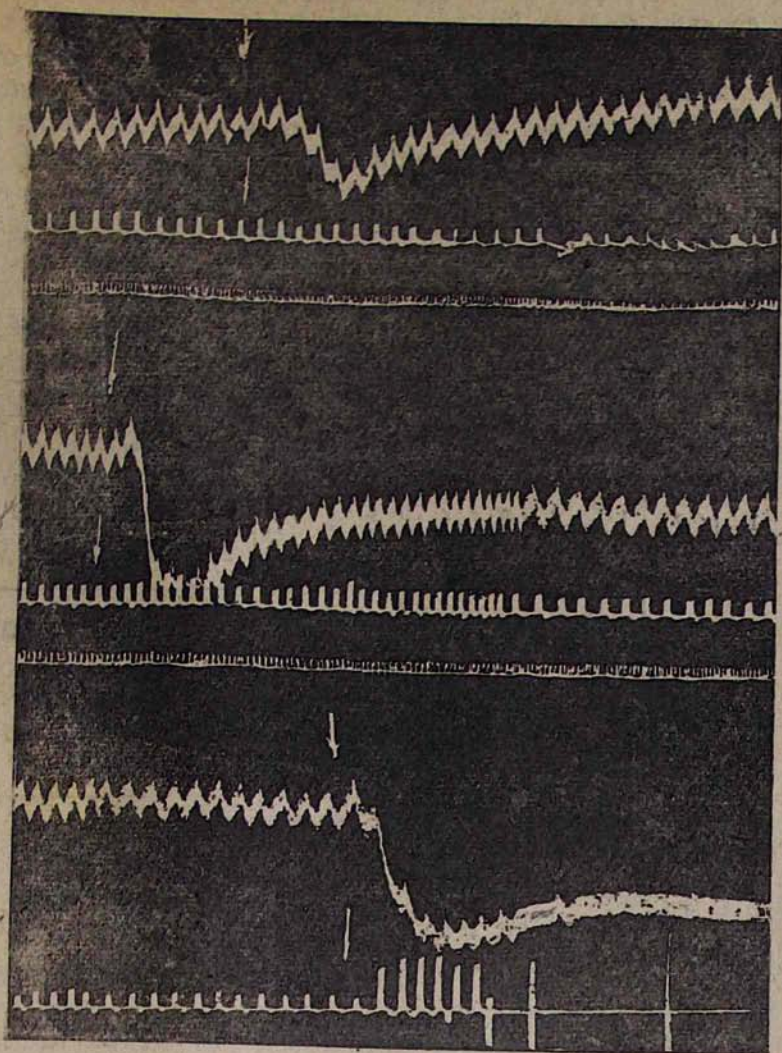


Рис. 21—Кошка весом 3 кг после дещеребрения с экстирпацией каротидных синусов.

Запись кровяного давления и дыхания

I стрелка—внутривенное введение экстракта цефаларии на 1 кг веса 0,3

II стрелка—внутривенное введение экстракта цефаларии на 1 кг веса 0,6

III стрелка—внутривенное введение экстракта цефаларии на 1 кг веса 1,0.

Действие на диурез

Полученные данные по влиянию экстрактов цефаларии на аппарат кровообращения, послужили для нас основанием предпринять ряд исследований с целью выяснения действия препарата на диурез.

В качестве подопытного животного мы использовали собаку. Опыты были проведены на одной собаке „Шарик“ (самка, начальный вес—15 кг), у которой были выведены мочеточники по Орбели.

Опыты велись в течение месяца. Каждое исследование продолжалось в среднем от 2 до 2½ часов, причем моча собиралась одновременно из двух мочеточников каждые 15 минут. Кроме определения величины 15-минутного диуреза, а часовой порции мочи определялся удельный вес, и всякий раз до и после введения препарата моча исследовалась на белок и микроскопически.

Результаты опытов влияния водной нагрузки на диурез и влияния экстрактов цефаларии на водный диурез приведены в таблицах 3 и 4.

Таблица 3

Влияние водной нагрузки на диурез собаки „Шарик“

Количество введенной воды см ³	Количество 15-минутной порции мочи в см ³											Всего в см ³	
	До введения		После введения воды										
			1	2	3	4	5	6	7	8	9		10
	1	2	В о д а										
550	4	3	9	12,2	43	50	22	22	24	22	22	20	250,2

Таблица 4

Влияние экстракта цефаларии на водный диурез

№№ опытов по поряд.	Дача препарата в см³ 1 кг веса	Кол. введ. воды см³	Количество 15-минутной порции мочи в см³												Всего в см³
			До введения		После введения воды и препарата										
			1	2	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	
			Препарата на 1 кг												
1	1	550	3,5	3,5	4	16	24,5	45,5	55	50	32	32	32	32	329,5
2	2	550	5	5	5	7	40,5	65	65	78	78	60	60	60	536
3			3,8	4,5	19,2	40	63	62	70	70	52	56	54	54	548,5

Из таблицы 3 видно, что после водной нагрузки, повышение диуреза наблюдается через 15 минут, и дальнейшее увеличение продолжается в течение 60 минут, после чего наступает постепенное падение. Однако, в первые 2½ часа диурез продолжает оставаться на сравнительно высоком уровне. Общее количество выделившейся в течение 2½ часов мочи составляет 250,2.

Сочетается водную нагрузку с одновременным введением экстракта цефаларии, нам удалось установить наличие заметного диуретического, под влиянием препарата, действия, причем длительность и сила этого действия возрастают с увеличением дозы.

Из таблицы 4 видно, что повышение диуреза наблюдается через 30—45 минут после дачи препарата и в первые 90 минут доходит до высоких цифр, а в последующие сроки наступает его падение.

Общее количество выделившейся в течение $2\frac{1}{2}$ часов мочи в опытах с введением воды и экстракта цефаларии на 1 кг веса—1,0 составляет 329,5 см³, а в опытах с удвоенной дозой—548,5 см³ и 536 см³.

Таким образом, уже на первом этапе наших исследований мы убеждаемся, что экстракты цефаларии обладают, в условиях эксперимента на здоровой собаке, значительным диуретическим действием. Неоднократные же исследования мочи на белок, а также исследования микроскопические до и после введения, каких-либо раздражающих свойств препарата в отношении паренхимы почек—не выявила.

Методика выделения суммы алкалоидов из *Cephalaria gigantea* и результаты их фармакологического исследования

Установив, что экстракты цефаларии обладают достаточно сильным стимулирующим действием на кровообращение и дыхание, а также способствуют повышению диуреза, мы могли допустить, что выявленный новый алкалоидосодержащий вид может быть весьма ценным лекарственным средством, и отсюда перед нами встала необходимость выяснить—зависит ли фармакологическая активность изученных нами экстрактов от наличия в лекарственном сырье алкалоидов.

Для разрешения поставленного вопроса мы решили добиться выделения суммы алкалоидов, получили бы тем самым возможность с одной стороны—проводить дальнейшие наши исследования с более чистыми и по составу действия постоянными препаратами, с другой—путем сравнения фармакологической активности выделенной суммы алкалоидов с обычными экстрактами и установления общих фармакодинамических сторон действия между экстрактами и алкалоидной смесью, могли бы с уверенностью утверждать о действующих началах *Cephalaria gigantea*.

Предварительная экстракция и выделение суммы алкалоидов были проведены над небольшими количествами (200—500,0) корней цефаларии. После же окончательной разработки методики, нами были предприняты опыты по выделению алкалоидной смеси из большого количества сырья (10—20 кг).

10 кг корней цефаларии измельчались и смачивались 10% раствором аммиака, после чего исчерпывающе извлекались дихлорэтаном. Из последнего основание извлекалось 10 и 5%-ым раствором серной кислоты. Сернокислые растворы осторожно обрабатывались до сильно щелочной реакции 25% раствором аммиака, и основание извлекалось сначала эфиром, а затем хлороформом. Из-

влечение и тем и другим продолжалось до тех пор, пока из аммиачного маточника удавалось извлекать алкалоиды обоими растворителями. Полученные фракции просушивались, до отгонки, сернистым натрием. В дальнейшем, отгоняя эфир от эфирной вытяжки, нам удавалось получать алкалоидную смесь в виде густоватой массы светло-коричневого цвета, которая, при стоянии, закристаллизовывалась. При отгонке же хлороформа от хлороформенной вытяжки мы получали алкалоидную смесь темно-коричневого цвета, которая при стоянии, не закристаллизовалась.

Выделение суммы алкалоидов из лепестков проводилось также по вышеуказанной методике. Однако в ряде опытов выделение алкалоидной смеси производилось по нижеприводимой методике и при помощи спирта.

Измельченные лепестки обливались спиртом, подкисленным 2% раствором уксусной кислоты, и экстракцию алкалоидной смеси подкисленным спиртом продолжали до тех пор, пока в пробе не обнаруживали положительной реакции на алкалоиды. Получив спиртовую вытяжку суммы алкалоидов, спирт в дальнейшем отгонялся из нее при помощи вакуума, а после отгонки и сушки остаток подщелачивался 25% раствором аммиака до щелочной реакции. Этот щелочный остаток смешивался с гипсом до получения твердой массы, и из последней готовилась гильза, помещаемая в аппарат Сокслета. В аппарате извлечение проводилось при помощи хлороформа. Полученная хлороформенная вытяжка вновь отгонялась, и после отгонки получалась сумма алкалоидов в виде смолистой массы коричневого цвета

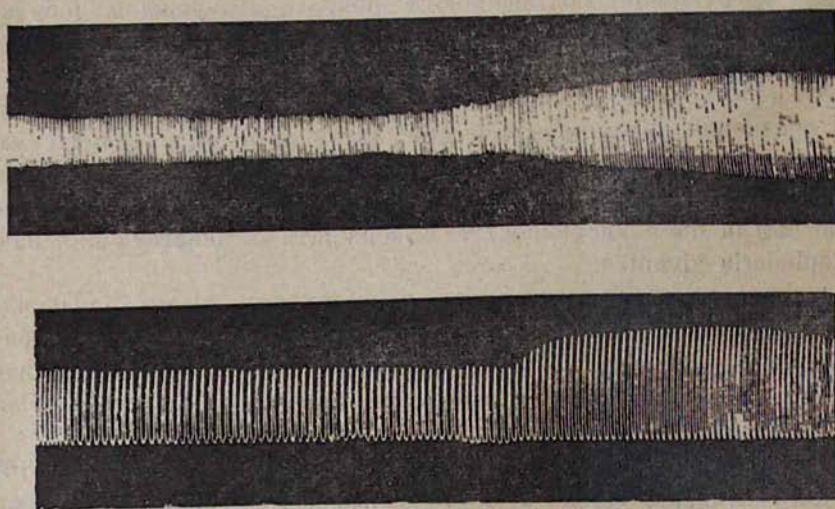


Рис. 22.—Графическая регистрация изолированного сердца лягушки по Штраубу
I—Воздействие раствора хлоргидратов алкалоидной смеси 1:2000
II—Графическая регистрация сердца лягушки *in situ*
Перфузия раствора хлоргидратов алкалоидной смеси 1:1000

Для фармакологических исследований п/10 или п/100 раствором серной и соляной кислот, сумму алкалоидов переводили в соответствующую растворимую соль, из которой готовились растворы различной концентрации на жидкости Рингера.

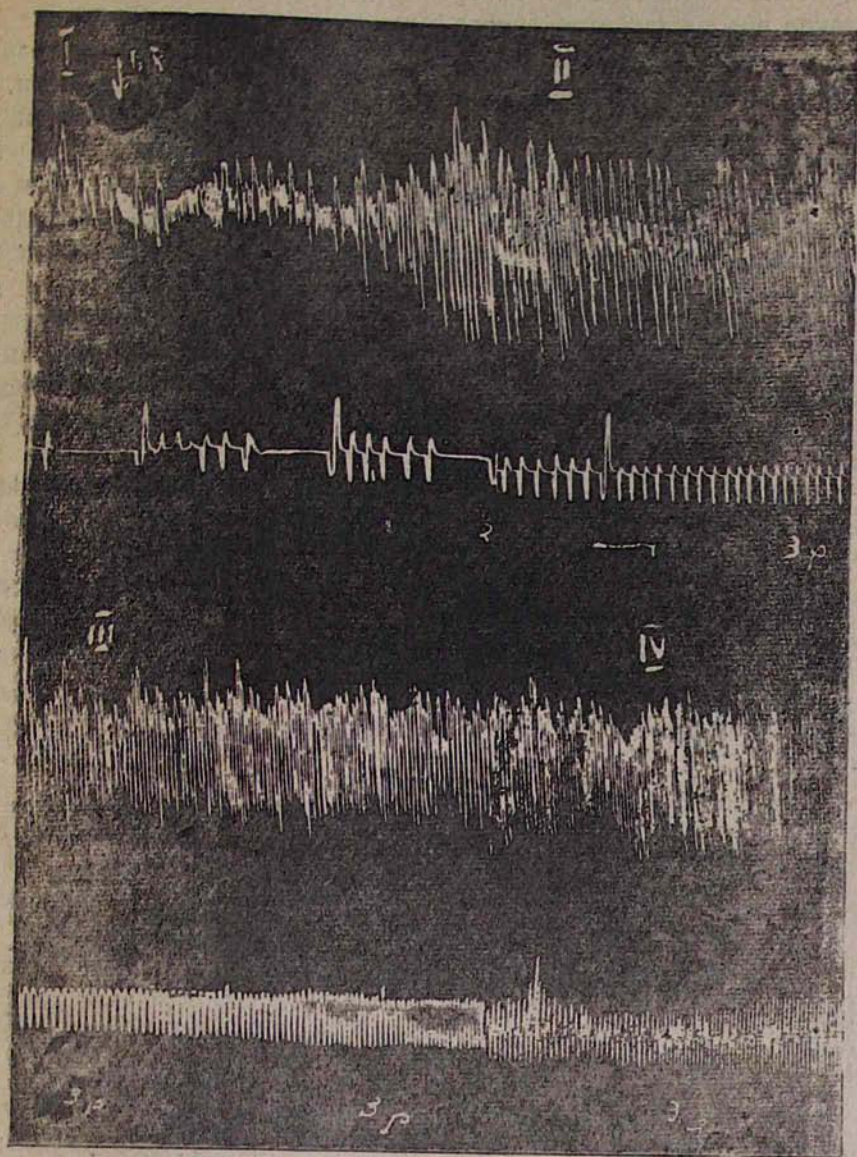


Рис. 23. Собака под хлоралгидратным наркозом
 I стрелка—внутривенное введение раствора суммы алкалоидов 1:500—0,8 на 1 кг веса
 II стрелка—продолжение записи кровяного давления после введения препарата через 20 мин.
 III стрелка—продолжение записи кровяного давления после введения препарата через 35 минут
 IV стрелка—продолжение записи кровяного давления после введения через 50 минут.

Изучая влияние различных доз водного раствора суммы алкалоидов на кровообращение и дыхание, нам удалось установить, что полученные препараты в соответствующих дозах вызывают весьма сильное возбуждение как кровообращения, так и дыхания.

Пропуская растворы суммы алкалоидов в концентрациях 1:2000, 1:1000 через изолированное сердце и сердце *in situ* лягушки, нам удавалось наблюдать выраженное положительное инотропное и хронотропное действие

Опыты с записью кровяного давления и дыхания были проведены на кошках и собаках, причем одни находились под хлоралгидратовым или уретановым наркозом, а другие подвергались децеребрации.

Введение водных растворов суммы алкалоидов из корней цефаларии вызвало постоянно у собак резкое увеличение амплитуды пульсовой волны и учащение сердечного ритма. Полученные кимограммы наглядно иллюстрируют характер влияния суммы алкалоидов на кровяное давление и дыхание.

Как видно из приводимых кимограмм (рис. 23), при внутривенном введении растворов суммы алкалоидов, увеличение амплитуды пульсовой волны и учащение ритма сердца развиваются спустя 2—3 минуты после введения и носят очень стойкий и длительный характер. В начале действия препарата заметных изменений в дыхании не отмечается и лишь спустя 9—10 минут постепенно наступает его учащение, нарастающее все больше и больше, и в дальнейшем наблюдается резкая вспышка углубленного и учащенного дыхания.

Аналогичные результаты были получены нами и на кошках с той лишь разницей, что, под влиянием суммы алкалоидов, у децереброванных животных повышение кровяного давления и учащение ритма сердца наступало сравнительно остро и, в зависимости от дозы, длилось больший или меньший промежуток времени. Влияние же препарата на дыхание определенно носило рывкообразный характер со значительным усилением амплитуды в начале действия. В дальнейшем, дыхание либо весьма скоро возвращалось к исходному состоянию, либо длительно оставалось возбужденным.

Таким образом, сравнивая фармакологическую активность выделенной суммы алкалоидов с экстрактами, не трудно убедиться в том, что влияние суммы алкалоидов и экстрактов на дыхание и кровообращение тождественно, причем наблюдаемые сдвиги при применении экстрактов следует всецело приписать наличию алкалоидов.

Из фармакологического анализа характера действия препаратов цефаларии, логически вытекала возможность приступить к клиническому испытанию их.

Учитывая, что расстройства дыхания часто сочетаются с сер-

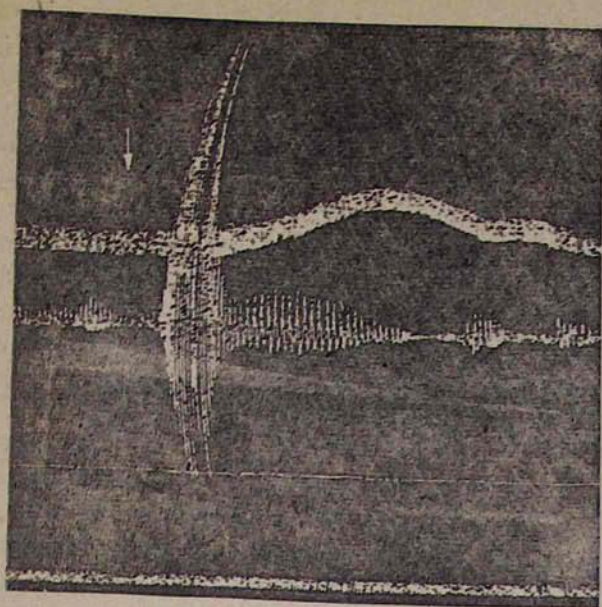


Рис. 24—Кошка весом 3 кг после децеребрации
Стрелка—внутривенное введение раствора суммы алкалоидов 1:500—
0,1 на 1 кг веса.

печечно-сосудистой гипатонией, нам представляется, что, в отличие от многих других препаратов, препараты цефаларии могли бы представлять для клиники значительный интерес.

В настоящее время испытание препаратов проводится в клинике действ. чл. Академии наук Арм. ССР—проф. А. А. Оганесяна, доцентом Фарманяном А. К. и ассистентом Гаспарян Е. И.

По предварительным клиническим данным, результаты наших экспериментальных данных в отношении действия препаратов цефаларии на дыхание и кровообращение полностью подтверждаются.

После установления фармакологической активности выделенной суммы алкалоидов из цефаларии, в алкалоидном отделе НИИХФИ (зав. проф. Р. А. Коновалова), совместно с кандидатом хим. наук М. С. Рабинович, были начаты экспериментальные исследования в целях выделения кристаллического алкалоида из суммы алкалоидов цефаларии.

Выделение кристаллического алкалоида (Арагацина) и его некоторые фармакологические свойства

Полученная алкалоидная смесь в виде густоватой массы светло-коричневого цвета, в количестве 3,2, была подвергнута дальнейшей обработке.

В целях выделения кристаллического начала, эта смесь кипя-

тилась в смеси с петролейновым (т. к. 70°) и этиловым эфиром. Сливая каждую фракцию указанной смеси, и многократно добавляя новые порции растворителей и продолжая кипячение, нам удалось, при упаривании полученных фракции выделить бледно-желтого цвета кристаллический алкалоид в количестве 1,2. Для очистки и перекристаллизации, полученные кристаллы подверглись дальнейшей обработке, причем обрабатывая смесью 10 см^3 петролейного эфира и 45 см^3 этилового эфира, нам удалось выкристаллизовать $0,48$ кристаллического основания с точкой плавления $80-80,5^{\circ}$, которое и было нами названо „арагацином“. После упаривания маточника, удалось еще получить $0,46$ кристаллического основания с точкой плавления $78-80^{\circ}$.

Нерастворимая часть алкалоидной смеси при кипячении смесью петролейного и этилового эфира снова растворялась 5% раствором серной кислоты, подщелачивалась и извлекалась эфиром, — и, после отгонки последнего, выкристаллизовывалось еще некоторое количество желтоватого цвета кристаллического основания.

В дальнейшем, после получения хлоргидратной и пикратной солей чистого основания, мы имели возможность проводить как химические, так и фармакологические исследования. В результате элементарного анализа, вновь выделенному алкалоиду следует приписать эмпирическую формулу $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_4$.

Фармакологические исследования были начаты с определения токсичности арагацина, токсичность определялась на белых мышах весом в $18-20,0$. Каждая доза вводилась 3-м животным. Из легко растворимых кристаллов хлористоводородной соли арагацина *ex tempore* готовились растворы, которые и вводились под кожу в дозах $0,005$ до $0,03$ в объеме $0,4 \text{ см}^3$ жидкости.

Полученные данные дают нам основание считать, что наивысшей, переносимой белыми мышами дозой является $0,01$, а абсолютной смертельной — $0,025-0,03$.

Имея ограниченное количество алкалоида (хотя выделение его самостоятельно было повторно и у нас на кафедре фармакологии Ереванского медицинского института и было получено около $2,5$ основания), мы не могли провести полного и исчерпывающего фармакологического анализа арагацина, и потому нижеприводимые данные пока что носят предварительный характер.

Желая в первую очередь выяснить действие хлоргидрата арагацина на кровообращение и дыхание, опыты были проведены на изолированных сердцах холодно- и теплокровных животных, на просвете сосудов изолированных органов и децеребрированных кошках с записью дыхания и кровяного давления. И во всех опытах нам удалось обнаружить сходство действия арагацина с действием суммы алкалоидов. Как и сумма алкалоидов, растворы хлористоводород

ной соли арагацина 1:1000, 1:1500 вызывали выраженное положительное инотропное и хронотропное действие на изолированное сердце лягушки.

Под влиянием высоких концентраций препарата—1:100, 1:50—иногда перед остановкой сердца было заметно систолическое поднятие кривой.

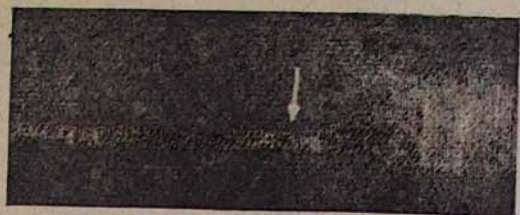


Рис. 25. Графическая регистрация изолированного сердца лягушки по Штрабу. Л
Стрелка—воздействие раствора хлористоводородного арагацина 1:2000

Перфузия препарата через изолированное ухо кролика постоянно вызывала значительное сужение сосудов.

Наконец, опыты на децеребрированных кошках с записью кровяного давления и дыхания, со всей наглядностью показали, что основным качественным носителем свойств суммы алкалоидов из *Serphalaria gigantea* является выделенный алкалоид—арагацин.

Приводимые кимограммы иллюстрируют характер влияния арагацина на кровяное давление и дыхание.

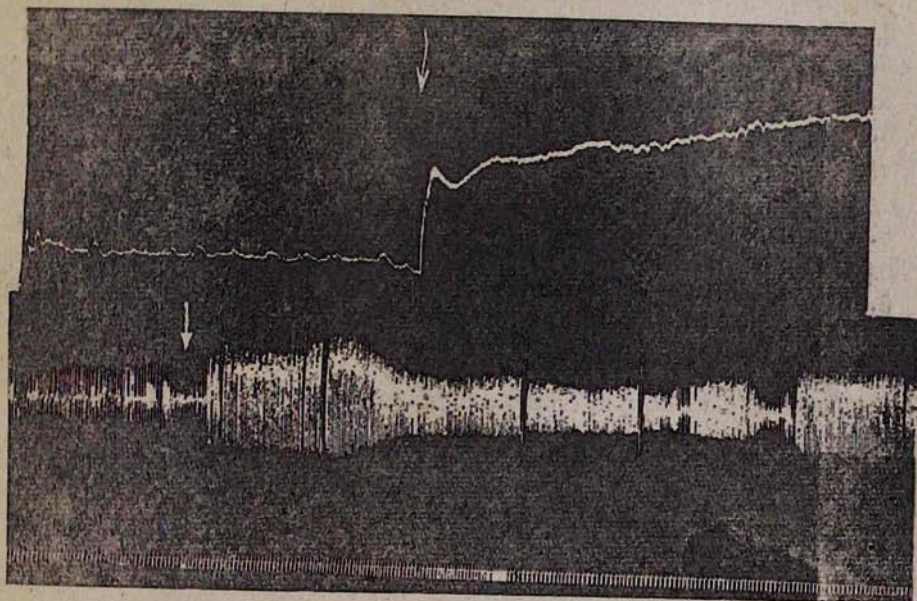


Рис. 26—Кошка весом 2,800

Графическая регистрация кровяного давления и дыхания,
Верхняя кривая—кровяное давление
Нижняя кривая—дыхание.

Как видно из кимограмм, внутривенное введение раствора хлористоводородного арагацина в разведении 1:2000—2,0 на кг. веса животного ведет к значительному и стойкому повышению кровяного давления, учащению сердечного ритма и увеличению амплитуды пульсовой волны, отчетливо выражая наступавшее, под влиянием препарата, усиление сердечной деятельности.

Одновременно со значительным прессорным действием, после кратковременного торможения, наблюдается сильное возбуждение дыхания, ведущее к учащению и усилению амплитуды его. После первоначальной же фазы возбуждения, в последующем отмечается уменьшение амплитуды дыхательных движений, а повторное введение препарата 1:2000—0,8 на кг веса, вызывает новую вспышку частого и глубокого дыхания, которое в дальнейшем носит уже исключительно спонтанный характер.

Сравнительный анализ кимограмм, полученных в опытах под влиянием суммы алкалоидов и хлористоводородного арагацина, ясно указывает на то, что кристаллический алкалоид Арагацин повторяет основные свойства суммы алкалоидов.

На основании наших исследований, считаем возможным сделать следующие выводы:

1. Сравнительно-фармакологические и фармакохимические исследования систематически близких алкалоидосодержащих видов, а также глубокое и систематическое изучение материалов народной медицины и древне армянских медицинских рукописей следует считать наиболее рациональными путями в деле выявления новых видов лекарственных растений, из дикорастущей флоры Армении.

2. Новые алкалоидосодержащие растения из семейства *Dipsacaceae*—*Cephalaria gigantea* и *Cephalaria procera* следует рассматривать как источник получения ценных лекарственных средств.

3. Экстракты и сумма алкалоидов цефаларии обладают возбуждающим влиянием на сердечно-сосудистую систему и стимулируют дыхание.

4. Наряду с возбуждающим влиянием на кровообращение и дыхание препараты цефаларии обладают и диуретическим действием.

5. Выделенный новый кристаллический алкалоид из цефаларии—арагацин является носителем основных свойств суммы алкалоидов.

6. Учитывая высокую физиологическую активность, незначительную токсичность и большую широту терапевтического действия препаратов цефаларии, их следует рекомендовать для широкого клинического испытания.

Cephalaria gigantea ՊՐԵՊԵՐԵՏՆԵՐԻ ԷԶՍՊԵՐԻՄԵՆՏԱԼ ՓԵՐՄԵՆԱԴՈՒԻԵՎԸՆ ՀԵՏԵԶՈՏՈՒԹՅՈՒՆԸ

Ս. Հ. Միրզոյան, Ծ. Ա. Ամիրզադյան, Ե. Մ. Հովյան

Ալկալոիդ պարունակող նոր բույսերի որոնումները մեր կողմից տարվում էին ինչպես սիստեմատիկորեն մոտիկ տեսակների համեմատական ֆարմակոլոգիական և ֆարմակոքիմիական հետազոտության միջոցով, այնպես էլ հայտնաբերված ալկալոիդակիր բույսերի հիման վրա ըստ հին հայկական բժշկական ձեռագրերի նյութերի և ժողովրդականության բժշկականության տվյալների:

Մեր կուլեկտիվը ՀՍՍՌ Գիտությունների Ակադեմիայի Բուսաբանական այգու հետ մեկտեղ 6 տարվա ընթացքում հետազոտել է 150-ից ավելի բույսերի տեսակներ և ընդհանուր առմամբ հայտնաբերել է 50 տեսակ ալկալոիդակիր բույս: Այս հաղորդման առարկան հանդիսանում է *Cephalaria gigantea* և *Cephalaria procera*: *Cephalaria* ցեղի երկու ալկալոիդակիր տեսակների ֆարմակոքիմիական և ֆարմակոլոգիական հետազոտությունները:

Հայաստանում ամենից ավելի տարածված տեսակը հանդիսանում է *Cephalaria gigantea*, որը հայտնի է «Ղանթափար», կամ «Ղանթափի» տեղական ժողովրդական անունով: Ալկալոիդները գտնված են ծաղկաթերթերում և արմատներում: Առավելագույն քանակությունը՝ 0,2—0,25%₁₀ արմատներում և 0,13—0,20%₁₀ ծաղկաթերթերում:

Ֆարմակոլոգիական հետազոտությունները սկսված են գորտերի, ափսոսակ մկների, կատուների և շների վրա, սպիրտային էքստրակտների և ցեֆալարիայի ծաղկաթերթերից և արմատներից ստացված ալկալոիդների գոլմարի ընդհանուր ազդեցության ուսումնասիրությունից: Առավել ընդորոշ առանձնահատկությունը կայանում է նրանում, որ ցեֆալարիայի պրեպարատների միջին և մեծ դոզաներ ներարկելուց հետո շատ շուտով շների և կատուների մոտ սկսվում են սրտի բաբախումների արագացում, շնչառության արագացում և խորացում և ոչ մեծ կաշկանդվածություն: Մահացու դոզան շների համար չհաջողվեց որոշել, որովհետև կենդանու մեկ կիլոգրամ քաշին նույնիսկ 10,0—15,0 գրամ էքստրակտ բերանի միջոցով մտցնելու դեպքում շները չէին սատկում և 5—6 ժամից հետո կատարելապես վերականգնվում էին:

Ցեֆալարիայի արմատների և ծաղկաթերթերի էքստրակտները և ալկալոիդների գոլմարը օժտված են բացահայտ դրական ինոտրոպ և

