

1947

I

Фармакологическая характеристика препаратов

Dipsacus strigosus

С. А. Мирзоян и О. В. Бабасян

Продолжая наши поиски по пути сравнительного физиолого-химического анализа систематически близких видов выявленных алкалоидных растений, мы поставили перед собой задачу подвергнуть экспериментальному изучению наиболее близко стоящий к роду *Cephalaria*—род *Dipsacus*-а.

Из 12 видов рода *Dipsacus*¹⁾ 1) в Армении произрастает 3 вида—*Dipsacus strigosus*, *Dipsacus pilosus* и *Dipsacus laciniatus*. Из этих видов наибольшее распространение имеет *Dipsacus strigosus*, который произрастает в изреженных буковых лесах Северной Армении на высоте 1000—1700 м н. у. м. Местообитанием его являются влажные и богатые перегноем почвы. Как сорняк встречается около сел и зимовников.

Dipsacus pilosus также распространен в буковых лесах Армении. *Dipsacus laciniatus*—довольно обычное сорное растение, произрастающее как в северной, так и южной Армении. Достигает высоты 1—1,5 м и развивает большое количество растительной массы.

Широкое распространение некоторых видов *Dipsacus* в Армении и систематическая близость *Dipsacus*'а к роду *Cephalaria* настоятельно требовали от нас выяснения одного существенного вопроса—применяется ли дипсакус в народной медицине.

Существенность поставленного вопроса углублялась тем обстоятельством, что некоторые виды *Cephalaria*, в частности сухие (высушенные) венчики *Cephalaria Gigantea*, в виде настоя (чая) широко применяются в народной медицине в качестве средства, стимулирующего сердечно-сосудистую систему, при болезнях органов

1) С. А. Мирзоян, Г. Д. Ярошенко, Ц. А. Амирзаян и А. Н. Сепетчян. ДАН Арм. ССР, том V, стр. 43, 1946 г.

дыхания, а также в качестве эффективного средства при кровохаркании.

Отсюда, естественно, возникла необходимость выяснить—имеют ли какую-либо лечебную ценность в народной медицине и некоторые представители *Dipsacus*.

Обследования наши в этом направлении привели к отрицательному ответу. Однако, изучая, наряду с народной медициной, также древние и средневековые армянские медицинские тексты и рукописи, нам в труде крупнейшего армянского врача XIV столетия—Амир-Довлата—„Ангитац Анпет“, изданном под редакцией К. Басмаджяна в 1927 году, удалось найти на стр. 572 прямое указание о лечебной ценности дипсакуса.

По утверждению Амир-Довлата дипсакус обладает как местным, так и общим действием. В различных лекарственных формах (отварах, мазях) корни, соцветия и листья его следует применять в качестве местного воздействия при геморроидальных шишках, мозолях, змеиных укусах. При втирании мази, в состав которой входит дипсакус, по наблюдениям Амир-Довлата, наступает обезболивание, в силу чего автор и рекомендует применять его в качестве обезболивающего средства при хирургических операциях.

Одновременно, как сказано, дипсакус обладает и общим действием—является мочегонным и стимулирует функцию органов дыхания и кровообращения.

Все вышеуказанные наблюдения Амир-Довлата не могли не усилить нашего внимания к роду дипсакус—прежде всего потому, что некоторые стороны его действия уже были обнаружены нами в ряде представителей рода—*Cephalaria*: во-вторых—если бы нам действительно удалось экспериментально подтвердить указания Амир-Довлата об анестезирующем действии дипсакус—это было бы то новое в ее фармакодинамике, что представляло бы ее качественное отличие от близко стоящего рода *Cephalaria*.

Приступая в 1944—1945 году к сбору всех произрастающих в Армении видов рода *Dipsacus*, мы не могли установить именно тот вид его, который являлся объектом наблюдений Амир-Довлата, поскольку в „Ангитац-Анпет“ имеется лишь общее родовое название.

Фармакохимическому исследованию были подвергнуты корни, стебли, листья и соцветия всех трех видов *Dipsacus* (*D. pilosus*, *D. strigosus*, *D. laciniatus*) и во всех трех видах были обнаружены алкалоиды, причем сравнительное количественное определение суммы алкалоидов по весовому способу в различных видах дипсакус показало (см. таблицу), что максимальное накопление алкалоидов имеет место в соцветиях растения (необходимо подчеркнуть, что сбор всех видов растения был произведен в один и тот же срок), а по сравнению с двумя другими видами наибольшее количество их установлено в соцветиях.

Вид	<i>D. pilosus</i>	<i>D. strigosus</i>	<i>D. laciniatus</i>
Место сбора (район)	Кирова- канский	Кирова- канский	Микоян- ский
Наличие суммы алкалоидов в ‰ ‰			
В соцветиях	0,2	0,05	0,17
„ листьях	0,13	0,06	0,04
„ корнях	0,08	—	0,14
„ стеблях	0,06	0,03	—

Небезинтересно отметить, что, говоря о лечебном действии дипсакуса, Амир-Довлат особенно подчеркивает ценность соцветий и корней в качестве лекарственного сырья для изготовления соответствующих лекарственных форм.

Для выяснения фармакологического действия указанных растений была проведена серия опытов. Исследования были начаты с изучения общего действия спиртовых экстрактов из соцветия *Dipsacus strigosus* на лягушках, белых мышах, кошках и собаках.

После введения экстракта в количестве 0,5—3,0 в спинной лимфатический мешок лягушкам, весом в 40—60 гр, вскоре отмечается небольшое оживление животного, повышение рефлекторной возбудимости и учащение дыхательных движений дна рта. Под влиянием же больших (3,0—5,0) доз, лягушки становились вялыми и сравнительно малоподвижными.

Подкожное введение экстракта дипсакуса в количестве 0,5—2,0 белым мышам вызывало у последних повышенную рефлекторную возбудимость, усиление двигательной способности и учащение дыхания.

Введение через рот экстракта собакам, в количестве на 1 кг веса 2,0—3,0 гр вскоре после введения вызывало у животного моторно-возбужденное состояние длительностью до 30 минут, но в течение 3—5 часов непрерывно наблюдалось учащение и углубление дыхания и учащение сердцебиения.

Дальнейшие исследования были проведены в отношении аппарата кровообращения и дыхания.

В первой серии исследований опыты проводились на изолированном сердце лягушки и на сердце лягушки *in situ*.

На изолированных сердцах было поставлено 65 опытов. Раздельно производилась запись обоих разделов сердца (желудочков и предсердия). Пропуская через изолированное сердце лягушки экстракты дипсакуса в разведениях 1:1000, 1:500, нами наблюдалось увеличение амплитуды сердечных сокращений и небольшое учащение ритма сердца.

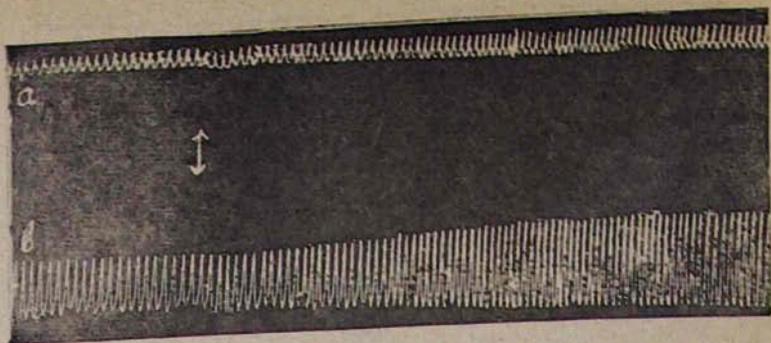


Рис. 1.—Графическая регистрация изолированного сердца лягушки по Штраубу.
 а) — запись предсердия
 б) — запись желудочков
 Стрелка — воздействие экстракта дигиталиса 1:500

Перфузия экстрактов дигиталиса в разведениях 1:500, 1:1000 через сердце лягушки *in situ* также ведет к увеличению амплитуды сердечных сокращений и частичному учащению ритма сердца.

Пытаясь выяснить по ходу действия экстракта дигиталиса на сердце *in situ* участие п. *vago-sympathici*, были поставлены серии опытов с фарадизацией периферического отрезка.

Фарадизация последнего (при одинаковом расстоянии катушек), до и после перфузии экстракта в разведениях 1:1000, 1:500 через сердце *in situ* лягушки вызывала почти одинаковой силы и длительности замедление или остановку сердца.

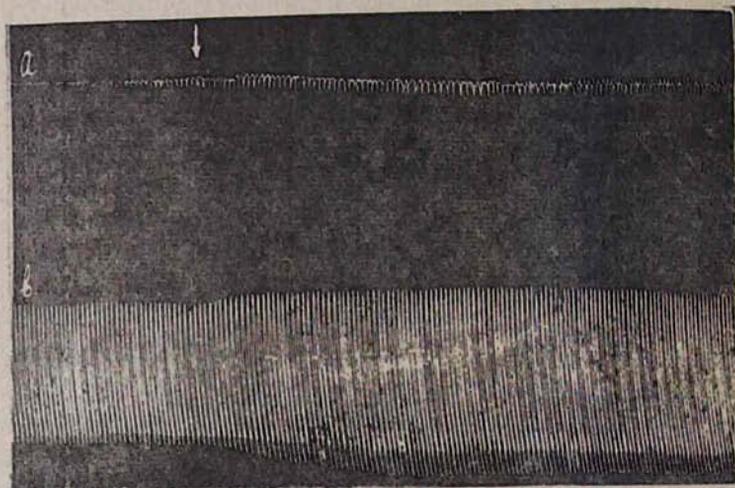


Рис. 2.—Графическая регистрация сердца лягушки *in situ*
 а — запись предсердия
 б — запись желудочков
 Стрелка — перфузия экстракта дигиталиса 1:500

Приведенные данные с фарадизацией п. *vago-sympathici*, на фоне воздействия препаратов дипсакуса, дают нам основание считать, что наблюдаемые в сердечной деятельности сдвиги не являются результатом выключения окончаний постганглионарных волокон вагуса в сердце, и эффект, очевидно, следует приписать возбуждению периферических ускоряющих приборов сердца.

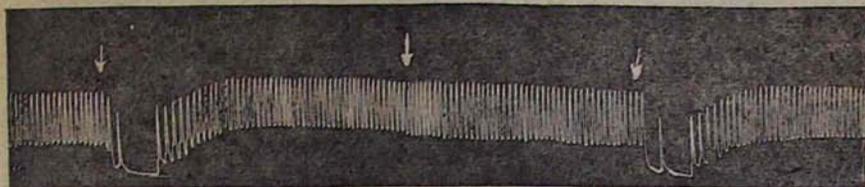


Рис. 3
Графическая регистрация сердца лягушки *in situ*
Первая стрелка—фарадизация
Вторая стрелка—перфузия экстракта
дипсакуса 1:500
Третья стрелка—повторная фарадизация.

Результаты, полученные на изолированных сердцах холоднокровных, нашли свое подтверждение на изолированных сердцах теплокровных.

Исследование действия экстракта дипсакуса на изолированное сердце кошки проводилось по методу Лангендорфа. Под действием экстракта в разведении 1:1000, амплитуда сердечных сокращений заметно увеличивалась и учащался ритм сердца.

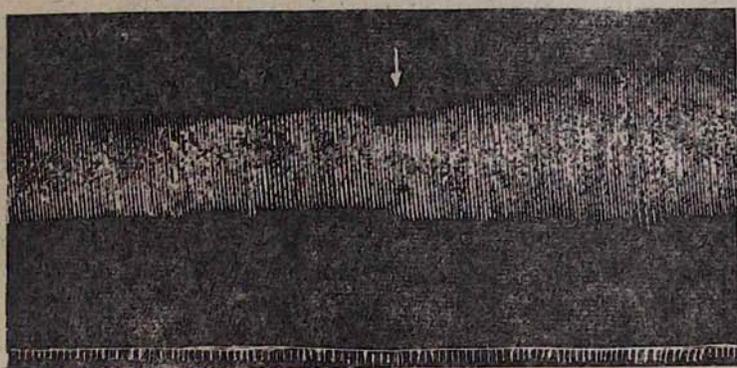


Рис.
Графическая регистрация изолированного сердца кошки по
Лангендорфу (кошка весом в 1,5 кг)
Стрелка—воздействие экстракта 1:1000

На собаках и кошках была проведена также серия опытов по записи кровяного давления и дыхания.

Опыты были поставлены на 35 животных (13 собак и 22 кошки).

Часть опытов проводилась на децеребрированных животных, другая часть на животных под хлорал-гидратовым наркозом. Экстракты и сумма алкалоидов дипсакуса вводились внутривенно в количестве 0,2—1,0 на 1 кг веса животного. В результате наблюдалось повышение кровяного давления и учащение сердечного ритма.

Одновременно наблюдалось резкое увеличение амплитуды пульсовой волны (при однократном введении экстракта), носившее нарастающий и длительный характер.

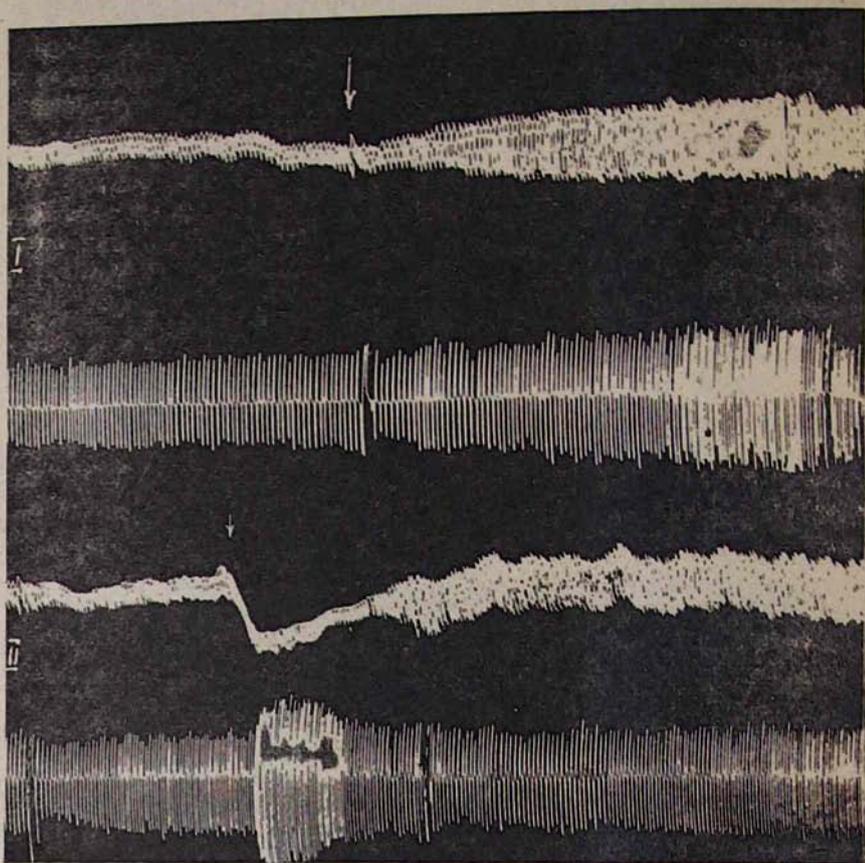


Рис. 5

Графическая регистрация кровяного давления у собаки весом в 3 кг.
I кривая—стрелка—внутривенное введение экстракта дипсакуса 0,2 на 1 кг веса.

II кривая—стрелка—внутривенное введение экстракта дипсакуса 0,6 на 1 кг веса.

Для анализа механизма действия препаратов дипсакуса на гемодинамику, была поставлена группа опытов на кошках с полным разрушением продолговатого мозга.

Результаты опытов со всей убедительностью показали, что пресорное действие экстракта дипсакуса на кровяное давление проявляется и после разрушения продолговатого мозга.

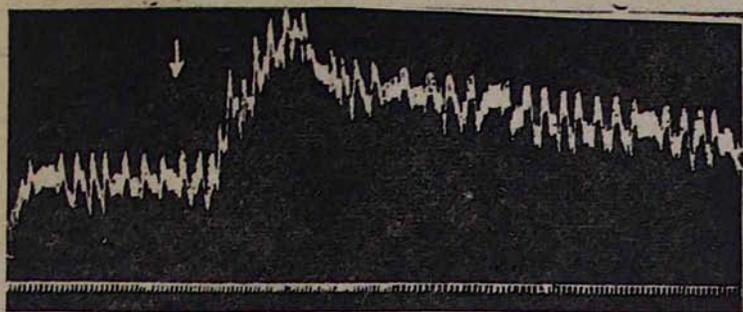


Рис. 6

Графическая регистрация кровяного давления кошки с разрушенным продолговатым мозгом,

Стрелка — внутривенное введение экстракта дипсакуса 1,0 на 1 кг веса (кошка весом в 1,5 кг)

С целью выявления участия в наблюдаемых нами сдвигах периферических окончаний вагуса в сердце, нами была предпринята серия опытов на децеребрированных кошках с перерезанными блуждающими нервами.

Фарадизация периферического отрезка блуждающего нерва (при одинаковом расстоянии катушек), до и после введения малых и больших доз экстракта, нисколько не влияла на тормозящее действие вагуса в сердце.

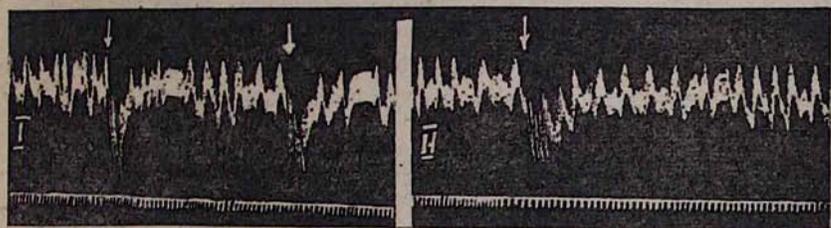


Рис. 7

Графическая регистрация кровяного давления кошки на фоне фарадизации.

I — Фарадизация *p. vagi* до введения экстракта.

II — Фарадизация *p. vagi* после введения экстракта в дозе 1,0 на 1 кг веса (кошка весом 1,5 кг)

Стрелка — момент фарадизации *p. vagi*.

Наряду с резкими сдвигами в кровообращении, нам постоянно удавалось наблюдать и значительное изменение дыхания.

После внутривенного введения экстракта дипсакуса, нами постоянно наблюдалось резкое углубление и учащение последнего, длительное время остававшегося в возбужденном состоянии.

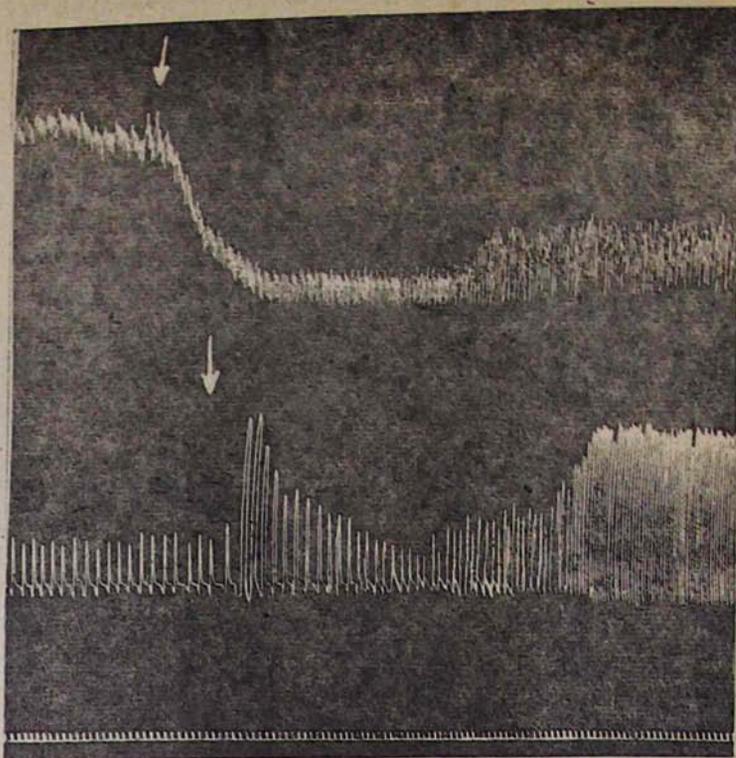


Рис. 8

Графическая регистрация дыхания у кошки.

Стрелка — внутривенное введение экстракта на 1 кг веса 1,0 (кошка весом 3 кг)

В ряде опытов введение экстракта вызывало, даже в начале его действия, весьма сильное возбуждение дыхания с характерной картиной рывкообразного усиления и учащения дыхательных движений с быстрым возвращением, однако, к исходному состоянию.

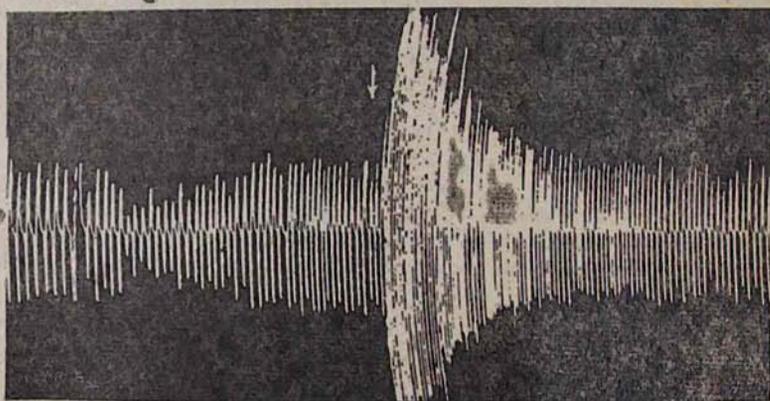


Рис. 9

Графическая регистрация дыхания у собаки.

Стрелка — внутривенное введение экстракта дипсакуса на 1 кг веса 0,5 (собака весом 5 кг)

Влияние изучаемых нами веществ на периферические сосуды было прослежено на сосудистом препарате Тренделенбурга и на изолированном ухе кролика. В 40 опытах этой серии применялись экстракты дипсакуса, и во всех случаях пропускания их в разведениях 1:1000, 1:800, 1:500 вызывалось значительное сужение сосудов.

Сравнивая же сосудосуживающее действие препаратов дипсакуса с препаратами цефаларии, мы убедились, что сосудосуживающее действие первых проявляется сильнее, что можно усмотреть из таблиц 1 и 2.

Таблица 1

Сосудистый препарат Тренделенбурга

Время в мин.	Пропускание растворов	Число капель в мин.	Пропускание растворов	Число капель в мин.	Пропускание растворов	Число капель в мин.
1	Рингер	46	Рингер	34	Рингер	34
2		46		34		34
3		46		34		34
4	1:1000	28	1:800	20	1:500	12
5		24		18		10
6		20		16		9
7		20		11		9
8		20		10		9
9		20		10		9
10	Рингер	22	Рингер	11	Рингер	10
11		22		13		11
12		24		14		11

Таблица 2

Изолированное ухо кролика

1	Рингер	56	Рингер	44	Рингер	50
2		56		44		50
3		56		44		50
4	1:1000	40	1:500	33	1:100	35
5		38		30		32
6		38		28		30
7		38		28		28
8		38		28		28
9		38		28		28
10	Рингер	38	Рингер	28	Рингер	29
11		42		30		30
12		50		34		30

Последняя серия опытов была проведена в целях изучения местно-анестезирующих свойств препаратов дипсакуса.

Для определения проводниковой анестезии опыты были проведены на спинальных лягушках.

Для определения анестезии кожи препараты испытывались в опытах Тюрка.

И, наконец, для количественного определения местно-анестезирующего действия на роговицу кролика, исследование производилось по методу Ренье.

Проводниковая анестезия проводилась по следующей методике:

На спинальных лягушках, спустя час после разрушения головного мозга, отсепарировался п. ischiadicus и брался на лигатуру вблизи коленного сустава, и с помощью санного аппарата Дюбуа-реймона определялась та минимальная сила тока, которая еще могла вызывать общедвигательную рефлекторную реакцию лягушки, как-то: движения регистрировались на барабане. Далее, под нерв клалась полоска воюаной бумаги, на которую накладывался ватный жгутик, пропитанный определенным количеством препарата. Отмечалось время накладывания жгутика с испытуемым препаратом, и устанавливался момент потери проводимости по чувствительным проводникам.

Терминальная анестезия проводилась по следующей методике:

Кролику низко подстригали ресницы и длинные волосы по окружности глаза, и испытывалось наличие нормального рефлекса, который должен наступать от однократного прикосновения. Затем конъюнктивный мешок впускали 2 капли анестезирующего раствора с промежутком в одну минуту. Исследование анестезии проводилось в следующее время—на 8-й, 10, 12 $\frac{1}{2}$, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60-й минутах т. е. в течение часа 13 раз—путем нанесения на роговицу прикосновений волосом с частотой ритма—100— в минуту до тех пор, пока не наступал рефлекс смыкания век. И если после 100 прикосновений рефлекс не наступает, то для данного момента анестезия считается полной. За каждой минутой, в течение которой испытывается анестезия, записывается число прикосновений волосом, необходимое для вызывания рефлекса смыкания век, — и в конце опыта все цифры, полученные в течение одного часа, суммируются, и полученная величина и выражает силу анестезии.

Таким образом, испытание в течение часа производилось 13 раз, через определенные интервалы, и, если каждый рефлекс наступал от одного первого прикосновения, то за час получалась цифра 13 (1 x 13), что являлось показателем отсутствия всякой анестезии, в то время как цифра 1300 (100 x 13) служила показателем анестезии полной.

Следовательно, цифры, находящиеся между 13—1300, будут выражать анестезию разной силы, причем Ренье считает число 20—порогом анестезии, число 54—порогом слабой анестезии и число 487—порогом сильной анестезии.

В сериях опытов, проведенных с экстрактами дипсакуса, мы со всей наглядностью убедились в обладании этими экстрактами анестезирующими свойствами. Обычно, прекращение проводимости наступало через 5—6 минут после воздействия препарата, и в ответ на фарадизацию нерва ниже анестезии мы никаких рефлекторных реакций не наблюдали, тогда как фарадизация нерва выше анестезии вызывала у животного бурную двигательную реакцию. Рис. 10.

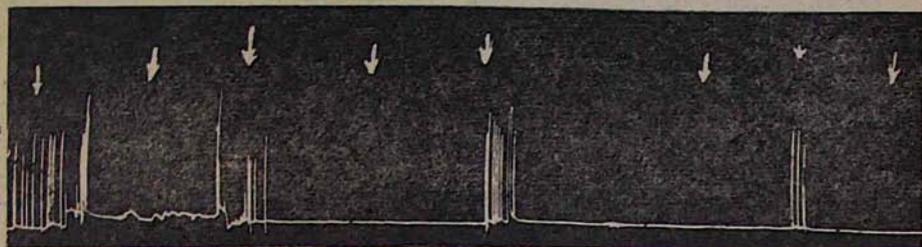


Рис. 10

Запись сокращения икроножной мышцы лягушки при проводниковой анестезии экстрактом дипсакуса.

Первая стрелка — норма.

Вторая стрелка — фарадизация нерва ниже анестезии через 5 минут — наблюдается слабая реакция.

Третья стрелка — фарадизация нерва выше анестезии через 7 минут — наблюдается сильная реакция.

Четвертая стрелка — фарадизация нерва ниже анестезии через 10 минут — наблюдается полное отсутствие реакции.

Пятая стрелка — фарадизация нерва выше анестезии через 12 минут — наблюдается сильная реакция.

Восьмая стрелка — фарадизация нерва ниже анестезии через 20 минут — полное отсутствие реакции.

Девятая стрелка — фарадизация нерва выше анестезии — сильная реакция.

Исследования, проведенные с опытами Тюрка, показали, что лапка спинальной лягушки, погруженная в экстракт дипсакуса, теряет чувствительность в течение 10—20 минут и переставала реагировать на соответствующие растворы серной кислоты.

Убедившись в том, что экстракты дипсакуса обладают бесспорным местно-анестезирующим свойством, мы решили добиться выделения суммы алкалоидов и тем самым получить возможность проводить наши дальнейшие исследования с более чистыми и по составу действия более постоянными препаратами.

Первые же опыты, проведенные с суммой алкалоидов, показали, что, алкалоидная смесь вызывает достаточно сильную проводниковую анестезию. Прекращение проводимости нерва наступало через 2—3 минуты, и продолжительность анестезии длилась намного больше.

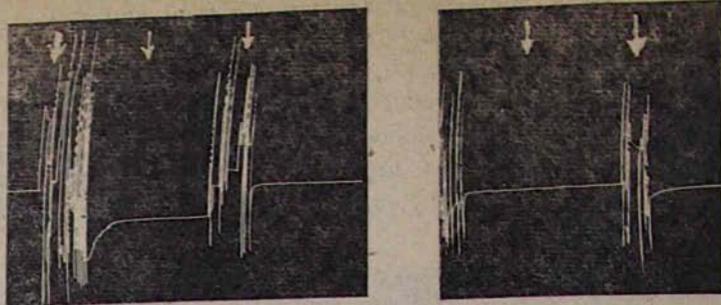


Рис. 11.

Запись сокращения икроножной мышцы лягушки при проводниковой анестезии суммой алкалоидов.

Первая стрелка—норма.

Вторая стрелка—фарадизация нерва ниже анестезии, через 3 минуты—полное отсутствие реакции.

Третья стрелка—фарадизация нерва выше анестезии, через 5 минут—сильная реакция.

Четвертая стрелка—фарадизация нерва ниже анестезии, через 30 минут—полное отсутствие реакции.

Пятая стрелка—фарадизация нерва выше анестезии, через 32 минуты—сильная реакция.

Последним этапом наших исследований мы считали—добиться выделения индивидуального начала из суммы алкалоидов. Не останавливаясь на методике выделения алкалоидов, каковая будет предметом специального сообщения, мы переходим к результатам физиологического действия.

Полученный нами кристаллический алкалоид обладал, по сравнению с алкалоидной смесью и с экстрактами, более слабой фармакологической активностью по отношению к органам дыхания и кровообращения, местно-анестезирующее же его действие—проявлялось гораздо сильнее.

Под влиянием кристаллов, вскоре после прикладывания их к нерву, нам удавалось получать прекращение проводимости нерва.

Следует особо подчеркнуть, что, в отличие от экстрактов и алкалоидной смеси, выделенное индивидуальное начало обладает весьма сильным терминальным анестезирующим свойством.

Как уже было указано в части количественного определения местно-анестезирующего действия на роговице кролика, цифры, находящиеся между числами 13 и 1300, выражают анестезии разной силы, причем цифра 13 является показателем отсутствия всякой анестезии, цифра 54—порогом слабой анестезии и цифра 487—порогом сильной анестезии.

В наших исследованиях нам удалось получить цифру 815, что указывает на наличие сильной местной анестезии.

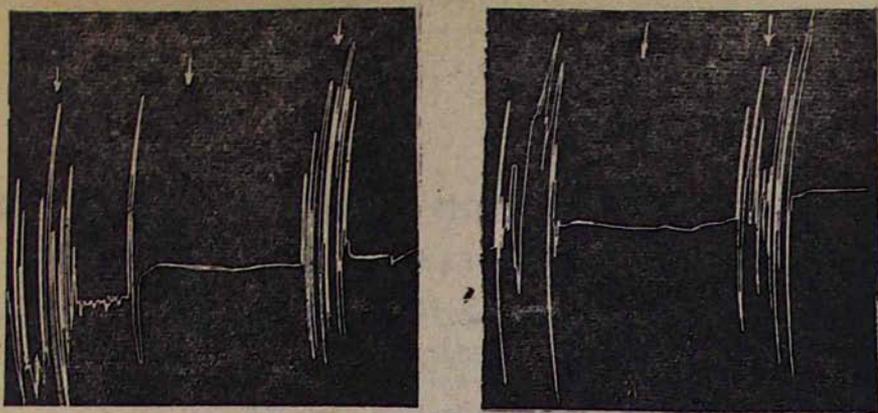


Рис. 12.

Запись сокращения икроножной мышцы лягушки при проводниковой анестезии кристаллическими алкалоидами.

Первая стрелка—норма.

Вторая стрелка—фарадизация нерва ниже анестезии, через 1 минуту—полное отсутствие реакции.

Третья стрелка—фарадизация нерва выше анестезии, через 2 минуты—сильная реакция.

Четвертая стрелка—фарадизация нерва ниже анестезии, через 35 минут—полное отсутствие реакции.

Пятая стрелка—фарадизация нерва выше анестезии, через 37 минут—сильная реакция.

Таким образом, описанные нами исследования дают нам основание сделать следующие выводы:

1. Сравнительно—фармакологические-фармакохимические исследования систематически близких алкалоидосодержащих видов следует считать одним из наиболее рациональных путей в деле выявления новых лекарственных растений.

2. Выявленные новые алкалоидоносы из семейства Dipsosaceae—*Dipsacus strigosus* и *Dipsacus pilosus* следует рассматривать, как источник для получения стимулирующих препаратов для дыхания и кровообращения.

3. Препараты дипсакуса, наряду со стимулированием дыхания и кровообращения, обладают местным анестезирующим свойством.

4. Выделенная сумма алкалоидов из дипсакуса и полученное индивидуальное кристаллическое начало обладают достаточно сильной проводниковой и терминальной анестезией.

Dipsacus strigosus-ի ՊՐԵՊԵՐԱՏՆԵՐԻ ՓՆԲՄԱԿՈՒՈՒԿՆԵՐՆ ԲՆՈՒԹԱԳՐՈՒՄԸ

Ս. Հ. Միրզոյան Եվ Փ. Վ. Բաբաջյան

Շարունակելով ալիալոիդ պարունակող նոր բույսերի որոնումները, մենք ֆարմակոլոգիական ուսումնասիրության ենթարկեցինք *Cephalaria* ցեղին սխտեմատիկորեն մոտիկ կանգնած տեսակների *Dipsacus pilosus* *Dipsacus strigosus* և *Dipsacus laciniatus*.

Ալիալոիդների ամենամեծ քանակություները գտնված է ծաղիկներում: Հիմնական ֆարմակոլոգիանամիկ հետազոտությունները կատարված են *Dipsacus strigosus* տեսակի վրա:

Դիպսակուսից ստացված էքստրակտները և ալիալոիդների գումարը դրական ինտորոպ և խրոնոտորոպ ազդեցություն ունեն ինչպես մեկուսացրած սրտերի վրա, այնպես էլ *in situ* սրտի վրա սառնարյուն և տաքարյուն կենդանիների մոտ:

Դիպսակուսի պրեպարատների ներերակային ներարկումը դեցերեբրացիայի ենթարկված կատուների և նարկոզի ենթարկված կատուների ու շների մոտ առաջացնում է պուլսային ալիքի ամպլիտուդայի զգալի մեծացում, որը կրում է աճող ու երկարատև բնույթ:

Դրա հետ միաժամանակ նկատվում է շնչառության խորացում և արագացում, որը հաճախ հանդես է գալիս թուլեցրած մեծացումով:

Ուսումնասիրելով դիպսակուսի պրեպարատների ազդեցության մեխանիզմը հեմոդինամիկայի վրա, հաջողվեց ասպացուցել, որ պրետոր ազդեցությունը կատուների արյան ճնշման վրա հանդես է գալիս նաև երկարավուն ուղեղի ոչնչացումից հետո:

էքստրակտների պերֆուզիան Տրենդելենբուրգի անոթային պրեպարատով և ճագարի մեկուսացրած պահանջի անոթի միջով առաջացնում է անոթների նեղացում: Դիպսակուսի պրեպարատների առավել բնորոշ առանձնահատկությունը, ի տարբերություն ցեֆալարիայի պրեպարատներից, կայանում է նրանում, որ նրանք օժտված են հաղորդակիչական և տերմինալ անեսթեզիայով:

Ալիալոիդների գումարից բյուրեղ վիճակում ստացված ազդող նյութերից մեկը բացառապես ունի տեղական անէստետիկ հատկություն: