

ФАРМАКОЛОГИЯ

А. М. ОВСЕПЯН

МАТЕРИАЛЫ К ФАРМАКОЛОГИИ НОВОГО СЕРДЕЧНОГО
ПРЕПАРАТА (*Thalictrum minus*)

Кафедрой фармакологии Ереванского медицинского института и лабораторией фармакологии Института физиологии Академии наук Армянской ССР, под руководством проф. С. А. Мирзояна, совместно с ботаниками, химиками и клиницистами, с 1942 года были начаты ботанико-этнографические, фармакохимические и фармакологические исследования лекарственной флоры Армении.

В целях дальнейших поисков новых лекарственных растений с преимущественным действием на аппарат кровообращения и дыхания перед нами были поставлены следующие задачи: выявить из дикорастущей флоры Армении алкалоидосодержащее лекарственное растение, препараты которого, наряду с определенными сдвигами в целом организме, обладали бы также способностью возбуждать сердечную деятельность, суживать сосуды, повышать кровяное давление и стимулировать дыхание.

В результате наших первоначальных исследований было установлено, что наибольшей физиологической активностью обладает *Thalictrum minus* из семейства Ranunculaceae, который и стал предметом глубокого экспериментального изучения.

Фармакологические исследования были начаты с изучения общего действия и определения токсичности препаратов *Thalictrum minus* на лягушках, белых мышях, кошках и собаках. После введения в спинной лимфатический мешок лягушки экстрактов в дозах 1,0—2,0 наступало повышение рефлекторной возбудимости: животные, перевернутые на спину, с легкостью быстро принимали исходное положение. Экстракты в дозах 4,0—5,0 вызывали, наоборот, угнетенное состояние: лягушки становились вялыми, малоподвижными, положенные на спину долгое время оставались в этом положении и обычно погибали.

Введение экстрактов через рот кошкам в дозах 10,0—15,0 на 1 кг веса вначале вызывало повышение рефлекторной возбудимости, усиление локомоторной функции и слюноотделения, пульс учащался и был напряжен, дыхание становилось частым и поверхностным; через 40—50 минут наступали признаки заметного ослабления тонуса скелетной мускулатуры и при явлениях асфиксии, животные погибали.

При внутривенном введении собаке экстракта в дозе 2,0—3,0 на кг веса наступало учащение сердечного ритма и дыхания. Пероральное же введение экстрактов в дозе 6,0—10,0 на кг веса вызывало угнетение животного и обильное слюноотделение, однако в течение 5—6 часов животное полностью оправлялось.

Токсичность хлоргидрата суммы алкалоидов *Thalictrum minus* определялась на белых мышах весом в 19,0—20,0; каждая доза вводилась 4 животным. На основании полученных данных для белых мышей высшей переносимой дозой является 0,08, минимальной смертельной — доза 0,1 и абсолютно смертельная доза 0,15 хлоргидрата суммы алкалоидов.

В начальном этапе эксперимента нами использовалась методика изолированных органов. В дальнейшем данные эти изучались на целостном организме в условиях острого и хронического эксперимента.

При пропускании экстракта в концентрации 1:1000, 1:800, 1:600, 1:500, 1:200 и хлоргидрата суммы алкалоидов 1:10000 через изолированное и *in situ* сердце лягушки наступало выраженное положительное инотропное и хронотропное действие, выразившееся в значительном возбуждении сердечной деятельности (рис. 1).

Исследования, проведенные на изолированном сердце и сердце *in situ* теплокровных животных, в основном подтвердили данные, полученные в опытах на лягушках.

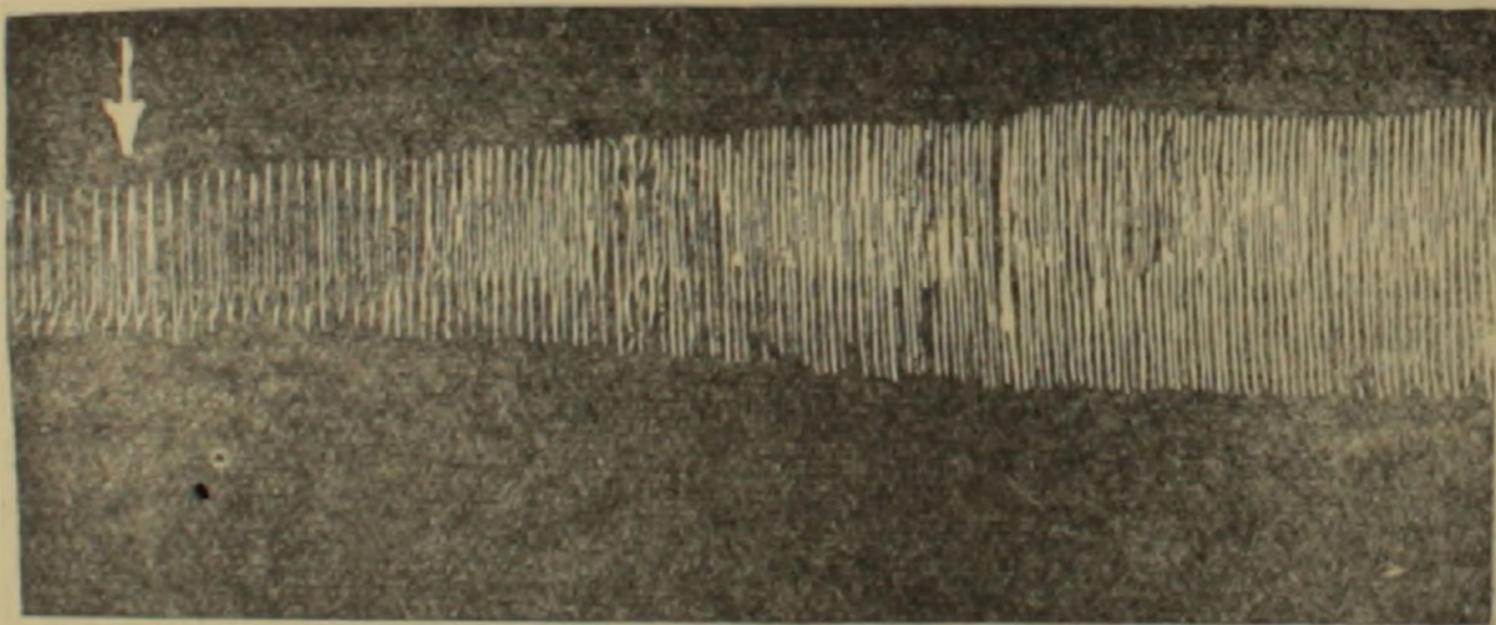


Рис. 1. Графическая регистрация *in situ* сердца лягушки. Стрелка — воздействие хлоргидрата суммы алкалоидов 1:2000.

Перфузия экстракта в разведении 1:1000, 1:500, 1:200 через изолированное сердце кошки ведет к заметному увеличению амплитуды сердечного сокращения и учащению его ритма.

Характерно, что эффект действия препарата нарастает постепенно и достигает максимального уровня через несколько минут после перфузии химического раздражителя.

Обычно наиболее выраженный положительный инотропный и хронотропный эффект наблюдался в концентрациях 1:500, 1:300 (рис. 2).

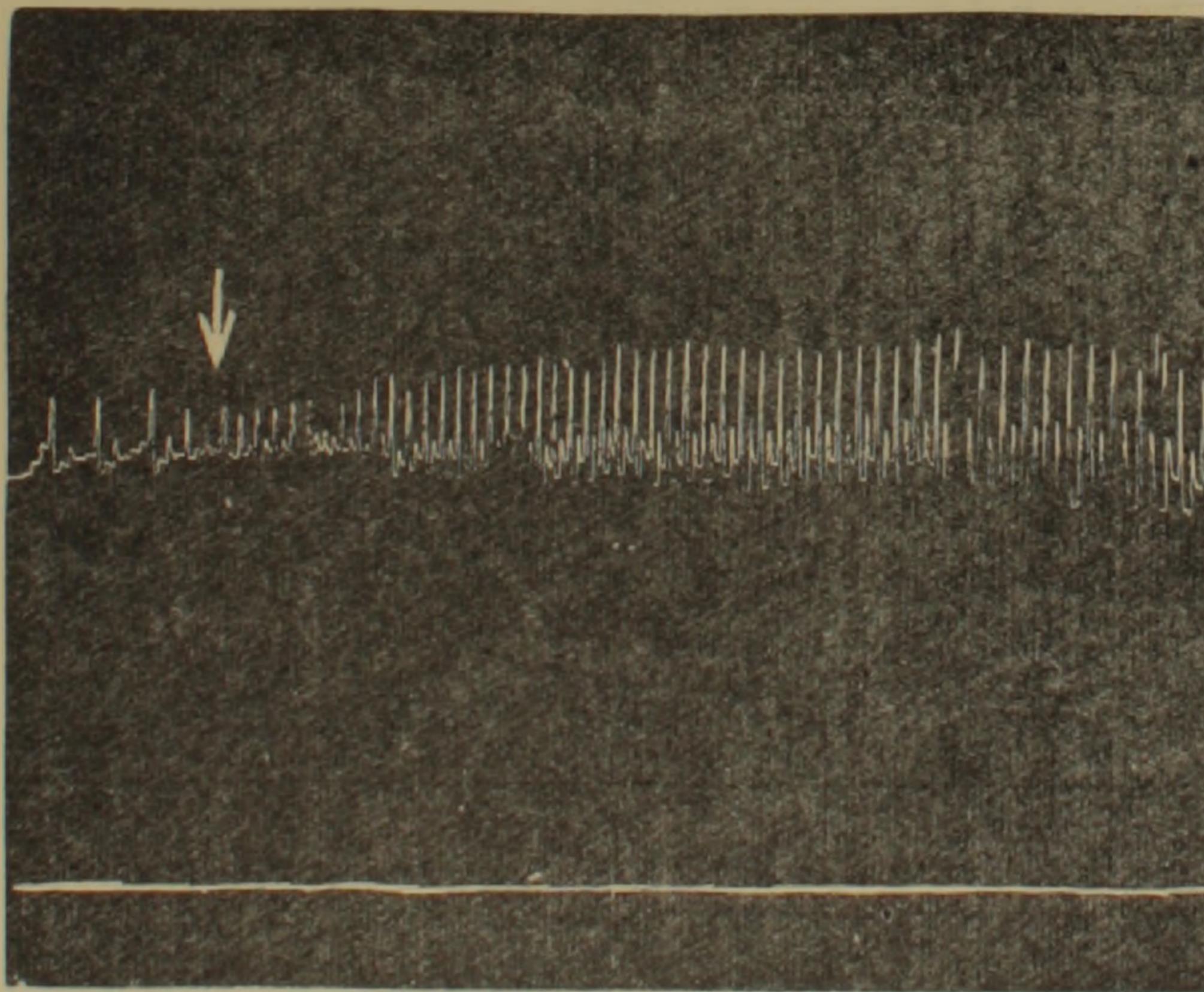
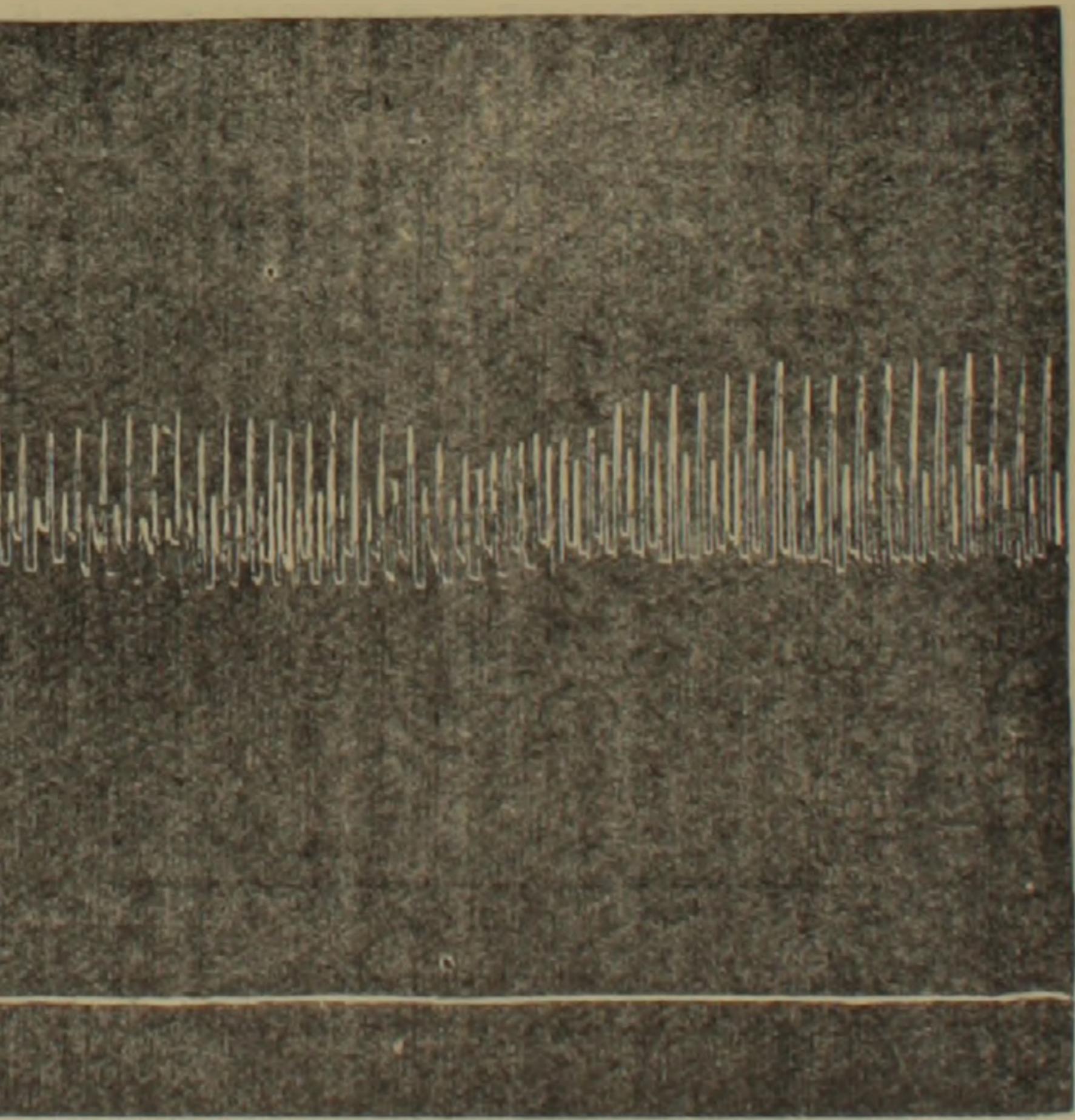


Рис. 2. Графическая регистрация *in situ* сердца кошки. Стрелка



воздействие хлоридрата суммы алкалоидов 1 : 20,0.

В опытах по изучению влияния алкалоидной смеси установлено, что воздействие хлоргидрата суммы алкалоидов в разведении 1:1000 вызывает более выраженный, по сравнению с экстрактом, положительный инотропный и хронотропный эффект. Более ярко вышеуказанное действие препарата проявляется в условиях ослабленной сердечной деятельности.

В опытах по изучению влияния препаратов на утомленные и отравленные хлороформом, хлоралгидратом, солями тяжелых металлов сердца удалось показать, что они устраняют аритмию и восстанавливают резко ослабленную работу сердца.

В целях выяснения точки приложения действия экстракта и хлоргидрата суммы алкалоидов на периферические приборы сердца исследования были проведены на сравнительно физиологических объектах — сердцах улиток как изолированных, так и *in situ*. Опытами было показано, что положительное инотропное действие препаратов обуславливается стимулирующим их влиянием на сердечную мышцу.

Вышеприведенные данные поставили перед нами задачу изучить влияние препаратов на электрокардиограмму холоднокровных и теплокровных животных. Полученные результаты на лягушках указывают на то, что электрокардиограмма, под влиянием препаратов *Thalictrum minus*, несомненно, претерпевает определенные характерные изменения. Длительность сердечного цикла укорачивается, интервал „P—Q“ значительно уменьшается; зубец „R“ и отчасти зубец „P“ несколько увеличиваются. Наиболее заметные изменения претерпевает зубец „T“, который сильно возрастает. Имея в виду то обстоятельство, что зубец „T“, согласно взглядам некоторых авторов, связан с метаболизмом сердечной мышцы, действие препаратов *Thalictrum minus* на зубец „T“ представляет существенный интерес, в связи с теми данными, которые получены на сравнительно-физиологических объектах, в деле понимания механизма действия их на сердечную деятельность.

Желая изучить изменения в электрических процессах сердца теплокровных животных под действием препаратов *Thalictrum minus*, была проведена серия опытов на собаках и кошках. Препараты вводились внутривенно; электрокардиографическая запись сердца производилась до и спустя 10—15 минут после введения изучаемых препаратов. Полученные данные говорят о несомненном положительном влиянии на коронарную циркуляцию, что и отражается на электрокардиограмме — отмечается повышение зубца „P“, небольшое уменьшение интервала „P—Q“, повышение зубца „T“ и уменьшение интервала „T—P“.

В опытах на изолированных сердцах кошек по методике Кравкова прямыми экспериментами было показано влияние хлоргидрата суммы алкалоидов на просвет венечных сосудов. Результаты исследования показали, что алкалоидная смесь в концентрациях 1:1000—1:5000 вызывает заметное расширение венечных сосудов.

Опыты по изучению влияния препаратов *Thalictrum minus* на сосуды изолированного уха кролика и задних конечностей лягушки показали, что перфузия экстракта 1:500, 1:1000 и хлоргидрата суммы алкалоидов 1:2000 через сосуды периферических органов вызывает резкое сужение просвета сосудов, причем замена испытуемых растворов жидкостью Рингера или Рингер—Локка приводила к восстановлению просвета сосудов, но не сразу, а постепенно.

Для полной характеристики влияния изучаемых препаратов на аппарат кровообращения, дальнейшие исследования были проведены с целью установления их действия на кровяное давление в условиях острого и хронического экспериментов. Полученные результаты с очевидностью показывают, что экстракты и соли алкалоидной смеси *Thalictrum minus* обладают явно выраженным прессорным действием на кровяное давление. Внутривенное введение препаратов приводило к повышению кровяного давления в среднем на 35 мм, длившимся 15—20 мин. сопровождающимся учащением сердечного ритма и заметным увеличением амплитуды пульсовой волны.

Небезинтересно заметить, что динамика прессорного действия в наших опытах проявлялась в двух различных формах: в одних случаях, после первоначальной кратковременной и невыраженной депрессорной реакции наблюдалось постепенное нарастающее и длительное повышение кровяного давления, в других, наоборот, стремительное повышение уровня кровяного давления, длившимся сравнительно недолго. Прессорная реакция по первому типу, как правило, наблюдалась при введении малых доз препарата и, наоборот, при введении сравнительно больших доз можно было наблюдать повышение кровяного давления по второму типу.

Наряду с изменениями в системе кровообращения, отмечались значительные изменения и в органах дыхания. Во всех случаях с повышением кровяного давления наблюдалось углубление амплитуды и учащение дыхательных движений (рис. 3).

Сопоставляя данные, полученные во всех сериях опытов по изучению фармакологической активности экстракта и хлоргидрата суммы алкалоидов, было обнаружено, что действие галенового и очищенного препарата проявляется однотипно, причем физиологическое действие, в основном, обусловлено наличием алкалоидов.

Следует отметить, что введение хлоргидратов суммы алкалоидов вызывает более выраженный сдвиг в кровяном давлении, проявляясь в виде скачкообразного прессорного эффекта, напоминающего в значительной мере действие адреналина.

Стремясь изучить фармакологическое действие испытуемых препаратов не только у интактных животных, но и у животных с выключением центральной нервной системы на различных уровнях, в отдельной серии опытов мы прибегали как к децеребрации, так и к перерезке спинного мозга в различных его отделах.

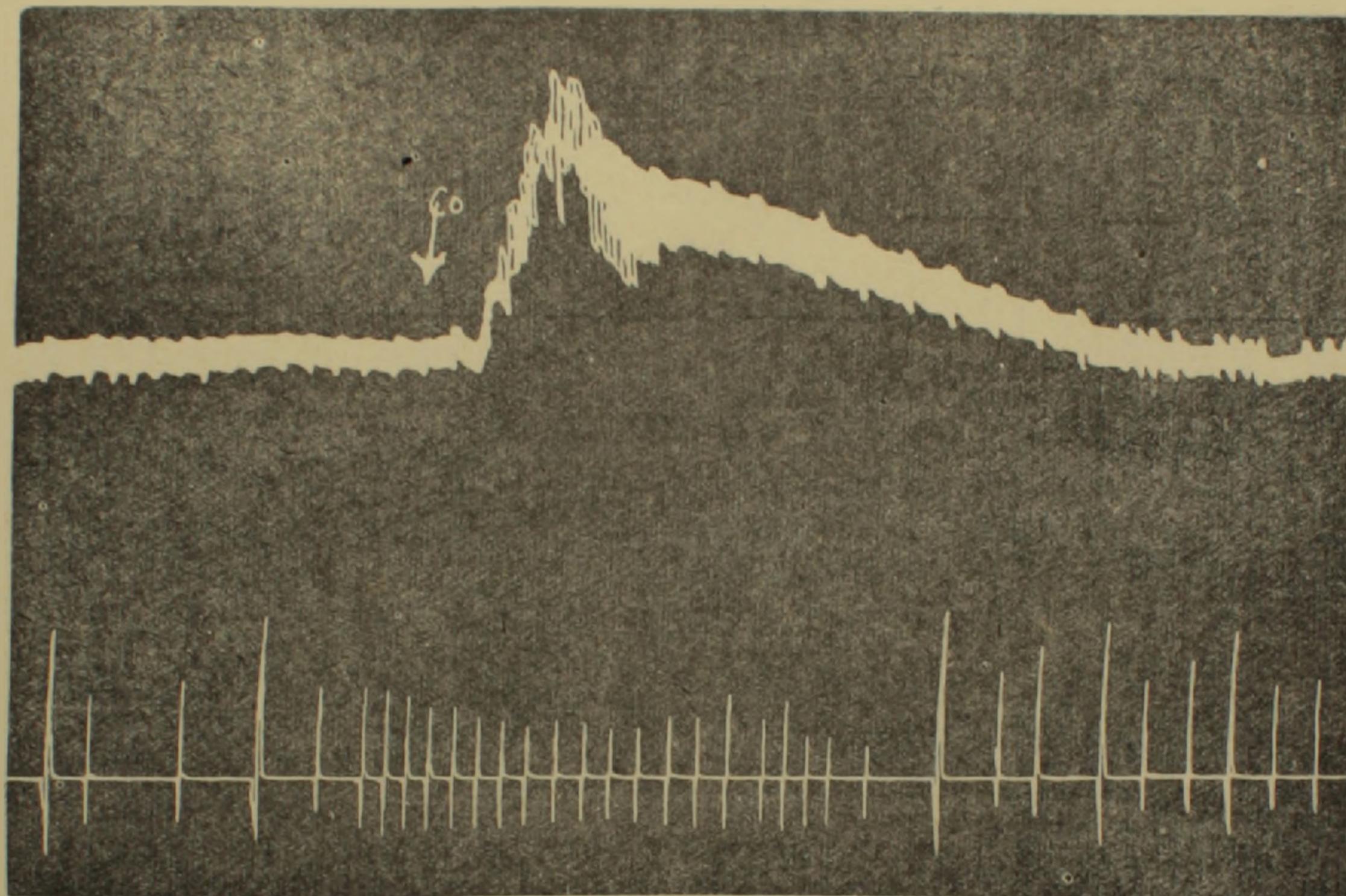


Рис. 3. Собака 15 кг Наркоз — морфинно-хлороформный. Синантрил 0,005 кг. Запись сверху вниз: кровяное давление, дыхание. Стрелка — введение препарата в вену 1,3 кг.

Как показали полученные данные, децеребрация животного не только не устраняет наиболее характерного влияния препаратов на кровяное давление, но и приводит к проявлению целого ряда особенностей. У децеребрированных животных повышение кровяного давления проявлялось в виде двухфазного эффекта — выраженная депрессорная реакция переходила затем в выраженную прессорную; в некоторых же опытах нам приходилось наблюдать случаи, когда депрессорная часть преобладала над прессорной.

В дальнейших опытах, желая выявить, каково участие вазомоторного центра в развитии прессорного эффекта, мы прибегли к перерезке спинного мозга непосредственно под продолговатым. В этих сериях опытов мы уже не наблюдали тех колебаний кровяного давления, которые отмечались у интактных животных.

Для решения вопроса, принимают ли участие в колебаниях кровяного давления, наряду с мощным непосредственным действием препаратов на периферические приборы сердца, также и центры спинного мозга, в специальной серии опытов было изучено — как изменяется рефлекторная возбудимость спинного мозга.

В качестве теста нами была избрана графическая запись сокращения скелетных мышц. Опыты позволили убедиться в том, что препараты повышают рефлекторную возбудимость спинного мозга, что проявляется в понижении порога возбудимости рефлекторных центров.

Изучение действия препаратов в условиях хронического эксперимента было проведено на 2 собаках с выведенными сонными артериями в кожный лоскут. Колебания кровяного давления в сонной артерии измерялись с помощью тонометра по методу М. П. Николаева специальной манжеткой, приспособленной к выведенному сосуду.

Результаты этих опытов полностью подтвердили данные, полученные в условиях острого эксперимента.

В целях вскрытия экспериментально-терапевтической ценности препарата, действие их на аппарат кровообращения и дыхания, с учетом также общей реакции животного, в серии опытов было изучено в условиях травматического шока, острого кровотечения и отравлений животного наркотическими веществами.

Как показали опыты, введение в указанных условиях препаратов *Thalictrum minus* сопровождалось постепенным улучшением сердечной деятельности, повышением кровяного давления, увеличением амплитуды пульсовой волны, учащением ритма сердечных сокращений, углублением дыхания и, наконец, оправлением животного (рис. 4).

Обнаруженные существенные изменения в деятельности сердечно-сосудистой системы под влиянием изучаемых препаратов поставили перед нами задачу — проследить за их действием на функцию почек, полагая, что препараты оказывающие воздействие на сердечно-сосудистую систему, прямо или косвенно могут изменять и функцию почек. С этой целью были поставлены опыты на 2 собаках с хронич-

чески выведенными наружу устьями мочеточников по методу Л. А. Орбели.

Исследования велись по схеме: вначале устанавливалось состояние нормального диуреза, затем изучалось воздействие на функцию почек различных доз препарата, после чего действие препарата исследовалось в условиях водной нагрузки.

Как показали полученные данные, препараты *Thalictrum minus* обладают определенным диуретическим свойством, причем продолжительность и сила эффекта находятся в зависимости от дозы вводимого препарата.

Одновременно было установлено, что препарат не обладает раздражающим действием на паренхиму почек.

Располагая достаточным материалом экспериментальных данных, позволяющих расценивать препараты *Thalictrum minus* в качестве новых стимуляторов кровообращения и дыхания, и учитывая также то обстоятельство, что указанные препараты лишены токсического влияния, мы сочли необходимым, для завершения наших исследований, приступить к клиническому испытанию.

Испытания проводились в терапевтическом отделении 2 больницы под руководством проф. А. Т. Симоняна и в терапевтическом кабинете IV поликлиники при участии врача К. А. Тер-Григорян.

Жидкий экстракт из *Thalictrum minus* назначался больным по 20—25 капель в день 3 раза в течение 10 дней с последующим недельным перерывом. Курс лечения проводился на протяжении 26—27 дней.

Эффективность лечебного действия препарата изучалась при следующих заболеваниях: миокардиодистрофии, недостаточности митральных клапанов, тахикардии.

Не имея возможности подробно анализировать результаты клинических испытаний, поскольку данные являются предварительными, мы позволим себе вкратце охарактеризовать полученные результаты клинических исследований.

В большинстве случаев отмечалось заметное улучшение наполнения пульса, повышение кровяного давления, прояснение сердечных тонов, нормализация сердечного ритма, особенно при тахисистолии.

Наиболее же убедительные результаты были получены при тахикардии и миокардиодистрофии.

Приведенные данные расцениваются нами как предварительные, требующие дальнейшего наблюдения на большом клиническом материале.

Исходя из экспериментально-фармакологических исследований, мы пришли к нижеследующим выводам.

В ы в о д ы

1. Многочисленными экспериментально-фармакологическими исследованиями было установлено, что наиболее характерным для препаратов, полученных из широко распространенного в Армении расте-

ния *Thalictrum minus*, является возбуждающее и тонизирующее действие на сердечно-сосудистую систему.

2. Препараты *Thalictrum minus* оказывают выраженное инотропное и хронотропное действие на изолированное сердце и на сердце *in situ* холоднокровных и теплокровных животных.

Исследования, проведенные на сравнительно физиологических объектах — сердце виноградной улитки — показали, что препараты обладают инотропным действием.

3. Действие препаратов из *Thalictrum minus* проявляется с большой силой на изолированных сердцах, утомленных длительной работой или же отравленных угнетающими сердечную деятельность ядами.

4. Внутривенное введение экстрактов и хлоргидрата суммы алкалоидов сопровождалось явно выраженным прессорным действием на кровяное давление в острых опытах, а также в условиях хронического эксперимента. Прессорный эффект в большинстве случаев развивался с большой быстротой и носил длительный характер. Одновременно наблюдалось учащение сердечного ритма, значительное увеличение пульсовой волны и углубление дыхания.

5. Прессорное действие препаратов из *Thalictrum minus* проявляется и в условиях децеребрации, отличаясь, однако, по характеру, силе и длительности эффекта от действия, наблюдаемого у животных с интактной нервной системой.

6. Прессорное действие изучаемых препаратов обуславливается участием не только периферических, но, несомненно, и участием центральных механизмов.

7. Специально поставленными опытами было доказано, что препараты из *Thalictrum minus* повышают рефлекторную возбудимость спинного мозга, которая проявляется в понижении порога возбудимости и увеличения силы мышечного сокращения.

8. Испытуемые препараты (экстракты и хлоргидрат суммы алкалоидов) вызывают заметное расширение просвета венечных сосудов, тогда как периферические сосуды суживаются.

9. Применение препаратов *Thalictrum minus* при травматическом шоке, остром кровотечении и отравлениях животных наркотическими веществами показало, что введение этих препаратов вызывает постепенное улучшение сердечной деятельности, повышение кровяного давления, увеличение амплитуды пульсовой волны, учащение ритма сердечных сокращений, углубление дыхания и, наконец, частичное восстановление нормального состояния животного.

10. Опыты, проведенные на собаках, с выведенными наружу устьями мочеточников, по Л. А. Орбели, показали, что препараты *Thalictrum minus* обладают мочегонным действием, проявляющимся на течении нормального диуреза и, в особенности, в условиях водного диуреза.

11. На основании предварительных клинических данных можно заключить, что препараты *Thalictrum minus* обладают положительным действием при нарушениях сердечной деятельности.

12. Учитывая высокую физическую активность препаратов *Thalictrum minus* на аппарат кровообращения как в норме, так и в условиях нарушенных функций, считаем возможным предложить препараты *Thalictrum minus* для клинического испытания в качестве нового стимулятора сердечно-сосудистой системы.

Институт физиологии
Академии наук Армянской ССР

Поступило 5 III 1955 г.

Ա. Մ. ՆՈՎՍԵՓՅԱՆ,

ՆՅՈՒԹԵՐ ՍՐՏԱՅԻՆ ՆՈՐ ՊՐԵՊԱՐԱՏԻ ԶԱՐԾԱԿԱԼՈՒԹՅԱՆ
ՄԱՍԻՆ (*Thalictrum minus*)

Ա մ փ ո փ ու մ

Էքսպերիմենտալ, ապա և կլինիկական հետազոտությունները հնարավորություն տվեցին բացահայտելու Հայաստանի վայրի ֆլորայից, հատկապես սանամաքի յուսից (*Thalictrum minus*) սիրտ-անոթային սխտեմի նոր իթանիչը:

Մասնավորապես հաջողվեց ցույց տալ, որ Հայաստանում լայն տարածված (*Thalictrum minus*) յուսից ստացված էքստրակտների և ալկալոիդային գումարի քլորջրածնային աղի ներգործության տակ տեղի է ունենում արյան ճնշման զգալի բարձրացում, պուլսային ալիքի նկատելի մեծացում, շնչառության խորացում և արագացում:

Շարունակելով հետազոտությունները փորձի սուր և խրոնիկ պայմաններում, մեզ հաջողվեց ցույց տալ, որ հիշյալ պրեպարատները հանդես են բերում իթանող ազդեցություն սրտի նկատմամբ, լայնացնում են պսակաձև անոթների լուսանցքը, նեղացնում ծայրային անոթները: Ստանալով անվիճելի էքսպերիմենտալ տվյալներ և համոզվելով պրեպարատների բարձր ակտիվության մեջ, ձևոնամուխ եղանք նրանց կլինիկական ուսումնասիրմանը: Դիտողությունները տարվեցին միոկարդիոգիստոֆիայով, կոմբինացված արատով, միտրալ փականների անբավարարությամբ տառապող հիվանդների վրա: Նախնական տվյալների համաձայն բարձրանում է սիրտ-անոթային սխտեմի տոնուսը, որից սրտի աշխատանքն զգալիորեն բարելավվում է, սրտային զարկի լեցունությունը մեծանում, արյան ընկած ճնշումը բարձրանում, արտահայտված դիստրոֆիայի ժամանակ սրտային տոներն ուժեղանում են, արյան շրջանառությունը կանոնավորվում, անկանոն հաճախառիթմությունը երբեմն վերանում է և վերականգնում է կանոնավոր ռիթմը: