

597.17.42.14
30.
СЕРІЯ ДОКТОРСКИХЪ ДИССЕРТАЦІЙ,
ДОПУЩЕННЫХЪ КЪ ЗАЩИТѢ
ВЪ ИМПЕРАТОРСКОЙ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМІИ
ВЪ 1909 — 1910 УЧЕБНОМЪ ГОДУ.

№ 22.

7 - НОЯ 2012

ВЛІЯНІЕ НѢКОТОРЫХЪ ПРОДУКТОВЪ
РЕГРЕССИВНАГО МЕТАМОРФОЗА НА КРОВЯ-
НОЕ ДАВЛЕНІЕ ТЕПЛОКРОВНЫХЪ
ЖИВОТНЫХЪ.

МАТЕРІАЛЫ
КЪ ФИЗИОЛОГИИ ГОРМОНОВЪ.

ИЗЪ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ ХАРЬКОВСКАГО УНИВЕРСИТЕТА
ПРОФ. В. Я. ДАНИЛЕВСКАГО.

ДИССЕРТАЦІЯ
на степень доктора медицины

М. И. ЛИФШИЦА.

Цензорами диссертации по порученію Конференціи были
профессора: И. П. Павловъ, М. Д. Ильинъ и приватъ-до-
центъ В. Н. Болдыревъ.

ХАРЬКОВЪ.
ТИПО-ЛИТОГРАФІЯ Ю. М. БЕРКМАНЪ ЕКАТЕРИНОСЛАВСКАЯ 9
1910.

Губернатору М. М. Шульцу
в. о. секретаря

7 - НОЯ 2012

СЕРІЯ ДОКТОРСКИХЪ ДИССЕРТАЦІЙ,
ДОПУЩЕННЫХЪ КЪ ЗАЩИТѢ
ВЪ ИМПЕРАТОРСКОЙ ВОЕННО-МЕДИЦИНСКОЙ АКАДЕМИИ
ВЪ 1909 — 1910 УЧЕБНОМЪ ГОДУ.

№ 22.

ВЛІЯНІЕ НѢКОТОРЫХЪ ПРОДУКТОВЪ
РЕГРЕССИВНАГО МЕТАМОРФОЗА НА КРОВЯ-
НОЕ ДАВЛЕНІЕ ТЕПЛОКРОВНЫХЪ
ЖИВОТНЫХЪ.

МАТЕРІАЛЫ
КЪ ФИЗИОЛОГИИ ГОРМОНОВЪ.

ИЗЪ ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ЛАБОРАТОРИИ ХАРЬКОВСКАГО УНИВЕРСИТЕТА
ПРОФ. В. Я. ДАНИЛЕВСКАГО.

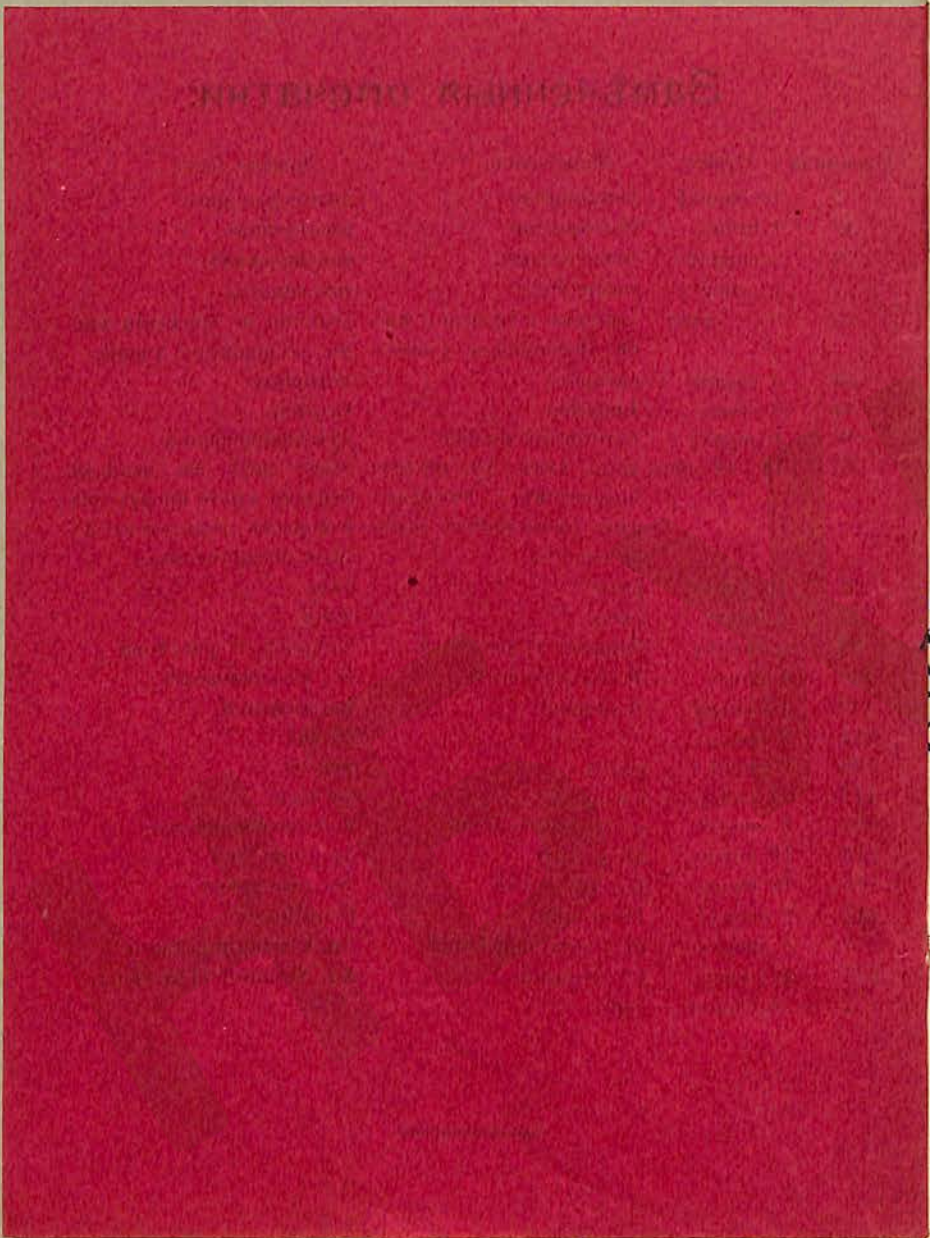
ДИССЕРТАЦІЯ
на степень доктора медицины

М. И. ЛИФШИЦА.

Цензорами диссертации по поручению Конференции были
профессора: И. П. Павловъ, М. Д. Ильинъ и приватъ-до-
центъ В. Н. Болдыревъ.

ХАРЬКОВЪ.
ТИПО-ЛИТОГРАФІЯ Ю. М. БЕРКМАНЪ, ЕКАТЕРИНОСЛАВСКАЯ, 9
1910.

11 березня
1966 р.



1887

Замѣченныя опечатки:

Страница	Строка	Напечатано	Должно быть	
5	14	сверху	желудочнаго	поджелудочнаго
17	1	сверху	ислѣдованіе	ислѣдовано
19	9	сверху	таксическиѣ	токсическимъ
»	12	сверху	таксичность	токсичность
25	3—2	снизу	«тисненіи и броженіи кро- ви, галеновское ученіе»	«тисненіи и броженіи кро- ви» галеновское ученіе
34	9	сверху	каотораго	котораго
44	3	снизу	Leuyden	Leuyden
45	4	сверху	аутоокислѣніи	аутоокислѣніи
46	13—12	снизу	такъ какъ въ тканяхъ продуктовъ, — которыхъ нѣтъ ни въ какихъ орга- низмахъ	такъ какъ въ тканяхъ найдено много продуктовъ, которыхъ нѣтъ ни въ ка- кихъ экскрементахъ
58	16	снизу	ради	ради
73	6	снизу	lesco	lesco
88	5	сверху	Ringer's 1 ^o раствора	Ringer's; 1 ^o раствора
109	4	снизу	И Михайловскій	И Михайловскій
149	10	снизу	Backmann'a	Backmann'a
153	7	сверху	22 : сек	22 сек.
169	6	снизу	peros	per os
173	17	снизу	погибала	погибла
192	3	сверху	нейтрализованная	нейтрализованная
213	16	снизу	idem 10,0	3) idem 10,0
215	10	сверху	Въ это время	Въ это время
217	2	сверху	Handbuch	Handbuch
»	8	сверху	im Verdauungskanal	im Verdauungskanal
228	12	снизу	Ad. Schmidt.	Ad. Schmidt (Dresden)
•	4	сверху	1907	1807

1950

Перочет-60

7 - НОЯ 2012

Докторскую диссертацию врача М. И. Лифшица под заглавиемъ: «Вліяніе нѣкоторыхъ продуктовъ регрессивнаго метаморфоза на кровяное давленіе теплокровныхъ животныхъ. Матеріалы къ физиологіи гормонов» печатать разрѣшается, съ тѣмъ чтобы по отпечатаніи было представлено въ ИМПЕРАТОРСКУЮ Военно-Медицинскую Академію 500 экземпляровъ ея [125 экземпляровъ диссертациіи и 300 отдѣльныхъ оттисковъ краткаго резюме ея [выводовъ] представляются въ канцелярію Конференціи Академіи, а 375 экземпляровъ — въ академическую бібліотеку].

С.-Петербургъ. 17 декабря 1909 года.

Ученый Секретарь

Академикъ А. Данинъ

Оглавленіе.

Предисловіе	стр. I—IV
Введеніе	1
Глава первая	56
Опытныя изслѣдованія.	
Глава вторая	70
Лецитиновая группа веществъ: лецитинъ, глицерофосфаты, триметиламинъ.	
Глава третья	108
Группа веществъ мочевого ряда:	
Аллоксанъ, парабановая кислота, гуанидинъ и карбаминовыя соединенія.	
Глава четвертая	159
Ацетоновыя тѣла: ацетонъ, ацетоуксусный этиловый эфиръ и β -оксимасляная кислота.	
Глава пятая	197
Группа продуктовъ кишечныхъ гнилостныхъ процессовъ: индолъ, скатолъ, фенилуксусная и фенилпропіоновая кислоты.	
Заключеніе	218
Дополненія	223

05889

Предисловіе.

Въ теченіе послѣднихъ 12 лѣтъ (съ 1897 г.) въ фізіологической лабораторіи Харьковскаго Университета былъ произведенъ цѣлый рядъ работъ по вопросу о фізіологической активности продуктовъ метаморфоза, какъ самимъ проф. В. Я. Данилевскимъ, такъ и его сотрудниками при его участіи и подъ его ближайшимъ руководствомъ. Въ 1898 г. В. Я. Данилевскій высказалъ мысль, (см. его „Примѣчаніе къ сообщенію студентовъ Шишмана и Михайловскаго на VII-мъ Пироговскомъ Съѣздѣ: „Фізіологическое дѣйствіе нѣкоторыхъ продуктовъ регрессивнаго метаморфоза на сердце“— см. ниже) что „нѣкоторыя изъ веществъ, образующихся въ животномъ организмѣ, могутъ играть роль химическихъ регуляторовъ для дѣятельности мускульной и особенно для нервной системы“... и что „функциональная регуляція въ извѣстномъ отношеніи можетъ отчасти зависеть и отъ химическихъ продуктовъ мѣстнаго, тканевого метаболизма“. Эта же проблема была болѣе широко формулирована въ 1906 г. Starling'омъ, который ввелъ принципъ химической регуляціи и по отношенію къ железистымъ органамъ, и вообще по отношенію къ химическому и фізіологическому взаимодействію различныхъ органовъ между собою.

Въ настоящее время изъ бывшей лабораторіи проф. В. Я. Данилевскаго обнародовано уже нѣсколько работъ въ отечественной и иностранной литературѣ (см. ниже). Въ нихъ изучена фізіологическая активность многихъ продуктовъ метаморфоза по отношенію къ изолированному сердцу холодно- и теплокровныхъ животныхъ, а также къ изолированнымъ нервамъ и мышцамъ лягушки. Нѣсколько работъ по этому вопросу пока еще не опубликовано.

Наша работа, а именно *изслѣдованіе вліянія продуктовъ регрессивнаго метаморфоза на артеріальное кровяное давленіе теплокровныхъ животныхъ* [опыты производились

преимущественно на собакахъ (48) и меньше—на кроликахъ (7) представляет собою одно изъ звеньевъ въ этой цѣпи работъ, преслѣдующихъ систематическое изученіе этого вопроса въ разныхъ направленіяхъ.

Всего нами произведено по этому вопросу 55 опытовъ, изъ которыхъ въ диссертации приводятся лишь нѣкоторые, болѣе типичные. Кромѣ этихъ 55 опытовъ, такъ сказать основныхъ, я изучалъ *общее* дѣйствіе нѣкоторыхъ продуктовъ метаморфоза на животный организмъ, а также дѣйствіе нѣкоторыхъ изъ нихъ *на кровь* (см. главу I). Но въ виду малочисленности этихъ послѣднихъ изслѣдованій я не считал себя въ правѣ дѣлать изъ нихъ какіе либо опредѣленные выводы.

Изъ многочисленныхъ продуктовъ метаморфоза мною изслѣдованы слѣдующіе: 1) лецитиновая группа веществъ: лецитинъ, глицеро-фосфорная кислота и триметиламинъ 2) группа мочевого ряда: аллоксанъ, парабановая кислота, гуанидинъ, карбаминовые соединения 3) ацетоновые тѣла: ацетонъ, ацето-уксусный этиловый эфиръ и β -оксимасляная кислота и 4) группа продуктовъ кишечныхъ гнилостныхъ процессовъ: индолъ, скатолъ, фенилуксусная и фенилпропионовая кислоты.

Считаю необходимымъ оговорить, что приведенная группировка веществъ *условная*, при чемъ въ основѣ ея лежитъ не только химическое родство веществъ, принадлежащихъ къ одной и той же группѣ, но и физиологическое, именно условія нахождения и происхожденія ихъ въ организмѣ. Такъ, на примѣръ, къ лецитиновой группѣ мы отнесли глицерино-фосфорную кислоту и триметиламинъ, какъ продукты разложенія лецитина. Къ мочевому ряду отнесены аллоксанъ, парабановая кислота, гуанидинъ и соединения карбаминовой кислоты, въ виду нѣкотораго общаго родства ихъ съ мочевиной. Индолъ, скатолъ и фениловые продукты соединены вмѣстѣ, какъ продукты гнилостнаго разложенія бѣлковъ въ кишечникѣ. Вводя въ кругъ своихъ изслѣдованій лецитинъ, мы вовсе не имѣли въ виду этимъ самымъ причислить его къ продуктамъ *регрессивнаго* метаморфоза, равно какъ изслѣдованіемъ этиловаго эфира ацетоуксусной кислоты я

вовсе не желаю признать, что эта кислота находится въ организмѣ именно въ видѣ этиловаго эфира.

Слѣдуя общему плану постановки предварительныхъ изслѣдованій по вопросу о физиологической активности продуктовъ регрессивнаго метаморфоза, принятому въ бывшей лабораторіи проф. В. Я. Данилевскаго, и мы сдѣлали предметомъ своихъ изслѣдованій довольно большое количество веществъ для изученія ихъ дѣйствія *въ главныхъ и болѣе или менѣе общихъ чертахъ*. Такимъ образомъ опредѣлялась активность даннаго вещества по отношенію къ кровяному давленію и въ дальнѣйшемъ слѣдовало бы анализировать сущность этого дѣйствія т. е. изслѣдовать, обусловливаются ли измѣненія, вызываемыя даннымъ веществомъ, дѣйствіемъ на тѣ или другіе компоненты, обусловливающіе извѣстное состояніе кровяного давленія.

Какъ читатель увидитъ изъ изложеннаго въ дальнѣйшемъ, и въ этомъ послѣднемъ направленіи у насъ кое-что предпринималось, но многое еще не сдѣлано, дальнѣйшимъ изслѣдованіямъ относительно дѣйствія изучавшихся мною веществъ предстоитъ еще выяснитъ много интересныхъ подробностей. Такимъ образомъ цѣлью нашей работы было болѣе *распознать* активныя по отношенію къ кровяному давленію вещества, чѣмъ изслѣдовать механизмъ дѣйствія каждаго изъ нихъ со всѣми деталями.

Позволимъ себѣ однако надѣяться, что и сдѣланное нами въ виду новизны полученныхъ результатовъ войдетъ положительной, хотя, быть можетъ, и небольшой, величиной въ сумму фактическаго матеріала, которой опредѣлится точное знаніе физиологической активности продуктовъ метаморфоза въ животномъ организмѣ. Помимо очень большого теоретическаго интереса, это представляется очень важнымъ и для цѣлей и задачъ клинической медицины.

Относительно литературныхъ источниковъ мы должны оговорить, что не всѣми ими, къ сожалѣнію, намъ удавалось пользоваться въ оригиналѣ. Нѣкоторые изъ нихъ составляютъ библиографическую рѣдкость вообще, другіе очень трудно или даже нельзя было получить въ Харьковѣ. Въ такихъ случаяхъ намъ, конечно, приходилось цитировать

оригиналы по другимъ источникамъ, или пользоваться рефератами, что и отмѣчено въ литературныхъ указателяхъ.

Въ заключеніе долженъ еще отмѣтить, что количество опытовъ, легшихъ въ основу этой работы—на 55 животныхъ—быть можетъ недостаточно, въ сравненіи съ довольно большимъ количествомъ изслѣдованныхъ нами веществъ—14. Предложенія проф. В. Данилевскаго сдѣлать рядъ дополнительныхъ опытовъ я пока, къ сожалѣнію, не могъ выполнить. Надо однако, принять во вниманіе, что, какъ мы уже говорили выше, нами имѣлось въ виду выяснитъ своими опытами вообще физиологическую активность этихъ веществъ по отношенію къ кровяному давленію *въ главныхъ и болѣе или меньше общихъ чертахъ*. Въ виду этого мы во многихъ случаяхъ на одномъ и томъ же животномъ изучали дѣйствіе даже нѣсколькихъ веществъ при извѣстныхъ, разумѣется, условіяхъ, гарантировавшихъ правильное толкованіе результатовъ опытовъ, о чемъ подробнѣе мы говоримъ въ описаніи постановки опытовъ, а также при обсужденіи выводовъ нашихъ изслѣдованій по отношенію къ отдѣльнымъ веществамъ.

Глубокоуважаемому профессору Василию Яковлевичу Данилевскому, словомъ и дѣломъ помогавшему мнѣ въ выполненіи этой работы, я выражаю свою искреннюю и горячую благодарность. Но, помимо благодарности за непосредственную помощь въ работѣ, я особенно считаю себя обязаннымъ ему за то, что онъ училъ меня строго критически относиться къ каждому шагу своей научной работы. Научно-воспитательное значеніе этого послѣдняго, само собою очевидное какъ для настоящей работы, такъ и для будущей моей врачебной дѣятельности (теоретической и практической), представляется для меня въ высокой степени цѣннымъ. Пользуюсь также случаемъ выразить свою признательность глубокоуважаемому профессору К. Н. Георгіевскому за клиническое руководство во время моего ординаторства у него, а также за его цѣнное для меня гостепріимство въ завѣдуемой имъ клиникѣ въ настоящее время.

Введеніе.

Химическій составъ того или другого органа или ткани, а, слѣдовательно, и всего организма *in toto*, представляетъ собою сумму трехъ слагаемыхъ: 1) веществъ, постоянно входящихъ въ составъ организованныхъ тканей, какъ обязательныхъ составныхъ частей протоплазмы, наприм. бѣлки, 2) запаса питательнаго матеріала въ видѣ тканевыхъ жидкостей и 3) веществъ, являющихся результатомъ распаденія этихъ составныхъ частей или продуктовъ регрессивнаго метаморфоза.

Изъ этихъ трехъ слагаемыхъ болѣе или менѣе постоянными являются первыя два, и главное разнообразіе протекающихъ непрерывно въ организмѣ химическихъ процессовъ проявляется главнымъ образомъ въ качественномъ и количественномъ различіи продуктовъ регрессивнаго метаморфоза.

Отсюда понятно то высокое значеніе, которое представляетъ для біологической химіи изученіе продуктовъ метаморфоза.

Къ сожалѣнію, изученіе этого важнѣйшаго отдѣла біологической химіи, наталкивается на цѣлый рядъ затрудненій, одно изъ которыхъ—и притомъ существенно важное—составляетъ то, что изучая продукты регрессивнаго метаморфоза въ той формѣ, въ которой они наиболѣе доступны для изслѣдованія, т. е. въ видѣ продуктовъ выдѣленій организма, мы, въ сущности говоря, дѣлаемъ объектомъ изслѣдованій то, что представляетъ собою конечные продукты очень сложныхъ непрерывныхъ процессовъ расщепленія и синтеза. При этомъ мы оставляемъ внѣ сферы своихъ изслѣдованій цѣлый рядъ промежуточныхъ продуктовъ, не поддающихся пока болѣею частью опредѣленію и изслѣдованію.

При несовершенствѣ нашихъ знаній о химическомъ составѣ организма и крайней скудости нашихъ знаній о послѣдовательномъ ходѣ регрессивнаго метаморфоза въ немъ, раскрытіе химическихъ процессовъ организма и изученіе продуктовъ метаморфоза шло бы наиболѣе успѣшно и плодотворно, если бы изученіе ихъ производилось на самихъ мѣстахъ образованія ихъ, т. е. если бы вмѣсто изученія продуктовъ регрессивнаго метаморфоза по ихъ выдѣленіи возможно было топографическое изученіе ихъ, и сравненіе состава притекающей къ органу крови и оттекающей крови и лимфы. Только такого рода систематическія изслѣдованія, представляющія по существу своему несомнѣнно очень трудными и сложными, могли бы дать истинное представленіе о мѣстѣ образованія того или другого продукта метаморфоза, а это въ свою очередь привело бы къ рѣшенію чрезвычайно важнаго вопроса о *специфичности продуктовъ* регрессивнаго метаморфоза для тѣхъ или другихъ органовъ и тканей, въ пользу чего въ послѣднее время имѣются уже нѣкоторыя указанія. (Гулевичъ, Р. Richter¹⁻²).

Ниже мы увидимъ, что и по отношенію къ *физиологическому дѣйствию* этихъ продуктовъ метаморфоза необходимо допустить извѣстную специфичность.

Какую же роль эти продукты регрессивнаго метаморфоза играютъ въ организмѣ?

Изучая жизненные процессы, происходящіе въ животномъ организмѣ, мы видимъ, что и при чисто физиологическихъ условіяхъ въ организмѣ образуются продукты, которые, будучи введены въ него черезъ кровь, оказываются для него далеко не безразличными. Одни изъ нихъ имѣютъ извѣстное положительное значеніе, являясь своего рода *физиологическими stimulantia* для функціи тѣхъ или другихъ органовъ и тканей; другіе же обладаютъ патологическимъ дѣйствиемъ, вызывая тѣ или другія функціональныя расстройства или анатомическія измѣненія.

Въ нижеслѣдующемъ мы попытаемся представить въ общихъ чертахъ современное состояніе вопроса о физиологической и патологической роли продуктовъ химическаго

метаморфоза и вмѣстѣ съ тѣмъ укажемъ на нѣкоторые пробѣлы, замѣчающіеся при изученіи литературы этого вопроса, а также и тѣ пути, идя по которымъ, экспериментальное изученіе этого вопроса обѣщаетъ быть наиболѣе плодотворнымъ.

Подъ физиологической активностью продуктовъ химическаго метаморфоза мы будемъ понимать *свойство ихъ служить химическими регуляторами для физиологическихъ свойствъ и дѣятельности разныхъ органовъ и тканей*.

Это свойство ихъ въ послѣднее время, благодаря успѣхамъ методики экспериментальнаго изслѣдованія все больше и больше выясняется и опредѣляется.

Уже само понятіе о согласованности отправленій въ различныхъ частяхъ живого организма какъ растительнаго, такъ и животнаго, этотъ такъ назыв. *Consensus partium*, свойственный всей живой природѣ, необходимо предполагаетъ существованіе посредничества между отдаленнѣйшими органами и тканями не приходящими въ непосредственное соприкосновеніе между собою.

Вопросъ только является, въ чемъ состоитъ это посредничество?

Въ растительномъ царствѣ и у низшихъ представителей животнаго, тамъ, гдѣ о дифференцированной нервной системѣ нѣтъ и помину, всѣ акты взаимодѣйствія отдѣльныхъ частей цѣлаго организма естественно должны были совершаться помощью химическихъ агентовъ и наиболѣе рѣзкій примѣръ этого химическаго регулированія мы видимъ въ явленіяхъ хеміо-таксиса: положительномъ и отрицательномъ. Иначе обстоитъ дѣло при переходѣ къ тѣмъ ступенямъ развитія животнаго царства, гдѣ имѣется нервная система. Пронизывая весь организмъ и обладая крайне рѣзкой чувствительностью и возбудимостью, она естественно и должна явиться регуляторомъ разныхъ функцій и проводникомъ между отдѣльными частями организма. И долгое время эта роль и приписывалась ей одной безраздѣльно. Съ теченіемъ времени однако накопился цѣлый рядъ фактовъ, заставляющихъ допустить и у высшихъ животныхъ явленія функціо-

нального взаимодействія, не обусловленнаго посредничествомъ нервной системы, а дѣйствіемъ продуктовъ химическаго метаморфоза. На этомъ послѣднемъ мы и позволимъ себѣ нѣсколько остановиться.

Химическія тѣла, имѣющія одной изъ своихъ функций регулирование и направление физиологической дѣятельности тѣхъ или другихъ органовъ, по предложенію Starling'a³⁾ называются *гормонами*, отъ греческаго слова *ὄρμη*—возбуждаю, раздражаю.

Простѣйшимъ примѣромъ гормоновъ является углекислота во взаимоотношеніи работающей мышцы и дышат. центра. Накопленіе CO₂ въ кровяной плазмѣ возбуждаетъ дѣятельность дыхательнаго центра.

Когда съ усиленіемъ мышечной работы увеличивается производство CO₂, послѣдняя побуждаетъ дышат. центръ къ усиленной дѣятельности и этимъ обезпечиваетъ притокъ кислорода къ мышцамъ. Въ данномъ случаѣ CO₂—одинъ изъ главныхъ продуктовъ метаморфоза—является гормономъ по отношенію къ дыхательному центру.

Въ пищеварительномъ трактѣ, среди разныхъ пищеварительныхъ ферментовъ и вытяжекъ извѣстныхъ отдѣловъ слизистой оболочки его, мы имѣемъ цѣлый рядъ химическихъ регуляторовъ различныхъ пищеварительныхъ функций или, по терминологіи Starling'a, пищеварительныхъ гормоновъ.

Значеніе этихъ гормоновъ является наиболѣе изученнымъ экспериментально.

Такъ Eddins⁴⁾ доказалъ существованіе особаго вещества, сецернируемаго слизистой оболочкой пилорической части желудка подъ вліяніемъ составныхъ частей пищи и вызывающаго при всасываніи въ кровь секретію всѣхъ железъ желудка. Вещество это названо *желудочнымъ секретиномъ*.

Еще рѣзче выступаетъ вліяніе гормоновъ на пищеварительный процессъ въ тонкихъ и особенно въ 12-перстной кишкѣ.

Hirsch, Mehring и др.³⁾ нашли, что спустя 1/2—3 часа послѣ принятія пищи начинаются ритмически правильныя открыванія pylori для перехода въ 12-перстную кишку кислаго содержимаго желудка. Сейчасъ же по вступленіи въ кишку этой кислой среды въ нее тотчасъ поступаетъ желчь, панкреатическіи и кишечный соки.

Согласно первоначальнымъ изслѣдованіямъ Claude Bernard'a, Heidenhain'a, а затѣмъ обстоятельнымъ даннымъ И. П. Павлова, этой секретіей завѣдуетъ нервная система, причемъ путями рефлекса являются продолговатый мозгъ и блуждающіе нервы.

Wertheimer и независимо отъ него Popielski⁵⁾ показали, что введеніе соляной кислоты въ 12-перстную кишку вызываетъ отдѣленіе желудочнаго сока и при полномъ удаленіи центральной нервной системы и большихъ узловъ брюшной полости. Отсюда Popielski высказалъ мнѣніе, что это отдѣленіе происходитъ рефлекторнымъ путемъ при посредствѣ нервныхъ узловъ, заложенныхъ въ самой поджелудочной железѣ. Нѣсколько лѣтъ спустя однако Bayliss и Starling (l. cit.) показали, что этотъ же эффектъ можетъ быть достигнутъ при введеніи 4‰ HCl въ изолированную отъ нервныхъ приборовъ петлю тощей кишки при сохраненіи ея кровеносныхъ сосудовъ въ соединеніи со всѣмъ аппаратомъ кровообращенія. Еще болѣе сильное отдѣленіе панкреатическаго сока достигается при введеніи въ v. jugularis вытяжки со свѣжаго соскоба слизистой оболочки тонкой кишки. Эта вытяжка—*секретинъ*, вскорѣ послѣ открытія его привлекъ между прочимъ вниманіе практическихъ врачей, старавшихся использовать ее съ лѣчебной цѣлью: при болѣзняхъ печени, діабетѣ, кишечныхъ расстройствахъ и др. Надежды на терапевтическое его примѣненіе однако не оправдались въ той мѣрѣ, какъ на это рассчитывали.

Но экспериментальное изученіе секретина открыло нѣкоторыя интересныя его свойства. Такъ, введеніе секретина въ кругъ кровообращенія вызываетъ паденіе кровяного давленія, начинающееся уже черезъ нѣсколько секундъ послѣ инъекціи. Это пониженіе кровян. давленія по изслѣдованію

Popielsk'аго обусловливается параличемъ периферическихъ окончаній сосудодвиг. нервовъ. Вслѣдствіе анеміи мозга, обусловленной паденіемъ кров. давленія, у изслѣдуемыхъ животныхъ наблюдается вскорѣ послѣ инъекціи сильное возбужденіе, судороги, переходящія затѣмъ въ рѣзкое угнетеніе и параличъ.

Кромѣ того секретинъ вызываетъ отдѣленіе слюны изъ подчелюстной железы и отдѣленіе мочи.

Наконецъ, по изслѣдованіямъ Simon'a⁵⁾, инъекція секретина вызываетъ у животныхъ очень сильный приливъ эозинофильныхъ клѣтокъ къ поверхности слизистой оболочки кишечника съ уменьшеніемъ ихъ въ циркулирующей крови, къ мозгу и селезенкѣ, а при повторныхъ инъекціяхъ — перепроизводство этихъ элементовъ въ тѣхъ же органахъ.

Приведенные выше примѣры химической координаціи пищеварительныхъ функций относятся къ гормонамъ, влияющимъ на соотвѣтствующіе органы, *повышая* ихъ функцию. Повышеніе же функции всякаго органа, какъ извѣстно, ведетъ сначала къ усиленію питанія, а затѣмъ къ увеличенію его массы, къ гипертрофіи.

Въ половой сферѣ мы встрѣчаемся съ гормонами, дѣйствующими на секрецію отдаленныхъ железъ *задерживающимъ* образомъ, но задержка функции въ данномъ случаѣ однако имѣетъ своимъ послѣдствіемъ *повышеніе* процессовъ ассимиляціи и *увеличеніе* органа.

Ко времени рожденія плода грудныя железы его одинаково развиты у обоихъ половъ. Нѣтъ также разницы и въ отдѣленіи молозива, которое у обоихъ продолжается въ теченіе нѣсколькихъ дней до 1—1½ недѣль. Рѣзкая разница наступаетъ ко времени половой зрѣлости. У женщины одновременно съ началомъ дѣятельности яичниковъ происходитъ быстрое развитіе грудныхъ железъ, а затѣмъ ростъ ихъ прекращается до беременности. Въ теченіе беременности грудныя железы опять увеличиваются до родовъ. Послѣ же родовъ увеличеніе ткани сразу прекращается, при одновременномъ наступленіи усиленной секретарной дѣятельности железъ.

Какого же характера зависимость между половыми и грудными железами?

Что связь въ данномъ случаѣ не нервнаго характера явствуетъ изъ того, что удаленіе яичниковъ исключаетъ развитіе грудныхъ железъ, перерѣзка же нервовъ (Eckhardt и Ribbert) или изъятіе всего спинного мозга (Goltz и Ewald) [цит. по Starling'у] не устраняютъ ни гипертрофіи, ни секреціи въ связи съ беременностью и родами.

Гораздо больше основаній имѣетъ за собой теорія химической координаціи функций.

Характеристика гормона, влияющаго на ростъ и секрецію молочныхъ железъ, а равно ближайшаго мѣста его возникновенія дана опытами Starling'a и его учениковъ.

Впрыскивая въ кровь дѣвственныхъ кроличихъ порознь экстракты яичниковъ, матки, плаценты и эмбрионовъ, Starling получилъ влияніе на грудныя железы только въ послѣднемъ родѣ опытовъ. Отсюда Starling заключаетъ, что описываемый гормонъ образуется у беременныхъ во врастающей части эмбриона и чрезъ плаценту попадаетъ въ кровь материнскаго организма.

Далѣе Starling и Lane Clayron нашли, что экстирпація беременной матки и придатковъ сопровождается лактаціей грудныхъ железъ, что по ихъ мнѣнію указываетъ на то, что съ окончаніемъ беременности устраняется задерживающій секрецію химическій агентъ.

Вопросъ о существованіи и здѣсь недѣятельнаго стадія гормона (прогормона) подобно панкреатическому секретину еще не выясненъ.

Pflüger⁷⁾ въ очень интересной статьѣ, посвященной разбору изслѣдованій проф. Nussbaum'a⁸⁾ по вопросу о внутренней секреціи и нервному влиянію, приписываетъ половымъ железамъ творческую силу въ организмѣ—носителѣ ихъ. Яички и яичники сообщаютъ организму соки, способные вліять на размноженіе и ростъ клѣтокъ и развитіе органовъ. Соотвѣтственно періодическимъ качественнымъ и количественнымъ измѣненіямъ внутренней секреціи половыхъ органовъ выступаетъ правильная періодичность жизнепро-

явлений, особенно у женщины. По изслѣдованіямъ Van de Velde⁹⁾ это періодически наступающее химическое вліяніе продуктовъ секреціи отражается на работѣ сердца, дыханіи и температурѣ тѣла.

Когда выпадаетъ химическое вліяніе продуктовъ секреціи половыхъ железъ, въ организмѣ наступаетъ цѣлый рядъ весьма существенныхъ измѣненій (Krehl¹⁰⁾). Измѣненія эти наименѣе выражены или совершенно даже отсутствуютъ, если удалить половыя железы въ болѣе пожиломъ возрастѣ по прекращеніи половой жизни и, наоборотъ, бываютъ очень рѣзко выражены при кастраціи въ юномъ возрастѣ.

Вліяніе прекращенія функціи половыхъ железъ (кастрація и нѣсколько сходный съ нимъ климактерическій періодъ у женщинъ) чрезвычайно сложно и разнообразно и сказывается какъ на соматической, такъ и на психической жизни индивидуума.

Рамки нашего введенія не позволяютъ намъ, хотя бы вкратцѣ, приводить громадную литературу по этому вопросу. Относительно вліянія продуктовъ секреціи половыхъ железъ на соматическія функціи организма укажемъ на работы Loewy и Richter'a¹¹⁾, Lüthje¹²⁾, Zuntz'a¹³⁾ и сводную литературу у A. Magnus—Levy¹⁴⁾; относительно же вліянія ихъ на психику—статью Wollenberg'a¹⁵⁾.

Такимъ образомъ мы разсмотрѣли въ самыхъ краткихъ чертахъ вліяніе гормоновъ изъ пищеводительныхъ и половыхъ органовъ. Другой рядъ гормоновъ изъ другихъ органовъ обнаруживаетъ свое вліяніе въ организмѣ въ еще большихъ, пожалуй, размѣрахъ. Наболѣе сравнительно изученными въ этомъ отношеніи являются продукты внутренней секреціи поджелудочной, щитовидной железъ и надпочечниковъ.

20 лѣтъ тому назадъ Mehring и Minkowski¹⁶⁾ впервые путемъ тщательныхъ опытовъ показали, что при удаленіи поджелудочной железы появляется гипергликемія и гликозурия. Дальнѣйшими изслѣдованіями этихъ же авторовъ, а также Lepine'a¹⁷⁾, это вліяніе поджелуд. железы на углеводистый обмѣнъ было приписано особому продукту внутренней секреціи этой железы—гликолитическому ферменту. Въ

настоящее время по этому вопросу выросла колоссальная литература въ значительной своей части—съ противорѣчными данными. Одно во всякомъ случаѣ несомнѣнно, какъ это правильно замѣчаетъ Noorden, что „нормальное pancreas выдѣляетъ своей внутренней секреціей „нѣчто“, присутствіе котораго въ крови необходимо для сгоранія сахара“.

Щитовидная железа или правильнѣе—система щитовидныхъ железъ (Krehl) оказываетъ такое громадное вліяніе на функціи разныхъ органовъ и особенно на обмѣнъ веществъ, что въ этомъ отношеніи не можетъ сравниться съ нею никакой другой органъ (A. Magnus-Levy¹⁸⁾). Дѣйствіе это несомнѣнно должно быть приписано химическимъ продуктамъ внутренней секреціи или спеціальнымъ гормонамъ по терминологіи Starling'a. Природа этого вещества или этихъ веществъ (вѣроятнѣе всего ихъ нѣсколько (A. Magnus-Levy-l. c.) ихъ химическая структура еще не выяснена надлежащимъ образомъ. По изслѣдованіямъ Baumann'a¹⁹⁾ Blum'a²⁰⁾ и Oswald'a²¹⁾ вещество это представляетъ собою іодъ содержащее бѣлковое вещество или Iodthyreoglobulin.

Не совѣмъ еще установленъ и способъ дѣйствія продуктовъ щитовидной железы. По однимъ авторамъ (F. Blum²²⁾, Notkin²³⁾ активное вещество gl. thyreoideae обезвреживаетъ образующіяся при нормальномъ обмѣнѣ веществъ ядовитыя вещества, при чемъ обезвреживаніе это происходитъ въ самой железѣ. По другимъ авторамъ (Baumann²⁴⁾, Roos²⁵⁾, Oswald²⁶⁾ и др.)—и этотъ взглядъ имѣетъ наибольше приверженцевъ—продукты внутренней секреціи gl. thyreoideae поступаютъ чрезъ лимфатическія щели въ кругъ кровообращенія и поддерживаютъ правильный обмѣнъ веществъ.

Какъ бы то ни было, при разстройствѣ въ образованіи или выдѣленіи этихъ активныхъ химическихъ продуктовъ въ организмѣ наступаетъ цѣлый рядъ разстройствъ, подчасъ очень тяжелыхъ и серьезныхъ: страдаютъ кожа, слизистыя оболочки, костная система (особенно при заболѣваніяхъ щитовидной железы въ молодомъ возрастѣ, во время роста костей) органы кровообращенія, особенно сердце, нервная

система, обменъ веществъ и газовъ *). Это же разстройство секретіи щитовидной железы лежитъ также въ основѣ Базедовой болѣзни, микседэмы и нѣк. другихъ.

Около щитовидной железы находятся маленькіе железистые органы, впервые описанные Sandström'омъ (въ 1880 г.) и названные околощитовидными—*gl. parathyreoideae*. Позже Kohn'у удалось показать, что аналогичныя образования имѣются иногда и въ самой ткани щитовидной железы. Это—т. наз. „внутреннія эпителиальныя тѣльца“—*Epithelkörperchen*.

При заболѣваніяхъ *gl. parathyreoideae* или при экстирпации ихъ появляется тетанія. И въ основѣ этой болѣзни лежитъ разстройство или выпаденіе химическаго дѣйствія продуктовъ секретіи этихъ железъ. (Krehl. l. cit, Biedl²⁷).

Къ активности продуктовъ щитовидной железы намъ еще придется возвращаться.

Подобно щитовидной железнѣ и надпочечники безусловно необходимы для поддержанія нормальнаго хода жизненныхъ процессовъ въ организмѣ, при чемъ здѣсь играетъ роль именно дѣйствіе *химическихъ* веществъ, выдѣляемыхъ надпочечниками, какъ продуктовъ внутренней секретіи. Самый способъ дѣйствія ихъ можно себѣ представить двояко: 1) нормальная дѣятельность разныхъ органовъ тѣла стимулируется продуктами надпочечниковъ, при чемъ особенное дѣйствіе они оказываютъ на функцію вазомоторной нервной системы 2) продукты внутренней секретіи надпочечниковъ уничтожаютъ ядовитость нѣкоторыхъ продуктовъ обмена веществъ, циркулирующихъ въ организмѣ; при разстройствѣ же секретіи этихъ продуктовъ наступаютъ разныя явленія самоотравленія организма, изъ которыхъ наиболѣе извѣстенъ уже издавна симптомокомплексъ Адиссоновой болѣзни.

Въ настоящее время по вопросу о физиологій и патологій надпочечниковъ, resp. продуктовъ ихъ внутренней секретіи, существуетъ громадная литература, приводитъ которую хотя бы въ краткихъ чертахъ совершенно невоз-

*) Подробно объ этихъ разстройствахъ см. у А. Magnus-Levy (loc. cit.) Тамъ же приведена большая литература по этому вопросу.

можно, оставаясь въ тѣсныхъ рамкахъ введенія. Но насколько велика физиологическая активность продуктовъ надпочечниковъ, можно видѣть изъ слѣдующихъ краткихъ данныхъ.

Oliver и Schaefer²⁸) и одновременно, но независимо отъ нихъ Cybulski²⁹) и Symonowicz³⁰) обнародовали фактъ сильнаго подъема кровяного давления и весьма рѣзкаго суженія кровеносныхъ сосудовъ вслѣдъ за введеніемъ въ кровь малыхъ количествъ надпочечной вытяжки. Въ объясненіи механизма дѣйствія этой вытяжки мнѣнія этихъ авторовъ расходятся. По Oliver'у и Schaefer'у надпочечная вытяжка обладаетъ специальнымъ средствомъ къ гладкой и поперечнополосатой мускулатурѣ и повышеніе кровяного давления объясняется сокращеніемъ мелкихъ артерій.

Проф. Cybulski напротивъ наблюдалъ, что послѣ перерѣзки продолговатаго мозга вытяжка не оказываетъ дѣйствія на кровяное давление и что она, слѣдовательно, дѣйствуетъ на сосудодвигательные центры въ продолговатомъ мозгу.

Дальнѣйшія изслѣдованія пѣлаго ряда авторовъ (Vellich, Biedl³¹), Schaefer и Moor³²), Gottlieb³³) и др.) говорятъ однако весьма убѣдительно въ пользу периферическаго дѣйствія вытяжки надпочечниковъ на сосуды.

Еще гораздо сильнѣе чѣмъ надпочечная вытяжка дѣйствуетъ, выдѣленный въ 1900 году Tokamine изъ надпочечныхъ железъ, *адреналинъ* — по нѣкоторымъ авторамъ въ 1000 разъ сильнѣе (Успенскій³⁴). Это дѣйствующее начало получается изъ мозгового вещества надпочечниковъ. Starling отмѣчаетъ эмбриологическое происхожденіе этой части надпочечниковъ изъ симпатической нервной системы, что особенно интересно при сопоставленіи съ изслѣдованіями Langley и Elliott'a³⁵), показавшими, что адреналинъ дѣйствуетъ въ всякую ткань, иннервируемую симпатической нервной системой.

Эффектъ инъекціи адреналина точь въ точь такой же, какой получается при электрическомъ раздраженіи симпатическаго нерва соотвѣтствующаго органа. Соотвѣтственно

этому при инъекции адреналина наблюдается: расширение зрачковъ, отдѣленіе густой слюны, сокращеніе кровеносныхъ сосудовъ, учащеніе сердечной дѣятельности, ослабленіе мускулатуры тонкихъ и толстыхъ кишекъ и сокращеніе или расслабленіе мочевого пузыря, смотря по различному влиянію, которое у различныхъ животныхъ оказываетъ симпат. нервъ.

Въ физиологической активности гормона надпочечниковъ (адреналина) мы такимъ образомъ встрѣчаемся съ очень ярко выраженной специфичностью физиолог. активности.

Наиболѣе типичнымъ и постояннымъ является повышение кровяного давленія, вызываемое адреналиномъ. По отношенію къ кровяному давленію проявляютъ свое дѣйствіе продукты внутренней секреціи и многихъ другихъ органовъ. François Frank³⁵⁾ и Livon³⁶⁾ дѣлятъ въ этомъ отношеніи органы на *гипертензивные и гипотензивные*. Продукты внутренней секреціи первыхъ повышаютъ кровяное давленіе и замедляютъ пульсъ. Сюда относятся: надпочечники, мозговой придатокъ, селезенка, почки, околоушная и щитовидная железа. Продукты внутренней секреціи вторыхъ понижаютъ кровяное давленіе и учащаютъ пульсъ. Къ послѣднимъ относятся: легкія, печень, поджелудочная железа, яички и яичники.

По недавнимъ изслѣдованіямъ Roger и Josué^{*)} стѣнка кишекъ содержитъ нѣсколько, понижающихъ кровяное давленіе, веществъ. Одно изъ нихъ получается при мацерации кишекъ въ холодной водѣ, другое извлекается кипящей водой. Первое вызываетъ значительное и вмѣстѣ съ тѣмъ продолжительное паденіе кровяного давленія. Дѣйствіе второго вещества, хотя тоже довольно рѣзко, но непродолжительно.

Мы видимъ такимъ образомъ, какую громадную роль играютъ химическіе продукты разныхъ органовъ и тканей въ проявленіи и регулированіи разныхъ физиологическихъ функций организма. Замѣтимъ между прочимъ, что и ферменты большею частью образуются въ клѣткѣ не какъ таковыя съ уже готовой активностью, а въ видѣ недѣятель-

*) См. ниже стр. 16.

ныхъ проферментовъ и для приобрѣтенія специфическихъ активныхъ свойствъ нуждаются въ воздѣйствіи на нихъ другого химическаго агента, активирующаго ихъ; таковы напр. пепсиногенъ и соляная кислота, панкреатическій ферментъ и энтерокиноза, тромбогенъ, тромбокиноза и др. Лейкоциты также содержатъ ферменты или активаторы различного характера (Krehl. l. cit., Winkler³⁷⁾).

Въ близкой и тѣсной связи съ ученіемъ о гормонахъ находится вообще вопросъ о *внутренней секреціи органовъ* и *органотерапіи*, впервые затронутый Brown-Sequard'омъ.

Въ 1869 году Brown-Sequard высказалъ мысль, что всѣ железы нашего тѣла, какъ снабженные выводнымъ протокомъ, такъ и лишенные его, доставляютъ крови полезныя и даже необходимыя для организма вещества, отсутствіе которыхъ, при искусственномъ удаленіи железъ или при прекращеніи ихъ отправленій вслѣдствіе какой-либо болѣзни, даетъ себя знать цѣлымъ рядомъ разстройствъ въ организмѣ, а иногда даже ведетъ къ летальному исходу. Цѣлыхъ два десятилѣтія прошло, пока этотъ изслѣдователь, развивая шагъ за шагомъ эту мысль, могъ наконецъ представить экспериментальное обоснованіе ея. Первымъ органомъ, для котораго доказана была внутренняя секреція было testiculum resp. текстикулярная вытяжка. Но стоило сдѣлать первый шагъ въ изслѣдованіи внутренней секреціи и вскорѣ появился цѣлый рядъ работъ по этому вопросу. Въ настоящее время мы знаемъ, что почти всѣ железистые и многіе изъ паренхиматозныхъ органовъ обладаютъ свойствомъ внутренней секреціи. О значеніи продуктовъ внутренней секреціи этихъ органовъ мы не станемъ распространяться, т. к. по существу вопросъ этотъ почти совпадаетъ съ ученіемъ о гормонахъ, о которыхъ мы уже выше говорили довольно подробно.

Съ открытіемъ внутренней секреціи органовъ медицина вмѣстѣ съ тѣмъ вступила на новый научный путь борьбы съ разнаго рода болѣзнями—путь органотерапіи, который по существу своему могъ бы быть названъ идеальнымъ, т. к. въ этомъ случаѣ мы приходимъ на помощь заболѣвшему

организму средствами въ немъ же самомъ образуемыми и такимъ образомъ устраняется вліяніе всевозможныхъ ядовъ и веществъ растительнаго и минеральнаго царствъ, чуждыхъ по своему составу нашему организму, а потому не только не безразличныхъ для него, но порою въ большей или меньшей степени даже вредныхъ для него.

Въ настоящее время съ большимъ или меньшимъ успѣхомъ испытаны въ качествѣ лѣкарственныхъ средствъ вытяжки очень многихъ органовъ и тканей и нѣтъ никакого сомнѣнія, что по мѣрѣ развитія методики и техники добытія изъ живыхъ клѣтокъ и тканей ихъ дѣйствующихъ началъ, пріобрѣтенія терапіи въ этой области значительно увеличатся.

Одна группа продуктовъ внутренней секреціи выдѣлена недавно Суон'омъ³⁸⁾ подъ названіемъ *физиологическихъ ядовъ сердца* („poisons physiologiques du coeur“). Сюда онъ относитъ продукты внутренней секреціи, оказывающіе физиологическое дѣйствіе на сердечную и сосудодвигательную нервную систему. Вліяніе это по Суон'у состоитъ „въ обезпеченіи цѣлости ихъ функціи, путемъ поддержанія въ нихъ состоянія тонической возбудимости, облегчающей наступленіе ихъ функціи“. Къ этимъ „физиологическимъ ядамъ“ Суонъ относитъ продукты секреціи щитовидной и надпочечныхъ железъ и мозгового придатка—продукты синтетическихъ процессовъ, вырабатываемые въ организмѣ ad hoc и постепенно поступающіе въ кровь для проявленія своей функціи. Сюда относятся:

1) продукты щитовидной железы—jodothyrim—усиливаетъ возбудимость n. depressoris и vagi.

2) продукты надпочечниковъ обладаютъ способностью повышать кровяное давленіе и замедляютъ пульсъ. Кромѣ того вазомоторная, также какъ и периферическая нервная система подвергаются непосредственно вліянію экстракта надпочечниковъ.

3) Мозговой придатокъ производитъ по Суон'у нѣсколько активныхъ веществъ, изъ которыхъ одно дѣйствуетъ специально на силу и частоту сердечныхъ ударовъ, въ то время, какъ другія по преимуществу—на вазоконстрикторы.

Уже самъ творецъ ученія о внутренней секреціи разныхъ органовъ и физиологической активности продуктовъ этой секреціи—Brown-Sequard высказалъ предположеніе, что не только органы съ такъ назыв. внутрен. секреціей, но *все органы* нашего тѣла и его элементарныя составныя части являются очагами производства какихъ-то продуктовъ, полезныхъ для другихъ органовъ или всего организма.

Исходя изъ этого предположенія, Br.-Sequard даже разсчитывалъ примѣнять съ успѣхомъ на человѣкѣ въ качествѣ лѣчебныхъ средствъ подкожныя впрыскиванія вытяжекъ изъ органовъ или тканей, функціи которыхъ нарушены вслѣдствіе того или другого заболѣванія ихъ. Хотя это апriorное предположеніе пока еще не оправдалось въ смыслѣ терапевтическомъ, за то мы въ настоящее время имѣемъ довольно большой, сравнительно, фактическій матеріалъ о *физиологической активности* вытяжекъ разныхъ органовъ и тканей.

Наиболѣе ревностно этотъ послѣдній вопросъ разрабатывался французскими и итальянскими авторами.

Такъ Рагапо³⁹⁾ изучалъ дѣйствіе лимфы и крови собаки на лягушку и на кроликовъ и наблюдалъ при этомъ учащеніе дыханія и сердечной дѣятельности, суженіе зрачковъ, судороги.

Pugliese⁴⁰⁾ изслѣдовалъ физиологическую активность солевыхъ вытяжекъ органовъ и тканей, а именно: лимфатическихъ железъ, gl. thymus, мозга, печени. При этомъ оказалось, что экстракты эти препятствуютъ или замедляютъ свертываніе крови in vitro. Они оказываются активными, какъ по отношенію къ теплокровнымъ, такъ и къ холоднокровнымъ. Дѣйствіе ихъ можетъ быть центральнымъ и периферическимъ. Въ первомъ случаѣ особенно поражается дыхательный центръ и животное либо совершенно перестаетъ дышать, либо не дышетъ въ теченіе болѣе или менѣе продолжительнаго времени. Пониженіе кровяного давленія чаще всего слѣдуетъ за бульбарнымъ параличемъ (кроликъ, лягушка). Во второмъ случаѣ преобладающимъ является очень рѣзкое пониженіе кровяного давленія. Что

касается природы активного вещества этих вытяжек, то хотя точно оно не установлено, но на основании некоторых его свойств Pugliese полагает, что оно содержит много гистона. Въ пользу этого, по мнѣнію Pugliese, говорятъ между прочимъ результаты изслѣдованія Thompson'a⁴¹⁾ о физиологической активности протаминовъ и гистона. Thompson экспериментировалъ съ полученнымъ изъ лабораторіи Kossel'я чистымъ гистономъ и получалъ во всѣхъ отношеніяхъ такіе же результаты, какъ Pugliese.

Mummeу и Symes⁴²⁾ нашли, что вытяжка мозгового придатка повышаетъ значительно кровяное давленіе. При чемъ при инъекціи этой вытяжки кошки съ нормальнымъ кровянымъ давленіемъ повышеніе давленія держится минутъ 20—30; когда же эта вытяжка инъекцировалась коникѣ съ предварительно разрушеннымъ головнымъ и спиннымъ мозгомъ, то повышеніе давленія держалось нѣсколько часовъ.

Физиологическая активность кишечной вытяжки и специальное отношеніе ея къ кровяному давленію было весьма обстоятельно изучено Roger и Josué въ цѣломъ рядѣ работъ^{43—45)}.

Такъ они нашли, что внутривенная инъекція вытяжки 12-перстной кишки понижаетъ кровяное давленіе. Печень уменьшаетъ это свойство вытяжки, т. к. при введеніи этой кишечной вытяжки черезъ v. porta кровяное давленіе понижается очень мало. При дальнѣйшихъ изслѣдованіяхъ они нашли, что вытяжка кишечной стѣжки содержитъ нѣсколько понижающихъ кровяное давленіе веществъ съ различной степенью устойчивости по отношенію къ дѣйствию алкоголя и тепла. Одно изъ этихъ веществъ вмѣстѣ съ тѣмъ иммунизируетъ испытываемое животное противъ дѣйствія послѣдующихъ инъекцій животному вытяжки.

Вліяніе вытяжекъ разныхъ органовъ на кровообращеніе было далѣе довольно подробно изслѣдовано А. Patta⁴⁶⁾, изучившимъ дѣйствіе вытяжекъ надпочечной железы, щитовидной, околощитовидной, мужскихъ и женскихъ половыхъ железъ, мозгового придатка и gl. thymus. Особенно же тща-

тельно было изслѣдованіе дѣйствіе адреналина. Выводы автора сводятся къ слѣдующему:

1) Замедленіе сердечнаго ритма, вызываемое адреналиномъ обуславливается несомнѣнно возбуждающимъ дѣйствіемъ вещества на тормозящій аппаратъ сердца, а не зависитъ непосредственно отъ увеличенія кровяного давленія.

2) Въ тѣхъ рѣдкихъ случаяхъ, когда адреналинъ вызываетъ учащеніе пульса (у собаки) послѣднее вѣроятно всего зависитъ отъ возбужденія п. acceler.

3) Не доказано, что корковое и мозговое вещество надпочечной железы содержатъ вещества съ противоположнымъ дѣйствіемъ на сердце, а именно, что одно дѣйствуетъ возбуждающимъ образомъ на тормозящій аппаратъ, а другое парализующимъ.

4) Весьма вѣроятно, что адреналинъ вызываетъ периферическое суженіе сосудовъ.

5) Внутривенная инъекція вытяжки щитовидной железы вызываетъ въ однихъ случаяхъ повышеніе кровяного давленія, въ другихъ—пониженіе, которому иногда предшествуетъ краткій періодъ повышенія давленія. Повышеніе давленія зависитъ отъ возбужденія сосудосуживающихъ центровъ. Пониженіе-же обуславливается расширеніемъ сосудовъ въ области п. p. splanchn.

На частоту пульса вытяжка щитов. железы не оказываетъ опредѣленнаго вліянія.

6) Внутривенная инъекція вытяжки околощитовидной железы вызываетъ обыкновенно пониженіе кровян. давленія. Пульсъ вначалѣ замедляется, затѣмъ учащается и наконецъ возвращается къ нормѣ.

7. Вытяжка яичекъ при внутривенной инъекціи вызываетъ въ нѣкоторыхъ случаяхъ (у собаки) повышеніе кровяного давленія безъ замѣтнаго измѣненія частоты пульса и усиливаетъ сердечные удары. Въ другихъ случаяхъ эта вытяжка вызываетъ пониженіе давленія.

8. Наконецъ при внутривенной инъекціи вытяжки яичниковъ наблюдается пониженіе кровяного давленія, за которымъ иногда слѣдуетъ (а рѣже ему предшествуетъ) повышеніе давленія.

Отдѣльно дѣйствіе вытяжки *gl. thymus* на артеріальное кровяное давленіе было изслѣдовано Parisot⁴⁷⁾.

Опытами на кроликахъ авторъ установилъ, что вытяжка *gl. thymus* дѣтей и различныхъ животныхъ понижаетъ артеріальное давленіе. Кромѣ того она вызываетъ неправильное дыханіе, судороги и др. явленія; въ общемъ дѣйствіе ея обратно дѣйствию адреналина.

Swale Vincent и Sheep⁴⁸⁾ изучали вліяніе внутрисосудистыхъ инъекцій вытяжекъ животныхъ тканей. При этомъ авторы нашли, что всѣ железистые органы, а вѣроятно всѣ животныя ткани содержатъ, какъ повышающія кровяное давленіе вещества, такъ и понижающія. Первые преобладаютъ въ солевыхъ (NaCl) вытяжкахъ. При вывариваніи органовъ повышающія давленіе вещества разрушаются или дѣйствіе ихъ маскируется обильнымъ образованіемъ антогонистически дѣйствующихъ агентовъ. Понижающія давленіе вещества, находящіяся въ вытяжкахъ нервной ткани растворимы въ солевомъ растворѣ (NaCl), алкогольѣ и эфирѣ. Кромѣ нервной системы, авторъ изслѣдовалъ мускулы, почки, печень, селезенку, поджелудочную железу, половыя железы, легкія и кишки. Вызываемыя измѣненія кровяного давленія обуславливаются расширеніемъ и суженіемъ сосудовъ въ извѣстныхъ областяхъ тѣла. Дѣйствіе вытяжки одной нервной ткани было изучено Vincent'омъ и Cramer'омъ⁴⁹⁾.

Авторы нашли, что въ водной вытяжкѣ нервнаго вещества находятся два вещества, понижающія кровяное давленіе. Оба растворимы въ водѣ и физиологическомъ растворѣ, въ алкогольномъ растворѣ одно изъ нихъ. Алкогольный растворъ содержитъ въ свою очередь 2 понижающихъ давленіе вещества; дѣйствіе одного уничтожается атропиномъ, другого — нѣтъ.

Предстательная железа, resp. вытяжка ея (посредствомъ физиологическаго раствора) была изслѣдована Thаon'омъ⁵⁰⁾ (изъ лабор. проф. Roger) относительно вліянія ея на кровяное давленіе и токсичности. При этомъ найдено слѣдующее: сейчасъ же послѣ введенія вытяжки простаты кролику начинается рѣзкое и прогрессирующее поднятіе кровяного

давленія, продолжающееся 30—40 сек. Послѣ этого кровяное давленіе сначала круто, а потомъ постепенно падаетъ и спустя 3—4 мин. животное погибаетъ. Во время поднятія давленія, пульсъ замедляется, а амплитуда его увеличивается. Послѣдующее пониженіе кровяного давленія по мнѣнію автора не есть результатъ гипотенсивнаго дѣйствія вытяжки, а является моментомъ сопутствующимъ умиранію животнаго.

Кромѣ того вытяжка простаты обладаетъ таксическимъ дѣйствіемъ. Это послѣднее свойство не связано съ гипертенсивнымъ дѣйствіемъ, что между прочимъ доказывается тѣмъ, что при нагреваніи въ теченіе часа до 54°, таксичность сохраняется, гипертенсивное же дѣйствіе уничтожается.

Очень рѣзкую активность съ послѣдующими анатомическими измѣненіями у изслѣдуемыхъ животныхъ вызывали въ опытахъ Ghedini⁵¹⁾ вытяжки поджелуд. железы, testis, яичниковъ, щитовидной железы, надпочечниковъ и нервнаго вещества. Авторъ вводилъ собакамъ вытяжки свѣжихъ органовъ морской свинки и теленка въ теченіе многихъ дней въ возрастающихъ дозахъ (въ среднемъ 20—30 к. см.). Животныя при этомъ сильно худѣли, а при аутопсіи найдены были болѣе или менѣе тяжелыя измѣненія въ лимфат. железахъ, селезенкѣ, печени и почкахъ.

При изученіи вопроса о физиологической активности железъ съ внутренней секреціей обращаетъ на себя вниманіе тѣсная связь ихъ между собою въ смыслѣ функціональнаго взаимодѣйствія продуктовъ ихъ внутренней секреціи. Взаимодѣйствіе это выражается въ двухъ направленіяхъ: 1) въ синергетическомъ и 2) антагонистическомъ.

Въ послѣднее время вопросъ этотъ былъ обстоятельно изслѣдованъ экспериментально Rudinger'омъ Erringer'омъ и Falta^{52—54)}. Приведемъ нѣсколько примѣровъ.

Вліяніе на кровяное давленіе, въ смыслѣ повышенія его, аналогично для экстрактовъ мозгового придатка и надпочечниковъ (Walter, Carraro⁵⁵⁾). Тоже самое наблюдается по отношенію къ гликозурии (Borchardt).

Гораздо шире и разнообразнѣе антагонистическое дѣйствіе продуктовъ внутренней секреціи этихъ железъ. Такъ напр. Blum⁵⁵), а затѣмъ Metzger и Seegen⁵⁵) вызывали гликозурию при введеніи животнымъ адреналина внутривенно или подкожно. При введеніи же одновременно панкреатина и адреналина гликозурии не получается (Zuelzer).

Гиперсекрецію околощитовидныхъ железъ (эпителіальныхъ тѣлецъ) при микседэмѣ Rudinger ставитъ въ зависимость отъ выпаденія функции щитовидной железы, являющейся ихъ антагонистомъ.

Взаимоотношеніе между щитовидной железой, надпочечниками и околощитовидными лучше всего иллюстрируется слѣдующими данными:

Адреналинъ повышаетъ кровяное давленіе у здоровыхъ собакъ, но не повышаетъ его у тиреоидэктомированныхъ; при полной же тирео-паратиреоидэктомии повышеніе кровяного давленія отъ адреналина имѣетъ мѣсто.

Но не только продукты *разныхъ* железъ обладаютъ по отношенію другъ къ другу антагонистическимъ дѣйствіемъ, но и въ одной и той же железѣ мы встрѣчаемся съ такими веществами антагонистами.

Еще Moore⁵⁶) утверждалъ, что какъ съ физиологической, такъ и съ химической точки зрѣнія въ надпочечникахъ слѣдуетъ различать два вещества, изъ которыхъ одно находится въ периферическихъ, а другое—въ центральныхъ частяхъ этихъ железъ. Одновременно съ нимъ Gürber⁵⁷) также указывалъ, что кромѣ вещества, повышающаго кровяное давленіе, въ надпочечникахъ содержится еще другое, понижающее кровяное давленіе, вещество. Въ настоящее время вопросъ этотъ очень тщательно разработ. Lohmann'омъ⁵⁸⁻⁵⁹). Последній нашелъ, что надпочечники кромѣ *повышающаго* давленіе адреналина, содержатъ *понижающее* давленіе вещество—холинъ. Адреналинъ находится исключительно въ мозговомъ слоѣ, а холинъ—въ корковомъ слоѣ подпочечниковъ. Такое же противоположное дѣйствіе холина и адреналина по отношенію къ кровяному давленію констатировано Tessier и Thevenot⁶⁰).

Этотъ адреналинъ—холиновый антагонизмъ по изслѣдованіямъ Lohmann'a проявляется и въ другомъ отношеніи. А именно, вызываемый адреналиномъ диабетъ можно предотвратить, если одновременно съ адреналиномъ впрыскивать холинъ.

Наконецъ въ самое послѣднее время Falta⁶¹) указалъ еще на различное вліяніе железъ съ внутренней секреціей на обмѣнъ веществъ. Такъ, щитовидная железа, хромофинная система и мозговой придатокъ (имѣющія тѣсное отношеніе къ симпатическому отдѣлу вегетативной нервной системы) въ общемъ *повышаютъ* обмѣнъ веществъ: бѣлковый, углеводистый и жировой. Другая группа—поджелудочная железа, околощитовидныя железы (Epithelkörperchen) при нормальныхъ условіяхъ дѣйствуютъ *угнетающимъ* образомъ на обмѣнъ веществъ.

До сихъ поръ мы говорили о тѣхъ физиологически активныхъ продуктахъ, которые являются результатомъ внутренней секреціи разныхъ органовъ или содержатся въ самихъ тканяхъ. Но въ животномъ организмѣ при безостановочно протекающихъ въ немъ химическихъ процессахъ образуется и постоянно циркулируетъ въ крови и лимфѣ цѣлый рядъ продуктовъ регрессивнаго химическаго метаморфоза съ больше или меньше выраженной, порою очень значительной физиологической активностью. Сюда относятся продукты изъ пищеварительнаго тракта, составныя части мочи, желчи.

Болѣе или менѣе подробно о физиологической активности многихъ изъ этихъ продуктовъ намъ придется коснуться дальше въ специальной части. Здѣсь же ограничимся лишь нѣсколькими примѣрами.

Еще Schmidt-Mühlheim⁶²), Kühne, а затѣмъ Neumeister⁶³) и др. показали, что альбумозы и пептоны, если они всасываются не изъ кишечника, а вводятся въ кровь, обнаруживаютъ довольно выраженныя активныя свойства гл. обр. по отношенію къ кровяному давленію (паденіе). Thompson⁶⁴) показалъ, что пептоны парализуютъ сосудистыя стѣнки и тѣмъ вызываютъ сильное расширеніе сосудовъ особенно въ

брюшной полости (за исключеніемъ почекъ). Понижающее кровяное давленіе дѣйствіе пептона по мнѣнію этого автора ⁶⁵⁾ нужно приписать первичнымъ альбумозамъ. Чѣмъ дальше идетъ протеолизъ, тѣмъ больше это дѣйствіе отступаетъ на задній планъ.

Вокаі ⁶⁶⁾ опытами на животныхъ показалъ, что образующіяся въ пищеварительномъ каналѣ жирныя кислоты въ нормальныхъ условіяхъ поддерживаютъ правильную перистальтику кишекъ.

Объ активности составныхъ частей мочи, гл. обр. производныхъ бѣлковъ, мы въ настоящее время имѣемъ уже довольно большую литературу. Изучена также физиологическая активность продуктовъ бѣлковаго метаморфоза, еще не найденныхъ въ животномъ организмѣ, но наличность которыхъ, какъ промежуточныхъ продуктовъ бѣлковаго метаморфоза, весьма и весьма вѣроятна.

Такъ Minkowski ⁶⁷⁾ давалъ собакѣ Adenin (изъ группы пуриновыхъ тѣлъ) по 0,5 сначала каждые 2 часа, а потомъ 3 раза въ день. Эти дозы, повторенныя нѣсколько дней, оказались летальными; меньшія же дозы вызывали рѣзкое возбужденіе сердечной дѣятельности, а затѣмъ аритмію.

Hall ⁶⁸⁾, желая изучить дѣйствіе пуриновыхъ тѣлъ на животный организмъ по возможности ближе къ тѣмъ условіямъ, въ которыхъ они встрѣчаются въ организмѣ, давалъ тремъ кроликамъ ежедневно въ теченіе 50 дней по 5 к. см. 0,5% щелочнаго раствора хурофантин'а. На 49-й день изслѣдовалась кровь, на 50-й кровяное давленіе. Сравнивая полученныя данныя на опытныхъ кроликахъ съ данными нормального контрольного кролика, авторъ констатировалъ пониженіе кровяного давленія у первыхъ.

Schmiedeberg ⁶⁹⁾ изучалъ дѣйствіе разныхъ пуриновыхъ тѣлъ: пурина, метиль-пурина, оксипурина, гипоксантина и др. При этомъ онъ получалъ дѣйствіе аналогичное дѣйствію кофеина и теобромина, а именно повышеніе возбудимости мозга, мышечное окочененіе (Muskelstarre) и повышеніе общей чувствительности. Разница въ степени дѣйствія различныхъ производныхъ пуриновыхъ тѣлъ, объясняется по

Schmiedeberg'у вѣроятнѣе всего различной всасываемостью ихъ, такъ какъ дѣйствіе всякаго активнаго вещества на организмъ зависитъ не только отъ прониканія этого вещества въ кровь и лимфу, но также и въ тканевые элементы, напр. нервныя клѣтки, мышечныя волокна.

Starkenstein ⁷⁰⁾ изучалъ дѣйствіе разныхъ метиловыхъ соединеній мочевоы кислоты на лягушекъ и кроликовъ и при этомъ нашелъ слѣдующее: мочеваы кислота дѣйствуетъ у кроликовъ діуретически, а въ большихъ дозахъ вызываетъ анатомическія измѣненія въ почкахъ. Разныя метиловыя соединенія мочевоы кислоты дѣйствуютъ возбуждающимъ образомъ на центральную нервную систему. Ulmann ⁷¹⁾ изслѣдовалъ дѣйствіе нѣкоторыхъ продуктовъ регрессивнаго метаморфоза бѣлковъ на кишечную перистальтику и на сердце и нашелъ слѣдующее:

Мочеваы кислота въ дозѣ 2 грам. (въ жидкости Ringer'a) увеличиваетъ высоту сокращеній кишечной мускулатуры лягушки, не вызывая при этомъ измѣненій въ тонусѣ ея. Сила и частота сердечной дѣятельности (resp. ударовъ) уменьшаются отъ мочевоы кислоты. Ксантинъ замедляетъ сердечную дѣятельность и на время останавливаетъ ее.

Гипоксантинъ уменьшаетъ высоту сердечныхъ сокращеній.

Гуанинъ понижаетъ тонусъ и лишь въ легкой степени усиливаетъ перистальтику кишекъ. На сердце онъ не оказываетъ значительнаго вліянія.

Довольно обстоятельно была изслѣдована физиологическая активность азотистыхъ продуктовъ бѣлковаго распада Backmann'омъ ^{72—73)}.

Въ одномъ рядѣ опытовъ авторъ изслѣдовалъ вліяніе мочевины въ разныхъ концентраціяхъ (въ Локковской жидкости) на изолированное кроличье сердце. При этомъ оказалось, что мочевина вызываетъ довольно рѣзкое увеличеніе систолы, при незначительномъ увеличеніи частоты. Въ виду этого авторъ считаетъ мочевины стимулирующимъ сердце средствомъ.

Въ другомъ рядѣ опытовъ авторъ изучалъ дѣйствіе разныхъ продуктовъ азотистаго метаморфоза. При этомъ онъ нашель, что мочевины, мочева кислота, ксантинъ и гипоксантинъ и карбаминовокислый амминій (послѣдній въ концентраціи 0,0005%) повышаютъ высоту сердечнаго удара (Schlaghöhe), а также увеличиваютъ частоту ударовъ.

Креатининъ обнаруживаетъ такое же дѣйствіе по отношенію къ кровяному давленію, какъ мочевины, на частоту же не вліяетъ.

Особенно же интересно то, что почти всѣ эти вещества обнаруживали въ опытахъ Baskmann'a физиологическую активность въ такихъ дозахъ, которыя равняются, а въ нѣкоторыхъ случаяхъ даже меньше содержанія ихъ въ крови человѣка и нѣкоторыхъ животныхъ (собаки и кролика).

Еще раньше физиологическая активность уреидовъ (аллоксана, аллоксантина, мочевины, мочекислаго натра и др.) по отношенію къ сердцу была изслѣдована въ физиологической лабораторіи проф. В. Я. Данилевскаго студ. Шишманомъ и Михайловскимъ⁷⁴). Выводы авторовъ намъ придется цитировать ниже, въ специальной части при изложеніи результатовъ нашихъ собственныхъ изслѣдованій надъ нѣкоторыми уреидами.

Эти же авторы изучали физиологическую активность составныхъ частей желчи, resp. желчныхъ кислотъ и пигментовъ. При этомъ они нашли, что кислоты вызываютъ у лягушки послѣ предварительнаго повышенія прогрессивное уменьшеніе высотъ сердцебіенія, равно какъ и числа ихъ и наконецъ систолическую остановку желудочка и діастолическую предсердій. Наиболѣе интенсивнымъ дѣйствіемъ обладаетъ холаловая кислота. Желчные пигменты также вызываютъ замедленіе сердцебіенія, уменьшеніе высотъ сердечныхъ ударовъ и наконецъ діастолическую остановку желудочка, при чемъ въ этомъ періодѣ механическая и электрическая возбудимость его отсутствуютъ.

Такимъ образомъ мы видѣли, что многіе изъ продуктовъ, вырабатываемыхъ жизнедѣятельностью органовъ и тканей обладаютъ болѣе или менѣе ясно выраженными фи-

зиологическими свойствами по отношенію къ разнымъ органамъ и тканямъ, служа *химическими регуляторами ихъ функций*.

Но почти всякое вещество, которое въ извѣстномъ количествѣ и при извѣстныхъ условіяхъ дѣйствуетъ на животный организмъ либо совершенно индифферентно либо въ предѣлахъ физиологической активности—въ другомъ количествѣ и при другихъ условіяхъ можетъ дѣйствовать ядовито. „Нѣтъ такихъ веществъ, которыя всегда и при всѣхъ условіяхъ были бы совершенно неядовиты, равно какъ нѣтъ безусловныхъ ядовъ“ (Kobert⁷⁵). И кислородъ и вода, эти два необходимѣйшихъ для всей живой природы вещества могутъ при извѣстныхъ условіяхъ стать вредными для организма. „Si la soustraction de l'eau est dangereuse, sa surabondance ne l'est-elle pas moins?—говоритъ Bouchard. L'oxygène lui même peut devenir offensif, s'il est introduit à trop haute dose. La glycogène vivifit la cellule hépatique, tandis qu'elle étouffe celles des tubulis“, говоритъ Charrin⁷⁶).

Уже à priori, слѣдовательно, можно ожидать, что всѣ приведенные нами выше продукты внутренней секреціи органовъ, равно какъ и продукты регрессивнаго метаморфоза съ извѣстной физиологической активностью могутъ при извѣстныхъ условіяхъ приобрести другія свойства и стать ядовитыми.

Мы подходимъ такимъ образомъ къ вопросу о *патологической активности* продуктовъ метаморфоза и о *самоотравленіи организма* этими продуктами. Попытаемся въ краткихъ чертахъ представить развитіе и современное состояніе этого вопроса.

Исторія ученія о роли самоотравленія въ патологіи представляетъ очень интересную и поучительную главу общей исторіи медицины. Тутъ, въ ученіи объ аутоинтоксикаціи, оправдывается старый афоризмъ, что культура человѣчества развивается спиралью и въ своемъ развитіи доходитъ до того пункта изъ котораго отправилась. Въ самомъ дѣлѣ: Ученіе древней школы хеміатровъ о „гниеніи и броженіи крови, галеновское ученіе“ о „порчѣ соковъ организма“, о „кразахъ“—развѣ они не представляютъ собою зачатокъ того,

что впоследствии развилось въ стройное учение объ аутоинтоксикаціи?

Развитіе это, само собою разумѣется, могло начаться лишь тогда, когда патологія въ своихъ выводахъ стала опираться на данныхъ эксперимента и клиники.

Если не считать Брайта (Bright), который своей теоріей уреміи, какъ слѣдствіи отравленія мочей, подходилъ собственно говоря къ вопросу о самоотравленіи изъ организма, то Petters своимъ открытіемъ въ 1857 году ацетона въ крови и сокахъ организма при діабетѣ и особенно діабетической комѣ первый далъ патолого-химической субстратъ для послѣдующаго учения о самоотравленіи ацетоновыми тѣлами (Aceton-körper), какъ сущности діабетической комы.

Клинически учение объ аутоинтоксикаціи впервые было введено Betz'омъ⁷⁷⁾ а спустя 4 года болѣе обстоятельно Senator'омъ⁷⁸⁾—обоими авторами на основаніи очень разительныхъ случаевъ желудочно-кишечныхъ заболѣваній съ рѣзко выраженными мозговыми явленіями, при чемъ при отрыжкѣ, а также изъ рвотныхъ массъ былъ рѣзкій запахъ H_2S , а въ случаѣ Betz'a—еще и ацетонъ.

Данныя этихъ авторовъ носили однако характеръ отрывочныхъ, не систематизированныхъ сообщеній, а главное они лишены были главной базы всякаго учения въ биологіи—эксперимента. И только въ 1887 г. Bouchard⁷⁹⁾ своимъ сочиненіемъ „Leçons sur les auto-intoxications dans les maladies“ создалъ можно сказать эпоху въ учении объ аутоинтоксикаціи. Онъ первый ясно и категорически выставилъ положеніе, что „какъ въ нормальномъ, такъ и въ патологическомъ состояніи организмъ представляетъ вмѣстилище или лабораторію ядовъ“. „A l'état normal, comme à l'état pathologique, l'organisme est un receptacle ou une laboratoire des poisons“. Это положеніе Bouchard вмѣстѣ со своими учениками пытались обосновать экспериментальнымъ изслѣдованіемъ ядовитости мочи.

По Bouchard'у ядовитость мочи опредѣляется такъ, что кролику извѣстнаго вѣса вырыскиваютъ въ ушную вену

опредѣленную часть суточнаго количества мочи; степень ядовитости мочи выражается такъ назыв. „уротоксическимъ коэффициентомъ“. Чтобы найти этотъ коэффициентъ нужно по количеству мочи, которое достаточно для того, чтобы убить 1 килограммъ кролика, вычислить, сколько яда приходится на все суточное количество мочи pro kilo вѣса человѣка. Этотъ уротоксическій коэффициентъ равняется по Bouchard'у для мочи взрослого человѣка въ среднемъ 0,465 или другими словами: на 1 kilo вѣса взрослого человѣка суточное количество его мочи содержитъ количество яда, могущее убить 0,465 kilo кролика. При нѣкоторыхъ болѣзненныхъ состояніяхъ коэффициентъ этотъ можетъ превышать норму въ 4—5 разъ.

Но стройное на первый взглядъ учение Bouchard'a объ опредѣленіи степени токсичности мочи не выдержало при дальнѣйшей научной провѣркѣ, главнымъ образомъ нѣмецкихъ авторовъ, критики. Оказалось во-первыхъ, что уротоксическій коэффициентъ и при нормальныхъ условіяхъ представляетъ очень рѣзкія колебанія вслѣдствіе того, что яды организма по пути отъ крови до мочи чрезъ почки подвергаются различнаго рода измѣненіямъ въ зависимости отъ различныхъ условій. Далѣе, Bouchard'емъ и его школой совершенно упущено было изъ виду, что введеніе въ кругъ кровообращенія большого количества жидкости, да еще съ аллотоническимъ солевымъ растворомъ рѣзко измѣняетъ нормальное осмотическое давленіе крови, resp. ея молекулярную концентрацію и уже однимъ этимъ можетъ вызвать довольно значительныя пертурбаціи въ организмѣ (Bergh, Heinz, Fr. Müller, Posner и др. (Цит. по Ewald'у⁸⁰⁾).

Въ виду приведенныхъ данныхъ, а также и нѣкоторыхъ другихъ недостатковъ въ методикѣ, учение Bouchard'a объ уротоксическомъ коэффициентѣ послѣ энтузіазма, съ которымъ оно было встрѣчено на первыхъ порахъ, особенно во Франціи и Италіи, стало постепенно терять адептовъ и въ настоящее время въ томъ видѣ, въ какомъ оно было создано своимъ творцомъ, признается очень немногими авторами.

Но мысль, положенная въ основу учения Bouchard'a, а именно, что цѣлый рядъ болѣзненныхъ процессовъ обуслов-

ливается отравленіемъ продуктами, вырабатываемыми въ самомъ организмѣ, не только не была оставлена, но напротивъ продолжала разрабатываться, и въ настоящее время мы въ ученіи объ аутоинтоксикаціи имѣемъ уже довольно много твердо установленныхъ фактическихъ данныхъ.

Разсмотримъ вкратцѣ причины и источники самоотравленія.

Уже то обстоятельство, что предполагаемые ядовитые продукты, образующіеся въ организмѣ, трудно констатировать на мѣстѣ ихъ образованія и большею частью ихъ приходится отыскивать въ болѣе отдаленныхъ пунктахъ, напр. въ отдѣленіяхъ и выдѣленіяхъ—уже одно это дѣлаетъ классификацію аутоинтоксикацій очень затруднительной. Изъ различныхъ классификацій, предложенныхъ различными авторами (Jaksch⁸¹), Senator,⁸²) Albu⁸³) наиболѣе простой и удобной является классификація Ewald'a⁸⁴) къ которой по принципу, лежащему въ основѣ ея близко примыкаетъ классификація Combe'a⁸⁵) Согласно этой классификаціи всѣ случаи аутоинтоксикаціи имѣютъ источникомъ своего происхожденія либо желудочно-кишечный каналъ, либо ткани и органы съ совершающимся въ нихъ обмѣномъ веществъ. Отсюда дѣленіе аутоинтоксикацій на 2 группы: 1) гастроинтестинальную и 2) интерстиціальную (Ewald) или дискразическую (Combe).

1) Даже пищеварительные соки вмѣстѣ съ заключающимися въ нихъ ферментами, будучи введены въ кругъ кровообращенія, проявляютъ при извѣстныхъ условіяхъ ядовитыя свойства.

Въ пользу этого говорятъ еще старыя изслѣдованія Baltus, Béchamps, Edelberg'a, Bergmann'a и др., приведенныя въ диссертации Чепурковскаго⁸⁶). Въ самое недавнее время проф. Тархановъ и Цибульскій⁸⁷) обнародовали свои изслѣдованія относительно нормальныхъ кишечныхъ ядовъ. Провѣряя данныя Alwelsleben'a и Roger и особенно Falloise'a, которые показали, что ядовитость продуктовъ пищеваренія убываетъ по мѣрѣ ихъ приближенія къ изверженіямъ, проф. Тархановъ и Цибульскій подтвердили ихъ. Причину боль-

шей токсичности содержаемаго тонкихъ кишекъ въ сравненіи съ толстыми они на основаніи своихъ изслѣдованій видятъ въ обиліи въ верхнемъ отдѣлѣ тонкихъ кишекъ пищеварительныхъ соковъ, особенно панкреатическаго, обладающихъ большою токсичностью при выпрыскиваніи животному подъ кожу или въ вену и между прочимъ рѣзко понижающихъ кровяное давленіе.

Что касается продуктовъ перевариванія бѣлковъ въ желудкѣ—альбумозъ и пептоновъ, то изъ сказаннаго выше о физиологической активности ихъ можно видѣть, что при извѣстныхъ условіяхъ они пріобрѣтаютъ рѣзко токсическія свойства.

Въ кишкахъ (тонкихъ и толстыхъ) пища подвергается дальнѣйшей переработкѣ, при чемъ рядомъ съ процессами ферментативными идутъ процессы разложенія, resp. броженія и гніенія подъ вліяніемъ кишечной флоры. Въ результатѣ этихъ процессовъ образуется лейцинъ, тирозинъ, аспаргиновая кислота, глютаминовая, индолъ, фенолъ, скатолъ, крезоль, фениль-уксусная и фениль-пропіоновая кислоты, H₂S и др.

Къ вопросу о ядовитости нѣкоторыхъ изъ этихъ продуктовъ намъ придется еще возвратиться въ спеціальной части, пока же отмѣтимъ только, что, собственно говоря, лишь очень немногія изъ этихъ веществъ изучены болѣе или менѣе тщательно лабораторно въ отношеніи своей ядовитости, особенно по отношенію къ отдѣльнымъ функціямъ и отдѣльнымъ органамъ. Громадное большинство данныхъ о самоотравленіи изъ кишечника почерпнуто изъ области клиническихъ наблюденій, которыя, кстати замѣтить, съ самаго начала шли такъ сказать впереди лабораторныхъ изслѣдованій въ этомъ вопросѣ.

Изъ имѣющихся же лабораторныхъ изслѣдованій объ аутоинтоксикаціи изъ кишечника большая часть поставлена такимъ образомъ, что либо у животнаго вызывалась искусственно непроходимость кишечника, либо въ кровь вводилась вытяжка фекальныхъ массъ и наблюдали развившіяся при этомъ общія измѣненія въ организмѣ отравленнаго животнаго или измѣненія въ отдѣльныхъ органахъ

и тканяхъ. Но само собою разумѣется, что при такой постановкѣ изслѣдованій объ опредѣленіи специфической токсичности отдѣльныхъ продуктовъ пищеваренія не можетъ быть и рѣчи. Дѣло въ томъ, что многія изъ наблюдающихся, при вышеописанной постановкѣ опытовъ явленій, могутъ быть обусловлены рефлексомъ изъ кишечника и эта рефлекторная теорія приводится между прочимъ для объясненія т. наз. *asthma dyspepticum*, тетанія и *vertigo estomacho laeso* такими авторитетами, какъ Boas, Fr. Müller, Germain See) и др.

Мы не станемъ приводить всей громадной литературы изъ области клиническихъ наблюдений относительно вліянія аутоинтоксикацій изъ кишечника на разные органы и ткани.

По этому вопросу имѣется цѣлый рядъ монографій, въ достаточной степени исчертывающихъ этотъ вопросъ. (Senator⁸²), Albu⁸³), Combe⁸⁵), F. Müller и Brieger⁸⁹), Орловскій⁹⁰), Щепинскій⁹¹).

Разсмотримъ вкратцѣ, что даетъ экспериментъ по этому вопросу и попутно отмѣтимъ нѣкоторыя данныя изъ области клиники.

Всасываясь изъ кишечника, продукты разложенія содержимаго послѣдняго. (*Zersetzungsprodukten*) поступаютъ прежде всего въ *печень* и послѣдняя, являясь барьеромъ въ дѣлѣ защиты организма отъ разныхъ ядовъ, естественно больше всего и въ первую очередь подвергается дѣйствію этихъ ядовъ. И дѣйствительно цѣлый рядъ авторовъ (Кравковъ⁹²), Rovighi⁹³), Voix⁹⁴), Bonini⁹⁵) и Nesbith⁹⁶) А. М. Левинъ⁹⁷) вызывая у животныхъ непроходимость или вводя въ организмъ продукты кишечнаго гніенія (индолъ, скатолъ, фенолъ, кислоты жирнаго ряда) могли потомъ констатировать болѣе или менѣе рѣзко выраженныя анатомическія измѣненія въ печени. Гистологически картина этихъ измѣненій была очень похожа на явленія цирроза печени. Эти изслѣдованія проливаютъ нѣкоторый свѣтъ на этиологию очень распространенной болѣзни печени—атрофическаго цирроза. Приведенный раньше главный и почти единственный этиологическій моментъ—алкоголь—оказывается далеко недостаточнымъ, чтобы объяснить имъ всѣ измѣненія въ печени при циррозѣ.

Весьма возможно, что роль алкоголя въ этиологій цирроза печени сводится къ разстройствамъ въ желудочно—кишечномъ трактѣ, что уже въ свою очередь, вслѣдствіе аутоинтоксикаціи, вызываетъ измѣненія въ печени. Надо думать, что эти измѣненія и являются патологоанатомическимъ субстратомъ той клинической формы, которая описывается преимущественно французскими и англійскими клиницистами подъ названіемъ „*Congestion du foie*“, „*fluxion of the liver*“.

Яды изъ кишечника, циркулируя въ крови и проходя черезъ почки, чрезъ которыя они частью выдѣляются, не могутъ, разумѣется, не производить въ послѣднихъ тѣхъ или другихъ измѣненій.

Уже давно клиницистамъ было извѣстно, что различныя заболѣванія желудочно—кишечнаго канала ведутъ иногда къ развитію альбуминурии и нефрита (Englisch, Frank, Ebstein, Stiller и др). Наблюденія клиницистовъ нашли себѣ подтвержденія въ работахъ Bonini⁹⁵) Фрейденштейна⁹⁸) и др. Авторы эти находили при непроходимости кишекъ (экспериментально) перерожденіе эпителия мочевыхъ канальцевъ, а Кравковъ (l. cit.) находилъ паренхиматозныя измѣненія въ почкахъ.

Прежде, чѣмъ выдѣлиться изъ организма наружу тѣмъ или другимъ путемъ, яды кишечника, естественно, нѣкоторое время циркулируютъ въ крови и послѣдняя, само собою понятно, не можетъ относиться индифферентно, къ пребыванію въ ней этихъ ядовъ.

Начиная съ изслѣдованій Hunter'a въ 1888 г. впервые указавшаго на этиологическую роль продуктовъ изъ кишечника въ злокачественной анеміи, стали обращать особенное вниманіе на изученіе этого вопроса.

Въ настоящее время клиника, опираясь гл. образомъ на благоприятныхъ результатовъ, получаемыхъ при лѣченіи разныхъ видовъ анеміи, направленномъ на кишечникъ, признаетъ за аутоинтоксикаціей изъ кишечника довольно видную роль въ этиологій анеміи. (Nothnagel, Grawitz, Hüllmann, Forchheimer, Duclos, Clark, цит. по Schmidt'y⁹⁹).

Экспериментальный материал по этому вопросу исчерпывается несколькими работами с не совсем согласными между прочим результатами. Такъ Бородулинъ¹⁰⁰), впрыскивая подъ кожу животнымъ настоя кала, наблюдалъ въ большей или меньшей степени выраженные явленія анэміи. Довольно значительныя измѣненія состава крови, гл. обр. разрушеніе эритроцитовъ и уменьшеніе гемоглобина, получалъ и Красновъ¹⁰¹). (лабор. проф. А. В. Репрева). Въ противоположность этимъ авторамъ, а также изслѣдованіямъ Vanni¹⁰²), Strauss¹⁰³) при искусственно вызванной непроходимости у кроликовъ не наблюдалъ никакихъ измѣненій въ составѣ крови.

Особенно рѣзко сравнительно сказывается вліяніе самоотравленія изъ кишечника на нервную систему, составляющую, какъ извѣстно, одинъ изъ наиболѣе чувствительныхъ показателей физиологическаго равновѣсія организма и быстро реагирующей на малѣйшія колебанія его.

Симптомы со стороны нервной системы, являющіеся послѣдствіемъ самоотравленія изъ кишечника, бываютъ самаго различнаго характера отъ обыкновенной головной боли до комы, судорогъ и коллапса.

Нѣтъ надобности приводить всей громадной литературы по этому вопросу. Достаточно будетъ сказать, что нѣтъ почти ни одной болѣзни изъ области функциональных неврозовъ, относительно которой не было бы попытки поставить ее въ связь съ аутоинтоксикаціей изъ кишечника. Всѣ эти попытки однако лишены достаточной достовѣрности и не обоснованы экспериментально. О вліяніи же отдѣльных продуктовъ кишечнаго гніенія на нервную систему намъ придется говорить ниже, въ спеціальной части.

Въ періодъ увлеченія ученіемъ Bouchard'a объ аутоинтоксикаціи и опредѣленіи токсичности мочи нѣкоторые авторы, особенно французскіе, пытались ввести въ классификацію душевныхъ болѣзней аутоинтоксикаціонные психозы и чуть ли не готовы были по выраженію Nothnagel'я¹⁰⁴) создать „копропсихіатрію“. Однако, данныя авторовъ, строившихъ свою теорію на изслѣдованіи токсичности мочи у душевныхъ больныхъ (Mairet et Bosk, Brugia, Voisin et Pervu¹⁰⁵) и др).

при ближайшей провѣркѣ оказались неубѣдительными. Тѣмъ не менѣе и въ настоящее время связь нѣкоторыхъ видовъ психозовъ съ аутоинтоксикаціей изъ кишечника считается очень вѣроятной; ее признавали такіе авторитеты, какъ Kraft—Ebing, Schüle, Schröder-van-der-Kolk, Корсаковъ а въ настоящее время приверженцемъ этого взгляда является Kräpelin¹⁰⁶).

Кромѣ самоотравленія изъ кишечника имѣется еще очень большая группа—такъ наз. *интерстиціальная* или *дискразическая* по терминологіи Ewald'a и Combe'a (l. cit.), куда относятся всѣ случаи самоотравленія продуктами, образующимися при тканевомъ обмѣнѣ веществъ, а также большая группа самоотравленій, вслѣдствіе разстройства функціи органовъ съ наружной и внутренней секретіей.

Жизнь составныхъ частей организма, какъ сложнаго, такъ и простѣйшаго сопровождается химическими процессами, въ результатъ которыхъ образуются продукты оказывающіе то или другое дѣйствіе подчасъ весьма вредное на тотъ организмъ, въ которомъ они образовались. Образование ядовитыхъ продуктовъ происходитъ и при чисто физиологическихъ условіяхъ, при патологическихъ же—это явленіе наблюдается въ болѣе обширныхъ размѣрахъ.

Возьмемъ напр. мышцы.

Рядъ изслѣдованій показываетъ, что при работѣ въ мышцѣ развивается кислая реакція и въ ней (мышцѣ) накапливается цѣлая масса разныхъ веществъ изъ группы креатиновыхъ лейкоминовъ. Впрыскиваніе животнымъ веществъ, содержащихся въ вытяжкѣ мышцъ работавшихъ животныхъ, ведетъ къ отравленію (Bouchard, Charrin, Roger, Gaucher).

При всякой болѣе или менѣе продолжительной работѣ въ мышцахъ развивается токсинъ утомленія („Ermüdungstoxin“). Разработкой этого вопроса мы обязаны Weichardt'у^{107 108}), которому послѣ цѣлаго ряда изслѣдованій удалось изолировать это ядовитое вещество, опредѣлить его бѣлковый характеръ и даже получить антитоксинъ его.

По отношенію къ мозгу найдено, что подъ вліяніемъ дѣятельности его, именно психической, происходятъ зна-

чительныя измѣненія въ составѣ мочи (Voigey ¹¹⁰). Соотношеніе соединеній азотистыхъ, фосфорныхъ и другихъ становится инымъ, чѣмъ при обыкновенныхъ условіяхъ и т. д. Впрыскивая животнымъ вытяжки различныхъ частей нервной системы (симпат. узловъ, головного и спинного мозга, нервовъ). Halliburton ¹¹¹), наблюдалъ паденіе кровяного давленія; дѣйствующимъ началомъ авторъ въ данномъ случаѣ считаетъ холинъ. Ядовитость холина была констатирована также и въ опытахъ Donath'a ¹¹²), по мнѣнію котораго холинъ участвуетъ въ происхожденіи эпилепсіи и эпилептическихъ припадковъ при прогрессивномъ параличѣ.

При различныхъ болѣзняхъ нервной системы, какъ функціональныхъ, такъ въ особенности органическихъ, въ спинно-мозговой жидкости оказываются въ большемъ или меньшемъ количествѣ разные болѣе или менѣе ядовитые продукты метаморфоза, какъ напр. холинъ, ксантинъ, гипоксантинъ, креатининъ и др. (Dubois ¹¹³).

Къ интерстиціальной аутоинтоксикаціи, придерживаясь классификаціи Ewald'a, относится еще цѣлый рядъ болѣзненныхъ состояній, какъ напр. уремія, диабетъ съ диабетической комой, мочекислый діатеръ, оксалурія, фосфатурія, Базедова и Адиссонова болѣзни и др. Строго говоря, аутоинтоксикаціонное происхожденіе всѣхъ приведенныхъ болѣзней не можетъ считаться установленнымъ; еще на меньшую точность и опредѣленность можетъ претендовать ученіе о способѣ и характерѣ ихъ зависимости отъ самоотравленія, объ участи тѣхъ или другихъ химическихъ продуктовъ метаморфоза въ патогенезѣ той или другой болѣзни и признаніе аутоинтоксикаціи, какъ этиологическаго момента, во многихъ случаяхъ представляетъ собою скорѣе клинической постулатъ, чѣмъ экспериментально обоснованный фактъ. Возьмемъ напр. уремію. Ничто не можетъ такъ хорошо иллюстрировать тѣ превращенія, которыя испытывало понятіе объ аутоинтоксикаціи, какъ уремія, считающаяся типичнымъ представителемъ аутоинтоксикацій.

Со времени Bright'a и до настоящаго времени причиной уреміи считали различныя составныя части мочи: моче-

вину, аллоксуровыя тѣла, пигменты, калийныя соли, углекислый амміакъ и наконецъ всѣ составныя части мочи вмѣстѣ.

Когда же попытки объяснить уремію отравленіемъ организма *химическими* ядовитыми продуктами оказались не совсѣмъ обоснованными, появилась теорія или вѣрнѣе гипотеза, объяснявшая уремію измѣненіемъ *физическихъ* условій, а именно нарушеніемъ осмотическаго напряженія крови при болѣзняхъ почекъ. Какъ извѣстно, кровь и въ частности кровяная плазма представляетъ опредѣленную молекулярную концентрацію, которую организмъ старается удерживать въ довольно тѣсныхъ предѣлахъ колебанія.

Появившіяся вскорѣ изслѣдованія по этому вопросу, особенно Koranyi ¹¹⁴) и Lindemann'a ¹¹⁵) казалось подтвердили взгляды на измѣненіе молекулярной концентраціи крови, какъ сущности патогенеза уреміи.

Послѣдующій рядъ работъ многихъ авторовъ (Kossler, Senator, Landouzy, Waldvogel, Ascoli, Richter, ¹¹⁶) однако разрушилъ или во всякомъ случаѣ значительно поколебаль многое изъ того, что считалось установленнымъ.

Такимъ образомъ бывшій предметомъ многочисленныхъ изслѣдованій вопросъ о патогенезѣ уреміи все еще остается неразрѣшеннымъ и въ послѣднее время наблюдается даже тенденція къ воскрешенію или во всякомъ случаѣ просмотру старыхъ теорій.

„Въ виду сравнительной грубости и недостаточности методовъ, посредствомъ которыхъ мы опредѣляемъ токсичность разныхъ веществъ, нельзя — говоритъ Noorden (l. cit.) выбросить за бортъ старое ученіе объ отравленіи организма составными частями мочи при уреміи“.

Къ типичнымъ случаямъ самоотравленія, и при томъ лабораторно и клинически наиболѣе разработаннымъ, относится *кислотное самоотравленіе* или *ацидозъ*, по терминологіи Naunyn'a. Подъ этимъ названіемъ подразумѣвается такое состояніе, при которомъ въ организмѣ появляется большое количество несгорающихъ органическихъ кислотъ, являющихся продуктами обмѣна веществъ.

Чтобы понять сущность значенія для организма накопленія въ немъ слишкомъ большихъ количествъ кислотъ

надо принять во внимание, что животный организм, resp. его ткани реагируют щелочно (Kobert¹⁷). Въ то же время, какъ это прекрасно разбираетъ Kraus¹⁸), повсюду мы замѣчаемъ въ организмѣ склонность къ образованію кислотъ, какъ напр. соляная кислота, молочная, мочева, фосфорная, угольная и др.

И если организмъ, несмотря на такое постоянное образование въ немъ кислотъ сохраняетъ щелочную реакцію, то это объясняется тѣмъ, что организмъ располагаетъ при нормальныхъ условіяхъ достаточнымъ количествомъ свободныхъ щелочей, нейтрализующихъ эти кислоты. Если же количество кислотъ слишкомъ велико, то имѣющагося запаса свободныхъ щелочей становится недостаточнымъ и наступаетъ ацидозъ.

Такое состояніе можно достигнуть у животныхъ безъ отравленія кислотами, а вызывая эндогенное образование кислотъ, если давать напр. кролику, у котораго свободного амміака очень мало, исключительно бѣлковую пищу и никакихъ щелочей, resp. веществъ, при которыхъ могутъ образоваться щелочи (Kobert).

У собакъ такого отравленія труднѣе достигнуть вслѣдствіе имѣющагося у нихъ всегда большого количества щелочей. Человѣкъ въ этомъ отношеніи стоитъ ближе къ собакамъ. Но при нѣкоторыхъ условіяхъ въ организмѣ человѣка наступаетъ чрезмѣрное накопленіе кислотъ. Такое состояніе можетъ наступить согласно изслѣдованіямъ Litta (цит. по Kobert'у I. cit.) при распадѣ большого количества эритроцитовъ, вслѣдствіе освобождающихся изъ лецитина глицерофосфорной и фосфорной кислотъ. Далѣе по Steinitz'у (цит. по Kobert'у I. cit) ex adipе грудныхъ дѣтей. Но чаще и рѣзче всего кислотное самоотравленіе бываетъ выражено при диабетической комѣ, которая по современному состоянію этого вопроса (М. Лифшицъ¹⁹) представляетъ собою чистый видъ самоотравленія кислотами, гл. обр. ацетоуксусной и β -оксимасляной.

Ниже въ спеціальной части мы подробно коснемся химической природы этихъ кислотъ, происхожденія ихъ въ

организмѣ, дѣйствія ихъ какъ кислотъ, а также специфическаго дѣйствія. Пока же только отмѣтимъ, что есть полное основаніе полагать, что ацетоновые тѣла (ацетонъ, ацетоукс. и β -оксимасл. кислоты) могутъ быть разсматриваемы, какъ интермедиарные продукты нормальнаго обмѣна веществъ, но что нормально они находятся въ организмѣ въ очень малыхъ количествахъ (десятыя и сотыя доли грамма). При патологическихъ же условіяхъ количество ихъ, особенно β -оксимасляной кислоты, можетъ достигать громадныхъ размѣровъ (100 и больше грам. въ день въ суточномъ количествѣ мочи).

Среди промежуточныхъ продуктовъ распадѣнія сложныхъ составныхъ частей организма за послѣднія 15—20 лѣтъ обратили на себя большое вниманіе такъ наз. лейкомаины и птомаины.

Лейкомаинами называются аналогичные алкалоидамъ азотистые продукты неполнаго окисленія и гидратаціи сложныхъ составныхъ частей живого организма животныхъ, являющіеся въ результатъ его нормальной или патологически измѣненной жизнедѣятельности (Гулевичъ¹). Птомаины — азотистые продукты жизнедѣятельности низшихъ организмовъ, вѣдряющіеся въ животный организмъ.

А. Gautier²⁰), значительно разработавшій вопросъ о лейкомаинахъ и животныхъ токсинахъ, дѣлитъ лейкомаины на 6 группъ:

- 1) Нейриновая, куда относятся холинъ, нейринъ, бетаинъ.
- 2) Креатиновая: сюда, кромѣ креатина и креатинина, относятся гликоциаминъ, лизатинъ, и др.
- 3) Ксантиновая: ксантинъ, гипоксантинъ, аденинъ, гуанинъ, карнинъ и др.
- 4) Аминовые лейкомаины съ открытой цѣпью, какъ напр. метиль-аминъ, триметиль-аминъ, нейридинъ и лецитины.
- 5) Амидированныя кислоты, способныя давать соли: (acides amidés salifiables) гликоколь, лейцинъ, буталаминъ и др.
- 6) Лейкомаины неизвѣстной химической конституціи, какъ напр. сперминъ, плазминъ.

На химической сторонѣ нѣкоторыхъ изъ этихъ веществъ намъ придется еще остоянвиться болѣе или менѣе подробно въ специальной части, говоря о дѣйствіи ихъ на организмъ.

Пока замѣтимъ только, что многія изъ этихъ веществъ найдены въ мочѣ, отдѣльныхъ органахъ и тканяхъ и при томъ при условіяхъ въ большинствѣ случаевъ чисто-физиологическихъ и находки эти становятся все болѣе или болѣе многочисленными и приобрѣтаютъ всю большую достовѣрность по мѣрѣ успѣховъ физиологической химіи. Объ активности же многихъ изъ этихъ продуктовъ въ настоящее время существуетъ уже довольно большая литература.

Изъ всѣхъ приведенныхъ группъ лейкомаиновъ особенно большой интересъ для общей и клинической патологіи представляетъ группа пуриновыхъ или кеантиновыхъ основаній, относящихся къ продуктамъ расщепленія нуклеопротеидовъ.

Химической разработкой вопроса объ этихъ веществахъ мы обязаны главнымъ образомъ классическимъ изслѣдованіямъ Emil'я Fischer'a и Kossel'я.

Къ производнымъ пуриновыхъ основаній относятся въ числѣ другихъ продуктовъ мочева кислота; избытокъ-последней играетъ, какъ извѣстно, громадную роль въ этиологии подагры, являющейся частью большой клинической группы, т. наз. мочевилаго діатеза съ его разнообразной клинической картиной. Эта аномалія обмѣна веществъ также считается нѣкоторыми аутоинтоксикаціей и по Senator'у (l. cit) можетъ быть названа специфической, нуклеолитической аутоинтоксикаціей.

Мы уже выше приводили извѣстное изреченіе Bouchard'a: „L'organisme est à l'état normale, comme à l'état pathologique un receptacle et une laboratoire des poisons“.

Изъ этихъ ядовъ одни образуются въ самомъ организмѣ постоянно и непрерывно въ теченіе физиолог. жизнедѣятельности клѣтокъ и тканей, другіе—только при извѣстныхъ патологическихъ условіяхъ или при этихъ условіяхъ рѣзко увеличиваются въ количествѣ.

„Такимъ образомъ, говоритъ Chagrin⁷⁶⁾, человекъ находится подъ постоянной угрозой самоотравленія, и каждый данный моментъ онъ работаетъ надъ самоотравленіемъ“.

Что же такое предохраняетъ животный организмъ отъ самоотравленія или вѣрнѣе, что умѣряетъ это отравленіе и изъ остраго дѣлаетъ его постепеннымъ хроническимъ, проходящимъ для нашего глаза почти незамѣченнымъ?

Въ этомъ отношеніи на помощь организму приходитъ „vis medicatrix ipsius naturae“. Эта сила—защитительныя средства организма, которыя можно подраздѣлить на двѣ большія группы: 1) химическую и 2) органную. E. Fromm,¹²¹⁾ S. Fränkel¹²²⁾.

Къ первой относятся всѣ тѣ, происходящія въ организмѣ, процессы обезвреживанія ядовъ, въ основѣ которыхъ лежитъ химическое превращеніе вещества изъ одного вида въ другой, будетъ ли то нейтрализація вещества, окисленіе или восстановленіе его, гидратація или дегидратація. Ко второй относится цѣлый рядъ органовъ, имѣющихъ своей исключительной функціей или одной изъ своихъ функцій удаленіе или обезвреживаніе ядовъ, причемъ органы въ въ этомъ отношеніи можно раздѣлить на 2 подгруппы: 1) органы съ наружной секреціей и 2) органы съ внутренней секреціей. Строго разграничить обѣ эти группы, равно какъ и подгруппы нельзя, такъ какъ нерѣдко онѣ комбинируются между собой.

Химическія защитительныя силы организма проявляются какъ при экзогенномъ происхожденіи ядовъ, такъ и при эндогенномъ, какъ органическихъ, такъ и неорганическихъ ядовъ.

При обезвреживаніи неорганическихъ ядовъ происходятъ главнымъ образомъ три процесса: окисленіе, какъ напр. при отравленіи фосфоромъ и сѣрнистыми соединеніями.

Процессы восстановленія происходятъ напр. при отравленіи хлорнокислыми и іоднокислыми солями и наконецъ соединеніе яда съ какимъ нибудь „защитительнымъ веществомъ“, какъ напр. при образованіи металлическихъ альбуминатовъ (ртутныхъ, серебряныхъ, свинцовыхъ).

При обезвреживании органических ядов, собственно говоря, происходят главным образом те же процессы окисления, восстановления, расщепления, гидратации и дегидратации и соединение с другими веществами, но при органических ядах очень часто дело не ограничивается одним процессом, а одновременно комбинируются 2 или больше процессов. Так напр. до сих пор мы не знаем с достовѣрностью такого органического яда, который бы могъ быть обезвреженъ исключительно процессомъ восстановления.

Очень большую роль въ нейтрализации ядовъ играетъ въ животномъ организмѣ сѣрная кислота, имѣющаяся всегда въ организмѣ въ видѣ сѣрнокислыхъ солей, образующихся непрерывно въ слѣдствіе распада и окисления бѣлковыхъ веществъ. Благодаря изслѣдованіямъ гл. обр. Вауманна, Гертера *) и Лихачева *) мы знаемъ, что всѣ фенолы и другія вещества, переходящія посредствомъ окисления въ феноловыя соединения, въ слѣдствіе сочетанія съ сѣрной кислотой становятся растворимыми, безвредными и легко выдѣляемыми изъ организма.

Второе „защитительное“ вещество, которымъ организмъ пользуется при отравленіяхъ—это гликоль, представляющій собою также продуктъ распада бѣлка. Посредствомъ гликоля ядовитая оксибензойная кислота переходитъ въ безвредную оксигипуровую (Вауманн и Гертер l. cit), фенилуксусная кислота—въ фенилуравовую (Salkowski цит. по Fromm'у). Число этихъ примѣровъ обезвреживанія ядовъ или во всякомъ случаѣ уменьшенія ядовитости посредствомъ гликоля можно было бы легко увеличить.

Слѣдующимъ „защитительнымъ веществомъ“ является гликуроновая кислота, при чемъ многія вещества, которыя сами по себѣ не способны къ сочетанію съ нею, предварительно подготавливаются для этого въ животномъ организмѣ посредствомъ окисления, восстановления, гидратации. Такъ

*) Цит. по N № 121—122.

напр., по изслѣдованіямъ Косселя¹²³⁾ и Лехманна¹²⁴⁾ послѣ дачи животному фенола въ мочѣ появляется т. наз. хинтоновая кислота, образующаяся отъ соединенія продуктовъ окисления фенола съ гликуроновой кислотой.

Кромѣ приведенныхъ главныхъ защитительныхъ средствъ организма химическаго характера, въ животномъ организмѣ находятся нѣкоторыя другія вещества, имѣющія сравнительно меньшее значеніе по частотѣ своего участія въ процессѣ обезвреживанія. Сюда относятся мочевины (Schmiedeberg¹²⁵⁾, присоединеніе метиловой группы (His¹²⁶⁾, Cohn¹²⁷⁾; въ рѣдкихъ случаяхъ и укс. кислота функционируетъ, какъ „защитительное вещество“.

Всѣ приведенныя „защитительныя вещества“ суть продукты нормальнаго обмѣна веществъ и почти всегда находятся въ организмѣ.

Ни одно изъ химическихъ защитительныхъ веществъ не специфично противъ опредѣленнаго яда и одно и то же вещество можетъ служить для обезвреживанія многихъ ядовъ. Въ этомъ отношеніи они отличаются отъ строго специфичныхъ антитоксиновъ, вырабатываемыхъ въ организмѣ противъ бактеріальныхъ токсиновъ.

При всякомъ отравленіи, какъ эндо—такъ и экзогенномъ, животный организмъ пускаетъ въ ходъ всѣ имѣющіяся въ его распоряженіи защитительныя средства. Такъ, довольно часто наблюдается, что ядовитыя вещества частью связываются съ сѣрной кислотой, частью съ гликуроновой; при чемъ замѣчательно, что въ нѣкоторыхъ случаяхъ организмъ пользуется предпочтительно однимъ веществомъ, напр. сульфатами и только по истощеніи этого запаса онъ обращается къ другимъ менѣе приспособленнымъ, но все же пригоднымъ для цѣлей обезвреживанія ядовъ веществамъ.

Еще гораздо многочисленнѣе и разнообразнѣе защитительныя силы организма, заключающіяся въ разныхъ его органахъ и тканяхъ. Къ разсмотрѣнію ихъ мы и переходимъ.

По отношенію къ своей обезвреживающей яды функции всѣ органы дѣлятся на: 1) органы, элиминирующіе эти яды наружу и 2) органы, обезвреживающіе ихъ въ самомъ

организмъ. Къ первымъ относятся кожа, легкія, слюнные и потовыя железы, молочныя железы, почки и кишечникъ.

Посредствомъ *легкихъ* выдѣляется одинъ изъ наиболѣе ядовитыхъ продуктовъ обмена—СО₂ и кромѣ того нѣкоторые летучіе продукты обмена веществъ (ацетонъ, ацетоукс. кислота) чрезъ *кожу* выдѣляется потъ, ядовитость, котораго при нормальныхъ и патологическихъ условіяхъ установлена изслѣдованіями многихъ авторовъ (Arloing, Kost, Аргутинскій, Brieger и др.).

Посредствомъ *слюнныхъ железъ* тоже нерѣдко выдѣляются болѣе или менѣе ядовитыя вещества, какъ напр. соли калия, іодъ, бромъ, а въ нѣкоторыхъ случаяхъ были найдены мочевины, лейцины и ксантиновыя тѣла (Combe).

Посредствомъ *молочныхъ железъ* выдѣляются нѣкоторыя лѣкарственныя вещества и микробныя токсины.

Гораздо большее значеніе, чѣмъ только что приведенныя органы имѣютъ *почки*—эти „grands eliminateurs des poisons“ по выраженію Roger'a. Какъ бы критически не относиться къ различнымъ теоріямъ уремій, все же не подлежитъ никакому сомнѣнію, что почками элиминируется цѣлый рядъ продуктовъ, далеко не безразличныхъ для организма, а порою и весьма ядовитыхъ. Между прочимъ по недавнимъ изслѣдованіямъ M. Zucchi и L. Onorato¹²⁸) при болѣзняхъ почекъ уменьшается выдѣленіе „биотоксина“ (biotossino) нормальнаго, но очень ядовитаго продукта, открытаго ими въ мочѣ. При дѣйствіи этого яда на организмъ получается картина, сходная съ уреміей.

Посредствомъ кишечника выводится наружу очень большое количество ядовитыхъ продуктовъ, гл. обр. изъ веществъ ароматическаго ряда. Объ обезвреживающей яды дѣятельности кишечнаго эпителия скажемъ нѣсколько словъ ниже.

Къ органамъ, обезвреживающимъ яды *въ самомъ организмѣ*, не элиминируя ихъ наружу, относятся печень, щитовидная железа съ околотитовидной, подпочечники, придатокъ мозга и наконецъ тканевыя клѣтки.

Въ 1873 г. Heger первый высказалъ мысль, что печень задерживаетъ часть проходящихъ черезъ нее растительныхъ алкалоидовъ. Болѣе тщательно разработалъ этотъ вопросъ Schiff¹²⁹) своими опытами съ никотиномъ. Цѣлый рядъ работъ другихъ авторовъ подтвердилъ затѣмъ взглядъ Schiff'a на печень, какъ на защитницу отъ ядовъ не только растительнаго и минеральнаго происхожденія, но и бактеріальнаго (Roger¹³⁰), Capiton et Gley¹³¹), Слобцовъ^{132—133}), при чемъ установлено, что антитоксическое дѣйствіе печени передается во многихъ случаяхъ и печеночной вытяжкѣ.

Особенно много способствовали выясненію роли печени въ этомъ отношеніи опыты съ исключеніемъ барьерной по отношенію къ ядамъ функціи печени посредствомъ валоженія Экковскаго свища (опыты Гапа, Массена, Ненцкаго и Павлова¹³⁴) или вырѣзыванія болѣе или менѣе значительныхъ кусковъ печени (Мейстеръ).

Собаки, у которыхъ кровь воротной вены отводится посредствомъ Экковскаго свища въ нижнюю полую вену, слѣдовательно минуя печень, не могутъ питаться мясомъ безъ наступленія крупныхъ расстройствъ нервной системы и опасности смерти.

Основываясь на извѣстныхъ изслѣдованіяхъ Schröder'a и Minkowsk'аго и собственныхъ химическихъ изслѣдованіяхъ (Ганъ и Ненцкій) авторы приходятъ къ заключенію, что ядовитый агентъ въ данномъ случаѣ—карбаминовая кислота.

Позже впрочемъ A. Biedl и H. Winterberg¹³⁵), экспериментируя надъ здоровыми собаками и съ Экковскимъ свищомъ, пришли къ заключенію, что хотя печень и участвуетъ въ дѣлѣ устраненія амміака, но припадки, наблюдающіеся у собакъ съ Экковскимъ свищомъ, не могутъ быть отнесены исключительно насчетъ амміака.

Прибавимъ сюда цѣлый рядъ клиническихъ наблюденій относительно печеночныхъ больныхъ у которыхъ токсическая картина вслѣдствіе недостаточности печени является, такъ сказать, послѣдней страницей ихъ жизни. Симптомомъ этотъ по предложенію проф. Quincke называется гепаторгіей (*аргіо*—бездѣятельность) или печеночной интоксикаціей.

Нельзя не привести весьма образнаго выраженія Rovighi¹³⁶⁾ относительно обезвреживающей яды функціи печени: „Die Leber prüft wie der Minos bei Dante die Schuld der Eintretenden und kennt ihre Sünden“.

Кромѣ печени и почекъ, въ организмѣ имѣются еще железы съ „внутренней секреціей“ безъ выводныхъ протоковъ, которымъ приписываютъ выдающуюся роль въ защитѣ организма отъ самоотравленія. Наиболье важными изъ нихъ являются щитовидная железа и надпочечники. Въ настоящее время можно считать доказаннымъ, что въ число задачъ обоихъ этихъ органовъ входитъ между прочимъ нейтрализація ядовитыхъ продуктовъ обмѣна веществъ. Разстройство этой функціи ведетъ къ заболѣванію, выражающемуся для щитовидной железы двумя патологическими формами: микседемой и Базедовой болѣзью, а для надпочечныхъ железъ—Адиссоновой болѣзью. Относительно способности и сущности обезвреживающей яды функціи этихъ органовъ мы вкратцѣ говорили выше. Болѣе подробное ознакомленіе съ этимъ вопросомъ можно найти въ специальныхъ монографіяхъ и обзорныхъ рефератахъ, посвященныхъ этимъ органамъ. Относительно щитовидной железы укажемъ работы Möbius'a¹³⁷⁾ Kocher'a и F. Kraus'a¹³⁸⁾ а относительно надпочечныхъ железъ—Neusser'a¹³⁹⁾ и Furth'a¹⁴⁰⁾.

Пищеварительные соки также проявляютъ въ организмѣ антитоксическую функцію.

Относительно кураре и нѣкоторыхъ другихъ алкалоидовъ это свойство пищеварительныхъ соковъ извѣстно еще со временъ изслѣдованій Cl. Bernard'a и Vulplan'a^{*)}. Проф. Ненцкій совместно съ Шумовой-Зиберъ и Шумовой-Симоновской¹⁴¹⁾ установили антитоксическое дѣйствіе желудочнаго и особенно панкреатическаго сока по отношенію къ дифтерійному и столбнячному ядамъ. Наконецъ въ самое послѣднее время Leuyden и F. Blumenbal¹⁴²⁾ показали, что при впрыскиваніи трипсины въ ткань раковой опухоли послѣдняя распадается.

*) Цит. по Gilb-ty и Caprot. Органотерапія 1898, стр. 29.

Способностью задерживать яды обладаютъ и клѣтки кишечнаго эпителия, на что обратилъ вниманіе еще Stich^{*)}, одинъ изъ первыхъ авторовъ, занимавшихся экспериментально вопросомъ объ аутогентоксикаціи. Новѣйшія изслѣдованія Kutscher'a и Seemann'a¹⁴³⁾ показали, что клѣтки слизистой оболочки кишечника всасываютъ гексоновыя основанія и аминовыя кислоты, чтобы потомъ превратить ихъ въ живые бѣлки, что значительно препятствуетъ патогенному дѣйствію микробовъ.

Въ самое послѣднее время найдено, что и отдѣльныя части мозга обладаютъ обезвреживающей яды способностью. Такъ T. Sano¹⁴⁴⁾ нашелъ, что сѣрое вещество человѣческаго мозга обладаетъ способностью обезвреживать стрихнинъ. Двигательные отдѣлы мозга дѣйствуютъ въ этомъ отношеніи сильнѣе, чѣмъ чувствительные. Существенное участіе въ этой обезвреживающей яды функціи принимаютъ клѣточные элементы. Обезвреживаніе стрихнина происходитъ химическимъ путемъ, причѣмъ участвующія въ этомъ процессѣ вещества не разрушаются при нагрѣваніи до 100°.

Наконецъ, на біологическихъ свойствахъ клѣтокъ вырабатывать специфическіе антитоксины противъ самыхъ разнообразныхъ ядовъ бактерійнаго происхожденія основаны иммунитетъ и серотерапія, давшія намъ возможность бороться съ самымъ страшнымъ бичемъ человѣчества—инфекціей.

Такимъ образомъ мы видѣли, что продукты, вырабатываемые жизнедѣятельностью каждой клѣтки и ткани, а слѣдовательно и всего организма играютъ громадную роль въ *физиологическомъ* состояніи организма, а также въ *патологическомъ*.

Въ первомъ случаѣ эти продукты являются, какъ мы уже говорили, *химическими регуляторами* для *физиологическихъ свойствъ и функцій разныхъ органовъ и тканей*, устанавливая такимъ образомъ „*consensus partium организма*“ (Starling) на химическихъ началахъ. Въ второмъ—продукты химическаго метаморфоза либо непосредственно участвуютъ въ патогенезѣ разныхъ болѣзней, либо готовятъ почву въ организмѣ для воздѣйствія специфическихъ возбудителей.

*) Цит. по Combe'y (№ 85).

Къ сожалѣнію многое въ этомъ вопросѣ остается еще неяснымъ, порою противорѣчивымъ и сбивчивымъ.

Несовершенство нашихъ физиолого-химическихъ знаній съ одной стороны и громадная сложность процессовъ и явленій происходящихъ въ организмѣ—съ другой не даютъ еще возможности изолировать въ чистомъ видѣ всѣ вещества, проявляющія въ организмѣ то или другое специфическое дѣйствіе. Помимо несовершенства нашихъ физиолого-химическихъ знаній и вообще знанія тончайшихъ отправленияхъ организма, такъ сказать интимной жизни клѣтокъ, въ значительной степени неудовлетворительность нашихъ знаній въ вопросѣ о физиологической активности и ядовитости продуктовъ метаморфоза должна быть приписана недостаточности рациональной постановкѣ эксперимента.

„Исканіе ядовитыхъ или вообще активныхъ продуктовъ, помимо крови, должно распространяться и на самыя ткани организма, говоритъ Noorden (l. cit. s. 1042). Последнія могутъ содержать отбросы (Schlacken) въ большомъ количествѣ. Извѣстныя клѣтки обладаютъ по отношенію къ опредѣленнымъ веществамъ особеннымъ средствомъ (Affinität).

„Напрасно мы будемъ искать иной разъ эти яды въ крови въ то время, когда важныя для жизни клѣтки уже перегружены ими“.

Новѣйшія изслѣдованія физиологической химіи вполне подтверждаютъ такое предположеніе, такъ какъ въ тканяхъ продуктовъ, которыхъ нѣтъ ни въ какихъ экспериментахъ. Среди этихъ продуктовъ имѣются между прочимъ и вещества съ очень рѣзко выраженной активностью, какъ напр. адреналинъ, лецитинъ, тиреоидинъ, глицерофосфаты и др.

Возьмемъ для примѣра новѣйшія данныя изъ области химіи экстрактивныхъ веществъ мышечной ткани (Кримбергъ¹⁴⁵). За послѣднія 8 лѣтъ изъ вытяжки мышцъ удалось выдѣлить нѣсколько новыхъ азотистыхъ тѣлъ, присутствіе которыхъ въ животномъ организмѣ не было извѣстно раньше. Изъ нихъ *карнозинъ* и *карнитинъ* представляютъ собою новые члены въ химической системѣ вообще, а 3-ье—метилгуанидинъ, хотя было получено гораздо раньше, но до

последняго времени неизвѣстно было, что оно встрѣчается въ животномъ организмѣ.

Кромѣ того будущія изслѣдованія должны больше производиться въ другомъ направленіи. Въмѣсто изученія *общаго дѣйствія* на животный организмъ, что до недавняго времени особенно преслѣдовалось, слѣдуетъ удѣлять гораздо больше вниманія изученію дѣйствія этихъ продуктовъ на *отдѣльные органы, resp ихъ функцію и анатомическое строеніе*. Есть основаніе думать, что при изслѣдованіи дѣйствія на *весь организм* иной разъ можетъ ускользнуть отъ нашего вниманія специфическое дѣйствіе этихъ продуктовъ на тотъ или другой органъ, на ту или другую функцію. Вспомнимъ объ „*избирательномъ*“ дѣйствіи (selektive Wirkung) ядовъ въ зависимости отъ „*химическаго сродства*“ (chemische Affinität) къ клѣткѣ, на которую этотъ ядъ дѣйствуетъ (S. Fränkel¹²², Noorden и др.).

Кромѣ того изслѣдованія проф. В. Данилевскаго¹⁴⁶) показали, что многія вещества, которыя при введеніи въ *per os* или подкожно оказываются неактивными, проявляютъ иногда очень рѣзко выраженную активность по отношенію къ *отдѣльнымъ изолированнымъ органамъ*. Объясненіе этому проф. В. Данилевскій видитъ въ томъ, что при изслѣдованіи *общаго дѣйствія парціальное специфическое дѣйствіе* можетъ оставаться незамѣтнымъ для наблюдателя вслѣдствіе своей незначительной интенсивности или это дѣйствіе совершенно выпадаетъ вслѣдствіе *спеціальныхъ физиологическихъ компенсацій*.

Эти послѣднія стремятся обезвредить для организма эти введенныя вещества либо химическимъ измѣненіемъ послѣднихъ либо „*функціональной нейтрализаціей*“ ихъ вреднаго дѣйствія, т. е. чисто физиологическимъ путемъ.

Изслѣдованія въ только что указанномъ направленіи, т. е. изученіе дѣйствія продуктовъ регрессивнаго метаморфоза на свойства и функціи отдѣльныхъ органовъ и тканей, начаты въ физиологической лабораторіи проф. В. Я. Данилевскаго въ Харьковѣ болѣе 12 лѣтъ назадъ. До настоящаго времени изслѣдована физиологическая активность

чительныя измѣненія въ составѣ мочи (Voigey¹¹⁰). Соотношеніе соединеній азотистыхъ, фосфорныхъ и другихъ становится инымъ, чѣмъ при обыкновенныхъ условіяхъ и т. д. Впрыскивая животнымъ вытяжки различныхъ частей нервной системы (симпат. узловъ, головного и спинного мозга, нервовъ). Halliburton¹¹¹), наблюдалъ паденіе кровяного давленія; дѣйствующимъ началомъ авторъ въ данномъ случаѣ считаетъ холинъ. Ядовитость холина была констатирована также и въ опытахъ Donath'a¹¹²), по мнѣнію котораго холинъ участвуетъ въ происхожденіи эпилепсіи и эпилептическихъ припадковъ при прогрессивномъ параличѣ.

При различныхъ болѣзняхъ нервной системы, какъ функциональныхъ, такъ въ особенности органическихъ, въ спинно-мозговой жидкости оказываются въ большемъ или меньшемъ количествѣ разные болѣе или менѣе ядовитые продукты метаморфоза, какъ напр. холинъ, ксантинъ, гипоксантинъ, креатининъ и др. (Dubois¹¹³).

Къ интерстиціальной аутоинтоксикаціи, придерживаясь классификаціи Ewald'a, относится еще цѣлый рядъ болѣзненныхъ состояній, какъ напр. уремія, діабетъ съ діабетической комой, мочекислый діабетъ, оксалурія, фосфатурія, Базедова и Адиссонова болѣзни и др. Строго говоря, аутоинтоксикаціонное происхожденіе всѣхъ приведенныхъ болѣзней не можетъ считаться установленнымъ; еще на меньшую точность и опредѣленность можетъ претендовать ученіе о способѣ и характерѣ ихъ зависимости отъ самоотравленія, объ участи тѣхъ или другихъ химическихъ продуктовъ метаморфоза въ патогенезѣ той или другой болѣзни и признаніе аутоинтоксикаціи, какъ этиологическаго момента, во многихъ случаяхъ представляетъ собою скорѣе клинической постулатъ, чѣмъ экспериментально обоснованный фактъ. Возьмемъ напр. уремію. Ничто не можетъ такъ хорошо иллюстрировать тѣ превращенія, которыя испытывало понятіе объ аутоинтоксикаціи, какъ уремія, считающаяся типичнымъ представителемъ аутоинтоксикацій.

Со времени Bright'a и до настоящаго времени причиной уреміи считали различныя составныя части мочи: моче-

вину, аллоксуровыя тѣла, пигменты, калийныя соли, углекислый амміакъ и наконецъ всѣ составныя части мочи вмѣстѣ.

Когда же попытки объяснить уремію отравленіемъ организма *химическими* ядовитыми продуктами оказались не совсѣмъ обоснованными, появилась теорія или вѣрнѣе гипотеза, объяснявшая уремію измѣненіемъ *физическихъ* условій, а именно нарушеніемъ осмотическаго напряженія крови при болѣзняхъ почекъ. Какъ извѣстно, кровь и въ частности кровяная плазма представляетъ опредѣленную молекулярную концентрацію, которую организмъ старается удерживать въ довольно тѣсныхъ предѣлахъ колебанія.

Появившіяся вскорѣ изслѣдованія по этому вопросу, особенно Koganu'i¹¹⁴) и Lindemann'a¹¹⁵) казалось подтвердили взгляды на измѣненіе молекулярной концентраціи крови, какъ сущности патогенеза уреміи.

Послѣдующій рядъ работъ многихъ авторовъ (Kossler, Senator, Landouzy, Waldvogel, Ascoli, Richter,¹¹⁶) однако разрушилъ или во всякомъ случаѣ значительно поколебаль многое изъ того, что считалось установленнымъ.

Такимъ образомъ бывшій предметомъ многочисленныхъ изслѣдованій вопросъ о патогенезѣ уреміи все еще остается неразрѣшеннымъ и въ послѣднее время наблюдается даже тенденція къ воскрешенію или во всякомъ случаѣ просмотру старыхъ теорій.

„Въ виду сравнительной грубости и недостаточности методовъ, посредствомъ которыхъ мы опредѣляемъ токсичность разныхъ веществъ, нельзя — говоритъ Noorden (l. cit.) выбросить за бортъ старое ученіе объ отравленіи организма составными частями мочи при уреміи“.

Къ типичнымъ случаямъ самоотравленія, и при томъ лабораторно и клинически наиболѣе разработаннымъ, относится *кислотное самоотравленіе* или *ацидозъ*, по терминологіи Naunyn'a. Подъ этимъ названіемъ подразумѣвается такое состояніе, при которомъ въ организмѣ появляется большое количество несгорающихъ органическихъ кислотъ, являющихся продуктами обмѣна веществъ.

Чтобы понять сущность значенія для организма накопленія въ немъ слишкомъ большихъ количествъ кислотъ

надо принять во внимание, что животный организм, гесп. его ткани реагируют щелочно (Kobert¹⁷). Въ то же время, какъ это прекрасно разбираетъ Kraus¹⁸), повсюду мы замѣчаемъ въ организмѣ склонность къ образованію кислотъ, какъ напр. соляная кислота, молочная, мочева, фосфорная, угольная и др.

И если организмъ, несмотря на такое постоянное образование въ немъ кислотъ сохраняетъ щелочную реакцію, то это объясняется тѣмъ, что организмъ располагаетъ при нормальныхъ условіяхъ достаточнымъ количествомъ свободныхъ щелочей, нейтрализующихъ эти кислоты. Если же количество кислотъ слишкомъ велико, то имѣющагося запаса свободныхъ щелочей становится недостаточнымъ и наступаетъ ацидозъ.

Такое состояніе можно достигнуть у животныхъ безъ отравленія кислотами, а вызывая эндогенное образование кислотъ, если давать напр. кролику, у котораго свободного амміака очень мало, исключительно бѣлковую пищу и никакихъ щелочей, гесп. веществъ, при которыхъ могутъ образоваться щелочи (Kobert).

У собакъ такого отравленія труднѣе достигнуть вследствие имѣющагося у нихъ всегда большого количества щелочей. Человѣкъ въ этомъ отношеніи стоитъ ближе къ собакамъ. Но при нѣкоторыхъ условіяхъ въ организмѣ человека наступаетъ чрезмѣрное накопленіе кислотъ. Такое состояніе можетъ наступить согласно изслѣдованіямъ Litta (цит. по Kobert'у l. cit.) при распадѣ большого количества эритроцитовъ, вследствие освобождающихся изъ лецитина глицерофосфорной и фосфорной кислотъ. Далѣе по Steinitz'у (цит. по Kobert'у l. cit) ex adipе грудныхъ дѣтей. Но чаще и рѣзче всего кислотное самоотравленіе бываетъ выражено при диабетической комѣ, которая по современному состоянію этого вопроса (М. Лифшицъ¹⁹) представляетъ собою чистый видъ самоотравленія кислотами, гл. обр. ацетоуксусной и β -оксимасляной.

Ниже въ специальной части мы подробно коснемся химической природы этихъ кислотъ, происхожденія ихъ въ

организмѣ, дѣйствія ихъ какъ кислотъ, а также специфическаго дѣйствія. Пока же только отмѣтимъ, что есть полное основаніе полагать, что ацетоновые тѣла (ацетонъ, ацетоукс. и β -оксимасл. кислоты) могутъ быть разсматриваемы, какъ интермедиарные продукты нормальнаго обмѣна веществъ, но что нормально они находятся въ организмѣ въ очень малыхъ количествахъ (десятыя и сотыя доли грамма). При патологическихъ же условіяхъ количество ихъ, особенно β -оксимасляной кислоты, можетъ достигать громадныхъ размѣровъ (100 и больше грам. въ день въ суточномъ количествѣ мочи).

Среди промежуточныхъ продуктовъ распаденія сложныхъ составныхъ частей организма за послѣднія 15—20 лѣтъ обратили на себя большое вниманіе такъ наз. лейкомаины и птомаины.

Лейкомаинами называются аналогичные алкалоидамъ азотистые продукты неполнаго окисленія и гидратации сложныхъ составныхъ частей живого организма животныхъ, являющіеся въ результатъ его нормальной или патологически измѣненной жизнедѣятельности (Гулевичъ¹) Птомаины — азотистые продукты жизнедѣятельности низшихъ организмовъ, вѣдряющіеся въ животный организмъ.

А. Gautier²⁰), значительно разработавшій вопросъ о лейкомаинахъ и животныхъ токсинахъ, дѣлитъ лейкомаины на 6 группъ:

- 1) Нейриновая, куда относятся холинъ, нейринъ, бетаинъ.
- 2) Креатиновая: сюда, кромѣ креатина и креатина, относятся гликоциаминъ, лизатинъ, и др.
- 3) Ксантиновая: ксантинъ, гипоксантинъ, аденинъ, гуанинъ, карнинъ и др.
- 4) Аминовые лейкомаины съ открытой цѣпью, какъ напр. метиль-аминъ, триметиль-аминъ, нейридинъ и лецитины.
- 5) Амидированныя кислоты, способныя давать соли: (acides amidés salifables) гликоколь, лейцинъ, буталаминъ и др.
- 6) Лейкомаины неизвѣстной химической конституціи, какъ напр. сперминъ, плазминъ.

На химической сторонѣ нѣкоторыхъ изъ этихъ веществъ намъ придется еще остановиться болѣе или менѣе подробно въ специальной части, говоря о дѣйстви ихъ на организмъ.

Пока замѣтимъ только, что многія изъ этихъ веществъ найдены въ мочѣ, отдѣльныхъ органахъ и тканяхъ и при томъ при условіяхъ въ большинствѣ случаевъ чисто-физиологическихъ и находки эти становятся все болѣе или болѣе многочисленными и приобрѣтаютъ всю большую достовѣрность по мѣрѣ успѣховъ физиологической химіи. Объ активности же многихъ изъ этихъ продуктовъ въ настоящее время существуетъ уже довольно большая литература.

Изъ всѣхъ приведенныхъ группъ лейкомаиновъ особенно большой интересъ для общей и клинической патологіи представляетъ группа пуриновыхъ или ксантиновыхъ оснований, относящихся къ продуктамъ расщепленія нуклеопротеидовъ.

Химической разработкой вопроса объ этихъ веществахъ мы обязаны главнымъ образомъ классическимъ изслѣдованіямъ Emil'я Fischer'a и Kossel'я.

Къ производнымъ пуриновыхъ основанийъ относятся въ числѣ другихъ продуктовъ мочева кислота; избытокъ-последней играетъ, какъ извѣстно, громадную роль въ этиологии подагры, являющейся частью большой клинической группы, т. наз. мочевилаго діатеза съ его разнообразной клинической картиной. Эта аномалія обмѣна веществъ также считается нѣкоторыми аутоинтоксикаціей и по Senator'у (l. cit) можетъ быть названа специфической, нуклеолитической аутоинтоксикаціей.

Мы уже выше приводили извѣстное изреченіе Bouchard'a: „L'organisme est à l'état normale, comme à l'état pathologique un receptacle et une laboratoire des poisons“.

Изъ этихъ ядовъ одни образуются въ самомъ организмѣ постоянно и непрерывно въ теченіе физиолог. жизнедѣятельности клѣтокъ и тканей, другіе—только при извѣстныхъ патологическихъ условіяхъ или при этихъ условіяхъ рѣзко увеличиваются въ количествѣ.

„Такимъ образомъ, говоритъ Chargin⁷⁶⁾, человекъ находится подъ постоянной угрозой самоотравленія, и каждый данный моментъ онъ работаетъ надъ самоотравленіемъ“.

Что же такое предохраняетъ животный организмъ отъ самоотравленія или вѣрнѣе, что умѣряетъ это отравленіе и изъ остраго дѣлаетъ его постепеннымъ хроническимъ, проходящимъ для нашего глаза почти незамѣченнымъ?

Въ этомъ отношеніи на помощь организму приходитъ „vis medicatrix ipsius naturae“. Эта сила—защитительныя средства организма, которыя можно подраздѣлить на двѣ большія группы: 1) химическую и 2) органную. E. Fromm,¹²¹⁾ S. Fränkel¹²²⁾.

Къ первой относятся всѣ тѣ, происходящія въ организмѣ, процессы обезвреживанія ядовъ, въ основѣ которыхъ лежитъ химическое превращеніе вещества изъ одного вида въ другой, будетъ ли то нейтрализація вещества, окисленіе или возстановленіе его, гидратація или дегидратація. Ко второй относится цѣлый рядъ органовъ, имѣющихъ своей исключительной функціей или одной изъ своихъ функцій удаленіе или обезвреживаніе ядовъ, причемъ органы въ въ этомъ отношеніи можно раздѣлить на 2 подгруппы: 1) органы съ наружной секреціей и 2) органы съ внутренней секреціей. Строго разграничить объ эти группы, равно какъ и подгруппы нельзя, такъ какъ нерѣдко онѣ комбинируются между собой.

Химическія защитительныя силы организма проявляются какъ при экзогенномъ происхожденіи ядовъ, такъ и при эндогенномъ, какъ органическихъ, такъ и неорганическихъ ядовъ.

При обезвреживаніи неорганическихъ ядовъ происходятъ главнымъ образомъ три процесса: окисленіе, какъ напр. при отравленіи фосфоромъ и сѣрнистыми соединеніями.

Процессы возстановленія происходятъ напр. при отравленіи хлорнокислыми и іоднокислыми солями и наконецъ соединеніе яда съ какимъ нибудь „защитительнымъ веществомъ“, какъ напр. при образованіи металлическихъ альбуминатовъ (ртутныхъ, серебряныхъ, свинцовыхъ).

При обезвреживании органических ядовъ, собственно говоря, происходят главнымъ образомъ тѣ же процессы окисления, восстановления, расщепления, гидратации и дегидратации и соединеніе съ другими веществами, но при органическихъ ядахъ очень часто дѣло не ограничивается однимъ процессомъ, а одновременно комбинируются 2 или больше процессовъ. Такъ напр. до сихъ поръ мы не знаемъ съ достовѣрностью такого органическаго яда, который бы могъ быть обезвреженъ исключительно процессомъ восстановления.

Очень большую роль въ нейтрализации ядовъ играетъ въ животномъ организмѣ сѣрная кислота, имѣющаяся всегда въ организмѣ въ видѣ сѣрнокислыхъ солей, образующихся непрерывно вслѣдствіе распада и окисления бѣлковыхъ веществъ. Благодаря изслѣдованіямъ гл. обр. Ваиманна, Нертера *) и Лихачева *) мы знаемъ, что всѣ фенолы и другія вещества, переходящія посредствомъ окисления въ феноловыя соединенія, вслѣдствіе сочетанія съ сѣрною кислотой становятся растворимыми, безвредными и легко выдѣляемыми изъ организма.

Второе „защитительное“ вещество, которымъ организмъ пользуется при отравленіяхъ—это гликоль, представляющій собою также продуктъ распада бѣлка. Посредствомъ гликоля ядовитая оксибензойная кислота переходитъ въ безвредную оксигиппуровую (Ваиманн и Нертер l. cit), фенилуксусная кислота—въ фенилуловую (Salkowski цит. по Фроппу). Число этихъ примѣровъ обезвреживанія ядовъ или во всякомъ случаѣ уменьшенія ядовитости посредствомъ гликоля можно было бы легко увеличить.

Слѣдующимъ „защитительнымъ веществомъ“ является гликуроновая кислота, при чемъ многія вещества, которыя сами по себѣ не способны къ сочетанію съ нею, предварительно подготовляются для этого въ животномъ организмѣ посредствомъ окисления, восстановления, гидратации. Такъ

*) Цит. по N № 121—122.

напр., по изслѣдованіямъ Kossel'я¹²³) и Lehmann'a¹²⁴) послѣ дачи животному фенетолу въ мочѣ появляется т. наз. хинтоновая кислота, образуемая отъ соединенія продуктовъ окисления фенетолу съ гликуроновой кислотой.

Кромѣ приведенныхъ главныхъ защитительныхъ средствъ организма химическаго характера, въ животномъ организмѣ находятся нѣкоторыя другія вещества, имѣющія сравнительно меньшее значеніе по частотѣ своего участія въ процессѣ обезвреживанія. Сюда относятся мочевины (Schmiedeberg¹²⁵), присоединеніе метиловой группы (His¹²⁶), Cohn¹²⁷); въ рѣдкихъ случаяхъ и укс. кислота функционируетъ, какъ „защитительное вещество“.

Всѣ приведенныя „защитительныя вещества“ суть продукты нормальнаго обмена веществъ и почти всегда находятся въ организмѣ.

Ни одно изъ химическихъ защитительныхъ веществъ не специфично противъ опредѣленнаго яда и одно и то же вещество можетъ служить для обезвреживанія многихъ ядовъ. Въ этомъ отношеніи они отличаются отъ строго специфичныхъ антитоксиновъ, вырабатываемыхъ въ организмѣ противъ бактеріальныхъ токсиновъ.

При всякомъ отравленіи, какъ эндо—такъ и экзогенномъ, животный организмъ пускаетъ въ ходъ всѣ имѣющіяся въ его распоряженіи защитительныя средства. Такъ, довольно часто наблюдается, что ядовитыя вещества частью связываются съ сѣрною кислотой, частью съ гликуроновой; при чемъ замѣчательно, что въ нѣкоторыхъ случаяхъ организмъ пользуется предпочтительно однимъ веществомъ, напр. сульфатами и только по истощеніи этого запаса онъ обращается къ другимъ менѣе приспособленнымъ, но все же пригоднымъ для цѣлей обезвреживанія ядовъ веществамъ.

Еще гораздо многочисленнѣе и разнообразнѣе защитительныя силы организма, заключающіяся въ разныхъ его органахъ и тканяхъ. Къ разсмотрѣнію ихъ мы и переходимъ.

По отношенію къ своей обезвреживающей яды функции всѣ органы дѣлятся на: 1) органы, элиминирующіе эти яды наружу и 2) органы, обезвреживающіе ихъ въ самомъ

организмъ. Къ первымъ относятся кожа, легкія, слюнные и потовыя железы, молочныя железы, почки и кишечникъ.

Посредствомъ *легкихъ* выдѣляется одинъ изъ наиболѣе ядовитыхъ продуктовъ обмѣна—СО₂ и кромѣ того нѣкоторые летучіе продукты обмѣна веществъ (ацетонъ, ацетоукс. кислота) чрезъ *кожу* выдѣляется потъ, ядовитость, котораго при нормальныхъ и патологическихъ условіяхъ установлена изслѣдованіями многихъ авторовъ (Arloing, Kost, Аргутинскій, Brieger и др.).

Посредствомъ *слюнныхъ железъ* тоже нерѣдко выдѣляются болѣе или менѣе ядовитыя вещества, какъ напр. соли калия, іодъ, бромъ, а въ нѣкоторыхъ случаяхъ были найдены мочевины, лейцинъ и ксантиновыя тѣла (Combe).

Посредствомъ *молочныхъ железъ* выдѣляются нѣкоторыя лѣкарственныя вещества и микробныя токсины.

Гораздо большее значеніе, чѣмъ только что приведенныя органы имѣютъ *почки*—эти „grands eliminateurs des poisons“ по выраженію Roger'a. Какъ бы критически не относиться къ различнымъ теоріямъ уремій, все же не подлежитъ никакому сомнѣнію, что почками элиминируется цѣлый рядъ продуктовъ, далеко не безразличныхъ для организма, а порою и весьма ядовитыхъ. Между прочимъ по недавнимъ изслѣдованіямъ М. Zucco и L. Onorato¹²⁸) при болѣзняхъ почекъ уменьшается выдѣленіе „биотоксина“ (biotossino) нормального, но очень ядовитаго продукта, открытаго ими въ мочѣ. При дѣйствіи этого яда на организмъ получается картина, сходная съ уреміей.

Посредствомъ кишечника выводится наружу очень большое количество ядовитыхъ продуктовъ, гл. обр. изъ веществъ ароматическаго ряда. Объ обезвреживающей яды дѣятельности кишечнаго эпителия скажемъ нѣсколько словъ ниже.

Къ органамъ, обезвреживающимъ яды *въ самомъ организмѣ*, не элиминируя ихъ наружу, относятся печень, щитовидная железа съ околотитовидной, подпочечники, придатокъ мозга и наконецъ тканевыя клѣтки.

Въ 1873 г. Heger первый высказалъ мысль, что печень задерживаетъ часть проходящихъ черезъ нее растительныхъ алкалоидовъ. Болѣе тщательно разработалъ этотъ вопросъ Schiff¹²⁹) своими опытами съ никотиномъ. Цѣлый рядъ работъ другихъ авторовъ подтвердилъ затѣмъ взглядъ Schiff'a на печень, какъ на защитницу отъ ядовъ не только растительнаго и минеральнаго происхожденія, но и бактерійнаго (Roger¹³⁰), Capiton et Gley¹³¹), Словцовъ¹³²⁻¹³³), при чемъ установлено, что антитоксическое дѣйствіе печени передается во многихъ случаяхъ и печеночной вытяжкѣ.

Особенно много способствовали выясненію роли печени въ этомъ отношеніи опыты съ исключеніемъ барьерной по отношенію къ ядамъ функции печени посредствомъ валоженія Экковскаго свища (опыты Гапа, Массена, Ненцкаго и Павлова¹³⁴) или вырѣзыванія болѣе или менѣе значительныхъ кусковъ печени (Мейстеръ).

Собаки, у которыхъ кровь воротной вены отводится посредствомъ Экковскаго свища въ нижнюю полую вену, слѣдовательно минуя печень, не могутъ питаться мясомъ безъ наступленія крупныхъ расстройствъ нервной системы и опасности смерти:

Основываясь на извѣстныхъ изслѣдованіяхъ Schröder'a и Minkowsk'аго и собственныхъ химическихъ изслѣдованіяхъ (Ганъ и Ненцкій) авторы приходятъ къ заключенію, что ядовитый агентъ въ данномъ случаѣ—карбаминовая кислота.

Позже впрочемъ А. Biedl и П. Winterberg¹³⁵), экспериментируя надъ здоровыми собаками и съ Экковскимъ свищомъ, пришли къ заключенію, что хотя печень и участвуетъ въ дѣлѣ устраненія амміака, но припадки, наблюдающіеся у собакъ съ Экковскимъ свищомъ, не могутъ быть отнесены исключительно насчетъ амміака.

Прибавимъ сюда цѣлый рядъ клиническихъ наблюденій относительно печеночныхъ больныхъ у которыхъ токсическая картина вслѣдствіе недостаточности печени является, такъ сказать, послѣдней страницей ихъ жизни. Симптомомъ этотъ по предложенію проф. Quinke называется гепаторгіей (*αργία*—бездѣятельность) или печеночной интоксикаціей.

Нельзя не привести весьма образнаго выраженія Rovighi¹³⁶) относительно обезвреживающей яды функціи печени: „Die Leber prüft wie der Minos bei Dante die Schuld der Eintretenden und kennt ihre Sünden“.

Кромѣ печени и почекъ, въ организмѣ имѣются еще железы съ „внутренней секреціей“ безъ выводныхъ протоковъ, которымъ приписываютъ выдающуюся роль въ защитѣ организма отъ самоотравленія. Наиболѣе важными изъ нихъ являются щитовидная железа и надпочечники. Въ настоящее время можно считать доказаннымъ, что въ число задачъ обоихъ этихъ органовъ входитъ между прочимъ нейтрализація ядовитыхъ продуктовъ обмѣна веществъ. Разстройство этой функціи ведетъ къ заболѣванію, выражающемуся для щитовидной железы двумя патологическими формами: микседемой и Базедовой болѣзью, а для надпочечныхъ железъ—Адиссоновой болѣзью. Относительно способа и сущности обезвреживающей яды функціи этихъ органовъ мы вкратцѣ говорили выше. Болѣе подробное ознакомленіе съ этимъ вопросомъ можно найти въ специальныхъ монографіяхъ и обзорныхъ рефератахъ, посвященныхъ этимъ органамъ. Относительно щитовидной железы укажемъ работы Möbius'a¹³⁷) Kocher'a и F. Kraus'a¹³⁸) а относительно надпочечныхъ железъ—Neusser'a¹³⁹) и Furth'a¹⁴⁰).

Пищеварительные соки также проявляютъ въ организмѣ антитоксическую функцію.

Относительно кураре и нѣкоторыхъ другихъ алкалоидовъ это свойство пищеварительныхъ соковъ извѣстно еще со временъ изслѣдованій Cl. Bernard'a и Vulplan'a *). Проф. Ненцкій совмѣстно съ Шумовой-Зиберъ и Шумовой-Симоновской¹⁴¹) установили антитоксическое дѣйствіе желудочнаго и особенно панкреатическаго сока по отношенію къ дифтерійному и столбнячному ядамъ. Наконецъ въ самое послѣднее время Leuyden и F. Blumenbal¹⁴²) показали, что при впрыскиваніи трипсина въ ткань раковой опухоли послѣдняя распадается.

*) Цит. по Gilb-er и Carnot. Органотерапія 1898, стр. 29.

Способностью задерживать яды обладаютъ и клѣтки кишечнаго эпителия, на что обратилъ вниманіе еще Stich *), одинъ изъ первыхъ авторовъ, занимавшихся экспериментально вопросомъ объ аутогентоксикаціи. Новѣйшія изслѣдованія Kutscher'a и Seemann'a¹⁴³) показали, что клѣтки слизистой оболочки кишечника всасываютъ гексоновыя основанія и аминовыя кислоты, чтобы потомъ превратить ихъ въ живые бѣлки, что значительно препятствуетъ патогенному дѣйствію микробовъ.

Въ самое послѣднее время найдено, что и отдѣльныя части мозга обладаютъ обезвреживающей яды способностью. Такъ T. Sano¹⁴⁴) нашелъ, что сѣрое вещество человѣческаго мозга обладаетъ способностью обезвреживать стрихнинъ. Двигательные отдѣлы мозга дѣйствуютъ въ этомъ отношеніи сильнѣе, чѣмъ чувствительные. Существенное участіе въ этой обезвреживающей яды функціи принимаютъ клѣточные элементы. Обезвреживаніе стрихнина происходитъ химическимъ путемъ, причемъ участвующія въ этомъ процессѣ вещества не разрушаются при нагреваніи до 100°.

Наконецъ, на біологическихъ свойствахъ клѣтокъ выработать специфическіе антитоксины противъ самыхъ разнообразныхъ ядовъ бактерійнаго происхожденія основаны иммунитетъ и серотерапія, давшія намъ возможность бороться съ самымъ страшнымъ бичемъ человѣчества—инфекціей.

Такимъ образомъ мы видѣли, что продукты, вырабатываемые жизнедѣятельностью каждой клѣтки и ткани, а слѣдовательно и всего организма играютъ громадную роль въ *физиологическомъ* состояніи организма, а также въ *патологическомъ*.

Въ первомъ случаѣ эти продукты являются, какъ мы уже говорили, *химическими регуляторами* для *физиологическихъ свойствъ и функцій разныхъ органовъ и тканей*, устанавливая такимъ образомъ „*consensus partium* организма“ (Starling) на химическихъ началахъ. Въ второмъ—продукты химическаго метаморфоза либо непосредственно участвуютъ въ патогенезѣ разныхъ болѣзней, либо готовятъ почву въ организмѣ для воздѣйствія специфическихъ возбудителей.

*) Цит. по Combe'y (№ 85).

Къ сожалѣнію многое въ этомъ вопросѣ остается еще неяснымъ, порою противорѣчивымъ и сбивчивымъ.

Несовершенство нашихъ физиолого-химическихъ знаній съ одной стороны и громадная сложность процессовъ и явленій происходящихъ въ организмѣ—съ другой не даютъ еще возможности изолировать въ чистомъ видѣ всѣ вещества, проявляющія въ организмѣ то или другое специфическое дѣйствіе. Помимо несовершенства нашихъ физиолого-химическихъ знаній и вообще знанія тончайшихъ отправленій организма, такъ сказать интимной жизни клѣтокъ, въ значительной степени неудовлетворительность нашихъ знаній въ вопросѣ о физиологической активности и ядовитости продуктовъ метаморфоза должна быть приписана недостаточно раціональной постановкѣ эксперимента.

„Исканіе ядовитыхъ или вообще активныхъ продуктовъ, помимо крови, должно распространяться и на самыя ткани организма, говоритъ Noorden (l. cit. s. 1042). Последнія могутъ содержать отбросы (Schlacken) въ большомъ количествѣ. Извѣстныя клѣтки обладаютъ по отношенію къ опредѣленнымъ веществамъ особеннымъ сродствомъ (Affinität).

„Напрасно мы будемъ искать иной разъ эти яды въ крови въ то время, когда важныя для жизни клѣтки уже перегружены ими“.

Новѣйшія изслѣдованія физиологической химіи вполне подтверждаютъ такое предположеніе, такъ какъ въ тканяхъ продуктовъ, которыхъ нѣтъ ни въ какихъ экспериментахъ. Среди этихъ продуктовъ имѣются между прочимъ и вещества съ очень рѣзко выраженной активностью, какъ напр. адреналинъ, лецитинъ, тиреоидинъ, глицерофосфаты и др.

Возьмемъ для примѣра новѣйшія данныя изъ области химіи экстрактивныхъ веществъ мышечной ткани (Кримбергъ¹⁴⁵). За послѣднія 8 лѣтъ изъ вытяжки мышцъ удалось выдѣлить нѣсколько новыхъ азотистыхъ тѣлъ, присутствие которыхъ въ животномъ организмѣ не было извѣстно раньше. Изъ нихъ *карнозинъ* и *карнитинъ* представляютъ собою новые члены въ химической системѣ вообще, а 3-ье—метилгуанидинъ, хотя было получено гораздо раньше, но до

послѣдняго времени неизвѣстно было, что оно встрѣчается въ животномъ организмѣ.

Кромѣ того будущія изслѣдованія должны больше производиться въ другомъ направленіи. Въмѣсто изученія *общаго дѣйствія* на животный организмъ, что до недавняго времени особенно преслѣдовалось, слѣдуетъ удѣлять гораздо больше вниманія изученію дѣйствія этихъ продуктовъ на *отдѣльные органы, resp ихъ функцію и анатомическое строеніе*. Есть основаніе думать, что при изслѣдованіи дѣйствія на *весь организм* иной разъ можетъ ускользнуть отъ нашего вниманія специфическое дѣйствіе этихъ продуктовъ на тотъ или другой органъ, на ту или другую функцію. Вспомнимъ объ „*избирательномъ*“ дѣйствіи (selektive Wirkung) ядовъ въ зависимости отъ „химическаго сродства“ (chemische Affinität) къ клѣткѣ, на которую этотъ ядъ дѣйствуетъ (S. Fränkel¹²²), Noorden и др.).

Кромѣ того изслѣдованія проф. В. Данилевскаго¹⁴⁶ показали, что многія вещества, которыя при введеніи въ *per os* или подкожно оказываются неактивными, проявляютъ иногда очень рѣзко выраженную активность по отношенію къ *отдѣльнымъ изолированнымъ органамъ*. Объясненіе этому проф. В. Данилевскій видитъ въ томъ, что при изслѣдованіи *общаго дѣйствія парціальное специфическое* дѣйствіе можетъ оставаться незамѣтнымъ для наблюдателя вслѣдствіе своей незначительной интенсивности или это дѣйствіе совершенно выпадаетъ вслѣдствіе *спеціальныхъ физиологическихъ компенсацій*.

Эти послѣднія стремятся обезвредить для организма эти введенныя вещества либо химическимъ измѣненіемъ послѣднихъ либо „*функціональной нейтрализаціей*“ ихъ вреднаго дѣйствія, т. е. чисто физиологическимъ путемъ.

Изслѣдованія въ только что указанномъ направленіи, т. е. изученіе дѣйствія продуктовъ регрессивнаго метаморфоза на свойства и функціи отдѣльныхъ органовъ и тканей, начаты въ физиологической лабораторіи проф. В. Я. Данилевскаго въ Харьковѣ болѣе 12 лѣтъ назадъ. До настоящаго времени изслѣдована физиологическая активность

по отношенію къ изолированному сердцу, нервамъ и мышцамъ лягушки и теплокровныхъ. При этомъ оказались активными между прочимъ слѣдующія вещества: аллоксанъ, аргининъ креатининъ, метилъ-гуанидинъ, пластеинъ, глюкозаминъ, гистидинъ, индолъ, скатолъ, карнозинъ (Вл. Гулевича) лецитинъ, нейринъ, парабановая кислота, протаминъ, холинъ, холестеринъ, нѣкоторые изъ полипептидовъ и др.*).

Мы на свою долю взяли изслѣдованіе *дѣйствія продуктовъ регрессивнаго метаморфоза на артеріальное давленіе крови теплокровныхъ*, что представляетъ особенно большой интересъ въ виду предшествовавшихъ въ этой же самой лабораторіи изслѣдованій дѣйствія этихъ веществъ на изолированное сердце, при чемъ многіе изъ этихъ продуктовъ оказались весьма активными, при томъ въ количествахъ, сравнительно очень малыхъ.

*) О физиологическомъ дѣйствіи нѣкоторыхъ изъ нихъ см. предвар. сообщенія Михайловскаго (147—148).

Литературный указатель для Введенія.

1. В. Гулевичъ. О холинъ и нейринъ. 1896 г.
2. P. Richter. Stoffwechsel u. Stoffwechselkrankheiten. Berlin, 1906.
3. Starling E. Die chemische Koordination der Körpertätigkeiten. Cbl. f. ges. Phys. u. P. des Stoffw. 1907. № 5—6.
4. Edkins. Цит. по Handb. der Physiol. des Menschen. Herausg. v. Nagel. 1906. Bd. II.
5. Popielski. Das Reflexcentrum der secretorischen Tätigkeit der Pankreasdrüse. Cbl. f. Stoffw. und Verdauungskr. 1900. № 3.
6. Simon. Sur quelques effets des injections de secretine. Journ. de Phys. et Pathol. gén. 1907. № 9.
7. Pflüger. Ob die Entwicklung der secundären Geschlechtscharaktere von Nervensysteme abhängt? Pflüger's Arch. 1907. Bd. 116.
8. Nussbaum. Цит. по Pflüger'y, № 7.
9. Van-de-Velde. Ovarialfunction, Wellenbewegung u. Menstrualblutung. Iena 1905. Цит. по Krehl'ю. № 10.
10. Krehl. Über die Störung chemischer Korrelationen im Organismus. Leipzig, 1907.
11. A. Loewy u. P. Richter. Sexualfunction und Stoffwechsel. Arch. v. Engelmann 1899. Suppl. 174.
12. Lütthje. Über die Kastration und ihre Folgen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. B. 48, 1902 и B. 50, 1903.
13. Zuntz. Gaswechsel bei castrierten Frauen. Cbl. f. Gynäkologie, 1904.
14. A. Magnus-Levy. Handb. der Pathol. des Stoffwechsels. Herausg. von Noorden. Bd. I. 1906.
15. Wollenberg. Monatsschr. f. Kriminalpsychol. 1904.
16. Mehring u. Minkowski. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1889. Цит. по № 14.
17. Lepine. Comptes-rendus de l'académie méd. 1890, v. 110. Цит. по A. Magnus-Levy, № 14.

18. A. Magnus-Levy. Die Erkrankungen einiger Drüsen ohne Ausführung. Handb. der Pathol. des Stoffw. 1906. Bd. 2.
19. Baumann. Jod in Thierkörper. Zt. phys. Chem. Bd. 21.
20. Jodsubstanz der Schilddrüsen. Pflüger's Arch. Bd. 77.
21. Oswald. Eiweiskörper der Schilddrüse. Zt. phys. Chem. Bd. 27 и 32.
22. Blum. Schilddrüse, als entgiftendes Organ. Virchow's Arch. Bd. 158.
23. Notkin. Virchow's Arch. Bd. 144. Suppl.
24. Baumann und Roos. Jod in Thierkörper. Zt. phys. Chem. Bd. 22. 1896.
25. Roos. Schilddrüse und Stoffwechsel. Zt. phys. Chem. Bd. 21. 1895.
26. Oswald. Chemie und Physiologie der Schilddrüse. Pflüger's Arch. Bd. 79. 1900.
27. Biedl. Innere Section. Wiener Klinik. 1903.
28. Oliver and Schaefer. Journal of Physiologie. 1894 и 1895. Цит. по Успенскому, № 34.
29. Cybulsky. Gazeta lekarska 1895, № 12. Цит. по № 34.
30. Szymonowicz. Pflüger's Arch. 1896.
31. Biedl. Wien. klin. Woch. 1896, № 9.
32. Schaefer and Moor. The British med. journ. 1896. № 2. Цит. по № 34.
33. Gottlieb. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 1897. Bd. 38.
34. Д. М. Успенский. Надпочечная органотерапия. 1906.
35. François Frank. La presse méd. 1904.
36. Ch. Livon. Sécrétion interne, glandes hypotensives et hypertensives. La sem. méd. 1898. № 3—4.
37. Winkler. Der Nachweis von Oxydase in Leucocytan. Cbl. f. ges. Phys. u. P. des Stoffw. 1907. № 16.
38. Cyon. Les nerfs du coeur. Paris 1905.
39. Pagano. L'action toxique de la lymphe et du sang. Arch. ital. de Biologie. 1893, v. 20.
40. Pugliese. Sur les substances actives des organes et des tissus et sur leur action. Arch. ital. de Biologie, v. 43.
41. Thompson. Zt. f. phys. Chem. 1900. Bd. 29.
42. Mummery and Symes. Journ. of Physiol. 1908, № 3. Цит. по Biochem. Cbl. 1909. ^{5/6}.
43. Roger et Josué. Action de l'extrait d'intestin sur la pression artérielle. C. rend. de Biol. 1906, v. 60, p. 371.
44. — Action du foie sur les extraits intestinaux. C. rend. de Biol. 1906, p. 580.
45. — Les substances hypotensives des parois intestinales. Journ. de Physiol. e Pathol. gén. 1906, № 4.

46. A. Patta. Contribucio critica e sperim. allo studio degli estratti di organi. Arch. di Pharmac. sperim. 1907.
47. Parisot. Action de l'extrait de thymus sur la pression artérielle. C. rend. de Biol. 1908, № 5.
48. Swale, Vincent and Sheen. The effects of intravascular injections of extracts of animal tissues. Journ. of Phys. 1903, v. 28.
49. Vincent and Cramer. The nature of the physiol. active substances in extracts of nervous tissues and blood, with some remarks on the methods of testing for choline. Journ. of physiol. v 30.
50. Thäon. Toxicité des extraits de prostate, leur action sur la pression artér. et la rythme cardiaque. C. rend. de Biol. 1907. II.
51. Ghedini. Sulla azione tossica di alcuni estratti organici. Bioch. Cbl. 1904, № 7.
52. Rudinger, Eppinger u. Falta. Über die Wechselwirkungen der Drüsen mit innerer Secretion. Zt. f. kl. Med. 1908. Bd. 66. 1—2.
53. — 1908. Bd. 67.
54. — Verhandl. des 25. Kongr. f. in. Med. 1908.
55. Цит. по А. Нюренбергъ. Къ химии щитовидной железы. Дис. Харьковъ. 1909.
56. Moore. Journ. of physiology, 1897. Цит. по Успенскому, № 34.
57. Gürber. Münch. med. Woch. 1897. Цит. по Успенскому, № 34.
58. Lohmann. Cholin, die den Blutdruck erniedrigende Substanz der Nebenniere. Pflüger's Arch. 118. S. 215.
59. — Über die Vertheilung des Blutdruckherabsetzenden Cholins in der Nebenniere. Cbl. f. Physiologie. B. 21. S. 139.
60. Tessier et Thevenot. Antagonisme de la choline et de l'adrénaline. C.-rend. de Biol., v. 64, p. 425.
61. Falta. Verhandl. des 26. Kongr. f. in. Med. 1909.
62. Schmidt-Mühlheim. Du Bois Archiv 1880. Цит. по Ewald'y. Berl. kl. Woch. 1900. № 7—8.
63. Neumeister. Über die Einführung der Albumosen und Peptonen in den Organismus. Zt. f. Biologie 1888.
64. Thompson. Journ. of. physiol. v. 20.
65. — Цит. по Halliburton'y. Effect of blood pressure of polypeptides. Journ. of physiol. 32, p. 174.
66. Bokai. Experim. Beiträge zur Kenntniss der Darmbewegungen. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 24.

67. Minkowski. Untersuchungen zur Physiologie und Pathologie der Harnsäure. Arch. f. exp. Pathol. und Pharm. Bd. 41. 1898.
68. W. Hall. Beiträge zur Kenntniss der Wirkung der Purinsubstanzen. Virchow's Arch. B. 174.
69. Schmiedeberg. Vergleichende Untersuchungen über die pharmakol. Wirkung einiger Purinderiwaten. Ber. der deutsch. chem. Ges. 1901. S. 395.
70. Starckenstein. Über die Wirkung des Hydrocaffeins und anderer Methylharnsäuren. Arch. f. exp. Path. Bd. 57. S. 27.
71. Ulmann. Action of several agents upon intestinal peristalsis, striped muscle and the heart. The therap. Gazette 1907, v. 31, № 1.
72. Backmann. Die Einwirkung des Harnstoffes auf das isolierte u. überlebende Säugethierherz. Cbl. f. Physiol. Bd. 21. 1905.
73. — Wirkung einiger Stickstoffhaltiger in Blut und Harn vorkommenden organischen Stoffwechselproducten auf das isolierte und überlebende Säugethierherz. Scand. Arch. f. Physiol. 1907. B. XX. № 1—2.
74. Шишманъ и Михайловскій. Физиолог. дѣйствие нѣкоторыхъ продуктовъ регрессивнаго метаморфоза на оердце. Казань, 1899. Сообщено на Пироговскомъ Създѣ.
75. Kober. Lehrbuch der Intoxicationen. Bd. I. 1903.
76. Charrin. Poisons de l'organisme. Paris, 1901.
77. Betz. Memorabilien, 1864. Цит. по Albu, № 83.
78. H. Senator. Über einen Fall von Hydrothionämie und über Selbstinfection durch abnorme Verdauungsvorgänge. Berl. kl. Woch. 1864, № 24.
79. Ch. Bouchard. Leçons sur les autointoxications. Paris, 1887.
80. Цит. по Ewald'y. Die Autointoxicationen. Berl. klin. Woch. 1900. № 7—8.
81. Jaksch. Die Vergiftungen. Nothnagel's spec. Pathol. und Therapie. 1897.
82. Senator. Аутоинтоксикация и ихъ лѣчение. 1902.
83. Albu. Die Autointoxicationen des Intestinaltractus. Berlin, 1895.
84. Ewald. Die Autointoxicationen. Berl. kl. Woch. 1900. № 7—8.
85. Combe. L'autointoxication intestinale. Paris, 1907.
86. Чепурковскій. Къ вопросу о токсическомъ дѣйствіи неорганизованныхъ ферментовъ. Дис. 1898. СПб.
87. Проф. Тархановъ и Цибульскій. О нормальныхъ кишечныхъ ядахъ. Русск. Врачъ, 1907, № 48.

88. Цит. по A. d. Schmidt'y. Die Magen und Darmerkrankungen въ Noorden's Handb. der Pathol. des Stoffw. 1906. Bd. I.
89. Müller und Brieger. Autointoxicationen intestinalen Ursprungs. Verhandl. des Congr. f. in. Med. 1898.
90. Орловскій. Современное состояніе вопроса о роли самоотравленія организма въ патологій внутрен. болѣзней. Архивъ Подвысоцкаго, 1900.
91. Щепинскій. Роль самоотравленій въ патологій, 1908. (Изд. Соврем. медиц. и гигиены).
92. Кравковъ. Журналь Общества охраненія народ. здравія 1896 г. Цит. по Орловскому, № 90.
93. Rovighi. Wirkung der toxischen Produkten der Darmgärung auf Leber und Milz. Ref. въ Maly's Jahrb. Bd. 26. S. 456.
94. Воix. Цит. по А. Левину, № 97.
95. Bonini. Цит. по Arch. f. Verdauungskr. 1898.
96. Nesbitt. Journ. of exper. Med., v. IV. Цит. по Орловскому, № 90.
97. А. М. Левинъ. Къ учению о кишечныхъ самоотравленіяхъ. Арх. Подвысоцкаго. 1900.
98. Фрейденштейнъ. Измѣненія въ почкахъ при простой непроходимости кишечника. СПб. Дис. 1899.
99. Цит. по A. d. Schmidt'y, № 88
100. Бородулинъ. О влияніи кала на кровь. Арх. Подвысоцкаго, 1900.
101. А. Я. Красновъ. Измѣненія состава крови у животныхъ при самоотравленіи изъ кишечника. Дис. Харьк. 1902.
102. Vanni. Цит. по Cbl. f. in. Med. 1894. № 15.
103. H. Strauss. Zur Frage der Beziehungen zwischen pern. Anämie und Magendarmkanal. Berl. klin. Woch. 1902. № 34—35.
104. Nothnagel. Die Erkrankungen des Darmes. 1903.
105. Цит. по Баженову. Къ вопросу о значеніи аутоинтоксикаціи въ патогенезѣ нѣкоторыхъ симптомокомплексовъ. Дис. Харьковъ, 1894.
106. Ewald. Stoffwechselstörungen und Psychosen.
107. Weichardt. Über das Ermüdungstoxin und dessen Antitoxin. Münch. med. Woch. 1905. № 26.
108. — Ermüdungstoxin und dessen Antitoxin. Münch. med. Woch. 1906. № 1.
109. — Eiweisspaltungsantigen von Ermüdungstoxincharakter. Cbl. f. die ges. Phys. und Path. des Stoffw. 1907. № 17.
110. Boigey. Arch. gén. de Médecine, 1903, № 50.
111. Halliburton. Journ. of Physiol. 1902, № 26.

112. Donath. Das Vorkommen und die Bedeutung des Cholins in der Cerebrospinalflüssigkeit bei Epilepsie und organischen Erkrankungen des Nervensystems. *Zt. f. physiol. Chem.* Bd. 39. 1903.
113. Dubois. *Annales médicopsychologiques*, 1905, p. 393.
114. Koranyi. Untersuchungen über den osmotischen Druck thierischer Flüssigkeiten. *Zt. f. klin. Med.* Bd. 33. 1897. u. Bd. 34. 1898.
115. Lindemann. Die Konzentration des Harnes und des Blutes bei Nierenkrankheiten. *Deutsch. Arch. f. klin. Med.* Bd. 65. 1895.
116. Цит. по Noorden'y. Erkrankungen der Nieren вѣ Handb. der Pathol. des Stoffw.
117. Kobert. *Lehrbuch der Intoxicationen.* Bd. II. 1906.
118. Fr. Kraus. Ursachen der Autointoxicationen. *Ergebnisse Lubarsch-Ostertag.* Bd. I. 1895.
119. М. Лифшицъ. Современное состояніе вопроса о coma diabeticum. *Харьк. Медиц. Журн.* 1908.
120. A. Gautier. *Les toxines microbiennes et animales.* Paris, 1896.
121. E. Fromm. *Die Schutzmitteln des Organismus.* 1903.
122. S. Fränkel. *Die Arzneimittelsynthese.* 1906.
123. Kossel. *Zt. f. phys. Chem.* Bd. IV. S. 296.
124. Lehmann. *Zt. f. phys. Chem.* Bd. XIII. S. 181.
125. Schmiedeberg. *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.* Bd. VIII. S. 1.
126. His. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.* Bd. XXII. S. 253.
127. R. Cohn. *Zt. f. physiol. Chem.* Bd. XVIII. S. 118.
128. M. Zucco e L. Onorato. Sulla biotossino. *Arch. di fisiologie*, 1905, V.
129. Schiff. Цит. по Успенскому, № 34.
130. Roger. *Les organes protecteurs contre les infections.* La presse méd. 1898. № 50.
131. Capiton et Gley. *C. rend. de biol.* 1887, p. 703. Цит. по Успенскому, № 34.
132. Словцовъ. О связываніи мышьяка тканью печени при затыжномъ отравленіи имъ. „*Врачъ*“, 1900, № 44.
133. — О связываніи солей мѣди печенью. *Извѣст. Военно-мед. Акад.* 1902, № 1.
134. Ганъ, Массенъ, Ненцкій и Павловъ. Эковскій свищъ венъ нижней полой и воротной и его послѣдствія для организма. *Арх. біол. наукъ.* Т. I. 1892.
135. Biedl u. Winterberg. Цит. по *Münch. med. Woch.* 1902 № 6.

136. Rovighi. Цит. по Fr. Müller'y и Brieger'y. № 89.
137. Moebius. *Die Bosedow'sche Krankheit* 1896.
138. Kocher und Fr. Kraus. *Verhandl. des Kongr. f. in. Med.* 1906.
139. Neusser. *Erkrankung der Nebennieren* 1897.
140. Fürth. *Biochem. Cbl.* 1904. № 2. (Sammel referat).
141. Цит. по Д. М. Успенскому. *Практ. Врачъ.* 1909. № 5—7.
142. E. v. Leyden u. F. Blumenthal. *Med. Klin.* 1907.
143. Kutscher u. Seemann. *Zt. f. physical. Chem.* Bd. 34. S. 528.
144. T. Sano. *Pflüger's Arch.* Bd. 124. S. 369.
145. Кримбергъ. Новѣйшіе успѣхи вѣ области химіи азотистыхъ вытяжныхъ веществъ. *Русск. Врачъ*, 1909. № 12—15.
146. В. Я. Данилевскій. Untersuchungen über die physiologische Aktivität der Stoffwechselprodukte. *Pflüger's Arch.* Bd. 125. S. 361.
147. И. Михайловскій. Къ учению о физиологическомъ дѣйствіи продуктовъ обратнаго метаморфоза на сердце холоднокровныхъ и теплокровныхъ животныхъ. *Русск. Врачъ* 1908. № 35.
148. — Къ вопросу о физиологическомъ дѣйствіи уреидовъ на сердце холоднокровныхъ и теплокровныхъ животныхъ. *Медиц. обозр.* 1908. Т. 70, стр. 557.

ГЛАВА ПЕРВАЯ.

Опытныя изслѣдованія.

Наши изслѣдованія о вліяніи продуктовъ регрессивнаго метаморфоза на кровяное давленіе производились главнымъ образомъ на собакахъ и только въ нѣсколькихъ случаяхъ— 7—на кроликахъ. За $\frac{1}{2}$ часа до того, какъ привязывать собаку на столъ, ей вспрыскивали приблизительно 0,005 морфія на 1 kilo вѣса, изрѣдка и больше *). Хлороформированія мы избѣгали, во-первыхъ, въ виду довольно рѣзкаго его вліянія на кровяное давленіе въ смыслѣ пониженія послѣдняго; во-вторыхъ, собаки, какъ извѣстно, сравнительно не хорошо переносятъ хлороформъ, появляется иногда асфиксія и такимъ образомъ вносится извѣстная пертурбація въ ходъ опыта. Далѣе, мы дѣлали собакъ трахеотомію и вставляли стеклянную дыхательную канюлю. Это давало намъ возможность въ случаѣ надобности пользоваться искусственнымъ дыханіемъ, при введеніи, напр., кураре или перерѣзкѣ п. п. *vaagum*. Послѣ этого мы обнажали *v. jugul. ext.* и вставляли въ нее канюлю для введенія испытуемаго вещества, *resp.* раствора его въ сердце. Кровяное же давленіе мы опредѣляли въ *art. femoralis*, или въ *art. carotis* посредствомъ ртутнаго манометра кимографа Ludwig'a съ безконечной бумагой, о чемъ подробнѣе скажемъ ниже.

*) Читатель видитъ, что собакъ вспрыскивалось морфія даже меньше, чѣмъ обыкновенно принято. Спыты продолжались обыкновенно очень долго: этихъ двухъ условій достаточно, чтобы признать вліяніе морфія на кровяное давленіе крайне незначительнымъ.

Противъ введенія изслѣдуемаго вещества черезъ *v. jugul.* приводится обыкновенно то обстоятельство, что въ этомъ случаѣ вещество вводится въ сердце какъ бы *per se*, не смѣшиваясь съ кровью и можетъ вызвать мѣстное раздраженіе его. Этого однако не трудно избѣгнуть, если вводить вещество, *resp.* растворъ его, очень медленно, чтобы растворъ постепенно смѣшивался съ кровью на пути отъ канюли до праваго сердца и, наоборотъ, при желаніи испытать дѣйствіе именно на сердце, инъекція черезъ *v. jugul.* представляется наиболѣе удобной. Само собою разумѣется, что для всесторонняго изслѣдованія дѣйствія вещества необходимо было бы вводить данное вещество въ разныхъ опытахъ въ различныя вены, напр. въ *v. femoralis*, въ одну изъ мезентеріальныхъ венъ. Въ первомъ случаѣ вещество, прежде чѣмъ попасть въ сердце, проходитъ значительный путь (*v. iliaca* и *v. cava inferior*) и такимъ образомъ избѣгается дѣйствіе „концентрированнаго“ вещества на сердце. При введеніи же черезъ какую-нибудь мезентеріальную вену вещество прежде, чѣмъ попасть въ сердце, проходитъ по воротной венѣ черезъ печень. Печень же, какъ извѣстно изъ многочисленныхъ работъ (см. введеніе стр. 43), играетъ въ животномъ организмѣ громадную роль въ дѣлѣ обезвреживанія ядовъ или значительнаго уменьшенія ядовитости разныхъ веществъ или вообще химическаго видоизмѣненія вводимыхъ веществъ. Но, какъ мы уже указывали въ предисловіи, ближайшей задачей нашихъ изслѣдованій, составляющихъ содержаніе этой нашей работы, было опредѣлить въ болѣе или менѣе общихъ чертахъ вообще активность изслѣдованныхъ веществъ по отношенію къ кровяному давленію. Болѣе же подробное изученіе механизма и сущности дѣйствія должно быть предметомъ дальнѣйшихъ изслѣдованій, при которыхъ, напр., ради прямого первичнаго дѣйствія веществъ на головной мозгъ или продолговатый нужно было бы вводить растворъ также прямо въ периферическій конецъ *art. carotis*.

На выборѣ аппарата для измѣренія кровяного давленія позволимъ себѣ нѣсколько остановиться.

„Методы опредѣленія кровяного давленія различны не только по отношенію къ человѣку и разнымъ животнымъ, но также въ зависимости отъ многихъ другихъ условій: желаютъ ли опредѣлять давленіе въ артеріяхъ, венахъ или капиллярахъ, далѣе, желаютъ ли опредѣлять колебанія давленія крови черезъ болѣе или менѣе длинныя промежутки времени и наконецъ, смотря по тому имѣется ли въ виду опредѣленіе абсолютнаго давленія или средняго“. (Догель.).

Главные типы служащихъ для измѣренія кровяного давленія манометровъ—это ртутный, (напр. въ кимографѣ Ludwig'a) пружинный (напр. Federmanometer Hürthle) и каучуковый, (французскіе сфигмоскопы, примѣняемые также для изслѣдованія кровяного давленія).

Въ нашихъ изслѣдованіяхъ мы пользовались кимографомъ Ludwig'a съ ртутнымъ манометромъ, а въ опытахъ на кроликахъ—пружиннымъ манометромъ (Federmanometer Hürthle).

Противъ примѣненія ртутнаго манометра для измѣренія кровяного давленія приводятся нѣкоторые недостатки его (манометра), касающіеся въ крайней инертности ртутнаго столба. „Послѣдній, будучи выведенъ изъ состоянія равновѣсія пульсаторными толчками даетъ ради собственныхъ движеній, совершенно независящихъ (по періодикѣ.—М. Л.) отъ колебаній внутрисосудистаго давленія. Благодаря этому движенія ртутнаго свободнаго манометра, составляя равнодѣйствующую собственнымъ движеніямъ его и движеніямъ, обусловленнымъ колебаніями кровяного давленія совершенно не соотвѣтствуютъ часто послѣднимъ“. (Чуевскій²⁾). На эти недостатки ртутнаго манометра было указано Vierordt'омъ²⁾, Kries'омъ,³⁾ Чуевскимъ²⁾ и др.

Принимая однако во вниманіе, что въ нашихъ изслѣдованіяхъ имѣлось въ виду главнымъ образомъ опредѣленіе *средняго* кровяного давленія, а не точное регистрированіе пульсовыхъ колебаній и вообще мелкихъ колебаній давленія, далѣе, что рѣчь шла о *сравнительномъ* изученіи кровяного давленія до и послѣ введенія вещества, ртутный манометръ вполнѣ удовлетворялъ поставленной нами задачѣ.

Надо замѣтить, что въ послѣднее время ртутный манометръ сталъ опять широко примѣняться въ экспериментальныхъ работахъ съ опредѣленіемъ давленія крови. Въ этомъ легко убѣдиться, просматривая цѣлый рядъ работъ по измѣренію кровяного давленія (напр. изъ лабораторіи Fredericq'a и др. См. Nolf³⁾, Modrakowski⁴⁾). Само собою понятно, что измѣренія кровяного давленія посредствомъ ртутнаго манометра не могутъ претендовать на точную передачу и *характера* кимографическихъ колебаній.

Для избѣжанія свертыванія крови, поступающей изъ артерій въ манометрическую трубку предложены различныя жидкости (растворъ двууглекислой соды, сѣрнокислой магнезій и др.). Мы примѣняли около 1¹/₂% растворъ Natri-oxalici^{*)}.

Вмѣсто этого раствора, какъ извѣстно, рекомендуютъ еще крѣпкій растворъ соды, 25% растворъ сѣрнокислой магнезій, 8% растворъ пептона и др.

Считаю не лишнимъ напомнить, что Terroine предложилъ недавно (1907 г.) совершенно устранить свертываемость крови, путемъ постепеннаго замѣщенія ея въ животномъ растворомъ Локка (соляной растворъ съ сахаромъ и съ кислородомъ) или даже физиологическимъ растворомъ поваренной соли.

Вещества, подлежащія изслѣдованію, мы растворяли въ Ringer'овской жидкости, за исключеніемъ карбамниновыхъ солей, которыя растворялись въ 0,7% NaCl. (см. ниже). Растворы всегда готовились ex tempore, передъ самымъ опытомъ, за исключеніемъ индола и скатола, растворы которыхъ приготавливались за много дней и даже недѣль (см. опыты съ этими веществами) въ виду очень малой растворимости этихъ веществъ. Температура раствора поддерживалась въ предѣлахъ 36—38°. Реакція раствора доводилась до нейтральной или очень слабо щелочной (посредствомъ Na₂ CO₃ или HCl, смотря по реакціи самого вещества) за

*) Несмотря на это все-таки иногда образовывались тромбы въ артеріи. Причина, понятно, заключается въ слишкомъ большихъ колебаніяхъ кровяного столба при употребленіи ртутнаго манометра.

исключениемъ нѣкоторыхъ случаевъ, когда имѣлось въ виду изучать дѣйствіе даннаго вещества при его естественной реакціи (см. опыты съ гуанидиномъ, β -оксимасл. кислотой и карбаминовыми соединениями).

Само собою понятно, что при нашемъ изученіи дѣйствія веществъ черезъ кровь прежде всего возникаетъ вопросъ: какъ измѣняется химически введенное вещество подъ влияніемъ составныхъ частей крови? Не влияетъ ли оно само на такія важнѣйшія составныя части крови, какъ напримѣръ гемоглобинъ, эритроциты и т. д. Въ этомъ направленіи мы начали рядъ опытовъ со счисленіемъ форменныхъ элементовъ крови, изученіемъ спектральныхъ свойствъ крови и морфологіи крови, (окрашивание по May-Grünwald'у), но въ этомъ направленіи мы успѣли сдѣлать такъ мало наблюденій (точныхъ), что мы не считаемъ себя въ правѣ приводить ихъ. Тоже самое мы должны сказать и по отношенію къ другому предложенію В. Я. Данилевскаго, а именно — прослѣдить, какъ долго введенное вещество задерживается въ крови.

Скорость, съ которою вводилось вещество въ кровь бывала различною въ зависимости отъ того, имѣлось ли въ виду изслѣдовать дѣйствіе вещества главнымъ образомъ на сердце или на сосуды (resp. сосудодвиг. центръ или стѣнки сосудовъ), но въ общемъ большею частью довольно медленно: 1 к. см. раствора въ теченіе 5—8 и даже 10 сек.

Въ виду главной задачи нашихъ изслѣдованій — изучить влияніе вводимыхъ веществъ вообще на кровяное давленіе — естественно задать себѣ вопросъ, какъ влияетъ на него введеніе въ кругъ кровообращенія таковыхъ же resp. большихъ количествъ индифферентной жидкости самой по себѣ, т. е. независимо отъ содержащагося въ ней въ растворѣ испытуемаго вещества. На этотъ счетъ въ литературѣ имѣются указанія напр. Cohnheim'a и Lichtheim'a, а также Dastre'a и Loeuе, нашедшихъ, что можно вводить животному (черезъ вену) физиологическаго раствора въ 4 раза больше количества крови безъ влиянія на кровяное давленіе при условіи, что инъекція производится не особенно скоро. Къ аналогич-

нымъ результатамъ пришли и Костинъ и Будзинскій⁵⁾ (въ лабораторіи В. Я. Данилевскаго), нашедшіе, что „у собакъ соляной растворъ выдѣляется уже во время самой инъекціи“ (при условіи медленной инъекціи), а также *Саноцкій* и *Грослихъ*^{*}). Последнее условіе, (медленная инъекція), какъ сказано, обыкновенно и соблюдалось въ нашихъ опытахъ. Кромѣ того въ тѣхъ опытахъ, гдѣ либо вслѣдствіе большого количества введенной жидкости, либо вслѣдствіе слабо выраженной активности вещества, могло возникнуть предположеніе о возможности приписать эффектъ отъ введенія раствора вещества жидкости Ringer'a, мы дѣлали контрольныя инъекціи одной этой жидкости *ceteris paribus*, т. е. той же температуры и съ той же скоростью, какъ раньше растворъ вещества.

Дѣйствіе того или другого вещества по отношенію къ кровяному давленію и пульсу (частотѣ и амплитудѣ его) мы по мѣрѣ возможности старались изучать, опредѣляя на какіе компоненты, обуславливающіе извѣстное состояніе кровяного давленія и пульса, подѣйствовало данное вещество.

Къ моментамъ, опредѣляющимъ состояніе кровяного давленія относятся слѣдующіе: 1) энергія сердца, 2) сопротивленіе въ сосудистой системѣ и 3) количество крови (Догель¹⁾). Изъ этихъ трехъ моментовъ послѣдній, т. е. количество крови, имѣетъ наименьшее значеніе, т. к. при сильно сокращенныхъ сосудахъ, напр., сердцу приходится изгонять очень малое количество крови, чтобы удержать давленіе на высокомъ уровнѣ и обратно при расширенныхъ сосудахъ (Tiegerstedt²⁾).

Наибольшее значеніе для состоянія кровяного давленія имѣетъ сосудистый тонусъ, обуславливающей извѣстное сопротивленіе въ сосудистой системѣ (Tiegerstedt).

„Состояніе сосудистаго тонуса можетъ зависѣть отъ 1) сосудодвигательнаго центра въ продолговатомъ мозгу, а также большихъ полушарій (В. Данилевскій),

2) сосудодвигательныхъ центровъ въ спинномъ мозгу, куда относится и центръ *n. splanchnici*,

^{*}) Цит. по Костину и Будзинскому.

3) периферическихъ нервныхъ аппаратовъ, заложенныхъ въ сосудистой стѣнкѣ и

4) отъ мускулатуры сосудовъ“ (Kobert 7).

*) „Какое громадное значеніе для кровообращенія имѣетъ сосудистый тонусъ можно видѣть изъ того, что послѣ перерѣзки спинного мозга у молодыхъ кроликовъ кровяное давленіе такъ рѣзко падаетъ, что циркуляція крови совершенно прекращается. Долгое время представляли себѣ, что главное сопротивленіе въ артеріальной системѣ находится въ капиллярахъ. Въ противоположность этому Compbell и V. Levy **) держатся того взгляда, что главное сопротивленіе находится въ малыхъ артеріяхъ и въ пользу этого взгляда приводятъ вѣскія основанія. Благодаря этимъ даннымъ вліяніе сосудистыхъ нервовъ на сопротивленіе въ сосудахъ (вспр. сосудистый тонусъ) стало гораздо понятнѣе, чѣмъ въ то время, когда главное сопротивленіе видѣли въ капиллярахъ.

Въ общемъ всѣ данныя относительно давленія и сердечной дѣятельности при различной величины сопротивленія въ сосудахъ можно резюмировать слѣдующемъ образомъ:

1) При относительно сильно расширенныхъ сосудахъ давленіе въ общемъ низко, частью вслѣдствіе незначительнаго сопротивленія, частью вслѣдствіе того, что сердце не можетъ прогонять въ единицу времени достаточное количество крови въ сосуды.

2) При сильномъ суженіи сосудовъ давленіе повышается вслѣдствіе увеличеннаго сопротивленія. Если сопротивленіе не очень велико, то сердце гонитъ большее количество крови, чѣмъ въ первомъ случаѣ, что разумѣется ведетъ къ повышенію давленія.

3) При очень сильномъ сопротивленіи количество вытекающей изъ сердца крови уменьшается. Несмотря на это давленіе можетъ еще очень сильно повышаться, потому что

*) Все послѣдующее о кровяномъ давленіи заимствовано у Tiegerstedt'a (l. cit).

**) Цит. по Tiegerstedt'y.

уменьшеніе количества крови, протекающаго въ минуту (Minutenvolumen) менѣе значительно, чѣмъ увеличеніе сопротивленія.

Такимъ образомъ сердце имѣетъ возможность повышать свою работоспособность (Leistungsfähigkeit) въ довольно широкихъ предѣлахъ. Объясняется это частью лучшимъ кровоснабженіемъ вѣчныхъ сосудовъ, частью тѣмъ, что работоспособность сердца до извѣстной границы повышается вмѣстѣ съ его напряженіемъ (Spannung).

Но если сосуды очень сильно расширены, то сердце не въ состояніи прогонять такое большое количество крови, какое необходимо для того, чтобы удерживать давленіе на большей высотѣ. Для увеличенія же сопротивленія въ сосудахъ можно сказать не существуетъ никакихъ границъ, такъ какъ достаточно сильнымъ раздраженіемъ сосудистыхъ нервовъ можно вызвать почти исчезаніе просвѣта сосудовъ. При большомъ сопротивленіи въ сосудахъ достаточно уже небольшого количества крови, протекающаго въ единицу времени, чтобы удержать давленіе на большой высотѣ.

Регуляція кровяного давленія при увеличеніи количества крови представляетъ собою очень сложное явленіе, потому что при этомъ отчасти расширяются сосуды, отчасти наступаетъ болѣе или менѣе значительная транссудація, частью повышается дѣятельность почекъ, слизистой кишокъ и вѣроятно также остальныхъ секреторныхъ железъ, частью наконецъ, наступаютъ важныя измѣненія въ работоспособности сердца. При этомъ крайне важно *свойство* жидкости увеличивающей количество крови. Если она такого свойства, что уменьшаетъ вязкость крови, какъ на примѣръ при физиологическомъ растворѣ поваренной соли или жидкости Ringer'a, то сердце справляется съ увеличеннымъ по объему количествомъ крови гораздо легче, чѣмъ при введеніи въ кругъ кровообращенія неразведенной крови.

Искусственно увеличенное количество крови создаетъ для лѣваго желудочка сердца большее препятствіе, чѣмъ для праваго. Сопротивленіе въ легочныхъ сосудахъ очень незначительно и поэтому опасность перегруженія (Ueberbürdung) праваго желудочка очень незначительна.

Вліяніе уменьшенія количества крови на кровяное давленіе (кровопусканія) было тщательно изучено Wurm-Müller'омъ. У нормальной собаки авторъ выпускалъ количество крови, равное отъ 1,6 до 2,8% вѣса животнаго или 20—40% всего количества крови, при чемъ кровяное давленіе послѣ незначительнаго паденія скоро опять достигало первоначальной высоты. Причину этого выравниванія Wurm-Müller видитъ въ суженіи сосудовъ, такъ какъ у животныхъ съ перерѣзаннымъ въ области шеи спиннымъ мозгомъ такого выравниванія давленія не наблюдается. Противъ же предположенія, что потерянное количество крови возмѣщается усиленнымъ притокомъ изъ лимфатическихъ сосудовъ говоритъ скорость, съ которой кровяное давленіе возвращается къ первоначальной высотѣ. Суженіе сосудовъ послѣ кровопусканія Klemensiewicz могъ наблюдать у лягушекъ непосредственно подъ микроскопомъ. Нѣкоторую роль въ повышеніи кровяного давленія играетъ впрочемъ и переходъ жидкости изъ тканей въ кругъ кровообращенія.

Наконецъ и сердце стремится воспрепятствовать пониженію давленія послѣ кровопусканія.

При плетисмографическомъ регистрированіи измѣненій объемовъ всего сердца Johanson и Tiegerstedt находили, что если только кровопусканіе происходитъ не очень быстро, то сердце при всякой систолѣ выбрасываетъ большее количество крови, чѣмъ это соотвѣтствуетъ притоку венозной крови.

Словомъ, животный организмъ стремится всѣми доступными ему способами противодѣйствовать наступленію вредныхъ для него послѣдствій отъ потери крови.

Всѣ изслѣдованія относительно кровообращенія въ общемъ согласны въ томъ, что кровяное давленіе далеко не всегда можетъ служить мѣрой функциональной работоспособности сосудистой системы. При высокомъ кровяномъ давленіи количество крови, изгоняемое сердцемъ въ единицу времени не представляется максимальнымъ, равно какъ и произведенная имъ (сердцемъ) работа не есть выраженіе наибольшей его работоспособности. Чаще всего высокое кровяное давленіе, не соотвѣтствующее индивидуальной работо-

способности сердца, представляетъ собою выраженіе очень большого сопротивленія въ сосудистой системѣ и чрезмѣрнаго обремененія сердца. При кровяномъ давленіи средней величины сердце проявляетъ maximum своей работоспособности и прогоняетъ въ сосуды наибольшее количество крови. Но если сосуды сильно сужены, то и при средней величины кровяномъ давленіи количество крови, прогоняемое сердцемъ въ единицу времени, очень незначительно.

Изъ всего сказаннаго слѣдуетъ, что по состоянію кровяного давленія въ данномъ случаѣ никоимъ образомъ нельзя судить о состояніи кровообращенія. Очень важно поэтому комбинировать измѣреніе кровяного давленія съ измѣреніемъ объема кровяного тока въ aorta ascendens. Произведенные въ этомъ направленіи опыты пока очень немногочисленны. Къ тому же и способъ постановки опытовъ до сихъ поръ во многихъ отношеніяхъ былъ неудовлетворителенъ. Надо надѣяться, что лучшая методика дастъ результаты большей цѣнности, чѣмъ добытые до сихъ поръ“.

Вообще считаю нужнымъ замѣтить, что условія, вліяющія на состояніе кровяного давленія, подчасъ бываютъ особенно сложны и при оцѣнкѣ ихъ требуется поэтому очень тщательно взвѣшивать возможность вліянія разныхъ привходящихъ моментовъ. Возьмемъ напр. нѣкоторые случаи изъ нашихъ собственныхъ опытовъ.

Иногда послѣ введенія нѣкоторыхъ веществъ черезъ v. jugul. артеріальное давленіе въ большомъ кругу кровообращенія сначала понижалось, а потомъ повышалось.

Это можетъ зависѣть между прочимъ и отъ слѣдующихъ причинъ:

- 1) Вещество дѣйствуетъ ослабляющимъ образомъ на сердце, гесп. міокардъ. Уменьшеніе сокращеній сердца даетъ пониженіе кровяного давленія на столько, что возбуждающее дѣйствіе вещества на вазомоторную иннервацию не въ состояніи сразу поднять давленіе. Затѣмъ вещество (поступившее прежде всего при инъекціи черезъ v. jug. въ сердце) вымывается изъ сердца и тогда уже можетъ проявляться дѣйствіе его на вазомоторы.

2) Вещество вызывает сужение вѣчныхъ сосудовъ сердца: отсюда—первичное быстрое ослабленіе дѣятельности сердца (недостаточный притокъ кислорода и т. п.). Затѣмъ уже возбужденіе вазомоторной иннервации можетъ настолько повысить давленіе въ аортѣ, что оно будетъ противодѣйствовать суженію вѣчныхъ сосудовъ и давленіе въ общемъ можетъ повыситься.

3) Вещество изъ праваго сердца (при введеніи черезъ v. jug.) дѣйствуетъ прежде всего на легочные сосуды: отсюда—недостаточный притокъ крови въ лѣвое сердце и вслѣдствіе этого первоначальное паденіе давленія, за которымъ слѣдуетъ повышение.

Сжатіемъ легочныхъ сосудовъ *безъ замедленія пульса* Strubell *) между прочимъ объясняетъ пониженіе арт. давленія при дѣйствіи строфантина и при раздраженіи периферическихъ окончаній vagorum.

Число таковыхъ примѣровъ физиологическаго антагонизма, гесп. компенсаціи между дѣйствіемъ веществъ на миокардъ, сосудистыя мышцы, n. vagus съ его центрами, вазомот. центры и т. д. можно было бы здѣсь значительно увеличить.

Изъ сказаннаго между прочимъ ясно, насколько важно для опредѣленія физиологической активности вещества изученіе дѣйствія послѣдняго на отдѣльные органы (сердце, сосуды и т. д.), на что мы уже указали во введеніи.

Мы уже упоминали выше, въ предисловіи, что цѣлью нашихъ изслѣдованій было изученіе дѣйствія разныхъ продуктовъ регрессивнаго метаморфоза на кровяное давленіе въ *главныхъ и болѣе или менѣе общихъ чертахъ*.

Тѣмъ не менѣе мы во многихъ случаяхъ пытались выяснить и сущность этого дѣйствія, т. е. опредѣлить обуславливаются ли эти измѣненія дѣйствіемъ вещества на сердечную мышцу, или на периферическія окончанія блуждающихъ нервовъ, или на сосудодвигательный центръ, или на сосудистыя стѣнки и т. д. Для этой цѣли соотвѣтствующимъ

*) Strubell. Ueber die Vasomotoren der Lungengefäße. Engelmann's Archiv f. Physiol. 1906. Suppl. II.

образомъ видоизмѣнялась и постановка опытовъ обычными приемами. А именно: для опредѣленія дѣйствуетъ ли вещество на сосудодвигательный центръ въ продолговатомъ мозгу или на периферическія окончанія сосудодвигательныхъ нервовъ—перерѣзывался спинной мозгъ на уровнѣ шейной части. Введеніемъ достаточнаго количества хлораль-гидрата исключалось дѣйствіе вещества на сосудистый центръ. Посредствомъ атропина вызывался параличъ внутрисердечныхъ окончаній блуждающихъ нервовъ. Для опредѣленія же возбудимости периферическихъ окончаній послѣднихъ послѣ введенія изслѣдуемаго вещества—n. p. vagi перерѣзывались и периферическіе отрѣзки ихъ раздражались фарадическимъ токомъ. Наконецъ, для устраненія измѣненія дыханія и судорогъ, гесп. сильнаго вліянія ихъ на кровяное давленіе, вводилось кураре до полнаго паралича произвольной мускулатуры. Въ послѣднее время Meyer'омъ *) былъ предложенъ способъ изученія непосредственнаго дѣйствія вещества на стѣнки сосудовъ *). За недостаткомъ времени намъ, однако, не удалось примѣнить этотъ способъ.

Во всѣхъ случаяхъ, когда или вслѣдствіе дѣйствія вещества или вслѣдствіе тѣхъ, или другихъ манипуляцій (перерѣзка vagorum, введеніе кураре и т. п.) самостоятельное дыханіе животнаго было затруднено или совершенно прекращалось, мы дѣлали искусственное дыханіе.

На основаніи своихъ изслѣдованій проф. В. Я. Данилевскій предложилъ намъ выяснитъ разницу въ дѣйствіи нѣкоторыхъ веществъ на животныхъ бодрыхъ, упитанныхъ и на слабыхъ съ плохимъ питаніемъ. Для этой послѣдней цѣли животному дѣлалось болѣе или менѣе обильное кровопусканіе. Къ сожалѣнію это *сравнительное* изученіе дѣйствія веществъ, весьма интересное во многихъ отношеніяхъ, мы могли провести только по отношенію къ одному веществу, именно лецитину.

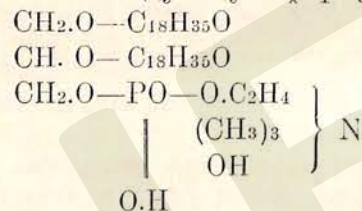
При сопоставленіи своихъ опытовъ съ опытами на вырѣзанномъ сердцѣ съ примѣненіемъ жидкости Ringer'a или

*) См. также Fr. Müller: Ein Beitrag zur Kenntniss der Gefässmuskulatur. Engelmann's Arch. f. Physiol. 1906. Suppl. Bd. II.

ГЛАВА ВТОРАЯ.

Лецитинъ*).

Лецитинъ, или правильнѣе, лецитины представляютъ собою соединения, въ которыхъ къ основному ядру—глицеринофосфорной кислотѣ—присоединяются 2 частицы жирныхъ кислотъ и одна частица основанія—холина**). Смотря по заключающейся въ нихъ жирной кислотѣ, лецитины бываютъ стеариновые, пальмитиновые и олеиновые. По Thudichum'у¹⁾ въ одной частицѣ лецитина могутъ заключаться 2 различныя жирныя кислоты и всѣ истинныя лецитины всегда содержать по его мнѣнію хотя бы одну частицу олеиновой кислоты. Въ лецитинахъ животного тѣла по Neumeister'у²⁾ преобладаетъ повидимому дистеарилевая глицерофосфорная кислота; этотъ лецитинъ—дистеарил-глицерино-фосфорнокислый холинъ—имѣетъ слѣдующую формулу:



Всѣ лецитины содержатъ только по одному атому N и по одной частицѣ фосфорной кислоты, слѣдовательно они

*) Считаю нужнымъ здѣсь оговорить, что изложеніе біохиміи изслѣдованныхъ мною веществъ совершенно не претендуетъ на полноту. Я привожу только нѣкоторые данныя по этому вопросу, замѣтованныя у указанныхъ авторовъ, къ которымъ и отсылаю читателя, желающаго подробнѣе ознакомиться съ ними. (См. литературный указатель).

***) О солеобразномъ соединеніи холина съ глицеринофосфорной кислотой см. интересную статью М. Ильина¹⁶⁾.

являются одноазотистыми монофосфатидами. При нагреваніи лецитиновъ (или богатыхъ лецитиномъ тканей) со щелочами, особенно баритомъ, они распадаются на свои составныя части: жирныя кислоты, глицеринофосфорную кислоту и холинъ. Синтезъ же лецитина еще не удался до сихъ поръ (Neumeister).

Получаемые въ чистомъ видѣ (обыкновенно изъ яичнаго желтка) лецитины представляютъ маслянисто-восковидныя массы, бурѣющія на воздухѣ. При комнатной температурѣ и особенно при легкомъ нагреваніи лецитины имѣютъ специфическій запахъ, похожій немного на запахъ масла изъ грецкихъ орѣховъ. Въ водѣ они разбухаютъ и превращаются въ клейкую массу, которая подъ микроскопомъ представляется состоящей изъ слизистыхъ маслянистыхъ капель и тяжей, такъ называемыхъ мѣлиновыхъ фигуръ*). При нагреваніи такой разбухшей массы наступаетъ разложеніе и появляется бурая окраска, при чемъ появляется кислая реакція. Съ достаточнымъ количествомъ воды лецитинъ даетъ эмульсію и даже фильтрующіеся коллоидальныя растворы. Соли съ двухатомными катионами (Ca, Mg.) даютъ осадокъ въ растворахъ лецитина. Прибавленіе солей съ одноатомными катионами препятствуетъ этому осажденію: это значитъ, что въ данномъ случаѣ осажденіе обуславливается не химическими, а физическими условіями (W. Koch¹⁾).

Въ 1846 году Gobley³⁾ впервые получилъ изъ яичнаго желтка сложное, фосфоръ содержащее жировое тѣло, названное имъ лецитиномъ (отъ *λεχιδος*—яичный желтокъ) и которое, какъ потомъ оказалось, очень распространено въ природѣ, какъ въ растительномъ, такъ и въ животномъ царствѣ. По изслѣдованіямъ Hoppe-Seyler'a лецитинъ встрѣчается часто въ непрочныхъ соединеніяхъ съ другими веществами—съ бѣлками, гемоглобиномъ. Этотъ же авторъ нашелъ его во всѣхъ изслѣдованныхъ имъ въ этомъ отношеніи живот-

*) См. подробнѣе объ этомъ у В. Данилевскаго. «Опыты надъ электрической псевдораздражимостью мертваго вещества». Врачебн. Газета 1904, № 33, (а также въ Archiv für Physiologie 1906 p. 413).

ныхъ и растительныхъ клѣткахъ и почти во всѣхъ животныхъ жидкостяхъ. Особенно много лецитина находится въ мозговомъ веществѣ *), въ нервахъ, яичномъ желткѣ, спермѣ, рыбьей икрѣ. Кромѣ того онъ находится въ мускулахъ, въ крови (какъ въ плазмѣ, такъ и въ кровяныхъ шарикахъ), желчи, молокѣ, особенно женскомъ. Находили его также въ патологическихъ образованияхъ и жидкостяхъ. Присутствіе лецитина въ растительномъ мірѣ (сѣменахъ) впервые было констатировано Кпор'омъ и Töpler'омъ¹⁾. Подробныя данныя о распространеніи лецитина въ природѣ можно найти въ обстоятельной работѣ Словцова²⁾. Это широкое распространение лецитина въ природѣ въ связи съ тѣмъ, что онъ принадлежитъ къ первичнымъ веществамъ клѣтки даетъ основаніе приписывать ему весьма важное физиологическое значеніе. Онъ несомнѣнно представляетъ собою матеріалъ, изъ котораго преимущественно создаются сложныя фосфоръ содержащія нуклеиновые вещества клѣтки и ядра (Hammarsten) „Очень возможно, говоритъ Abderhalden³⁾, что лецитинъ играетъ выдающуюся (ausschlaggebende) роль во внутриклѣточномъ обмѣнѣ веществъ и быть можетъ этимъ путемъ—черезъ лецитинъ—нуклеинамъ доставляются фосфорныя кислоты“. Что лецитинъ представляетъ собою весьма важную составную часть организма видно изъ той сопротивляемости, которую лецитинъ проявляетъ при голоданіи организма (Rubow⁴⁾.

На важное *физиологическое значеніе* лецитина было впервые указано А. Я. Данилевскимъ⁵⁾ по мнѣнію котораго лецитинъ крайне необходимъ животному организму для его пластическихъ цѣлей въ виду его участія въ построении извѣстныхъ бѣлковыхъ тѣлъ, содержащихъ въ себѣ фосфоръ. Въ 1895 и 1896 г. въ лабораторіи проф. В. Я. Данилевскаго^{6—9)} произведено было нѣсколько работъ (М. Зеленскій, С. Костинъ, В. Данилевскій), внесшихъ много новаго въ вопросъ о физиологическомъ значеніи лецитина. Такъ оказалось, что лецитинъ играетъ выдающуюся

*) Интересно отмѣтить, что взрослый головной мозгъ содержитъ больше лецитина, чѣмъ эмбриональный. (См. у В. Данилевскаго¹⁰⁾).

роль въ процессахъ кроветворенія, вызывая увеличеніе числа эритроцитовъ, а также содержанія гемоглобина. Далѣе оказалось, что лецитинъ проявляетъ благотворное вліяніе на ростъ холонокровныхъ и теплокровныхъ животныхъ. „Лецитиновые“ животныя болѣе выносливы, скорѣе растутъ, вѣсъ ихъ тѣла быстрѣе повышается. По многочисленнымъ наблюденіямъ В. Данилевскаго¹⁰⁾, лецитинъ оказываетъ очень хорошее дѣйствіе и на низшіе растительные и животныя организмы (гнилостныхъ микробовъ, плѣсневыхъ грибовъ, водорослей, инфузорій, мелкихъ ракообразныхъ), усиливая ихъ ростъ и размноженіе. На основаніи всѣхъ этихъ изслѣдованій В. Данилевскій предложилъ ввести лецитинъ къ терапію, въ особенности при расстройствахъ нервной системы и общаго питанія *).

Результаты изслѣдованій проф. В. Данилевскаго и его учениковъ были потомъ подтверждены многими другими авторами экспериментально и клинически, resp. на животныхъ и людяхъ. Сюда относятся, напр., опыты Shinkishi Hatai***) на крысахъ, Desgrez и Zaky***) на кроликахъ, морскихъ свинкахъ и собакахъ.

Изъ клиническихъ изслѣдованій надъ дѣйствіемъ лецитина отмѣтимъ работу Serono***), наблюдавшаго улучшеніе питанія, повышеніе самочувствія, увеличеніе вѣса тѣла, а также улучшеніе состава крови (повышеніе содержанія гемоглобина и эритроцитовъ) при различныхъ заболѣваніяхъ крови.

Gilbert и Fournier***) наблюдали благотворное дѣйствіе лецитина у фтизиковъ и неврастениковъ; Lancereaux и Rauesco**), а также Huchard**) у диабетиковъ и туберкулезныхъ, G. Carrière**) при рахитѣ; F. Lewy—при вторичныхъ формахъ анэміи. Очень много клиническихъ наблюденій, говорящихъ въ пользу чрезвычайно благотворнаго дѣйствія лецитина при самыхъ разнообразныхъ болѣзняхъ приводитъ Dubergé¹¹⁾.

*) См. «Обозрѣніе Психіатріи» 1899 г. № 5 и «Врачъ» 1893, № 17.

**) Цит. по № 10.

Больше всего имѣется изслѣдованій относительно вліянія лецитина на составъ крови. Не приводя всѣхъ этихъ работъ, укажемъ лишь на нѣкоторыя изъ нихъ, гдѣ цифры рельефнѣе всего даютъ картину благотворнаго дѣйствія лецитина на кроветворные процессы.

Такъ, въ опытахъ, произведенныхъ въ лабораторіи проф. В. Я. Данилевскаго, при введеніи собакамъ въ брюшную полость 0,4—0,7 лецитина, количество гемоглобина повышалось съ 18,5% до 19,8%, а количество эритроцитовъ—на 1,100000—1,500000. Увеличеніе количества гемоглобина и числа эритроцитовъ сказывалось и тогда, когда собака питалась и количественно и качественно недостаточно. Во всѣхъ этихъ опытахъ отъ поры до времени опредѣлялось содержаніе воды въ крови, при чемъ оказалось, что указанныя измѣненія состава крови не могли быть объясняемы колебаніями въ содержаніи воды, resp., плазмы крови: послѣднія слишкомъ малы были для этого.

Прекраснымъ доказательствомъ полезности лецитина могутъ служить опыты на животныхъ, произведенные Гоа *). Авторъ вызывалъ искусственно анэмію хининомъ или пирролидиномъ и затѣмъ опредѣлялъ скорость регенераціи эритроцитовъ подъ вліяніемъ лецитина и безъ него. Вліяніе на кроветворную дѣятельность лецитина можетъ быть объяснено съ одной стороны увеличеніемъ его количества въ крови и повышеніемъ вслѣдствіе этого устойчивости эритроцитовъ, а съ другой—общимъ улучшеніемъ питанія, что несомнѣнно должно вліять на производство эритроцитовъ.

Съ вопросомъ о вліяніи лецитина на анэмію тѣсно соприкасается вопросъ о значеніи его при разнаго рода кахексіяхъ. Фактическій матеріалъ по этому вопросу составляютъ клиническія наблюденія Gilbert'a и Fournier, Serono, Houchard'a (см. выше) и, кромѣ того, главнымъ образомъ наблюденія Morischau-Beauchant ¹²⁾. Послѣдній приводитъ очень хорошіе результаты лѣченія лецитиномъ кахектичныхъ больныхъ вслѣдствіе свинцоваго отравленія, сифилиса, туберкулеза.

*) Цит. по № 4.

О непосредственномъ вліяніи лецитина на обмѣнъ веществъ мы знаемъ изъ тщательной работы Соловцова ¹³⁾. Опыты были произведены на здоровыхъ людяхъ: 2 служителя и самъ авторъ, при чемъ во всѣхъ трехъ случаяхъ наблюдалось: „1) Задержка N, сопровождаемая уменьшеніемъ выдѣленія сѣрной кислоты, что указываетъ на дѣйствительную задержку бѣлка, а не другихъ N—содержащихъ продуктовъ. 2) Прибавка бѣлка идетъ вмѣстѣ съ прибавкой P₂O₅ и съ уменьшеніемъ N бѣлка, что указываетъ на то, что лецитинъ способствуетъ организаціи бѣлка, resp. превращенію его въ тканевой бѣлокъ“.

Въ послѣднія нѣсколько лѣтъ появились работы, указавшія на нѣкоторыя новыя весьма интересныя біологическія свойства лецитина.

Если тщательно отдѣлить отъ эритроцитовъ посредствомъ центрофугированія и промыванія всякіе слѣды сыворотки, то, помѣстивъ ихъ въ изотоническомъ растворѣ поваренной соли можно видѣть, что они (эритроциты) не растворяются при прибавленіи къ нимъ яда кобры. Если же, не удаливъ сыворотки, прибавить къ эритроцитамъ ядъ кобры, то сейчасъ же наступаетъ гемолизъ. Preston Kyes'у ¹⁴⁾ удалось показать, что вмѣсто сыворотки можно взять лецитинъ. Лецитинъ же самъ по себѣ (безъ яда кобры) не дѣйствуетъ гемолитически. Слѣдовательно лецитинъ въ состояніи активировать яды *). Отсюда напрашиваются нѣкоторые очень интересные вопросы: очень возможно, что и въ животныхъ клѣткахъ лецитинъ играетъ роль активатора, а именно для интрацеллюлярныхъ ферментовъ. Какъ извѣстно, новѣйшія изслѣдованія все больше и больше говорятъ въ пользу того, что ферменты отдѣляются клѣтками, не въ активной формѣ, а для активизаціи ихъ требуется еще другая субстанція. Есть нѣкоторыя данныя, указывающія на то, что лецитинъ играетъ довольно большую роль во всасываніи питательныхъ веществъ клѣткой (см. у E. Abderhalden'a).

*) По нѣкоторымъ авторамъ онъ можетъ активировать и ферменты; другіе оспариваютъ это.

Сравнительно большое содержаніе лецитина въ нервной и мышечной тканяхъ, его способность входить въ болѣе или менѣе прочныя соединенія съ бѣлковыми тѣлами и ферментами и связывать известковыя соли, столь важныя для сердца—все это уже à priori заставляеть предполагать благотворное *дѣйствіе лецитина на сердце*, притомъ дѣйствіе прямое, а не только вторичное, т. е. какъ слѣдствіе улучшеннаго состава крови и общаго состоянія. Однако, просматривая довольно большую литературу о лецитинѣ, мы лишь кое-гдѣ находимъ общія краткія указанія, что въ нѣкоторыхъ случаяхъ вещество это оказываетъ благотворное дѣйствіе на сердце.

Лишь года 3 назадъ вліяніе лецитина на дѣятельность сердца было весьма тщательно изучено проф. В. Данилевскимъ ¹⁰⁾.

Авторъ изслѣдовалъ дѣйствіе лецитина на изолированное сердце холодно—и теплокровныхъ животныхъ въ различныхъ концентраціяхъ вещества, при чемъ получились слѣдующіе результаты:

Уже въ слабыхъ растворахъ 2—4—6: 100,000 лецитинъ проявляетъ вполне явственное *стимулирующее* дѣйствіе на сердечную мышцу въ смыслѣ усиленія ея сокращеній („положительное инотропное дѣйствіе“ по терминологіи Engelmann'a). При большемъ содержаніи лецитина (0,008 до 0,02%) положительное инотропное дѣйствіе обнаруживается и въ видѣ „послѣдствія“ въ теченіе сравнительно продолжительнаго времени (10—15 м.).

Частота сердцебиеній при этомъ обыкновенно остается безъ измѣненія и это наблюдается даже въ случаяхъ рѣзкаго увеличенія систолическихъ сокращеній; иногда только, если передъ введеніемъ лецитина сердцебиенія были рѣдкія, наблюдается небольшое учащеніе. Весьма благотворно лецитинъ дѣйствуетъ и на ритмъ сердечныхъ сокращеній въ случаяхъ разстройства его.

Болѣе крѣпкіе растворы лецитина (0,01—0,1%) въ общемъ дѣйствуютъ такъ же, какъ и болѣе слабые. Но при этомъ гораздо рѣзче и эффектнѣе бываетъ результатъ въ

тѣхъ случаяхъ, когда сердце ослаблено вслѣдствіе ли предварительныхъ опытовъ надъ нимъ, или спустя долгое время послѣ вырѣзыванія его. Даже въ тѣхъ случаяхъ крайняго ослабленія сердца, когда лецитинъ не былъ въ состояніи вызвать самопроизвольныя его сокращенія—все же сказывалось благотворное дѣйствіе его, состоявшее въ томъ, что систолы, вызываемыя внѣшнимъ раздраженіемъ сердца (напр., механическимъ, электрическимъ) при лецитинѣ бывали гораздо выше, чѣмъ до введенія его при томъ же раздраженіи. По отношенію къ частотѣ и ритму сердцебиеній среднія концентраціи лецитина дѣйствуютъ подобно слабымъ (см. выше).

Наконецъ еще болѣе крѣпкіе растворы лецитина, а именно 0,1% и выше, дѣйствуютъ обратно вышеописанному: систолы рѣзко понижаются, наблюдается даже замедленіе, ритмъ становится неправильнымъ, сокращенія принимаютъ тоническій и даже перистальтический характеръ, возбудимость сердца понижается и наконецъ оно останавливается въ систолѣ. Иногда только при нѣкоторыхъ условіяхъ лецитинъ даже въ 0,1—0,2% растворахъ можетъ еще оказывать благоприятное вліяніе.

Дѣйствіе лецитина на изолированное сердце теплокровныхъ въ общихъ чертахъ было такимъ же, какъ и на сердце лягушки, а именно болѣе или менѣе значительное повышеніе систолическихъ сокращеній при неизмѣняющейся почти частотѣ ихъ. И въ этихъ случаяхъ дѣйствіе лецитина сказывалось особенно рельефно, когда онъ вводился въ сердце, работоспособность котораго была явственно понижена подъ вліяніемъ разныхъ причинъ (напр. сердце больныхъ животныхъ или сердце, надъ которымъ предварительно производились эксперименты, поведшіе къ ослабленію его или, наконецъ, примѣнялась жидкость не надлежащаго состава).

Что касается механизма дѣйствія лецитина, то проф. В. Данилевскій на основаніи своихъ опытовъ полагаетъ, что лецитинъ вліяетъ непосредственно на сердечную мышцу: въ пользу этого говоритъ помимо усиленнаго и отчасти ускореннаго систолическаго сокращенія, также и постепен-

ность развитія этого дѣйствія и относительно почти неизмѣнность частоты. Въ пользу того же говоритъ и картина неблагоприятнаго дѣйствія лецитина при высокихъ концентраціяхъ его: появленіе перистальтики въ сокращающихся желудочкахъ, сморщиваніе ихъ и остановка въ систолѣ. Нѣкоторымъ подтвержденіемъ приведеннаго взгляда на механизмъ дѣйствія лецитина является прямое повышение возбудимости и сократительной энергіи гладкихъ и поперечнополосатыхъ мускуловъ, констатированное въ предварительныхъ опытахъ того же автора. Такимъ образомъ лецитинъ является „кардіомускулярнымъ“ stimulans.

Въ рѣзкомъ противорѣчій съ только что приведенными выводами проф. В. Данилевскаго находятся результаты изслѣдованій Каковского¹⁵⁾. Авторъ, изслѣдуя дѣйствіе лецитина на вырѣзанное сердце кроликовъ и кошекъ, пришелъ къ заключенію, что „Лецитинъ при прямомъ дѣйствіи на сердце (въ концентраціи 0,0001%—0,0003%) производитъ стойкое замедленіе сокращеній, не зависящее отъ внутрисердечнаго задерживающаго аппарата“ и что „въ среднихъ дозахъ лецитинъ ослабляетъ двигательный аппаратъ сердца, а въ большихъ парализуетъ.“ Объяснить это противорѣчіе можно по мнѣнію проф. Данилевскаго (I. c.) лишь при допущеніи, что лецитинъ въ опытахъ Каковского могъ содержать въ себѣ продукты разложенія, вредно и даже ядовито дѣйствующіе на сердце, а именно вызывающіе ослабленіе систолы и замедленіе.

Для выясненія химической стороны участія лецитиновъ въ физиологическихъ процессахъ, а отсюда и ихъ значенія считаю необходимымъ привести слѣдующую цитату изъ статьи М. Ильина:¹⁶⁾ „Связи пуриновыхъ и пиримидиновыхъ основаній съ „органической фосфорной кислотой“ въ химическомъ смыслѣ понятны сами собою. Особый интересъ эти соединенія представляютъ съ физиологической и патологической—собственно токсикологической—точекъ зрѣнія, такъ какъ большинство „органическихъ основаній“, какъ холинъ и мускаринъ, а также ксантинъ, гуанинъ и другія или прямо ядовиты для организма или вообще вредны для

него, между тѣмъ, какъ вступая въ химическія солеобразныя соединенія съ фосфорной кислотой, они вслѣдствіе химической нейтрализаціи значительно обезвреживаются. Отсюда ясно само собою выступаетъ *обезвреживающая роль фосфорной кислоты въ органической формѣ*, какъ она находится въ лецитинахъ, фитинахъ и нуклеиновыхъ кислотахъ. Не смотря на вышеприведенныя эфиробразныя (съ алкоголями) и солеобразныя (съ органическими основаніями) соединенія остаются еще совершенно свободными нѣкоторые гидроксилы фосфорной кислоты, а именно—въ лецитинахъ 1 OH, а въ нуклеиновыхъ кислотахъ по крайней мѣрѣ 4 OH, что даетъ возможность усложненной фосфорной кислотѣ вступать въ дальнѣйшія соединенія, конечно легче всего съ тѣлами, имѣющими группы основного характера, наприм. бѣлками живой протоплазмы, легче всего, конечно съ цитоглобулинами—и образовать съ ними прочныя протоплазматическія соединенія, какъ стромины и даже нуклеины. Такая пластическая роль за лецитинами и нуклеиновыми кислотами уже установилась въ наукѣ. Интересно здѣсь, что пластическая роль нуклеиновыхъ кислотъ значительно обширнѣе, чѣмъ лецитиновъ, такъ какъ первыя, имѣя большее количество свободныхъ кислотныхъ гидроксильныхъ (OH) могутъ около себя конденсировать значительно большее количество бѣлковыхъ частицъ, чѣмъ лецитины“.

Наши опыты производились съ лецитиномъ, добытымъ изъ яичныхъ желтковъ д-ромъ Малинюкомъ (лаборантомъ при кафедрѣ физиолог. химіи Харьк. Университета), доставившимъ намъ его въ совершенно чистомъ видѣ. Въ одномъ опытѣ мы примѣняли бромистый лецитинъ, полученный отъ д-ра Bergel'я (Берлинъ). Всего опытовъ съ лецитиномъ нами произведено 12, изъ которыхъ въ началѣ опыта онъ вводился въ 5, а послѣ другихъ веществъ въ 7 опытахъ. Въ послѣднихъ случаяхъ лецитинъ вводился либо спустя болѣе или менѣе продолжительное время послѣ инъекціи

другихъ веществъ, когда кимограмма успѣла уже принять равномерный видъ и приблизительно такой же, какъ въ началѣ опыта, либо онъ вводился при низкомъ кровяномъ давленіи, вызванномъ предшествовавшими инъекціями другихъ веществъ.

Въ общемъ дѣйствіе лецитина на кровяное давленіе было довольно постояннымъ и выражалось въ слѣдующемъ:

Кровяное давленіе обыкновенно повышалось, иногда очень значительно, при чемъ повышение это держалось въ теченіе нѣсколькихъ минутъ и затѣмъ возвращалось къ „нормѣ“, resp. къ состоянію, бывшему до инъекціи. Эффектъ этотъ повидимому еще рѣзче сказывался, когда лецитинъ вводился животнымъ, у которыхъ предварительнымъ кровопусканіемъ было вызвано низкое кровяное давленіе (см. оп. № 47). Повидимому лецитинъ дѣйствуетъ стимулирующимъ образомъ на сердечную мышцу.

Въ пользу послѣдняго говорить: 1) постепенность развитія этого дѣйствія и 2) наступленіе эффекта и послѣ предварительной перерѣзки спинного мозга и блуждающихъ нервовъ.

Что касается пульса, то наблюдалось учащеніе его (особенно при пониженіи давленія) съ уменьшеніемъ амплитуды, но бывало и замедленіе пульса съ увеличеніемъ амплитуды. Послѣднее особенно рѣзко бывало въ тѣхъ случаяхъ, когда лецитинъ вызывалъ судороги. Отсутствіе постоянства дѣйствія на пульсъ совпадаетъ съ тѣмъ, что наблюдалось у другихъ авторовъ надъ изолированнымъ сердцемъ.

Если сопоставить полученные мною результаты съ тѣми, которые получены надъ изолированнымъ сердцемъ теплокровныхъ, то замѣчается нѣкоторое несоотвѣтствіе, а именно, судя по послѣднимъ можно было бы ожидать гораздо болѣе интенсивнаго дѣйствія этого вещества на кровяное давленіе.

Очень возможно, что при иной постановкѣ опытовъ, наприм. при большей продолжительности ихъ, а въ особенности при введеніи лецитина въ ослабленный организмъ

(вслѣдствіе болѣзни, голоданія, кровопусканія и т. п.) получилось бы болѣе рѣзкое стимулирующее дѣйствіе лецитина на кровообращеніе. Вѣдь не надо забывать, что въ опытахъ надъ изолированнымъ сердцемъ, питаемымъ Locke'овской жидкостью, мы въ сущности имѣемъ дѣло съ ослабленнымъ сердцемъ, а не съ нормальнымъ. Отсутствіе бѣлковъ и другихъ важныхъ составныхъ частей плазмы дѣлаетъ, конечно, питаніе сердца во время опыта ненормальнымъ, особенно при жидкости Ringer'a.

Добзвненіе. Когда глава о лецитинѣ была уже въ наборѣ, о біологической роли липидовъ, однимъ изъ главныхъ представителей которыхъ является лецитинъ, появилась очень интересная статья Bang'a *). Въ этой статьѣ авторъ между прочимъ приводитъ изслѣдованія о липидахъ Lefmann'a; послѣдній напелъ, что липиды какого либо животнаго, будучи введены въ кровь животному другого вида, *вызываютъ очень рѣзкое паденіе кровяного давленія*, а иногда и до нуля, при чемъ животное погибаетъ. При введеніи же липидовъ животному того же вида кровяное давленіе не испытываетъ почти измѣненій. Сказанное видно изъ слѣдующей таблицы.

(Всѣ липиды вводились кролику).

	Количество липидовъ его kilo въса животнаго.	Кров. давлен.		Продолжи-тельность инъекціи въ минут.	Исходъ.
		До инъекціи.	Послѣ инъекціи		
Липиды собаки	6,6	120	0	1,5	exitus.
Липиды рогатаго скота .	12,7	100	0	1,0	exitus.
Липиды свиньи	14,1	102	46	2,0	} кровопу- сканіе.
Липиды кошки	14,2	120	48	5,0	
ЛИПИДЫ КРОЛИКА	25,0	90	86	3,0	остался живъ.

*) I. Bang. Die biologische Bedeutung der Lipoidstoffe. Ergebnisse der inneren Medizin u. Kinderheilkunde. Bd. 3 1900).

Протокол опыта № 15. 20/1. 07.

Собака, 8 kilo, Morphii mur. (подъ кожу) 0,04. Tracheotomia. Art. scurialis dextra соединена съ Hg—манометромъ кимографа Ludwig'a. Въ vena jugul. ext. вставлена канюля для введения вещества.

Lecithin, растворенъ въ жидкости Ringer'a, нейтр. реакци; t° раствора 36—38°. (До Lecithin'a вводился Allohan, vagi перерѣзаны. Спинной мозгъ перерѣзанъ на границѣ продолговатаго. Подробно см. опытъ № 15 съ Allohan'омъ).

Lecithin 2%—15,0 медленно (45''): во 2-ой половинѣ Inj.*). D. стало повышаться и держалось такимъ 40—45'', послѣ чего стало постепенно понижаться и черезъ 2 мин приблизительно было еще немного выше, чѣмъ до Inj. P. и A. безъ измѣненій.

При такомъ состоянii кимограммы

2) *Idem* 23,0 въ теченіе 60'': результатъ такой же, какъ послѣ предыдущей Inj.

№№ инъекцій	Начало инъекции, resp. возмрени давленія, пульса и амплитуды	Продолжительность инъекции	Колич. раствора вещества въ куб. смт.	Концентрація раствора	Количество вещества pro kilo вѣса собаки.	% вещества въ крови	Периодъ, въ теченіе котораго измѣрена давленіе и амплитуда**)	Давленіе крови въ m/m Hg.			Число пульсаций въ 5 сек.	Амплитуда пульса**)	Примѣчанія
								minim.	maxim.	среднее			
1	1.55.05	—	—	—	—	—	10	30*)	32*)	31	14 ¹ / ₂	2	*) Минимумъ и максимумъ относятся къ основаніямъ и верхушкамъ дых. волнъ. Инъекція 0,3.
	1.55.15	50	15	2%	0,038	0,06	—	—	—	—	—	—	
	1.55.45	—	—	—	—	—	5	42*)	48*)	45	15	2	
	1.56.20	—	—	—	—	—	10	40*)	44*)	42	14 ¹ / ₂	2	
	1.57.35	—	—	—	—	—	10	32	37	34 ¹ / ₂	14 ¹ / ₂	2	
2	1.57.45	60	23	2%	0,057	0,09	—	—	—	—	—	—	Инъекція 0,46.
	1.58.20	—	—	—	—	—	5	40*)	44*)	42	13 ³ / ₄	2	
	1.58.35	—	—	—	—	—	10	42*)	46*)	44	14 ¹ / ₂	—	
	1.59.35	—	—	—	—	—	10	34*)	38*)	36	15	2	
	2.06.30	—	—	—	—	—	10	28*)	32*)	30	14 ³ / ₄	2	

*) Inj=Injunctio. D.=Давленіе крови. P.=Пульсъ A.=его Амплитуда.

***) Амплитуда въ 8 и 13 столбцахъ обозначаетъ систолическую амплитуду пульса въ м.м.

Протокол опыта № 46. 28/III. 08.

Собака, 6¹/₂ kilo. Morphii 0,03. Tracheotomia. Art. carotis dextra соединена съ Hg—манометромъ кимографа Ludwig'a. Въ vena jugul. ext. sin. вставлена канюля для введения вещества.

Lecithin, растворенный въ жидкости Ringer'a, t° раствора 36—38°.

1) Lecithin приблизительно 1%—1,5%—6,0 очень медленно (50'')*). Уже въ началѣ Inj. P. рѣзко участился и измельчился, D. понизилось. Такое состояніе продолжалось и послѣ Inj. сек. 15. Затѣмъ D. стало повышаться, P.—замедляться, а A.—увеличиваться и черезъ 30'' послѣ Inj. D. было даже выше, чѣмъ до Inj., P. медленнѣе, а A. увеличилась почти до нормы. Еще черезъ 20'' D. достигло maximum'a, а затѣмъ очень постепенно стало понижаться, но и черезъ 4 мин. послѣ Inj. было еще выше чѣмъ до Inj. P. остался замедленнымъ, A.—st. quo, resp. какъ послѣ Inj. Черезъ 2 мин. послѣ Inj. выяснились правильныя дыхательныя волны.

2) *Idem* 8,0 въ теченіе 85'' (еще медленнѣе чѣмъ въ предыд. разъ). Въ началѣ Inj. P. участился и измельчился, но не такъ рѣзко, какъ послѣ 1-ой Inj. Вмѣстѣ съ тѣмъ D. пало, но затѣмъ сейчасъ же стало повышаться и въ концѣ Inj. было выше, чѣмъ до Inj. Вмѣстѣ съ поднятіемъ D., P. значительно замедлился.

По окончаніи Inj. кимограмма прервана на 1 мин.

Черезъ 1¹/₂—2 мин. D. понизилось (ниже, чѣмъ до Inj.) и продолжало понижаться. P. замедленный, но все же былъ чуть чаще, чѣмъ до Inj.). Еще черезъ 3 мин.—*Кровопусканіе изъ art. crur 50,0* D. пало, но сек. черезъ 20—25 нѣсколько

*) Для первой Inj. взятъ не совсемъ хорошо профильтрованный Lecithin. Начиная же со 2-ой Inj. Lecithin былъ очень хорошо профильтрованъ.

поднялось сравнительно съ высотой сейчасъ послѣ Inj. Черезъ 13—14 мин. послѣ 2-ой Inj. D. было значительно ниже, чѣмъ до Inj. и чѣмъ въ началѣ опыта. P.—какъ во 2-ой половинѣ Inj. A.—меньше.

Въ это время—

3) *Idem* 3,0 медленно (30"). Въ срединѣ Inj. D. начало довольно круто понижаться. Одновременно съ этимъ P.—учащаться, а A.—уменьшаться. По окончаніи Inj. сейчасъ же D. начало повышаться, P.—замедляться, а A. сек. черезъ 10—увеличиваться. Черезъ 20" по окончаніи Inj. D. и A. возвратились къ нормѣ, resp. какъ до Inj. P. уже былъ нѣсколько чаще, чѣмъ до Inj.

Дыхат. волны, исчезнувшія въ началѣ инъекціи опять появились. Еще черезъ 1/2 мин. D. было выше, чѣмъ до Inj., а P. и A.—какъ до Inj. Въ это время.—

4) *Idem* 7,0 оч. медленно (70"): Уже въ началѣ Inj. D. стало понижаться, P.—учащаться, а A. уменьшаться (какъ послѣ предыдущей Inj.). Во 2-ой половинѣ Inj. D. стало повышаться, A.—увеличиваться, а P.—замедляться и черезъ 1 мин. по окончаніи Inj. D. и A. были такими же, какъ до Inj., а P.—чуть чаще. Дыхат. волны, исчезнувшія въ началѣ Inj. черезъ 20" по окончаніи ея опять появились. Въ это время—

5) *Idem* 10,0 медленно (70"): результатъ во всѣхъ отношеніяхъ такой же, какъ послѣ предыдущей Inj.

6) *Idem* 10,0 въ течен. 45", причемъ 1-ая половина Inj. производилась медленно, а 2-ая—значительно быстрѣе. Въ 1-ой половинѣ Inj. результатъ такой же, какъ послѣ предыдущихъ Inj.: паденіе D., учащеніе P. и уменьшеніе A. Во 2-ой половинѣ учащеніе и измельченіе P. выразились особенно рѣзко. Сейчасъ послѣ Inj. D. стало повышаться, P. замедляться, а A.—увеличиваться.

Черезъ 1/2 мин. по окончаніи Inj. D. уже было, какъ до Inj., P. нѣсколько медленнѣе, а A.—немного меньше, чѣмъ до Inj.

Еще черезъ 1 мин. D. уже было чуть выше, чѣмъ до Inj. P.—какъ до Inj., а A нѣсколько меньше, но затѣмъ D. стало постепенно понижаться, P. стало еще чаще, а A нѣсколько меньше.

Пауза около 40 мин.

Кровоупусканіе изъ art. суг. 100,0.

D. понизилось. P. участился. A. уменьшилась.

Черезъ 2 мин. послѣ кровоупусканія—

7) *Lecithin* 1,5%—10,0 медленно (въ теч. 70"): Во 2-ой половинѣ Inj. D. начало постепенно повышаться и держалось повышеннымъ 40" и послѣ Inj. Одновременно съ повышеніемъ D. P. стало замедляться, а A.—увеличиваться. Черезъ 40" послѣ Inj. начато иск. дыханіе. D. понизилось, P. участился, а A. немного уменьшилась.

Idem 10,0 въ теченіе 60": Въ концѣ Inj. D. начало постепенно повышаться, P. и A. безъ особыхъ перемѣнъ. Черезъ 20" по окончаніи Inj. D. достигло maximum'a, а затѣмъ постепенно понизилось, но и приблизительно черезъ 1 мин. послѣ Inj. было немного выше, чѣмъ до Inj. Въ это время—

9) *Idem* 10,0 быстро (въ теченіе 35"): Результатъ такой же какъ послѣ предыдущей Inj.

Для контроля введено: *Ringer* 10,0 съ той же скоростью. Перемѣнъ ни въ D., ни въ P. нѣтъ.

10) *Lecithin* (болѣе слабой концентраціи, чѣмъ раньше) 10,0 скоро (35"): Въ концѣ Inj. и послѣ нея D. чуть повысилось P. и A. почти безъ измѣненій. Черезъ 5 мин.—

11) *Idem* густой (болѣе крѣпкой концентраціи, чѣмъ въ началѣ опыта) 10,0 медленно (70"). Черезъ 10".

12) *Idem* 10,0 и еще черезъ 20"

13) *Idem* 10,0: Во 2-ой половинѣ 11-ой Inj. средн. D. немного и кратковременно повысилось, P. немного участился, A.—немного увеличилась. Эти же измѣненія держатся и при послѣдующихъ Inj. (№ 12—13).

Черезъ 16 мин. послѣ послѣдней Inj. введено для контроля *Ringer*'а 3 раза по 10,0 съ той же скоростью, какъ *Lecithin*, причемъ кромѣ небольшого увеличенія A. другихъ перемѣнъ не замѣчается.

№ инъекции	Начало инъекции, геср. измерения давления, пульса и амплитуды			Продолжительность инъекции	Колич. раствора в куб. сант.	Концентрация раствора	Количество вещества рго kilo вesa собаки	% вещества в крови	Период, в течение которого измерялись данные и амплитуда	Давление крови в м/м Hg.			Число пульсаций в 5 сек.	Амплитуда пульса	Примечания								
	ч. мин. сек.	сек.	сек.							minim.	maxim.	среднее											
1	1.29.25	---	---	50	6	---	---	---	10	110 176	138 178	151	7	40 56	Для первой инъекции взяты не совсем хорошо профильтрованные ледятины. Инъекция. Концентрация раствора около 1-1,5%. Инъекция.								
	1.29.35	---	---							122 138	132 144	134	15 1/2	12-16									
	1.29.55	---	---							124 141	130 154	138	11	20-24									
	1.30.35	---	---							128 180	138 186	158	6	48-52									
	1.30.55	---	---							166 196	158 206	181	7	30-48									
	1.31.10	---	---							184 204	154 208	178	7	20-54									
	1.32	---	---							144 190	146 200	170	7	46-54									
	1.32.20	---	---							130 170	160 176	159	5	16-40									
	1.34.10	---	---							---	---	---	---	---		Инъекция.							
	1.34.30	---	---							---	---	---	---	---									
2	1.35.05	---	---	85	8	---	---	---	5	110 130	118 138	124	9	20	Начиная со 2-ой инъекции ледятины были очень хорошо профильтрованы. Инъекция. Между 1 ч. 36 м и 1 ч. 37 м. кимограмма прервана. В 1 ч. 40 м. кровоупускание из art. sigularis 60,0. Кровяное давление немного понизилось. Инъекция.								
	1.35.30	---	---							138 158	148 164	152	8	16-20									
	1.35.55	---	---							152 168	160 180	165	7	16 20									
	1.37.10	---	---							128 150	136 152	142	6	22-26									
	1.39.45	---	---							120 144	132 152	137	6	20-24									
	1.48	---	---							120 144	130 150	136	6	20-24									
	1.49	---	---							128 148	120 140	134	6 1/4	20									
	1.49.10	---	---							---	---	---	---	---		Инъекция.							
	1.49.30	---	---							---	---	---	---	---									
	3	1.50	---							---	30	3	---	---		---	5	98 110	102 110	105	11	8 12	Инъекция. После этой инъекции нельзя измерить давления всл. неправильности абсциссы, но по видимому результат, как после предыдущей инъекции. В 2 ч. 50 м. введено для контроля жидкость Ringer'a 10,0: ни в кровяном давл. ни в пульсе изменений не произошло.
1.50.30		---	---	124 146	134 152	135	8	18-22															
1.50.45		---	---	128 148	140 152	140	6 1/2	18-20															
1.51		---	---	---	---	---	---	---	Инъекция.														
1.51.45		---	---	---	---	---	---	---															
1.53.20		---	---	---	---	---	---	---	Инъекция.														
1.53.30		---	---	---	---	---	---	---															
4		1.54	---	---	70	10	---	---	---	5					114 122			116 120	118	12	4-8	Инъекция.	
		1.54.25	---	---											132 150			141	8	18			

*) Парные, вертикально стоящие числа обозначают разные минимумы и максимумы за период, в течение которого измерялось D. (5 или 10 сек.).

№ инъекции	Начало инъекции, геср. измерения давления, пульса и амплитуды			Продолжительность инъекции	Колич. раствора в куб. сант.	Концентрация раствора	Количество вещества рго kilo вesa собаки	% вещества в крови	Период, в течение которого измерялись данные и амплитуда	Давление крови в м/м Hg.			Число пульсаций в 5 сек.	Амплитуда пульса	Примечания								
	ч. мин. сек.	сек.	сек.							minim.	maxim.	среднее											
6	1.55.10	---	---	45	10	---	---	---	10	132 156	152 168	152	6	16-24	Инъекция.								
	1.55.35	---	---							138 158	136 166	150	6 1/2	20-30									
	1.56.5	---	---							122 134	120 128	126	10 1/2	8-12									
	1.56.45	---	---							180 144	132 150	139	8	14-18									
	1.57	---	---							130 156	148 164	149	5 1/2	16									
	1.58	---	---							136 156	154 166	152	6 1/2	12-20									
	1.59.30	---	---							134 150	138 150	143	7 1/2	12-16									
	2.37	---	---							80 84	82 12	82	12	4		Кимограмма прервана до 2 ч. 35 м. В 2 ч. 35 кровоупускание из art. sig. 100,0. Кровяное давление понизилось.							
	2.37.15	---	---							---	---	---	---	---									
	7	2.38	---							---	70	10	---	---		---	10	82 86	86 94	87	11	4-8	Инъекция. После этой инъекции нельзя измерить давления всл. неправильности абсциссы, но по видимому результат, как после предыдущей инъекции. В 2 ч. 50 м. введено для контроля жидкость Ringer'a 10,0: ни в кровяном давл. ни в пульсе изменений не произошло.
2.38.45		---	---	96 104	100 9	100	9	8															
2.40		---	---	88 96	92 10	92	10	8															
2.42		---	---	84 92	88 10 1/2	88	10 1/2	8															
2.42.10		---	---	---	---	---	---	---	Инъекция.														
2.43.25		---	---	---	---	---	---	---															
2.45.10		---	---	---	---	---	---	---	Инъекция.														
2.45.15		---	---	---	---	---	---	---															
8		2.52	---	---	35	10	---	---	---	10					78 86			84 88	84	12 1/2	4 8	Инъекция. После этой инъекции нельзя измерить давления всл. неправильности абсциссы, но по видимому результат, как после предыдущей инъекции. В 2 ч. 50 м. введено для контроля жидкость Ringer'a 10,0: ни в кровяном давл. ни в пульсе изменений не произошло.	
		2.53.10	---	---											80 84			85 12	85	12	4 8		
	2.58.10	---	---	84 92							76 84	80	11	8									
	2.58.25	---	---	---							---	---	---	---	Инъекция.								
	2.59.40	---	---	---							---	---	---	---									
	2.59.50	---	---	---							---	---	---	---	Инъекция.								
	3.00.25	---	---	---							---	---	---	---									
	9	3.00.45	---	---							18	10	---	---	---	10	78 88	80 90	84	11 1/2	10		Инъекция. После этой инъекции нельзя измерить давления всл. неправильности абсциссы, но по видимому результат, как после предыдущей инъекции. В 2 ч. 50 м. введено для контроля жидкость Ringer'a 10,0: ни в кровяном давл. ни в пульсе изменений не произошло.
		3.01.35	---	---													82 90	88 11	88	11	8-10		
		3.5	---	---													74 82	76 76	76	11 1/2	4-8		
3.16		---	---	74 78	78 11 1/2	78	11 1/2	4-10															
3.16.20		---	---	76 86	---	---	---	---															

В 3 ч. 16 м. 20 с. введена (для контроля) жидкость Ringer'a 20,0 кроме незначительного увеличения амплитуды пульса; других изменений не наблюдалось.

Протоколъ опыта № 47./1. IV. 08.

Собака, 6¹/₂ kilo Morphii (подъ кожу) 0,04. Tracheotomia. Art. car. dextra соединена съ Hg—манометромъ кимограмма Ludwig'a. Въ vena jugul. ext. вставлена канюля для введенія вещества.

Lecithin 1⁰/₀ въ Ringer'ѣ t⁰ раствора 36—38⁰.

[До введенія лецитина сдѣлано повторное кровопусканіе (около 100,0)].

1) Lecithin 1⁰/₀—6,0 въ 32'': Въ началѣ Inj. D. немного понизилось, P. замедлился, а A. рѣзко увеличилась, но уже во 2-ой половинѣ Inj. D. начало довольно круто повышаться, стало значительно выше чѣмъ до Inj, а затѣмъ постепенно стало понижаться и чрезъ 2 мин. послѣ Inj. было такимъ же, какъ до Inj. Сек. чрезъ 35—40 послѣ Inj P. сталъ учащаться, но и передъ слѣд. Inj. былъ нѣсколько медленнѣе, чѣмъ до 1-ой Inj., а A.—больше. При такомъ состояніи.—

2) Idem 1⁰/₀—10,0 въ 70'' (1-ая половина Inj. быстрѣе, а 2-ая медленнѣе. Послѣ незначительнаго и кратковременнаго пониженія въ началѣ Inj, D. сейчасъ же стало повышаться и сек. чрезъ 30 послѣ Inj. достигло maximum'a (почти въ 2 раза выше, чѣмъ до Inj).. Одновременно съ повышеніемъ D. P. сталъ рѣзко замедляться, а A.—рѣзко увеличиваться (въ 8—12 разъ больше, чѣмъ до Inj.). Максимальное D. совпадаетъ по времени съ наиболѣе рѣзкимъ замедленіемъ P. и увеличеніемъ A. Затѣмъ D. постепенно стало понижаться, P. учащаться, а A. уменьшаться и минутъ чрезъ 5 послѣ начала Inj. D. было лишь немного выше, чѣмъ до Inj. P. немного чаще, а A.—какъ до Inj.

При такомъ состояніи

3) Idem 1%—10,0 въ 12'' (оч. быстро). Сейчасъ же послѣ Inj. D. понизилось, но уже чрезъ нѣсколько сек. оно начало повышаться и чрезъ 1 мин. послѣ Inj. достигло maximum'a (въ 1²/₃ раза выше, чѣмъ до Inj.). Одновременно съ повышеніемъ D. P. рѣзко замедлился, а A. рѣзко увеличилась. Затѣмъ D. стало понижаться, P. учащаться, а A. умень-

шаться и чрезъ 5 мин. послѣ Inj. D. P. и A. были почти такими же, какъ до Inj.

Въ это время

4) Idem 1⁰/₀—10,0 въ 28'': Уже въ концѣ Inj безъ предварительнаго пониженія D стало повышаться при одновременномъ замедленіи P. и увеличеніи A. Сек. чрезъ 40 послѣ Inj. D. достигло maximum'a (болѣе чѣмъ въ 1¹/₂ раза, выше чѣмъ до Inj). A. же въ это время уменьшилась, а P. участился, слѣдовательно въ отличіе отъ предыдущихъ инъекцій повышение D. теперь совершилось не только безъ замедленія P. но даже съ учащеніемъ сравнительно съ тѣмъ замедленіемъ, которое наблюдалось въ концѣ Inj. Послѣ этой Inj. въ отличіе отъ предыдущихъ результатовъ все время наблюдаются явственныя дыхат. волны. Чрезъ 4¹/₂ мин. послѣ Inj D. было немного ниже, чѣмъ до Inj. P. и A. почти какъ до Inj. Въ это время.

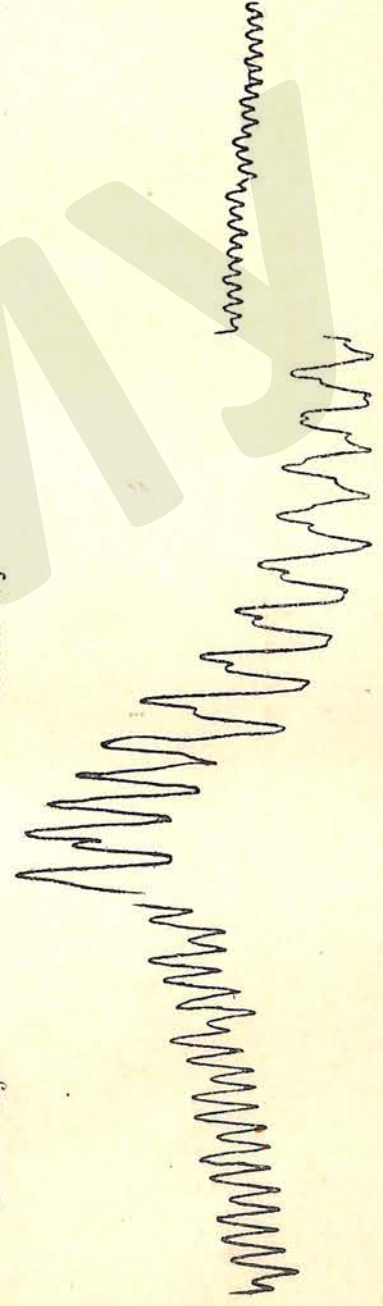
5) Idem 1⁰/₀—10,0 въ 23'': Во время Inj. перемѣнъ нѣтъ. Сек. чрезъ 25—30 послѣ Inj. D. стало повышаться безъ измѣненій со стороны P. и A. Минуты чрезъ 5 послѣ Inj. кимограмма приняла такой же видъ, какъ до Inj

№№ инъекцій	Начало инъекции, resp. паденія давления, и пульса амплитуда	Продолжительность инъекции	Колич. раствора веществ. въ куб. см.	Концентрація раствора	Количество вещества про kilo веса собаки	% вещества въ крови	Периодъ, въ течение котораго измѣрена давленіе и амплитуда	Давленіе крови въ m/m Hg.			Число пульсацій въ 5 сек.	Амплитуда пульса	Примѣчанія
								minim.	maxim.	среднее			
1	2.56.20	—	—	—	—	—	10	110	114	115	11 ³ / ₄	4	Инъекція 0,06.
	2.56.30	32	6	1 ⁰ / ₀	0,009	0,015	—	116	120				
	2.56.55	—	—	—	—	—	5	90	102	98	7 ¹ / ₂	12—24	
	2.57.10	—	—	—	—	—	5	88	112				
2	2.57.40	—	—	—	—	—	5	128	166	150	5 ¹ / ₄	—	Инъекція 0,1. *) 1-ая половина инъекція производилась быстрѣе, а 2-ая—медленнѣе.
	2.58.20	—	—	—	—	—	—	136	174				
	2.58.30	70 ³⁰	10	1 ⁰ / ₀	0,015	0,024	—	114	130	120	8 ¹ / ₂	16	
	2.58.50	—	—	—	—	—	5	110	126				
	2.59.30	—	—	—	—	—	5	112	118	115	10 ¹ / ₂	6	
	2.58.50	—	—	—	—	—	5	90	96				
2.59.30	—	—	—	—	—	5	92	98	94	11 ¹ / ₂	6		
2.59.30	—	—	—	—	—	5	136	145					
								134	156	143	10 ³ / ₄	19—22	

№№ инъекцій	Начало инъекции, час, мин, сек.	Продолжительность инъекции	Колич. раствора введ. в куб. см.	Концентрация раствора	Количество вещества в % к 100 гр. веса собаки.	% вещества в крови	Период, в течение которого измерены давление и амплитуда	Давление крови в мм Hg.			Число пульсовых в 5 сек.	Амплитуда пульса	Примечания
								миним.	максим.	среднее			
3	3.00.05	—	—	—	—	—	5	180	228	} 200	5 ³ / ₄	48—72	Инъекция 0,1.
	3.00.15	—	—	—	—	—	5	160	232				
	3.01.45	—	—	—	—	—	5	190	240	} 153	5 ¹ / ₄	46	
	3.01.25	—	—	—	—	—	5	130	176				
	3.03	—	—	—	—	—	5	188	170	} 124	11 ¹ / ₂	6	
	3.03.10	12	10	1 ⁰ / ₁₀	0,015	0,024	—	150	166				
	3.03.15	—	—	—	—	—	5	120	126	} 80	—	—	
	3.03.22	—	—	—	—	—	—	122	128				
	3.03.25	—	—	—	—	—	—	86	130	} 123	3 ¹ / ₄	52—72	
	3.03.28	—	—	—	—	—	10	90	142				
	3.04.15	—	—	—	—	—	—	94	166	} 200	—	—	
	3.04.25	—	—	—	—	—	—	122	226				
3.05	—	—	—	—	—	5	170	230	} 155	6 ¹ / ₄	30		
3.05.20	—	—	—	—	—	5	140	170				} 136	10 ¹ / ₂
3.08	—	—	—	—	—	5	130	138	} 106	12 ¹ / ₄	4		
3.08.05	28	10	1 ⁰ / ₁₀	0,015	0,024	—	104	108				} 114	7 ³ / ₄
3.08.30	—	—	—	—	—	5	112	116	} 177	11 ¹ / ₄	8		
3.09.15	—	—	—	—	—	10	102	126				} 161	11 ¹ / ₂
3.09.40	—	—	—	—	—	5	176	184	} 106	12 ¹ / ₄	4		
3.10.50	—	—	—	—	—	5	160	166				} 89	12 ³ / ₄
3.12.50	—	—	—	—	—	10	170	178	} 104	108	—		
3.13	23	10	1 ⁰ / ₁₀	0,015	0,024	—	156	162				} 110	11 ³ / ₄
3.13.25	—	—	—	—	—	5	88	90	} 98	12 ¹ / ₄	4		
3.13.55	—	—	—	—	—	5	102	106				} 110	11 ³ / ₄
3.14.25	—	—	—	—	—	5	108	112	} 98	12 ¹ / ₄	4		
3.15.15	—	—	—	—	—	5	96	100				} 88	12 ¹ / ₄
3.16.05	—	—	—	—	—	5	86	90	} 88	12 ¹ / ₄	4		

Рис. 1. Все рисунки сделаны цинкофотографически. Направление кимограммы—справа налево.

Через 30-45 сек. после инъекции. До инъекции № 1.



Литературный указатель для лецитина.

Данные по химии лецитина и др. заимствованы у слѣдующихъ авторовъ (1—4).

1. Hammarsten Учебникъ физиолог. химии. 1905.
2. Neumeister. Учебникъ физиолог. химии. Ч. I. 1900.
3. Цит. по A. Gautier. Les toxines animales et microbiennes. 1896.
4. Словцовъ Б. И. Биологическое и терапевтическое значеніе лецитиновъ. Изв. Импер. Военно-Мед. Акад. 1906. Т. 12.
5. Abderhalden. Lehrbuch der physiolog. Chemie. 1906.
6. Rubow. Цит. по Jahrb. über die Leistungen der gesammten Medizin. Bd. 40. 1907.
7. А. Я. Данилевскій. Вопросы питанія и пластики. Физиолог. сборникъ. Т. 2. 1891.
8. Pflüger's Arch. für die ges. Physiol. Bd. 61. Цит. по № 10.
9. Compt. rend. de la soc. de Biol. 1895 и 1896. Цит. по № 10.
10. В. Я. Данилевскій. Опыты надъ вліяніемъ лецитина на дѣятельность сердца. Харьк. Мед. Журналъ 1906. № 1.
11. Dubergé. Etude sur la lécithine. Paris, 1907.
12. Morichau-Beauchant. Etude thérapeutique sur la lécithine. These de Paris 1901.
13. Словцовъ. Die Wirkung des Lecitins auf den Stoffwechsel Beitr. zur chem. Physiol. u. Pathol. 1908. Bd. 8.
14. Preston Kyes. Die Beziehungen des Lecitins zu Cobragift. Zt. f. physiol. Chem. 1904
15. Каковскій. О вліяніи различныхъ веществъ на вырѣзанное сердце и т. д. 1904. Юрьевъ. (Изъ лабораторіи проф. Kobert'a въ Rostock).
16. М. Д. Ильинъ. Свойства и химическія взаимоотношенія лецитиновъ, фитина и т. д. Русск. Врачъ 1906. № 13.

Глицерофосфаты.

Глицеринофосфорная кислота $\text{CH}_2.\text{OH}.\text{CH}.\text{OH}.\text{CH}_2.\text{O}—$
 $\text{PO}\begin{matrix} \text{OH} \\ \text{OH} \end{matrix}=\text{C}_3\text{H}_5(\text{OH})_2\text{H}_2\text{PO}_4$ представляет собою 2-хъ основную кислоту и образуется синтетически очень легко при смѣшиваніи ангидрида фосфорной кислоты съ глицериномъ путемъ замѣщенія одной гидроксильной группы 3-хъ основной фосфорной кислоты глицериновымъ остаткомъ. Существуетъ нѣсколько замѣщенныхъ глицеринофосфорныхъ кислотъ, такъ какъ поступающіе въ глицериновый остатокъ жирнокислотные радикалы (стеариновой пальмитиновой и олеиновой кислотъ) могутъ быть различны. Въ лецитинахъ животнаго тѣла, какъ мы уже говорили выше, (см. литерат. часть о лецитинѣ) вѣроятно преобладаетъ дистеариловая глицеринофосфорная кислота (Neumeister ¹⁾). Въ очень незначительныхъ количествахъ она находится въ нормальной мочѣ (Sotnischewsky ²⁾). По Lepine'у ^{*}) количество этой кислоты въ мочѣ увеличивается при нервныхъ болѣзняхъ, а по Züelzer'у ^{**)} послѣ хлороформнаго наркоза: Далѣе она находится въ крови, вѣроятно частью изъ разрушающихся эритроцитовъ ^{***)} транссудатахъ, мускулахъ, нервахъ, мозгу и яичномъ желткѣ. Въ крови эта кислота, накапливаясь, содѣйствуетъ пониженію ея щелочности (Noorden). Во всѣхъ этихъ жидкостяхъ и тканяхъ она вѣроятнѣе всего встрѣчается, какъ продуктъ разложенія лецитина.

^{*}) Цит. по Halliburton'у: Lehrbuch der chemisch. Physiologie u. Pathologie 1892 стр. 783.

^{***)} Fr. Kraus нашелъ въ плазмѣ крови человѣка при лихорадкѣ глицеринофосфорн. кислоту, какъ продуктъ разложенія лецитина эритроцитовъ (Noorden. Handb. der Pathologie des Stoffwechsels 1893.

Переходя теперь къ вопросу о *дѣйствіи глицеринофосфорной кислоты на организмъ* надо замѣтить, что литература по этому вопросу крайне скудна. Скудость литературы особенно рѣзко бросается въ глаза, если принять во вниманіе довольно обширную литературу относительно физиологической активности другого продукта разложенія лецитина—*холина*, о чемъ считаю нелишнимъ сказать здѣсь нѣсколько словъ.

Помимо болѣе старыхъ работъ многихъ авторовъ, (Brieger, Boehm, Mott, Halliburton, Donath и др.) въ послѣднее время о дѣйствіи холина на организмъ проявляются все новыя и новыя работы, при чемъ кстати будетъ замѣтить, что несмотря на обиліе изслѣдованій способъ дѣйствія холина на организмъ все еще не можетъ считаться выясненнымъ. Такъ, напр. Lohmann ³⁾ нашелъ что холинъ *понижаетъ* кровяное давленіе; Popielski ⁴⁾ же, Modrakowski ⁵⁾ и Borutau, ⁶⁾ напротивъ, приходятъ къ заключенію, что *чистый* холинъ *повышаетъ* кровяное давленіе. Случаи же пониженія кровяного давленія холиномъ Popielski объясняетъ тѣмъ, что въ соответствующихъ опытахъ (съ пониженіемъ давленія) употреблялся нечистый холинъ и эти то „Verunreinigungsprodukten“, получаемые при нечистомъ добываніи холина и вызываютъ пониженіе давленія.

Относительно дѣйствія глицерофосфатовъ на организмъ литературныя данныя, какъ мы уже говорили, очень незначительны. Kobert ⁷⁾ говоритъ лишь, что «явленій отравленія глицеринофосфорной кислотой не наблюдалось». Другіе же авторы высказываются о вліяніи глицеринофосфорной кислоты на организмъ априорно, исходя изъ того, что она является продуктомъ расщепленія лецитина и можетъ стало быть замѣнять послѣдній (S. Fränkel ⁸⁾). О роли и дальнѣйшей судьбѣ введенной въ организмъ глицеринофосфорной кислоты разные изслѣдователи высказываются различно. Одни утверждаютъ, что часть введенной глицеринофосфорной кислоты остается въ организмѣ и идетъ на синтетическое образованіе лецитина и нуклеиновъ въ тканяхъ; другіе же утверждаютъ, что глицеринофосфорная кислота ни въ какомъ случаѣ не можетъ въ организмѣ идти на обра-

зование лецитина, т. к. при своей липильности она легко распадается на глицеринъ и фосфорную кислоту. (Цит. по S. Fränkel'ю) S. Fränkel говоритъ, что глицеринофосфорная кислота „будто повышаетъ обмѣнъ веществъ и ускоряетъ ассимиляцію“. („Die Glycerinphosphorsäure soll den Stoffwechsel heben und die Assimilation fördern“).

Что касается дѣйствія глицерофосфатовъ на сердце, то въ литературѣ я нашелъ лишь указаніе Шишмана *) изъ лабораторіи проф. В. Я. Данилевскаго. Авторъ нашелъ, что нейтрализованный „глицеринофосфорнокислый натрійъ“ вызываетъ у лягушекъ при концентраціяхъ 0,01—0,5% рѣзкое увеличеніе систолы; въ слабыхъ растворахъ (0,025%—0,1%) сокращенія учащаются; въ растворахъ же 0,25%—0,5% сокращенія замедляются и вновь учащаются, если промыть сердце растворомъ NaCl. У собаки глицеринофосфорнокислый натрійъ (около 1,5 pro kilo вѣса) давалъ увеличеніе систолы; сокращенія вначалѣ замедляются, а затѣмъ вскорѣ сильно учащаются“.

Всего опытовъ съ глицерофосфорнокислымъ натромъ Kahlbaum'a нами было произведено 11, при которыхъ 10 на собакахъ, а 1 на кроликѣ. При чемъ въ 4 случаяхъ вещество это вводилось въ началѣ опыта, а въ 7 послѣ другихъ веществъ. И въ тѣхъ и въ другихъ случаяхъ результатъ дѣйствія глицерофосфорнокислаго натра въ главныхъ чертахъ былъ одинаковъ и состоялъ въ слѣдующемъ. Кровяное давленіе повышалось, иногда очень значительно (въ 2 раза и болѣе, см. оп. № 20). Иногда, особенно при быстромъ введеніи вещества, этому повышенію предшествовалъ кратковременный періодъ небольшого пониженія давленія. Въ послѣднемъ случаѣ пульсъ обыкновенно замедлялся. Вообще же дѣйствіе вещества на пульсъ было измѣнчиво и зависѣло между прочимъ отъ того, вводилось ли вещество вполне нейтральнымъ или щелочнымъ *). Такъ какъ давленіе по-

*) Въ некоторыхъ опытахъ наблюдалось небольшое учащеніе пульса съ уменьшеніемъ амплитуды.

вышалось и послѣ введенія атропина, перерѣзки vagum и спинного мозга (подъ продолговатымъ), то приходится признать, что вещество дѣйствуетъ возбуждающимъ образомъ не только на вазомоторные центры мозга но и на сосуды.

Что же касается измѣненій амплитуды пульса—увеличеніе ея, иногда очень рѣзкое (въ 2 и 4 раза см. оп. № 20) безъ измѣненій частоты пульса, то они говорятъ въ пользу дѣйствія вещества и на миокардъ.

Протоколь опыта № 10. 7 XII 06.

Собака, 10^{1/2} kilo. Morphii mur. 0,05 Tracheotomia. Art. cranialis dextra соединена съ Hg—манометромъ кимографа Ludwig'a. Въ vena jugul. ext. вставлена канюля для введенія вещества. Curare 1%—3,0. Искусственное дыханіе Natrium glycerophosphoricum нейтрализованное посредствомъ Acid. glycerophosphor. растворенное въ жидкости Ringer'a; t° раствора 36—38°.

1) Natrii glycerophosph. 3%—25,0 въ теч. 40': уже въ началѣ Inj D. очень незначительно начало повышаться, а P. немного участился. Повышеніе D. очень постепенно продолжалось и послѣ Inj. Въ это время—

2) Idem 3%—25,0 въ теченіе 10" (быстро): сейчасъ же послѣ Inj D. довольно рѣзко понизилось, а P. замедлился, но сейчасъ снова круто повысилось и стало гораздо выше, чѣмъ до Inj. P. участился и сталъ почти, какъ до Inj. A., уменьшившаяся во время повышенія D., опять увеличилась. Вскорѣ послѣ крутого повышенія D. немного понизилось и затѣмъ очень постепенно продолжало понижаться, но и чрезъ 2^{1/2} мин. послѣ Inj. все еще было выше, чѣмъ до Inj. P.—какъ до Inj. Тромбъ. Очищенъ. Черезъ 16 мин. D. и P., какъ въ началѣ опыта. Въ это время—

3) Idem 7^{1/2}%—20,0 въ теченіе 20": сейчасъ же послѣ Inj. значительное поднятіе D., что продолжалось около 20'', послѣ чего D. рѣзко пало и было ниже, чѣмъ до Inj., P. сейчасъ

же послѣ Inj. рѣзко участился. Послѣ этого, D. опять начало повышаться и черезъ 1 мин. по окончаніи Inj. было значительно выше, чѣмъ до Inj., P. чаще, а A.—меньше. Мин. черезъ 9—10 D. все еще высокое, A—большая. Частота же P. меньше. Въ это время—

4) *Idem 10%—10,0* быстро (въ теч. 6"). Сейчасъ же по окончаніи Inj. незначительное паденіе D. и замедленіе P., что быстро перешло въ повышеніе D. и учащеніе P. A. значительно уменьшилась.

Черезъ 1 мин. послѣ Inj. D. было выше, чѣмъ до Inj., P. чаще, A. меньше. Въ это время—

5) *Idem 10%—15,0* очень быстро (въ теч. 5"): Сейчасъ же послѣ Inj. рѣзкое пониженіе D. и громадное замедленіе P., что продолжалось сек. 15, послѣ чего D. рѣзко повысилось и даже сдѣлалось чуть выше, чѣмъ до Inj., а P. сталъ чаще, чѣмъ до Inj. Сек. черезъ 10, D. сдѣлалось ниже, чѣмъ до Inj., P. попрежнему частый. Затѣмъ D. постепенно повышалось, но все еще (черезъ 1 1/2 мин.) было ниже, чѣмъ до Inj. Черезъ 10 мин.

Перерѣзаны n. n. vagi. Пауза около 50 мин.

D. въ концѣ паузы, было значительно ниже, чѣмъ въ началѣ ея. P.—частый.

Остановка искусственного дыханія дало повышеніе D.

6) *Idem 7,5%—100*, въ теч. 12": уже во 2-ой половинѣ Inj. D. стало повышаться и черезъ 10" по окончаніи Inj. достигло maximum'a, P. немного замедлился. На этой высотѣ D. удержалось около 5—6", затѣмъ довольно круто понизилось, но все же было выше, чѣмъ до Inj. Въ это время—

Перерѣзка спинного мозга на границѣ продолговатаго. Сейчасъ же—D. рѣзко пало, P. почти безъ измѣненій.

7) *Idem 7,5%—10,0* въ теченіе 7" (быстро): въ концѣ Inj. наступило небольшое кратковременное повышеніе D., повторившееся секундъ черезъ 15—20 снова. P. замедлился. A. увеличилась.

№ инъекціи	Начало инъекціи, гср. измѣренія давленія, пульса и амплитуды	Продолжительность инъекціи	Кол-во раствора вещества въ куб. сант.	Концентрація раствора	Количество вещества про kilo вѣса собак	% вещества въ крови	Периодъ, въ теченіе котораго наблюраніе давленіе и амплитуда	Давленіе крови въ m/m Hg.			Число пульсовыхъ ударовъ въ 5 сек.	Амплитуда пульса	Примѣчанія
								minim.	maxim.	среднее			
1	12.25.35	—	—	—	—	—	10	92	130	118	7	26—38	Инъекція 0,75.
	12.25.50	40	25	3%	0,07	0,11	—	114	140	—	—	—	
	12.26.20	—	—	—	—	—	10	100	124	120	8	20—24	
2	12.27.15	—	—	—	—	—	10	92	136	122	7 1/2	32—44	Инъекція 0,6.
	12.27.25	10	20	3%	0,057	0,09	—	114	146	—	—	—	
	12.27.40	—	—	—	—	—	5	76	116	106	4 1/2	32—40	
3	12.27.50	—	—	—	—	—	5	100	132	151	6 1/2	18—32	Инъекція 1,5.
	12.27.50	—	—	—	—	—	5	140	158	141	8 1/2	26	
	12.28.30	—	—	—	—	—	10	138	170	141	8 1/2	26	
	12.28.30	—	—	—	—	—	10	118	144	141	8 1/2	26	
	12.29.05	—	—	—	—	—	10	128	154	135	8	28—32	
	12.29.05	—	—	—	—	—	10	112	144	135	8	28—32	
	12.29.50	—	—	—	—	—	10	120	148	126	7 1/2	32—38	
12.46.30	—	—	—	—	—	10	102	140	126	7 1/2	32—38		
12.46.40	20	20	7,5%	0,143	0,22	—	116	148	120	7 1/4	20—28		
4	12.46.40	—	—	—	—	—	10	112	140	120	7 1/4	20—28	Инъекція 1,0.
	12.47	—	—	—	—	—	10	104	124	—	—	—	
	12.47.20	—	—	—	—	—	10	100	136	131	9	36—44	
	12.47.30	—	—	—	—	—	—	122	166	106	116	—	
	12.47.30	—	—	—	—	—	—	106	126	116	—	—	
	12.47.30	—	—	—	—	—	—	122	148	135	—	—	
	12.47.50	—	—	—	—	—	10	122	140	136	12	18	
	12.47.50	—	—	—	—	—	10	132	150	136	12	18	
	12.49.15	—	—	—	—	—	10	122	142	137	8	20—28	
	12.49.15	—	—	—	—	—	10	128	156	137	8	20—28	
5	12.56.	—	—	—	—	—	10	102	158	136	6 1/2	44—56	Инъекція 1,5.
	12.56.30	—	—	—	—	—	5	120	164	136	6 1/2	44—56	
	12.56.45	6	10	10%	0,09	0,15	—	100	146	132	7	32—46	
	12.56.45	—	—	—	—	—	5	124	156	132	7	32—46	
	12.56.55	—	—	—	—	—	5	90	142	119	6	52	
	12.56.55	—	—	—	—	—	5	96	148	119	6	52	
5	12.57.25	—	—	—	—	—	5	128	150	142	9	22—30	Инъекція 1,5.
	12.57.25	—	—	—	—	—	5	140	170	142	9	22—30	
	12.57.50	—	—	—	—	—	10	124	156	114	8 1/2	28—32	
	12.58	5	15	10%	0,14	0,22	—	134	162	114	8 1/2	28—32	
5	12.58.10	—	—	—	—	—	5	46	82	62	4 1/2	30—36	Инъекція 1,5.
	12.58.10	—	—	—	—	—	5	46	76	62	4 1/2	30—36	

№ инъекції	Начало инъекції, горт. измѣренія давленія пульса и амплитуды			Продолжительность инъекції	Конц. раствора вещества въ куб. сант.	Концентрація раствора	Количество вещества рго kilo въса собак	% вещества въ крови	Периодъ, въ течение котораго измерена давленіе и амплитуда	Давленіе крови въ m/m Hg.			Число пульсовых вѣд въ 5 сек.	Амплитуда пульса	Примѣчанія
	ч.	мин.	сек.							миним.	максим.	среднее			
6	12.58.25	—	—	—	—	—	—	—	5	132	152	145	10	16—20	Въ 1 ч. 8 м. перерѣзаны оба п.п. Vagi. *) минимум'ы и максимум'ы относятся къ основаніямъ и верхушкамъ дышат. волнъ. Затѣмъ до 1 ч. 55 м. сдѣлана пауза. **) Между 1 ч. 55 м. 20 с. и 1 ч. 55 м. 45 с. прервано искусственное дыханіе *). Инъекція 0,75. Въ 1 ч. 58 м. перерѣзанъ спинной мозгъ на границѣ съ продолговатымъ. Инъекція, 0,75.
	12.58.45	—	—	—	—	—	—	—	10	96	132	116	9 1/2	18—36	
	12.59.20	—	—	—	—	—	—	—	10	108	126	134	11	22—24	
	1.08	—	—	—	—	—	—	—	—	118	140	—	—	—	
	1.08.20	—	—	—	—	—	—	—	5	128	152	—	—	—	
	1.55	—	—	—	—	—	—	—	5	136*	156*	146	15	2—3	
	1.55.35**	—	—	—	—	—	—	—	5	70*	82*	76	18	2—3	
	1.56.25	—	—	—	—	—	—	—	10	86	90	91	15	4	
	1.56.35	12	10	7,5%	0,07	0,11	—	—	5	92	96	79	17 1/2	—	
	1.56.45	—	—	—	—	—	—	—	5	72*	86*	—	—	—	
	1.57	—	—	—	—	—	—	—	5	76	96	86	15	—	
	1.57.25	—	—	—	—	—	—	—	10	122*	146*	135	16	—	
1.58	—	—	—	—	—	—	—	—	126	146	—	—	—		
7	2.11	—	—	—	—	—	—	—	10	82*	106*	92	15	—	
	2.11.10	7	10	7,5%	0,07	0,11	—	—	10	74	102	—	—	—	
	2.11.15	—	—	—	—	—	—	—	5	22	24	24	14	2	
	2.11.55	—	—	—	—	—	—	—	5	24	26	—	—	—	
	2.12.35	—	—	—	—	—	—	—	10	24	28	32	14	4—8	
	2.22.35	—	—	—	—	—	—	—	10	34	42	40	12	6	
		—	—	—	—	—	—	—	5	34	40	40	12	6	
		—	—	—	—	—	—	—	10	40	46	23	12	4—8	
	—	—	—	—	—	—	—	10	18	22	—	—	—		
	—	—	—	—	—	—	—	10	22	30	15	10	4—6		
	—	—	—	—	—	—	—	10	10	14	—	—	—		
	—	—	—	—	—	—	—	10	14	20	—	—	—		

*) Для опредѣленія возбудимости сосудодвигательнаго центра мы въ своихъ опытахъ ограничивались ис- усственной асфиксіей (зажатіе дыхательной канюли, прекращеніе искусственнаго дыханія) и не примѣняли другихъ способовъ, напр. зажатіе шейныхъ артерій, рефлекторное возбужденіе сосудодвигательнаго центра раздраженіемъ чувствительнаго нерва.

Собака 8 kilo. Morphii (подъ кожу) 0,04. Tracheotomia. Art. scrualis dextra соединена съ Hg—Манометромъ кимографа Ludwig'a Въ vena jug. ext. вставлена канюля для введенія вещества. *Natrium glycerophosphoricum* нейтрализованное посредствомъ *acidi glycerophosph.*, растворено въ жидкости Ringer'a, т^о раствора 36—38°.

(До *Natrii glycerophosph.* было введено *curare* и *guanidin*; *vagi* перерѣзаны. Спин. мозгъ перерѣзанъ на границѣ продолговатаго мозга).

Кровяное D. очень низкое, Амплитуда пульса очень малая.

1) *Natrii glycerophosph.* 25%—10,0, очень медленно (100"). Уже въ 1-ой половинѣ Inj. P. стало немного замедляться, а A. очень незначительно увеличиваться D. безъ перемѣны. Во 2-ой половинѣ Inj. D. стало повышаться, P. продолжалъ замедляться а A. увеличиваться значительно. Черезъ 40" послѣ Inj. D. достигло максимум'a (раза въ 2 1/4 выше, чѣмъ до Inj.) A. была наибольшая, частота же P. наименьшей. Начиная съ этого времени P. сталъ чуть учащаться, A. немного уменьшаться, D. же держалось на указанномъ максимум'ѣ около 1 1/2 мин., а затѣмъ начало постепенно понижаться. Минуты чрезъ 4 послѣ Inj. D. было ниже, чѣмъ до Inj. A. и P. приблизительно, какъ 1 1/2 мин. послѣ Inj. Пауза около 4-хъ мин. Послѣ паузы P. и D. st. quo (какъ до паузы) A. же въ 2 раза меньше. Еще пауза около 7 мин. Послѣ паузы D. было еще ниже (раза въ 1 1/2) P. и A. безъ перемѣны. При такомъ состояніи кимограммы введено *Atropini sulfur.* 0,1%—3,0: ни въ P. ни въ D. перемѣны нѣтъ. Черезъ 2 мин. послѣ *Atropin'a* (при чемъ кимограмма за этотъ промежутокъ времени оставалась почти безъ измѣненій.—

2) *Natrii glycer. phosph.* 25%—10,0 (въ теченіе 55"): дѣйствіе такое же, какъ послѣ 1-ой Inj. а именно: постепенное повышение D., увеличение A., но P. не только не замедлился, но даже немного участился.

Раздраженіе перифирическихъ окончаній п. п. *vagorum* фарадическимъ токомъ показало, что они совершенно парализованы.

Опытъ № 20.

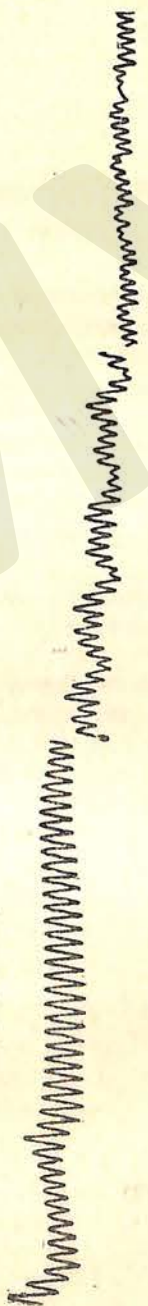
№№ инъекцій	Начало инъекцій, посл. нажатія, пульса и амплитуда	Продолжительность инъекцій	Кол-во раствора в куб. сант.	Концентрація раствора	Количество вещества в куб. сант.	% вещества в крови	Периодъ, въ течение котораго измѣрена температура и амплитуда	Давленіе крови въ мм Hg.			Амплитуда пульса	Примѣчанія		
								minim.	maxim.	среднее				
1	2.55.45	—	—	—	—	—	10	18	20	20	9 1/2	2	Инъекція 2,5.	
	2.55.55	100	10	25%	0,3	0,48	—	20	22	—	—	—		
	2.56.45	—	—	—	—	—	5	17	20	18	8	3-4		
	2.57.35	—	—	—	—	—	10	23	29	26	7 1/2	6-8		
	2.58.10	—	—	—	—	—	5	22	30	45	7	18		
	2.58.50	—	—	—	—	—	10	36	54	45	8	12-14		
	3.00.50	—	—	—	—	—	5	38	50	—	—	—		
	3.05.10	—	—	—	—	—	5	39	53	—	—	—		
	3.12.20	—	—	—	—	—	10	26	42	34	8	16		
	3.13.15	—	—	—	—	—	20	22	30	26	8	8		
2	3.15	—	—	—	—	—	10	12	20	17	7	8	Въ 3 ч. 13 м. введено Atropini sulfur. 0,1%—3,0. Инъекція 2,5.	
	3.15.15	55	10	25%	0,3	0,48	—	14	20	16	7 1/2	6		
	3.16.10	—	—	—	—	—	5	16	26	22	8	10		
	3.16.40	—	—	—	—	—	10	28	40	34	9	12-14		
	3.17.50	—	—	—	—	—	10	28	42	—	—	—		—
		—	—	—	—	—	10	30	46	37	9	16		

Рис. 3.

Въ концѣ Инј. и сейчасъ послѣ нея.

Въ началѣ Инј.

До Инј. № 2.



Опытъ № 20. Natrium glycerophosphor.

Сек.

Литературный указатель
(для глицерофосфатов).

1. Neumeister. Учебникъ физиологической химии.
2. Sotnischewsky. Glycerinphosphorsäure im normalen menschlichen Harn. Zt. f. physiol. Chemie Bd. 4. 1880.
3. Lohmann. Cholin, die den Blutdruck erniedrigende Substanz der Nebenniere, Pflügers Archiv. 118.
4. Popielski. Ueber die physiolog. Wirkung von Extracten aus sämtlichen Teilen des Verdauungskanals u. s. w. Pflügers Arch. Bd. 128. 1909. H. 4-5.
5. Modrakowski. Ueber die physiologische Wirkung des Cholins. Pflügers Arch. Bd. 124. 1908.
6. Boruttau. Ueber die blutdruckerniedrigende Verunreinigungen, resp. Zersetzungsprodukten blutdrucksteigernder Substanzen. Cbl. f. Physiologie 1909. Bd. 23. № 9.
7. Kobert. Lehrbuch der Intoxicationen Bd. 2. 1906.
8. S. Fränkel. Die Arzneimittelsynthese. 1906.
9. Д. Шишманъ и Михайловскій. Физиологическое дѣйствіе нѣкоторыхъ продуктовъ регрессивнаго метаморфоза на сердце. Казань 1899. (Изъ Трудовъ 7-го Съѣзда Общества Русскихъ Врачей въ память Н. И. Пирогова).

Триметиламинъ (Trimethylamin).

Триметиламинъ $(\text{CH}_3)_3\text{N}$ представляет собою производное лецитина и въ организмѣ является какъ продуктъ разложения послѣдняго (лецитина).

Внѣ организма образование триметиламина изъ лецитина между прочимъ Schwarz¹⁾ достигъ при воздѣйствіи лучами радія на яичный желтокъ. Въ мочѣ триметиламинъ находится, какъ постоянная составная часть, при чемъ ее можно оттуда изолировать и опредѣлить ее количество. С. Serono и A. Percival²⁾, выработавшіе методъ его опредѣленія въ мочѣ, даютъ такія величины: у здороваго человѣка они находили суточное количество равнымъ 0,617, 1,298 и 1,770; у пнеймоника—0,336 во время болѣзни и 2,012 въ день кризиса. Всѣ эти количества триметиламина происходят по мнѣнію этихъ авторъ изъ лецитина. Это вещество получается и при разложеніи холина одного изъ продуктовъ расщепленія лецитина. Оно же употребляется для синтетическаго полученія холина (Wurtz). Нѣсколько лѣтъ спустя Filippo de Filippi³⁾ указалъ на нѣкоторые источники ошибокъ въ методѣ только что приведенныхъ авторовъ и видоизмѣнилъ его. Работая съ этимъ болѣе точнымъ методомъ, авторъ также пришелъ къ заключенію, что триметиламинъ представляет собою „постоянную, нормальную составную часть мочи“. Суточные количества триметиламина въ мочѣ въ изслѣдованіяхъ этого автора оказались однако гораздо меньше, чѣмъ у Serono и Percival'я, а именно колебались между 0,01652 и 0,07906. Интересенъ между прочимъ отмѣчаемый авторомъ фактъ гораздо болѣе рѣзкаго увеличенія количества триметиламина послѣ дачи испытываемому лицу мяса, чѣмъ послѣ кормленія яичными желтками, содержащими, какъ извѣстно, сравнительно много лецитина. Это кажущееся противорѣчіе авторъ объясняетъ тѣмъ, что „лецитинъ очень скоро и совершенно всасывается черезъ лимфатическіе и вѣроятно также кровеносные сосуды“, (Stassano и Billon, Словцовъ, цит. по Filippi).

Что касается дѣйствія триметиламина на организмъ, то въ литературѣ мнѣ пришлось встрѣтиться только съ указаніемъ Brieger'a^{*}), что „изолируемая въ первое время гніенія мяса основанія (метилъ-аминъ, этилъ-аминъ, діэтилъ-аминъ и триметиламинъ) обладаютъ только очень малой ядовитостью“ онъ считаетъ ихъ даже физиологически почти индифферентными. Далѣе Modrakowski⁴⁾, говоря о различныхъ продуктахъ разложения холина, вызывающихъ по его мнѣнію пониженіе кровяного давленія (а не самъ холинъ, какъ это думаетъ Lohmann) приходитъ къ заключенію, что „триметиламину ни въ какомъ случаѣ не можетъ быть приписано это пониженіе давленія, а вѣрнѣе всего нейрину или мускариноподобному веществу“.

Наши опыты производились съ триметиламиноиъ солянокислымъ (Trimethylamin-chlorhydrat) Kahlbaum'a нейтральной реакціи.

Всего нами произведено опытовъ съ триметиламиноиъ 4, изъ которыхъ въ 3 случаяхъ вещество это вводилось въ началѣ опыта, а въ одномъ—послѣ скатола, спустя 22 мин., при чемъ кимограмма возвратилась къ „нормѣ“, resp., была какъ въ началѣ опыта.

Во всѣхъ этихъ случаяхъ триметиламинъ вызывалъ повышеніе кровяного давленія. Послѣднее наблюдалось уже въ началѣ инъекціи и скоро достигало очень большихъ размѣровъ (въ 2—3 раза выше, чѣмъ до инъекціи) при полномъ отсутствіи судорогъ (послѣ сугаре). Вѣроятнѣе всего эффектъ этотъ обусловливается дѣйствіемъ вещества на миокардъ и сосуды и нисколько не зависитъ отъ дѣйствія на сосудодвигательный центръ въ продолговатомъ мозгу, такъ какъ очень рѣзкое повышеніе давленія (почти 3 раза!) наблюдалось и при введеніи вещества послѣ предварительной перерѣзки спинного мозга (см. оп. № 17). Пульсъ нѣсколько замедлялся (очень незначительно). Амплитуда же увеличивалась, иногда очень рѣзко, при чемъ даже послѣ перерѣзки

*) Цит. по Neumeister'y, ч. I. 1900, стр. 268.

спинного мозга и блуждающихъ нервовъ, слѣд. эффектъ и въ этомъ отношеніи обуславливается главнымъ образомъ дѣйствіемъ вещества на миокардъ.

Протоколъ опыта № 17/3. II. 07.

Собака 7,1 kilo. Morphii 0,03. Art. cur. dextra соединена съ Hg—Манометромъ кимографа Ludwig'a. Въ v. jugul. ext. втавлена канюля для введенія вещества. Curage 1%—1,0.

Trimethylamin—chlorhydrat, растворенъ въ Ringer'ѣ; t° раствора 36—38°.

Trimethylamin—chlorhydr. 4%—3,0 въ теч. 15'': Уже во время Inj. появились судороги (введено было мало curage). По окончаніи Inj. при рѣзкомъ замедленіи P. и увелич. A. получилось громадное повышение D. (въ 2 раза больше, чѣмъ до Inj!), длившееся нѣсколько минутъ. Кимограмма имѣетъ волнистый видъ. Введено еще Curage 1%—3,0. Судороги прошли, кимограмма стала равномерной. Черезъ 5 мин. послѣ 1-ой Inj. D. все еще было выше, чѣмъ до Inj, P. медленнѣе, A.—больше. Въ это время.—

2) *Idem.* 4%—5,0 въ теченіе 30'': Въ срединѣ Inj. небольшое кратковременное пониженіе D, но сейчасъ же (еще до окончанія Inj.) D. стало быстро и рѣзко повышаться и чрезъ 10'' послѣ Inj. было гораздо выше, чѣмъ до Inj. Одновременно съ повышеніемъ D. P. сталъ замедляться, а A.—увеличиваться, но въ значительно меньшей степени, чѣмъ послѣ 1-ой Inj. Черезъ 1 мин. послѣ оконч. Inj. (когда D. было еще выше, чѣмъ до Inj.) перерѣзаны оба n. n. vagi. D. стало понижаться и было ниже, чѣмъ до Inj. P. и A. почти, какъ до Inj. Въ это время.

3) *Idem* 4%—5,0 въ 18'': Въ концѣ Inj. D. стало круто повышаться. На аспе повышенія D. P. участился, а A. уменьшилась, но затѣмъ (при державшемся высокомъ D.) P. и A. постепенно стали, какъ до Inj. Мин. чрезъ 1 1/2 послѣ Inj. D. стало понижаться постепенно и чрезъ 8 мин. было ниже, чѣмъ до Inj. Въ это время—

4) *Idem* 1%—1,0 въ 10'': эффекта никакого.

5) *Idem* 1%—2,0 въ 12'': послѣ Inj. D. немного повысилось. P. и A. безъ перемѣны. Въ это время (черезъ 30'').—

6) *Idem* 1%—3,0 въ 18'': сейчасъ же послѣ Inj. D. стало повышаться, безъ измѣненій P. и A. Затѣмъ въ теченіе промежутка времени въ 38 мин. вводилось Natrii glycerophosph. и карбаминовокислый метилъ, вызвавшіе умѣренное повышение D., а когда кимограмма стала, какъ послѣ 6-й Inj. слѣлана перерѣзка спинного мозга подъ продолговатымъ. D. понижилось. Кимограмма совершенно равномерна. Въ это время—

7) *Trimethylamin Chlorhydr.* 4%—10,0 въ теч. 35'': Въ концѣ Inj. D. стало быстро и рѣзко повышаться, а A. немного увеличиваться. P., resp. частота его, безъ особыхъ перемѣнъ. Чрезъ 3 мин. послѣ Inj. D. стало постепенно понижаться и чрезъ 7 мин. (послѣ Inj.) было почти, какъ до Inj. Затѣмъ введено Natrii glycer. phosph. 5%—15,0, что вызвало небольшое повышение D., увеличеніе A. и замедленіе P. Когда же D. и A. опять стали, какъ до Inj. Natrii glycer. phosph. введено.—

8) *Trimethylamin.* 4%—10,0: сейчасъ послѣ Inj. D. стало рѣзко повышаться, при очень большомъ увеличеніи A. (въ 4 раза больше, чѣмъ до Inj.) P. очень незначительно замедлился. Такое состояніе продолжалось минуты 3 1/2, а затѣмъ D. стало понижаться.

Опытъ № 17.

№ № инъекцій	Начало инъекции, resp. паденія давления, пульса и амплитуда	Продолжительность инъекции	Кол-во вещества въ куб. см.	Концентрація раствора	Количество вещества въ kilo вѣса собаки	% вещества въ крови	Периодъ, въ теченіе котораго измѣрена давленіе и амплитуда	Давленіе крови въ m/m Hg.			Число пульсацій въ 5 сек.	Амплитуда пульса	Примѣчанія	
								minim.	maxim.	среднее				
1	1.53.20	—	—	—	—	—	10	102	108	106	10 1/2	6—8	Послѣ 1-ой Inj. были судороги. Инъекція 0,12. *) Пульсъ крайне неравномерный по ритму. Съ 1 ч. 54 1/2 м. судорогъ нѣтъ почти. Въ 1 ч. 57 м. введено Curage 1%—3,0. Послѣ этого судороги прекратились	
	1.53.30	15	3	4% ⁰	0,017	0,027	—	—	—	—	—	—		
	1.53.45	—	—	—	—	—	—	10	66	158	142	3 1/2		58—92
	1.54	—	—	—	—	—	—	—	142	200	208	*)		56
	1.54.10	—	—	—	—	—	—	—	180	236	216	*)		32
2	1.54.20	—	—	—	—	—	10	174	192	205	*)	18—28	Инъекція 0,2	
	1.55.5	—	—	—	—	—	5	212	240	197	7 1/4	14—16		
	1.58.30	—	—	—	—	—	10	200	214	138	—	—		
	1.58.40	30	5	4% ⁰	0,028	0,045	—	178	194	138	9	12—16		
	1.59	—	—	—	—	—	5	136	148	117	9	14—16		

№№ инъекций	Начало инъекции, перерыва между инъекциями и амплитуда	Продолжительность инъекции	Конц. раствора	Колич. вещества в куб. сант.	Концентрация раствора	Количество вещества в % к весу собаки	% вещества в крови	Период, в течение которого изобретена дилатация и амплитуда	Давление крови в m/m Hg.			Число пульсаций в 5 сек.	Амплитуда пульса	Примечания
									мин.	макс.	среднее			
3	1.59.25	—	—	—	—	—	—	5	190 206	184 196	194	8 1/2	12 -16	Въ 2 ч. 10 с. vagi перерезаны. Инъекция 0,2.
	2.	—	—	—	—	—	—	5	166 194	170 192	180	7	22--28	
	2.1	—	—	—	—	—	—	10	90 100	96 110	99	9	10-14	
	2.1.10	18	5	4%	0,028	0,045	—	—	—	—	—	—	—	
	2.1.20	—	—	—	—	—	—	5	96 108	102 110	104	9	8-12	
	2.1.55	—	—	—	—	—	—	5	178 184	180 188	182	10	6-8	
	2.2.45	—	—	—	—	—	—	10	198 208	200 214	205	9 1/2	10-14	
	2.3.5	—	—	—	—	—	—	5	176 188	170 180	178	9 1/2	10-12	
	2.3.50	—	—	—	—	—	—	5	140 148	140 148	144	11	8	
	2.9.50	—	—	—	—	—	—	10	56 64	56 64	60	8	8	
4	2.10	10	1	1%	0,0014	0,002	—	—	—	—	—	—	—	Инъекция 0,01.
	2.10.20	—	—	—	—	—	—	10	56 64	56 64	60	8	8	
5	2.10.30	12	2	1%	0,003	0,004	—	—	—	—	—	—	—	Инъекция 0,02
	2.10.40	—	—	—	—	—	—	10	58 66	60 68	62	8	8	
6	2.11	—	—	—	—	—	—	10	60 68	60 68	64	8	8	Инъекция 0,03.
	2.11.10	18	3	1%	0,004	0,006	—	—	—	—	—	—	—	
	2.11.30	—	—	—	—	—	—	10	64 72	64 72	68	8	8	
	2.12	—	—	—	—	—	—	5	70 78	70 78	71	8	8	
7	2.12.15	—	—	—	—	—	—	10	78 86	80 88	83	8 1/2	8	Инъекция 0,4. Въ 2 ч. 49 с. перерезка спин. мозга подь medul ablong.
	2.49.30	—	—	—	—	—	—	10	44 50	44 48	46	7	4-6	
	2.49.35	35	10	1%	0,056	0,09	—	—	—	—	—	—	—	
	2.50.5	—	—	—	—	—	—	10	78 88	80 86	83	7 1/2	6-10	
	2.51	—	—	—	—	—	—	10	108 112	112 116	112	8	4	
	2.52.10	—	—	—	—	—	—	10	122 134	122 132	128	7	10-12	
	2.53	—	—	—	—	—	—	10	84 100	80 96	89	7 1/4	16	
	2.55	—	—	—	—	—	—	10	52 60	38 44	56	7	8	
8	2.57.10	—	—	—	—	—	—	10	38 42	38 42	40	6	4-6	Между 2 ч. 57 м. 10 с. и 3 ч. введено Natr. glycerophosph. 5%/о-15,0 что вызвало небольшое новыш. D. и увелич. A. Когда кимограмма возвратилась почти къ «нормъ» возобновлены инъекции съ Trimethyl. amin.
	3	—	—	—	—	—	—	5	42 46	42 46	44	5 1/2	4-6	
	3.5	22	10	4%	0,056	0,09	—	—	—	—	—	—	—	
	3.30	—	—	—	—	—	—	5	40 50	44 54	47	5	10	
	3.40	—	—	—	—	—	—	5	60 84	60 84	79	5	24	
	3.2	—	—	—	—	—	—	5	74 98	90 104	97	5	14	

Рис. 4.

До Инж. № 1.

Сейчасъ послѣ Инж.



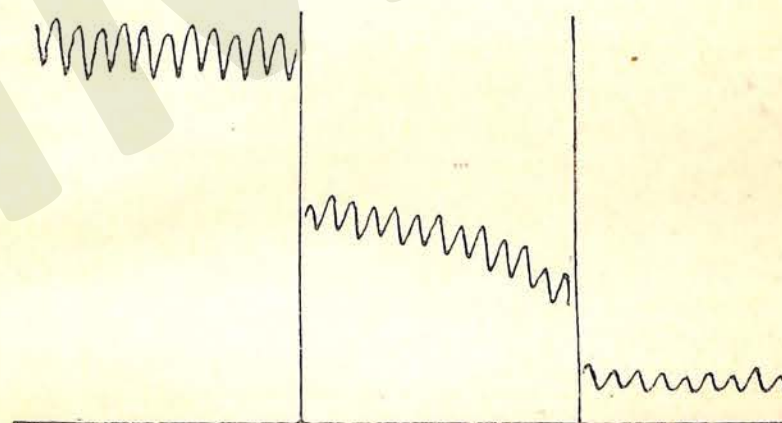
Сек.

Опытъ № 17. Trimethylamin.

Черезъ 2 мин.
послѣ Inj.

Сейчасъ послѣ
Inj.

До Inj. № 7.



Опытъ № 17. Trimethylamin (послѣ перерѣзки medul. oblong).

Литературный указатель.

(для триметиламина).

- 1) Schwarz. Ueber die Wirkung der Radiumstrahlen Pflüger's Arch. Bd. 100. 1903. Цит. по Н. Salomon: Licht in seiner Einwirkung auf die Stoffwechselvorgänge, въ Noordens Handb. der Pathol. des Stoffwechsels Bd. II. 1907.
 - 2) Percival. Giorn. R. Acad. Med. Torino v. V. Fasc. 2-3.
 - 3) Filippo de Filippi. Das Trimethylamin, als normales Produkt des Stoffwechsels Zt. f. physiol. Chemie. Bd. 49. H. 4-5-6.
 - 4) Modrakowski. Ueber die physiolog. Wirkung des Cholins. Pflügers Arch. Bd. 124. 1908.
-

ГЛАВА ТРЕТЬЯ.

Аллоксанъ (Alloxan).

Аллоксанъ $C_4H_2N_2O_4$ или $CO \left\langle \begin{array}{l} NH \cdot CO \\ NH \cdot CO \end{array} \right\rangle CO$ представляет собою тонкія пластинки бѣлаго цвѣта, очень трудно растворимыя въ водѣ. Онъ получается при окисленіи мочевоы кислоты азотной кислотой или хлоромъ, при чемъ образуется также и мочевины. При кипяченіи аллоксана съ разведенной азотной кислотой онъ окисляется съ отщепленіемъ углекислоты и образуетъ оксалилъ—мочевину, такъ называемую парабановую кислоту. $C_4H_2N_2O_4$ (аллоксанъ) =

$$\begin{array}{l} CO-NH \\ | \\ CO \\ | \\ CO-NH \end{array} \left\{ \begin{array}{l} \\ \\ \end{array} \right. CO + O = C_3H_2N_2O_3 \text{ (парабановая кислота)} + CO_2.$$

Парабан. кислота въ водномъ растворѣ при осторожномъ нагрѣваніи съ амміакомъ принимаетъ одну частицу воды и переходитъ въ амміачную соль настоящей кислоты, оксалуровой кислоты. Послѣдняя же при болѣе продолжительномъ кипяченіи распадается съ новымъ принятіемъ воды на щавел. кислоту и мочевины. Аллоксанъ представляет собою мезоксалилъ-мочевину, а при дальнѣйшемъ окисленіи его получается оксалилъ-мочевина или парабановая кислота. Посредствомъ возстановленія изъ аллоксана получается аллоксантинъ, какъ показываетъ слѣдующая формула: $2C_4H_2N_2O_4 + H_2 = C_8H_4N_4O_7 + H_2O$ ^{1—3}).

Достовѣрныхъ данныхъ о нахожденіи аллоксана (и аллоксантина) въ организмѣ человѣка и животныхъ не имѣется. Если же смѣшать аллоксантинъ съ кровью extra corpus и

взбалтывать, то образуется метгемоглобинъ, а аллоксантинъ переходитъ въ аллоксанъ (Н. О. Ковалевскій ⁴).

При введеніи аллоксана въ организмъ онъ появляется въ мочѣ въ видѣ аллоксантина.

Изслѣдованія надъ дѣйствіемъ аллоксана на животный организмъ насколько мнѣ извѣстно, исчерпываются четырьмя работами: Lusini ⁵), Wiener'a ⁶), Köhne ⁷) и Михайловскаго ⁸).

Lusini изслѣдовалъ разные дериваты мочевоы кислоты (аллоксана аллоксантина и парабановоы кислоты) относительно ихъ ядовитости и содержанія ихъ въ организмѣ.

При этомъ онъ нашелъ, что „дѣйствіе ихъ зависитъ отъ уреидной группы $CO \left\langle \begin{array}{l} NH \\ NH \end{array} \right\rangle$, а не отъ гипотетической имидной группы $NH \left\langle \begin{array}{l} CO \\ CO \end{array} \right\rangle$. Всѣ указанныя три вещества вызываютъ сначала цереброспинальное возбужденіе, а потомъ—параличъ“.

Далѣе, они вызываютъ діастолическую остановку сердца. При дѣйствіи на изолированное лягушечье сердце они вызываютъ уменьшеніе частоты и неправильность пульса, а затѣмъ діастолическую остановку сердца.

Аллоксанъ болѣе ядовитъ, а аллоксантинъ—наименѣе.

Wiener вводилъ кроликамъ по 0,5 аллоксана pro kilo вѣса; при этомъ животныя погибали спустя 2 часа при явленіяхъ судорогъ подобно тому, какъ это бываетъ при отравленіи щавелевоы кислотой; въ мочѣ при этомъ можно было констатировать значительную прибавку щавелевоы кислоты.

Köhne давалъ собакамъ до 8,0 аллоксана, послѣ чего наступалъ небольшой поносъ; затѣмъ онъ изслѣдовалъ содержаніе аллоксана въ мочѣ. При этомъ оказалось, что болѣшая часть его совершенно разрушается въ организмѣ, и лишь очень незначительная часть его выдѣляется изъ организма въ видѣ парабановоы кислоты и щавелевоы. И Михайловскій изслѣдовалъ дѣйствіе аллоксана на изолированное сердце лягушки и собаки, при чемъ получились слѣдующіе результаты:

1% растворъ аллоксана амфотерной реакціи производить у лягушекъ прогрессивное уменьшеніе высотъ и числа сердцебиеній до полной діастолической остановки желудочка при одновременно почти неизмѣненной дѣятельности предсердія. У собакъ аллоксанъ въ дозѣ 0,1—0,3 про kilo вѣса вызываетъ замедленіе сердцебиеній, увеличеніе систолическихъ высотъ и нѣкоторую неправильность сердечной дѣятельности, напр. аритмію, дикротію, при этомъ наблюдается также повышенная возбудимость периферическихъ окончаній п. vagi. Въ послѣдней своей работѣ *) авторъ (Михайловскій) подтверждаетъ только что приведенныя данныя *).

Наши собственные опыты производились съ кристаллическимъ безцвѣтнымъ аллоксаномъ Merck'a и Kahlbaum'a, слабо кислой реакціи, такъ что приходилось нейтрализовать посредствомъ Na_2CO_3 . Подробности постановки опытовъ см. ниже протоколы.

Всего нами произведено опытовъ съ аллоксаномъ 12, гесп. на 12 собакахъ, при чемъ въ 8 случаяхъ послѣдній вводился въ началѣ опыта, а въ 4—послѣ другихъ веществъ. Въ послѣднихъ случаяхъ обыкновенно выжидали довольно долго, пока эффектъ отъ введеннаго раньше вещества совершенно проходилъ, или болѣе или менѣе сглаживался.

Какъ видно изъ приведенныхъ протоколовъ опытовъ, а также изъ нѣкоторыхъ кривыхъ, аллоксанъ оказался физиологически весьма активнымъ веществомъ, а именно: кровяное давленіе повышалось, иногда очень значительно и притомъ, что особенно интересно, отъ очень малыхъ количествъ вещества: 0,0012 про kilo вѣса собаки! (См. оп. № 15).

Повышеніе давленія обуславливается по всей вѣроятности дѣйствіемъ вещества на вазомоторы, главнымъ обра-

*) Проф. В. Я. Данилевскій (еще не опубликованная работа) нашелъ, что аллоксанъ въ средней концентраціи (пятерное заведеніе концентрированного раствора) убиваетъ мелкихъ прѣсноводныхъ ракообразныхъ. Напротивъ мелкія рыбки выдерживаютъ еще болѣе крѣпкіе растворы.

зомъ на периферическіе аппараты, въ пользу чего говоритъ повышеніе давленія отъ аллоксана и послѣ предварительной перерѣзки спинного мозга.

Пульсъ обыкновенно замедлялся, а амплитуда его увеличивалась; послѣ перерѣзки vagorum пульсъ не измѣнялся, слѣдовательно измѣненія пульса зависятъ отъ дѣйствія вещества на центръ vagorum.

Протоколъ опыта № 15. 20/1. 07.

Собака, 8 kilo, Morphii (подъ кожу) 0,04. Tracheotomia. Art. fem. sin соединена съ Hg—манометромъ кимографа Ludwig'a. Въ vena jugul. ext. dextra вставлена канюля для введенія вещества. Curare 1%—2,0. Искусственное дыханіе.

Alloxan приблизительно 1% въ Ringer'ѣ, нейтр. реакціи. t° раствора 36—38°.

1) Alloxan 1%—30,0 медленно (80"): Въ концѣ Inj. D. начало повышаться постепенно и черезъ 70" послѣ Inj. достигло maximum'a. Одновременно съ повышеніемъ D. P. сталъ немного замедляться, а A.—увеличиваться. Послѣ этого D. стало очень медленно и постепенно понижаться, но и черезъ 4 мин. послѣ Inj. D. было еще значительно выше, чѣмъ до Inj. P. какъ до Inj., A.—чуть больше. Въ это время перерѣзаны оба п. n. vagi. P. рѣзко участился, A. измельчилась, D. повысилось. Пауза 2½ мин. D. немного понизилось, но все еще было выше, чѣмъ въ началѣ опыта.

При такомъ состояніи кимограммы—

2) Idem 1%—15,0 въ теченіе 60":

Уже въ 1-й половинѣ Inj. послѣ 2—3-хъ к. см. D. стало повышаться и къ концу Inj. достигло огромной высоты (въ 1½ раза выше, чѣмъ до Inj.) P. безъ перемѣны, A. немного увеличилось. Высокое давленіе держится въ теченіе нѣсколькихъ минутъ и лишь медленно постепенно понижается. Пауза 3 мин. D. понизилось, но все еще выше, чѣмъ до Inj. A. уменьшилась. Постепенно продолжая понижаться D. еще черезъ 1 мин., слѣдовательно черезъ 7 мин. послѣ

Inj. возвратилось къ „нормѣ“, гесп. какъ до Inj. А. и Р. тоже, какъ до Inj.

При такомъ состояніи кимограммы—

3) *Idem 8,0* (въ теченіе 30") со скоростью предыдущей Inj.: Явленія тѣ же, что и послѣ предыдущей Inj. Послѣ Inj. въ теченіе нѣсколькихъ мин. замѣчались длинныя волны въ родѣ Hering-Traube. D. держится повышеннымъ долго и еще черезъ 9 мин. послѣ Inj. значительно выше, чѣмъ до Inj. Р. и А. все время безъ перемѣны.

При такомъ состояніи кимограммы—

4) *Idem 2,0 очень медленно* (25'): Въ концѣ Inj. D. явственно поднялось и держалось такимъ сек. 15, затѣмъ стало постепенно понижаться и черезъ 30" послѣ Inj. возвратилось къ „нормѣ“, гесп., какъ до Inj. Р. и А. все время безъ измѣненія.

5) *Idem 1,0 со скоростью* предыдущей Inj. (12"): эффектъ почти такой же, какъ послѣ предыдущей Inj.

6) *Idem 1,0 въ теченіе 10'*: результатъ повидимому тотъ же, что и послѣ предыдущихъ Inj.

7) *Idem 2,0 въ теченіе 13'*: опять тотъ же результатъ, еще яснѣе выраженный, чѣмъ послѣ предыдущей Inj. Все время замѣчаются указанные выше дыхат. волны, которыя затрудняютъ слѣдить точно за дѣйствіемъ 1 к. см. Послѣ же 2 к. см. повышение D. очень явственно.

Пауза 4 мин. D. понизилось и было ниже, чѣмъ до Inj. № 7, но выше, чѣмъ въ началѣ опыта. Р. и А. послѣ 3-ей Inj. все время безъ перемѣны.

При такомъ состояніи кимограммы—

8) *Idem 2,0 въ теченіе 12'*: Секунда черезъ 20 послѣ Inj. D. явственно повысилось. Вмѣстѣ съ тѣмъ послѣ Inj. опять яснѣе выразились указанные выше волны.

Черезъ нѣсколько мин. перерѣзанъ спинной мозгъ на уровнѣ продолговатаго.

D. рѣзко понизилось и стало совершенно равномернымъ, Р. и А. безъ перемѣны. Въ это время—

9) *Idem 5,0* въ теченіе 25": Уже въ срединѣ Inj. D. стало медленно, постепенно повышаться и черезъ 35—40" послѣ Inj. достигло maximum'a (почти въ 2 раза выше, чѣмъ до Inj.), затѣмъ D. постепенно стало понижаться, но и черезъ 1½ мин. послѣ Inj. было выше, чѣмъ до Inj. На наибольшей высотѣ D. Р. немного замедлился, А. чуть увеличилась.

10) *Idem 10,0* съ предыдущей скоростью: результатъ такой же, какъ послѣ предыдущей Inj. Не выждавши пониженія D., введено (черезъ 40" послѣ предыдущей Inj.)—

11) *Idem 10,0* быстрѣе въ 2 раза: послѣ Inj. началось новое повышение D., достигшее maximum'a черезъ 30" послѣ Inj., а затѣмъ D. постепенно стало понижаться, но и черезъ 6½ мин. послѣ Inj. D. было значительно выше (въ 1½ раза) чѣмъ до Inj. № 9.

Затѣмъ (между 1.45' и 2.35') введено: лецитинъ, гуанидинъ и карбаминовокислый аммоній; вещества эти подняли кровяное давленіе, но затѣмъ давленіе постепенно понижалось и стало ниже, чѣмъ послѣ Inj. № 11.

При такомъ состояніи кимограммы—

12) Alloxan 1%—20,0 слабо *кислой* реакціи въ теченіе 100": результатъ въ смыслѣ повышения D., какъ послѣ предыдущихъ инъекцій.

13) *Idem 1%—20,0 кислой* реакціи въ теченіе 50": результатъ тотъ же.

Опыт № 15.

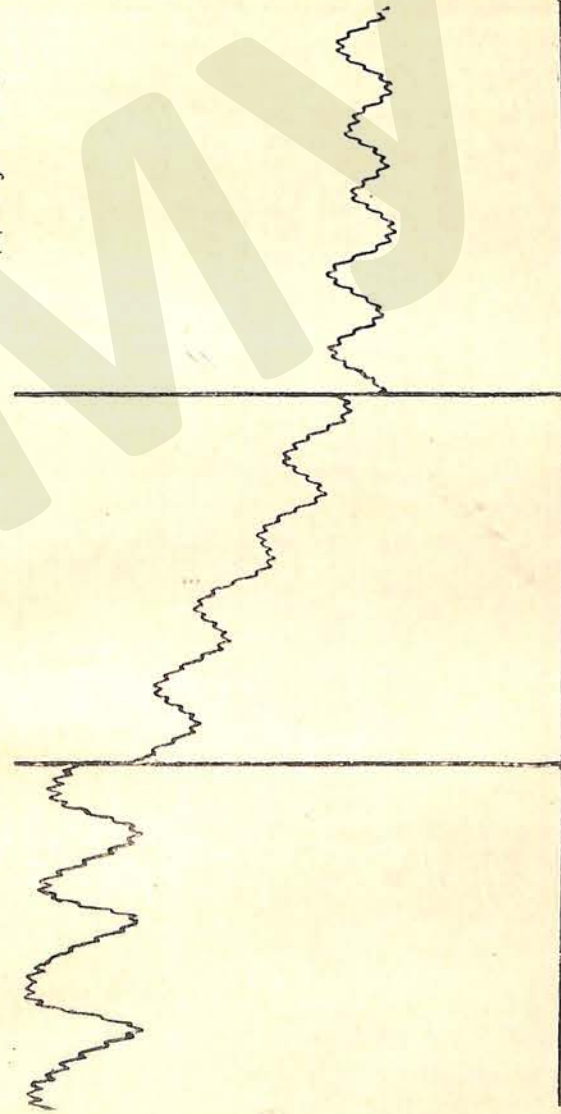
№№ инъекций	Начало инъекции, гср. измѣренія давленія, пульса и амплитуда		Продолжительность инъекции	Кол-во раствора веществъ въ куб. см.	Концентрація раствора	Количество вещества въ мл крови собаки.	% вещества въ крови	Периодъ, въ течение котораго измѣрена давленіе и амплитуда	Давленіе крови въ т/м Пг.			Число пульсовыхъ вѣвъ въ 5 сек.	Амплитуда пульса	Примѣчанія
	ч. мнн.	сек.							сек.	миним.	максим.			
1	12.27	—	—	—	—	—	—	10	134 164	144 172	154	4	30—28	Инъекція 0,3.
	12.30	—	—	—	—	—	—	10	134 166	144 172	154	4 1/4	32—28	
	12.30.10	80	30	1 0/0	0,038	0,06	—	—	—	—	—	—	—	
	12.30.40	—	—	—	—	—	—	10	138 166	140 168	153	5	28	
	12.31.15	—	—	—	—	—	—	5	146 176	161 176	161	4 3/4	30	
	12.31.45	—	—	—	—	—	—	10	138 176	140 180	159	3	38—40	
2	12.32.55	—	—	—	—	—	—	10	142 182	162 182	162	3 1/2	40	Въ 12 ч. 41 м. перерѣзаны оба в. п. vagi. Пульсъ сразу измѣльчелъ, участился. Давленіе держалось повышеннымъ. Инъекція 0,15. *) Minimum'ы и maximum'ы относятся къ основаніямъ и верхушкамъ дышатъ волноу.
	12.33	—	—	—	—	—	5	132 172	151 172	151	4	38—40		
	12.35	—	—	—	—	—	—	10	124 164	138 166	150	4 1/4	28—36	
	12.45.45	—	—	—	—	—	—	10	152* 164*	156 168	160*	16	2	
	12.46.05	60	15	1 0/0	0,019	0,03	—	—	—	—	—	—	—	
	12.46.15	—	—	—	—	—	—	5	166* 186*	176 186	176	15 1/2	2	
	12.46.50	—	—	—	—	—	—	10	216* 242	220 246	231	15 1/2	3—4	
	12.47.30	—	—	—	—	—	—	10	210* 236*	223 236	223	16	4—8	
	12.48.30	—	—	—	—	—	—	5	196* 218*	207 218	207	—	—	
	12.49.15	—	—	—	—	—	—	10	192* 216*	194 210	203	16	4—8	
3	12.53	—	—	—	—	—	—	5	174* 186*	174 186	180	—	—	Инъекція 0,08. Волны въ родѣ Traube-Hering'a.
	12.54.10	—	—	—	—	—	—	10	152* 164*	152 164	158	1 1/2	4—6	
	12.54.25	30	8	1 0/0	0,01	0,016	—	—	—	—	—	—	—	
	12.54.55	—	—	—	—	—	—	5	218 232	225 232	225	16	—	
	12.55.55	—	—	—	—	—	—	5	198 214	206 214	206	16	—	
	12.56.25	—	—	—	—	—	—	10	202 224	213 224	213	—	—	
4	1.04.05	—	—	—	—	—	—	10	174 184	172 186	179	16	—	Инъекція 0,02.
	1.04.25	25	2	1 0/0	0,0025	0,004	—	—	—	—	—	—	—	
	1.04.45	—	—	—	—	—	—	4	188 208	198 208	198	—	—	
	1.04.50	—	—	—	—	—	—	4	196 212	204 212	204	—	—	
	1.04.55	—	—	—	—	—	—	5	190 206	198 206	198	—	—	
5	1.05.15	—	—	—	—	—	—	5	172 188	180 188	180	—	—	Инъекція 0,01.
	1.05.25	12	1	1 0/0	0,0012	0,002	—	—	—	—	—	—	—	
	1.06	—	—	—	—	—	—	5	194 208	201 208	201	—	—	
	1.06.20	—	—	—	—	—	—	5	168 180	174 180	174	—	—	
	1.07.15	—	—	—	—	—	—	5	158 170	164 170	164	—	—	
6	1.07.20	10	1	1 0/0	0,0012	0,002	—	—	—	—	—	—	—	Инъекція 0,01.
	1.07.30	—	—	—	—	—	—	5	184 196	174 190	190	—	—	
	1.08	—	—	—	—	—	—	5	174 190	185 194	185	—	—	

Рис. 6.

Во время 1-ой половинѣ Инж.

Въ концѣ Инж. и сей-часъ послѣ нея.

До Инж. № 2.



Опытъ № 15. Апохан. (абсцисса поднята).

№№ инъекцій	Начало инъекции, геср. измѣренія давленія, пульса и амплитуды	Продолжительность инъекции	Кол-во раствора вещества в куб. см.	Концентрация раствора	Количество вещества про kilo веса собаки.	% вещества в крови	Период, в течение которого измерена давленіе и амплитуда*	Давленіе крови в т/м Пф.			Число пульсовых вѣ в 5 сек.	Амплитуда пульса	Примѣчанія
								min.	max.	среднее			
7	1.08.05	13	2	1‰	0,0025	000,5	—	—	—	—	—	—	Инъекція 0,02.
	1.08.25	—	—	—	—	—	5	154	170	162	—	—	
	1.08.45	—	—	—	—	—	10	200	210	204	—	—	
	1.09.10	—	—	—	—	—	5	194	208	190	—	—	
	1.09.30	—	—	—	—	—	5	152	168	160	—	—	
	1.09.50	—	—	—	—	—	5	184	196	190	—	—	
	1.10.10	—	—	—	—	—	5	150	162	156	—	—	
8	1.15.15	—	—	—	—	—	5	194	206	200	—	—	Инъекція 0,02.
	1.15.18	12	2	1‰	0,0025	0,004	3	140	152	146	—	—	
	1.15.35	—	—	—	—	—	5	160	172	166	—	—	
	1.16.10	—	—	—	—	—	5	148	160	154	—	—	
	1.16.55	—	—	—	—	—	5	180	188	184	—	—	
	1.17.20	—	—	—	—	—	5	146	154	150	—	—	
	1.17.50	—	—	—	—	—	5	176	184	180	—	—	
9	1.18.05	—	—	—	—	—	5	144	152	148	—	—	Въ 1 ч. 33 м. перерѣзать спину. мозгъ на уровнѣ продолг. Кровяи. давл. рѣзко пало. Инъекція 0,05.
	1.34.05	—	—	—	—	—	10	180	204	192	—	—	
	1.34.15	25	5	1‰	0,0063	0,01	—	30	32	31	16	—	
	1.34.40	—	—	—	—	—	10	38	42	40	15 1/2	—	
	1.35.20	—	—	—	—	—	10	48	56	52	15	—	
10	1.36.10	—	—	—	—	—	10	34	38	36	—	—	Инъекція 0,1.
	1.36.20	50	10	1‰	0,012	0,02	—	—	—	—	—	—	
	1.36.50	—	—	—	—	—	5	44	48	46	—	—	
11	1.37.30	—	—	—	—	—	10	52	58	55	—	—	Инъекція 0,1.
	1.37.50	20	10	1‰	0,012	0,02	—	—	—	—	—	—	
	1.38.40	—	—	—	—	—	10	78	86	82	—	—	
	1.39.15	—	—	—	—	—	5	54	60	57	—	—	
12	1.44.45	—	—	—	—	—	10	42	48	45	—	—	Въ дальнѣйшемъ между 1 ч. 45 м. и 2 ч. 35 м. введены: Lecithin, guanidin и amon. carbaminium. Вещества эти подъяли давленіе крови, но затѣмъ постепенно давленіе понижалось и было ниже чѣмъ послѣ Inj. 11. *) Аллохан былъ слабо-кислой рѣанція.
	2.35	—	—	—	—	—	10	28	34	31	12 1/2	3 4	
	2.35.10	100	20	1‰	0,025	0,04	—	—	—	—	—	—	
	2.35.50	—	—	—	—	—	10	28	36	32	11	4-5	
	2.36.40	—	—	—	—	—	10	36	40	40	12	5-6	
*13	2.39.05	—	—	—	—	—	10	38	44	40	—	—	Въ дальнѣйшемъ давленіе понижалось постепенно.
	2.39.15	50	20	1‰	0,025	0,04	—	30	34	34	11 1/2	5-6	
	2.40.05	—	—	—	—	—	5	34	38	34	—	—	
	2.40.30	—	—	—	—	—	10	54	62	60	11	6-8	
	2.40.30	—	—	—	—	—	10	60	66	60	11	6-8	
12	2.41.10	—	—	—	—	—	10	76	82	81	12	8-10	Въ дальнѣйшемъ давленіе понижалось постепенно.
	2.41.10	—	—	—	—	—	10	78	88	81	12	8-10	
	2.45.40	—	—	—	—	—	10	58	66	63	11 1/2	8-10	
12	2.45.40	—	—	—	—	—	10	32	38	36	10	6-8	
	2.45.40	—	—	—	—	—	10	36	40	36	10	6-8	

Протоколь опыта № 30. 10./IX. 07.

Собака 8 kilo. Morphii (подъ кожу) 0,04. Tracheotomia. Art. scurialis dextra соединена съ Hg—Манометромъ кимографа Ludwig'a. Въ vena jug. ext. sin. вставлена канюля для введенія вещества. *Alloxan* 2%, растворенъ въ жидкости Ringer'a, нейтрализованный до слабо щелочной реакціи посредствомъ Na_2CO_3 , t° раствора 36—38°.

1) *Alloxan* 2% 5,0 въ теченіе 50": Уже во время Inj. D. поднялось немного, а P. чуть замедлился. A.—безъ измѣненій; затѣмъ D. и P. стали возвращаться къ „нормѣ“, resp. какъ до Inj. (чуть выше).

При такомъ состояніи кимограммы—

2) *Idem* 2%—5,0 въ теченіе 20": Послѣ Inj. D. чуть повысилось, а P. немного замедлился. Когда кимограмма возвратилась почти къ „нормѣ“—

3) *Idem* 2%—10,0 въ 37": Дыханіе стало поверхностнымъ, неровнымъ. D. немного повысилось, а P. замедлился. A. немного уменьшилась.

Въ это время введено *Atropin. sulfur.* 0,1%—2,5: P. сразу рѣзко участился и измельчился. При такомъ состояніи кимограммы—

4) *Alloxan* 2%—10,0 въ 40": Въ концѣ Inj. D. стало повышаться, но скоро стало возвращаться къ „нормѣ“, при чемъ P. въ это время немного участился. A.—безъ измѣненій.

5) *Idem* 2%—10,0 въ 25": D. опять поднялось. Повышеніе D. гораздо явственнѣе, чѣмъ до введенія *Atropin'a*. P. немного замедлился.

Въ это время введено *Cloral hydr.* 5%—16,0: D. понизилось, P. замедлился A. значительно увеличилась. При такомъ состояніи кимограммы (черезъ 5 мин. послѣ *Chloral hydr.*)

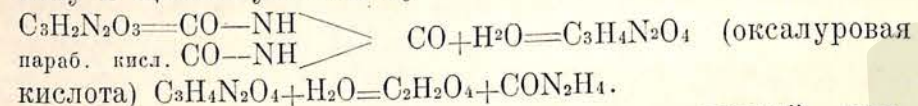
6) *Alloxan* 2%—10,0 въ 35": Въ концѣ Inj. D. немного повысилось. Черезъ 1 мин. послѣ этой Inj.—

7) *Idem* 2%—10,0 25": Результатъ относительно D. тотъ же. P. и A. все время послѣ 6-й Inj. безъ перемѣнъ.

№№ инъекцій	Начало инъекцій, resp. началъ дыхания дыланъ я. и пульса амплитуда	Процентъ инъекціи	Колѣч. раствора ввещств. куб. см.	Концентрація раствора	Количество вещества въ kilo вѣса собаки	% вещества въ крови	Періодъ, въ течение котораго измѣрены давленіе и амплитуда	Давленіе крови въ мм Hg.			Число пульсацій въ 5 сек.	Амплитуда пульса	Примѣчанія
								minim.	maxim.	среднее			
1	12.41.15	—	—	—	—	—	10	124	136	130	9	12	Послѣ 1-ой инъекціи <i>Alloxan'a</i> дыханіе участилось. Инъекція 0,1.
	12.41.25	50	5	2%	0,0125	0,02	—	—	—	—	—	—	
	12.41.55	—	—	—	—	—	10	126	138	135	8	12	
2	12.42.40	—	—	—	—	—	5	128	138	135	8	10	Инъекція 0,1. Послѣ 2-й инъекціи дыханіе участил. стало поверхностнымъ, а мин. черезъ 1½ появилось dyspnoe и въ теченіе 15-20 сек. apnoe. Въ 12 ч. 47 м. дыханіе стало болѣе спокойнымъ. Послѣ 3-й инъекціи дыханіе опять стало поверхностнымъ, участилось и вмѣстѣ съ тѣмъ стало неровнымъ. Въ 12 ч. 52 м. введено <i>Atropini Sulfur.</i> 0,1%—2,5: Пульсъ сразу рѣзко участился и измельчился.
	12.43.5	—	—	—	—	—	10	128	140	133	9	12	
	12.44.50	—	—	—	—	—	10	130	140	133	9½	12	
3	12.45.25	—	—	—	—	—	10	128	142	135	9	14	Въ 12 ч. 47 м. дыханіе стало болѣе спокойнымъ. Послѣ 3-й инъекціи дыханіе опять стало поверхностнымъ, участилось и вмѣстѣ съ тѣмъ стало неровнымъ. Въ 12 ч. 52 м. введено <i>Atropini Sulfur.</i> 0,1%—2,5: Пульсъ сразу рѣзко участился и измельчился.
	12.49.5	—	—	—	—	—	10	126	136	133	9½	10	
	12.49.15	37	10	2%	0,025	0,04	—	—	—	—	—	—	
4	12.50	—	—	—	—	—	10	128	138	135	8½	10	*) Минимумъ и максимумъ относятся къ основаніямъ и верхушкамъ дыхательн. воздъ.
	12.51	—	—	—	—	—	10	134	142	135	10	8—10	
	12.54.15	—	—	—	—	—	10	132*	134*	133*	15½	1—2	
5	12.54.25	40	10	2%	0,025	0,04	—	—	—	—	—	—	Послѣ 5-ой инъекціи опять небольшое dyspnoe, глубокіе вдохи. Давленіе постепенно очень незначительно понизилось. Въ это время въ 3 приема въ теченіе 3 м. 15 с. введено <i>Chloralhydrat</i> 5%—16,0; при этомъ произошли слѣдующія перемѣны.
	12.55.5	—	—	—	—	—	10	136*	142*	139	16	1—2	
	13.58.5	—	—	—	—	—	10	130*	138*	134	18	1—2	
6	12.58.15	25	10	2%	0,025	0,04	—	—	—	—	—	—	Въ это время въ 3 приема въ теченіе 3 м. 15 с. введено <i>Chloralhydrat</i> 5%—16,0; при этомъ произошли слѣдующія перемѣны.
	12.58.40	—	—	—	—	—	10	136	140	138	18	1—2	
	1.2.40	—	—	—	—	—	10	134	138	136	16	3—4	
7	1.11.40	—	—	—	—	—	10	139	141	140	15½	1—2	Послѣ 5-ой инъекціи опять небольшое dyspnoe, глубокіе вдохи. Давленіе постепенно очень незначительно понизилось. Въ это время въ 3 приема въ теченіе 3 м. 15 с. введено <i>Chloralhydrat</i> 5%—16,0; при этомъ произошли слѣдующія перемѣны.
	1.15.40	—	—	—	—	—	10	135	137	136	15	1—2	
	1.16	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
8	1.19.40	—	—	—	—	—	10	90	100	95	10½	10	Послѣ 5-ой инъекціи опять небольшое dyspnoe, глубокіе вдохи. Давленіе постепенно очень незначительно понизилось. Въ это время въ 3 приема въ теченіе 3 м. 15 с. введено <i>Chloralhydrat</i> 5%—16,0; при этомъ произошли слѣдующія перемѣны.
	1.20.50	—	—	—	—	—	10	102	108	105	11	6	
	1.21.35	35	10	2%	0,025	0,04	5	106	110	108	—	—	
9	1.21.50	—	—	—	—	—	10	106	110	109	12	4	Въ это время въ 3 приема въ теченіе 3 м. 15 с. введено <i>Chloralhydrat</i> 5%—16,0; при этомъ произошли слѣдующія перемѣны.
	1.22.20	—	—	—	—	—	10	108	112	108	12	4	
	1.22.30	25	10	2%	0,025	0,04	—	—	—	—	—	—	
10	1.23	—	—	—	—	—	10	108	112	110	12½	4	Въ это время въ 3 приема въ теченіе 3 м. 15 с. введено <i>Chloralhydrat</i> 5%—16,0; при этомъ произошли слѣдующія перемѣны.
	1.23.30	—	—	—	—	—	10	110	114	112	12½	4	
	1.23.30	—	—	—	—	—	10	108	112	110	12½	4	

Парабановая кислота (acidum parabanicum)*).

Парабановая кислота находится въ близкомъ родствѣ съ аллоксаномъ, изъ котораго она, какъ мы уже приводили выше (см. аллоксанъ), получается при дальнѣйшемъ окисленіи его. Химически она представляетъ собою оксалиль-мочевину и распадается при кипяченіи съ водою на мочевину и щавелевую кислоту



Дѣйствіе парабановой кислоты на животный организмъ было изучено Lusini и Köhne, а въ самое послѣднее время И. Михайловскимъ. Lusini нашелъ, что парабановая кислота (также, какъ аллоксанъ и аллоксатинъ) вызываетъ у лягушки и млекопитающихъ сначала цереброспинальное возбужденіе, а позже—параличъ.

Подобно аллоксану и парабановая кислота по изслѣдованіямъ Lusini вызываетъ діастолическую остановку сердца. Кромѣ того парабановая кислота уничтожаетъ мышечную сократительность и раздражимость нервовъ въ очень короткое время. Дѣйствуя на изолированное сердце, парабан. кислота вызываетъ уменьшеніе частоты и неправильность сердцебиеній, а впоследствии остановку сердца въ діастолѣ.

Köhne, собственно говоря, главнымъ образомъ занимался изслѣдованіемъ химическихъ превращеній парабановой кислоты въ организмѣ животныхъ при дачѣ ея внутрь и попутно съ этимъ обращалъ вниманіе на состояніе животныхъ.

*.) Литературу относительно парабан. кислоты см. литер. указ. аллоксана.

Авторъ давалъ собакамъ 2,0 парабановой кислоты и затѣмъ опредѣлялъ содержаніе ея въ суточномъ количествѣ мочи.

При этомъ оказалось, что парабановая кислота выдѣляется изъ организма въ неизмѣненномъ видѣ лишь въ очень незначительныхъ количествахъ; большая же часть разрушается, при чемъ прежде всего образуется щавелевая кислота, которая, вѣроятно, сейчасъ же распадается на ангидридъ угольной кислоты и воду. *Въ самочувствіи собаки при этомъ не происходило никакихъ перемѣнъ.* „Im Befinden des Hundes trat keine Aenderung ein“.

И. Михайловскій на основаніи своихъ изслѣдованій о физиологическомъ дѣйствіи парабановой кислоты и аллоксана на изолированное сердце лягушки и кролика, а также на мышцы лягушекъ приходитъ къ заключенію, что эти вещества дѣйствуютъ главнымъ образомъ на мышцу сердца: въ слабыхъ растворахъ возбуждая ее, а въ крѣпкихъ—парализуя.

Кромѣ того по неопубликованнымъ еще опытамъ проф. В. Данилевскаго нейтральный растворъ парабановой кислоты даже въ слабой концентраціи оказывается ядовитымъ по отношенію къ молодымъ лягушечьимъ головастикамъ, мелкимъ прѣсноводнымъ ракообразнымъ и мелкимъ рыбкамъ. Такъ напр. въ растворѣ 0,02% мелкіе головастики погибаютъ черезъ 12—20 час. Въ растворѣ 0,2% названныя животныя погибаютъ еще быстрѣе. Интересно однако, что если въ началѣ обнаружившагося ядовитаго дѣйствія промыть эти животныя свѣжей водою, то они вполне оправляются. У лягушекъ это вещество вызываетъ повышенную возбудимость, но въ значительно меньшей степени, чѣмъ индолъ.

Наши опыты производились съ парабановой кислотой Kahibaum'a, нейтрализованной посредствомъ Na_2CO_3 .

Подробности постановки опытовъ см. ниже протоколы опытовъ.

Всего нами произведено опытовъ съ парабановой кислотой (resp. парабановокислымъ натромъ) 8, при чемъ въ

4 случаях послѣдняя вводилась въ началѣ опыта, а въ 4 послѣ другихъ веществъ (2 раза послѣ аллоксана, 1 разъ послѣ гуанидина и 1 разъ послѣ мочекислото натра). Въ послѣднихъ случаяхъ мы обыкновенно выжидали либо до возвращенія кимограммы къ „нормѣ“, resp. какъ она была въ началѣ опыта, либо пока кимограмма, видоизмѣненная подъ вліяніемъ введеннаго раньше вещества, не приняла болѣе или менѣе постоянный видъ. Результаты въ тѣхъ и другихъ совпадаютъ.

Въ общемъ эффектъ отъ парабано-кислото натра, какъ при инъекціи его въ началѣ опыта, такъ и послѣ другихъ веществъ оказался довольно постояннымъ и выражался въ слѣдующемъ:

Кровяное давленіе обыкновенно повышалось; изрѣдка этому повышенію предшествовалъ кратковременный періодъ пониженія давленія. (Вѣроятное объясненіе этого предварительнаго пониженія см. выше, глава 1-ая). Повышеніе давленія обуславливается вѣроятнѣе всего дѣйствіемъ вещества на сердечную мышцу и на вазомоторный центръ въ продолговатомъ мозгу. Въ пользу послѣдняго говоритъ наиболѣе явственно выраженное дѣйствіе вещества (повышеніе давленія) при цѣлости спинного мозга и слабо выраженное дѣйствіе послѣ перерѣзки спинного мозга на границѣ продолговатаго или послѣ введенія Chloralhydrat'a.

Дѣйствіе на частоту пульса было менѣе постояннымъ. Чаще всего пульсъ во время повышенія D. замедлялся, послѣ перерѣзки же ваготомъ пульсъ оставался безъ измѣненія, слѣдовательно замедленіе пульса зависитъ отъ раздраженія центра ваготомъ въ продолговатомъ мозгу. Амплитуда пульса повышалась, при чемъ эффектъ этотъ наблюдался и послѣ перерѣзки спинного мозга и ваготомъ, слѣд. обуславливается дѣйствіемъ вещества на міокардъ.

Протоколъ опыта № 16. 27. I. 07.

Собака 8,2 kilo. Morphii 0,04 Tracheotomia. Art. scur. dextra соединена съ Hg—манометромъ кимографа Ludwig'a. Въ vena jugul. ext. sin. вставлена канюля для введенія вещества. Curare. Искусственное дыханіе.

Acid. parabanicum, растворенное въ жидкости Ringer'a, t° раствора 36—38°, нейтрализовано посредствомъ Na₂CO₃.

1) *Natrii parabanici* 3%—10,0 медленно (90"): Во 2-ой половинѣ Inj. D. на короткое время понизилось, но сейчасъ же стало повышаться, сек. черезъ 10 послѣ Inj. достигло maximum'a и было выше, чѣмъ до Inj. Одновременно съ пониженіемъ D. P. немного участился, но при начавшемся повышеніи D. P. сталъ замедляться и когда D. было выше, чѣмъ до Inj. P. возвратился къ нормѣ (resp. какъ до Inj.) а A. нѣсколько увеличилась. Сек. чрезъ 20 послѣ Inj. D. стало постепенно понижаться и мин. чрезъ 2 послѣ Inj. было немного выше, чѣмъ до Inj. P. и A. какъ до Inj.

Введено Curare 1%—2,0 ...

Сейчасъ же D. пало, P. частый. A.—малая. При такомъ состояніи—

2) *Idem* 3%—10,0 скоро (въ теченіе 27"). Въ концѣ Inj. P. сталъ замедляться, A. увеличиваться, D. безъ перемѣны. Сейчасъ же послѣ Inj. D. стало понижаться, A. уменьшаться, а P. учащаться; Чрезъ 10" послѣ Inj. D. достигло minimum'a (значительно ниже, чѣмъ до Inj.) P. и A.—какъ до Inj. Затѣмъ D. стало повышаться, A. стала увеличиваться, а P.—замедляться и приблизительно чрезъ 1 мин. послѣ Inj. D. достигло maximum'a и было значительно выше, чѣмъ до Inj. P. былъ значительно медленнѣе, чѣмъ до Inj., а A. разъ въ 7—8 больше чѣмъ до Inj. Послѣ этого D. очень медленно и постепенно стало понижаться, и мин. черезъ 3 послѣ Inj. все еще было значительно выше, чѣмъ до Inj. P. и A. безъ перемѣны, resp. какъ черезъ 1 мин. послѣ Inj. Въ это время

3) *Idem* 3%—10,0 быстро (20"): результатъ какъ послѣ предыдущей Inj., мин. чрезъ 1½, когда D. было значительно выше, чѣмъ до Inj. P. медленнѣе, а A. больше.—

Перерѣзаны оба п. п. vagi. D. повысилось, P. рѣзко участился, а A. рѣзко уменьшилась.

4) *Idem* 3‰—10,0 медленно (въ теч. 45'') Въ концѣ Inj. D. понизилось сек. на 10, а затѣмъ круто стало повышаться и чрезъ 20'' послѣ Inj. было гораздо выше, чѣмъ до Inj. P. и A. безъ переменъ. Въ дальнѣйшемъ D. все продолжало повышаться, A. немного увеличилась, а P. чуть участился. Чрезъ 1 мин. послѣ Inj. D. достигло maximum'a, A. была больше, а P. чуть чаще, чѣмъ до Inj. Затѣмъ D. очень постепенно стало понижаться, A. чуть уменьшаться, а P. безъ измѣненій. Черезъ 3 мин. послѣ Inj. D. все еще было выше чѣмъ до Inj. P. и A. почти, какъ до Inj. Въ это время—

5) *Idem* 3‰—10,0 быстро (10''): Въ концѣ Inj. D. на нѣсколько сек. поднялось немного, но сейчасъ же понизилось и было ниже, чѣмъ до Inj., послѣ чего сек. чрезъ 12—15 стало быстро и круто повышаться и чрезъ 30'' послѣ Inj. было гораздо выше, чѣмъ до Inj. P. и A. все время безъ измѣненій. Пауза около 2½ мин. Послѣ паузы D. было значительно ниже, и продолжало постепенно понижаться. Чрезъ 4 мин. послѣ Inj. D. было уже ниже, чѣмъ до Inj. D. и A. безъ измѣненія, P. чуть медленно. Въ дальнѣйшемъ введено было Guanid. hydrochl. 4‰—15,0 (нейтральный). D. повысилось. Затѣмъ выждано 20 мин. D. понизилось, но все же было выше, чѣмъ до Guanidin'a, resp. 4 мин. послѣ 5-ой Inj. Natri parab. (см. выше) P. былъ чаще, а A. меньше. При такомъ состоянн кимограммы введено.—

6) *Natrii parab.* 3‰—1,0 медленно (въ теч. 10''): сек. чрезъ 25 послѣ Inj. D. на нѣсколько сек. понизилось, но сейчасъ же повысилось и чрезъ 45'' послѣ Inj. было значительно выше, чѣмъ до Inj. P. и A. st. quo. D. держалось повышеннымъ около 1 мин. и при такомъ состоянн кимограммы сдѣлана Перерѣзка спинного мозга на уровнѣ продолговатаго D. рѣзко пало и при такомъ низкомъ D.

7) *Idem* 3‰—5,0 медленно (36''): Послѣ Inj. D. лишь очень незначительно повысилась и вскорѣ возвратилось къ „нормѣ“.

№ № инъекцій	Начало инъекции, resp. поминуты, пульса и амплитуды	Продолжительность инъекции	Колич. раствора вещества въ куб. сант.	Концентрація раствора	Количество вещества про кило веса собаки	% вещества въ крови	Периодъ, въ течение котораго измѣрены давление и амплитуда	Давленіе крови въ мм Hg.			Число пульсацій въ 5 сек.	Амплитуда пульса	Примѣчанія	
								minim.	maxim.	среднее				
1	12.34.30	—	—	—	—	—	10	112	160	136	4	40—48	Инъекція 0,3	
	12.37.45	—	—	—	—	—	10	116	156	142	4	44		
	12.37.55	90	10	3‰	0,037	0,06	—	118	162	—	—	—		
	12.38.35	—	—	—	—	—	5	122	166	144	4	56		
	12.38.55	—	—	—	—	—	10	116	172	120	5½	44—46		
	12.39.10	—	—	—	—	—	5	100	146	136	4½	48 52		
	12.39.20	—	—	—	—	—	*)	96	140	171	3½	70		
	12.39.35	—	—	—	—	—	10	106	154	151	4	46—54		
	12.39.35	—	—	—	—	—	10	116	168	126	172	—		—
	12.40	—	—	—	—	—	10	126	172	126	180	—		—
2	12.41.20	—	—	—	—	—	10	116	166	143	4½	50	Замѣтны судороги. Въ 12 ч. 41 м. 20 с введено Sugahe 10‰-2,0; кровавое D. сейчасъ же пало; пульсъ рѣзко участился и измѣнился. Инъекція 0,3.	
	12.43	—	—	—	—	—	10	120	170	—	—	—		
	12.43.10	27	10	3‰	0,037	0,06	—	126	130	128	11½	4		
	12.43.30	—	—	—	—	—	10	120	132	126	8½	12		
	12.43.50	—	—	—	—	—	5	100	106	105	12	6		
	12.44.05	—	—	—	—	—	5	104	110	130	8	8—12		
	12.44.35	—	—	—	—	—	10	130	138	135	8	8—12		
	12.44.35	—	—	—	—	—	10	142	176	158	6	26—34		
	12.46.20	—	—	—	—	—	10	144	170	146	6½	36—38		
	12.46.30	20	10	3‰	0,037	0,06	—	126	162	146	6½	36—38		
3	12.46.45	—	—	—	—	—	5	130	168	—	—	—	Инъекція 0,3.	
	12.47.05	—	—	—	—	—	5	126	162	144	6½	36		
	12.47.40	—	—	—	—	—	10	110	140	124	8	20—30		
	12.48.10	—	—	—	—	—	10	112	132	173	4½	52		
	12.48.20	—	—	—	—	—	10	150	202	156	5	52		
	12.52.40	—	—	—	—	—	10	144	196	152	13	6—8		
	12.52.50	45	10	3‰	0,037	0,06	—	130	182	164	13	6—8		
	12.53.30	—	—	—	—	—	5	158	170*	164	13	6—8		
	12.54.10	—	—	—	—	—	5	144*	150*	152	13	6—8		
	12.54.45	—	—	—	—	—	5	152	160	180	13½	6—8		
5	12.54.10	—	—	—	—	—	5	180	188*	191	13½	6—8	Инъекція 0,3.	
	12.54.45	—	—	—	—	—	5	192	204	216	14½	10		
	12.56.30	—	—	—	—	—	5	206	216*	216	14½	10		
	12.56.35	10	10	3‰	0,037	0,06	—	216	226	168	174*	14		6 8
	12.56.45	—	—	—	—	—	5	174	180	174	14	6 8		
12.57	—	—	—	—	—	5	176	196*	186	13½	6—8			
							144	156*	150	14	6—8			

№№ инъекцій	Начало инъекции, гезр. падения давления и амплитуда	Продолжительность инъекции	Кол-во раствора вещества в куб. сант.	Концентрация раствора	Количество вещества про kilo веса собаки	% вещества в крови	Период, в течение которого намерены данные и амплитуда	Давление крови в м/м Hg.			Число пульсовых в 5 сек.	Амплитуда пульса	Примѣчанія
								мин.	макс.	среднее			
	ч. мин. сек.	сек.					сек.						
6	12 57.15	—	—	—	—	—	5	194	200	202	—	—	Инъекция 0,03.
	1.00.50	—	—	—	—	—	5	202	210	158*	12	6	
	1.00.55	10	1	3 ⁰ / ₁₀	0,004	0,036	—	152	158	—	—	—	
	1.01.30	—	—	—	—	—	10	146	152	149	12	6	
	1.01.50	—	—	—	—	—	10	186	198	192	11 ¹ / ₂	6	
7	1.03	—	—	—	—	—	10	176	196	186	12	6-8	Въ 1 ч. 5 м. перерѣзка спинного мозга на уровнѣ продолговатаго. Инъекция 0,15.
	1.06.20	—	—	—	—	—	10	48	56	52	12 ¹ / ₂	6-8	
	1.06.30	36	5	3 ⁰ / ₁₀	0,018	0,03	—	—	—	—	—	—	
	1.07.10	—	—	—	—	—	10	52	58	55	12	6-8	
	1.07.40	—	—	—	—	—	10	55	63	59	12	6	
	1.08.20	—	—	—	—	—	10	50	56	53	12	6	

Протоколь опыта № 27. 28. V. 07.

Собака 8¹/₂ kilo. Tracheotomia. Morphii 0,04. Art crur. dextra соединена съ Hg—манометромъ кимографа Ludwig'a. Въ vena jug. ext. sin. вставлена канюля для введенія вещества. Chloral hydrat (Schering'a) 10⁰/₁₀—10,0.

Acid. parabanicum (Merek'a), 6⁰/₁₀ въ жидкости Ringer'a, доведено до нейтр. реакціи посредствомъ Na₂CO₃. t⁰ раствора 36—38°.

1) Natrii parabanici 6⁰/₁₀—3,0 медленно (въ теченіе 28''). Во время Inj. и въ теченіе 75—80'' послѣ нея D. P. и A. безъ измѣненій, затѣмъ D. немного поднялось, P. чуть участился, A. же безъ перемѣны. При такомъ состояніи кимограммы чрезъ 3¹/₂ мин. послѣ 1-ой Inj.—

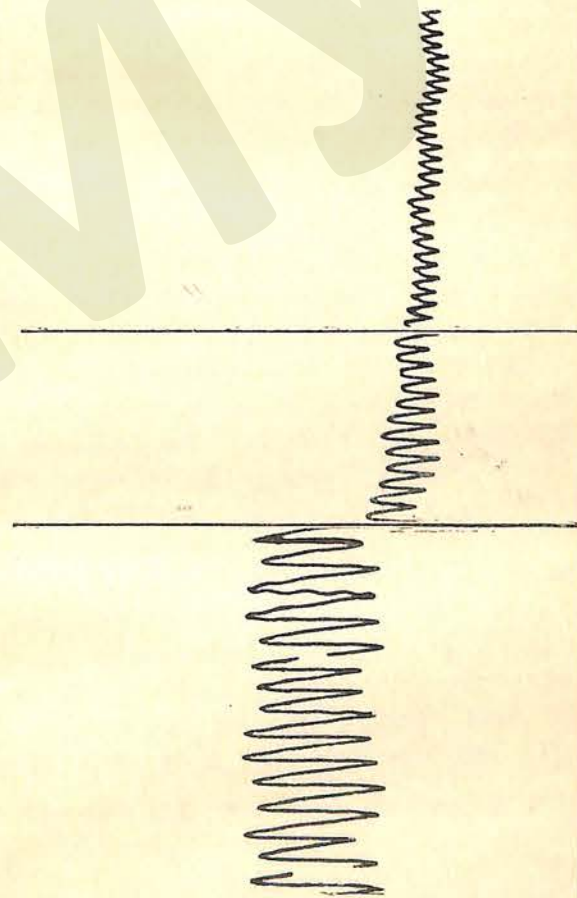
2) Idem 7,0 (въ раза скорѣе): Во 2-й половинѣ Inj. D. стало немного понижаться, но уже чрезъ 20'' послѣ окончанія Inj. возвратилось къ „нормѣ“ (какъ до Inj.) P. и A. безъ

Рис. 7.

До Inj. № 2.

Въ концѣ Inj. и сейчасъ послѣ нея.

Черезъ 30-45 сек. послѣ Inj.



Опытъ № 16. Ас. рагабан. (абсцисса приподнята).

переменны. Далѣе D. очень постепенно продолжало повышаться и мин. чрезъ 5 послѣ Inj. достигло maximum'a (но было лишь немного выше, чѣмъ до Inj. при неизмѣнившихся (все время) P. и A. Въ это время—

Перерѣзаны оба п. п. Vagi и начато искусственное дыханіе. P. рѣзко участился, A. измельчилась, а D. поднялось. Остановка искусственнаго дыханія (на 12'') дало повышение D.

Тромбъ. Пауза 12 мин.; чрезъ 20 послѣ перерѣзки vagorum D. было такимъ же, какъ передъ перерѣзкой. P. чаще, а A. значительно меньше. Въ это время—

3) *Idem* 10,0 въ теч. 55': Въ срединѣ Inj. D. значительно понизилось, но спустя 10—12'' стало повышаться и въ концѣ Inj. было уже выше, чѣмъ до Inj. Одновременно съ повышеніемъ D. P. участился. A. безъ переменны. Послѣ Inj. D. продолжало повышаться, чрезъ 30'' достигло maximum'a и было гораздо выше, чѣмъ до Inj. P. же послѣ Inj. сталъ замедляться и когда D. достигло maximum'a, частота P. была наименьшая. Затѣмъ D. стало постепенно понижаться, оставаясь однако значительно выше, чѣмъ до Inj. а P. немного учащается. Чрезъ 40'' D. опять въ теченіе 20'' постепенно повышалось, P. уже безъ измѣненій (такой же частоты, какъ до Inj). Послѣ этого D. начало очень постепенно понижаться, но и чрезъ 2½ мин. послѣ Inj. оно было значительно выше, чѣмъ до Inj. Все время ясныя дыхательныя волны. Послѣ 3-ей Inj. на кривой обозначились 3 Traube'вскія волны, постепенно уплощающіяся: 1-ая выше, (см. выше max. D.) 2-я ниже, 3-ья едва замѣтна.

Остановка иск. дыханія (асфиксія) въ теч. 17'' дало очень незначительное повышение D.

Введено *Atropini sulfur.* 0,3%—2,3; D. понизилось, но все же было немного выше, чѣмъ до 3-ей Inj. P. st. quo.

2) *Natrii parab.* 6‰—10,0 въ теч. 55': результатъ такой же, какъ послѣ предыдущей Inj. (№ 3) даже относительно по-

слѣдовательности Traube'вскихъ волнь. Черезъ 2 мин. D. было выше, чѣмъ до Inj. P.—st. quo. Въ это время—

Chloral hydrati 10%—10,0 медленно. D. понизилось рѣзко, P. замедлился, A. значительно увеличилась. При такомъ состоянii кимограммы—

5) *Natrii paraban.* 6%—10,0 въ теч. 40': Въ концѣ Inj. D. чуть понизилось. P. и A. безъ измѣненiй, но сейчасъ же D. стало повышаться, а P. чуть учащаться. A. безъ измѣненiй. Черезъ 40" послѣ Inj. D. достигло maximum'a (раза въ 1½ выше, чѣмъ до Inj.) а затѣмъ стало постепенно понижаться, P. же безъ измѣненiй, геср. какъ до Inj. Остановка иск. дыханiя (асфиксiя) дало небольшое повышение D.

Опытъ № 27.

№№ инъекцій	Начало инъекции, геср. надрыва дыхания, пульса и амплитуды	Продолжительность инъекции	Колич. раствора вещества въ куб. сант.	Концентрация раствора	Количество вещества про kilo веса собаки	% вещества въ крови	Периодъ, въ течение котораго надрывы давленiе и амплитуда	Давленiе крови въ m/m Hg.			Число пульсаций въ 5 сек.	Амплитуда пульса	Примѣчанiя
								minim.	maxim.	среднее			
1	11.38.35	—	—	—	—	—	10	76	82	81	10½	6	Въ 11 ч. 34 мин. введено Chlor. hydrati 10%—10, послѣ чего кров. D. понизилось, кимограмма равномѣрна. Инъекция 0,18.
	12.38.50	28	3	6%	0,02	0,032	—	80	86	—	—	—	
	11.39.20	—	—	—	—	—	10	74	82	80	10	6—8	
	11.40.30	—	—	—	—	—	10	78	84	84	10	6—8	
2	11.42.25	—	—	—	—	—	10	80	88	86	9½	4—8	Инъекция 0,42.
	11.42.40	35	7	6%	0,05	0,08	—	80	88	86	9½	4—8	
	11.43.20	—	—	—	—	—	10	81	88	86	10½	6—8	
	11.43.50	—	—	—	—	—	10	84	90	88	10½	6—7	
3	12.17.20	—	—	—	—	—	10	84	90	88	10½	6	Въ 11 ч. 56 м. перерезаны оба п. п. vagi и начато искусственное дыханiе. Въ 11 ч. 59 м. въ арт. сниг. образовался тромбъ. Къ 12 ч. 8 м. очевиднъ*) minimum'ы и maximum'ы относятся къ основанiямъ в верхушкѣ дыхательныхъ волнь.
	12.17.30	55	10	6%	0,07	0,11	—	92*	100*	96	13	3—4	
	12.18	—	—	—	—	—	10	70	82	76	13½	3—4	
	12.18.15	—	—	—	—	—	5	100	110	106	16	3—4	
	12.19	—	—	—	—	—	10	102	114	152	11½	5—7	
	12.19.40	—	—	—	—	—	5	144	156	148	158	13½	

№№ инъекцій	Начало инъекции, геср. надрыва дыхания, пульса и амплитуды	Продолжительность инъекции	Колич. раствора вещества въ куб. сант.	Концентрация раствора	Количество вещества про kilo веса собаки	% вещества въ крови	Периодъ, въ течение котораго надрывы давленiе и амплитуда	Давленiе крови въ m/m Hg.			Число пульсаций въ 5 сек.	Амплитуда пульса	Примѣчанiя
								minim.	maxim.	среднее			
4	12.20.05	—	—	—	—	—	5	140	148	144	13¼	8	*) Отъ 12 ч. 21 м. 20 с. до 12 ч. 21 м. 40 с. остановлено искусственное дыханiе для пробы возбудимости сосудодвигательнаго центра дисципитической крови, геср. асфиктической. Въ 12 ч. 25 м. введено Atropini Sulfurici 0,3%—2,0. Въ 12 ч. 31 м. 10 с. введено chloral hydrati 10%—10,0 въ теченiе 40 с.
	12.21	—	—	—	—	—	10	122	130	126	13	8	
	12.21.30*	—	—	—	—	—	10	132	134	133	14	2	
	12.25	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	12.27.30	—	—	—	—	—	10	94	104	100	13	2—3	
	12.27.40	55	10	6%	0,07	0,11	—	98	106	—	—	—	
	12.28.20	—	—	—	—	—	5	64	72	68	14	—	
	12.28.35	—	—	—	—	—	5	82	94	88	14	—	
	12.29.10	—	—	—	—	—	10	138	150	144	12	—	
	12.29.45	—	—	—	—	—	5	108	120	114	13	—	
5	12.30.20	—	—	—	—	—	5	126	134	130	14	—	
	12.31.10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	12.32.15	—	—	—	—	—	5	38	46	42	9	8	
	12.33.35	—	—	—	—	—	10	36	40	39	9	4—6	
	12.33.45	40	10	6%	0,07	0,11	—	38	42	—	—	—	
	12.34.20	—	—	—	—	—	10	34	42	37	9	4—8	
	12.35.15	—	—	—	—	—	10	50	56	56	9½	6	
	12.36.05	—	—	—	—	—	5	44	50	45	9	4—6	
	12.36.15	—	—	—	—	—	10	42	46	50	9	8	

Литературный указатель

(Аллоксанъ и парабановая кислота).

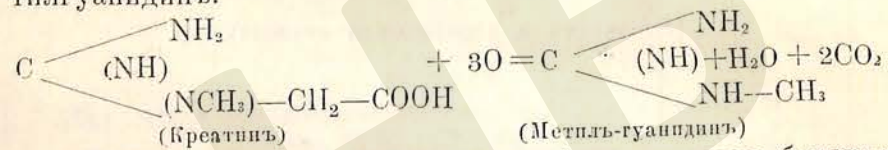
1. Hammarsten. Учебникъ физиологической химii. 1905.
2. S. Fränkel. Die Arzneimittelsynthese. 1906.
3. Kobert. Lehrbuch der Intoxicationen.
4. Ковалевскiй. Medic. Centralbl. 1887. № 1—2 Цит. по Kobert'у № 3.
5. Lusini. Sulla azione biologica delle Ureidi in rapporto alla loro costituzione chimica. Annal. di chim. 1895. Цит. по Virchows Jahresh. 1895. I.
6. Wiener. Ueber Zersetzung und Bildung der Harnsäure im thierkörper. Arch. f. exp. Pathol. et Pharm. 1899. Bd. 42.
7. Kühne. Ueber das Verhalten einiger Säureimide im tierischen Organismus. Цит. по Wiener'у № 6.
8. И. Михайловскiй и Д. Шинманъ. Физиолог. дѣйствiе нѣкоторыхъ продуктовъ регрессивнаго метаморфоза на сердце. Казань 1899 (изъ Грудовъ VII-го Съѣзда Русскихъ Врачей въ память Пирогова).
- 9.—Медиц. обозр. 1908.

Гуанидинъ (Guanidinum).

Guanidin, химическая формула котораго CH_5N_3 или $\text{NH}=\text{C} \begin{matrix} \diagup \text{NH}_2 \\ \diagdown \text{NH}_2 \end{matrix}$, представляет собою имидо-мочевину, которая подъ вліаніемъ водныхъ растворовъ ѣдкихъ щелочей, напр. $\text{Ba}(\text{OH})_2$ гидрируется и расщепляется на мочевину и амміакъ: $\text{NH}=\text{C} \begin{matrix} \diagup \text{NH}_2 \\ \diagdown \text{NH}_2 \end{matrix} + \text{H}_2\text{O} = \text{CO} \begin{matrix} \diagup \text{NH}_2 \\ \diagdown \text{NH}_2 \end{matrix} + \text{NH}_3$.

Гуанидинъ представляет собою сильно щелочное одно-кислотное основаніе, легко растворимое въ водѣ и алкогольѣ, на воздухѣ легко расплывается. Съ кислотами, напр. HCl образуетъ хорошо кристаллизующіяся соли. Изъ воздуха притягиваетъ CO_2 и переходитъ въ углекислый гуанидинъ $(\text{CH}_5\text{N}_3)_2 \cdot \text{H}_2\text{CO}_3$ —стойкое кристаллическое соединеніе.

Гуанинъ, какъ извѣстно, представляет собою одно изъ пуриновыхъ или ксантиновыхъ оснований, слѣд. гуанидинъ, образующійся изъ него (гуанина), имѣетъ генетическую связь съ такъ наз. нуклеиновыми основаніями, которыя являются продуктами регрессивнаго метаморфоза клѣточного ядра. Кромѣ того изъ креатинина посредствомъ окислительнаго процесса подъ вліаніемъ бактерій образуется метилгуанидинъ:



Такимъ образомъ гуанидинъ имѣетъ довольно близкую химическую связь съ мочевиной, мочевиной кислотой и креатиномъ. Hammarsten ^{1—5})

Въ чистомъ видѣ гуанидинъ до сихъ поръ не былъ еще найденъ среди веществъ, вырабатываемыхъ животнымъ организмомъ. Есть однако нѣкоторыя данныя, позволяющія

думать, что онъ долженъ находиться среди продуктовъ регрессивнаго азотистаго метаморфоза. Такъ Lossen ⁶), обрабатывая яичный бѣлокъ посредствомъ *kali hypermang.*, изолировалъ изъ продуктовъ окисленія гуанидинъ. Кромѣ того въ организмѣ всегда находится дериватъ гуанидина—креатининъ или метилгуанидиновая кислота $\text{C}(\text{NH}) \begin{matrix} \diagup \text{NH}_2 \\ \diagdown \text{NCH}_3 \end{matrix} \text{---CH}_2\text{---COOH}$.

Въ видѣ метилированнаго соединенія гуанидинъ былъ найденъ неоднократно въ числѣ птомаиновъ. Такъ Brieger ⁷) выдѣлилъ метилгуанидинъ изъ загнившаго мяса лошади, а Bocklisch ⁷)—изъ загнившаго говяжьяго бульона. Въ послѣднее время находки гуанидина стали все учащаться. Уже въ 1904 г. Kutscher и Ottori ⁸) высказали, что „das Auftreten des Guanidins im N-stoffwechesel (въ животномъ организмѣ) mehr als wahrscheinlich wird“. Что касается судьбы его въ организмѣ, то по мнѣнію этихъ авторовъ она можетъ быть троякая:

- 1) или онъ выдѣляется мочей самъ по себѣ, какъ конечный продуктъ;
- 2) или подъ вліаніемъ энзима (Kossel, Dakin) онъ превращается въ мочевину; или 3) онъ можетъ превратиться въ креатинъ и этимъ путемъ сдѣлаться безвреднымъ для организма. Противъ первыхъ двухъ возможностей говорятъ опыты Pommering'a. Остается поэтому вѣроятнымъ по мнѣнію этихъ авторовъ, что „der ungiftige Kreatin entsteht (частью? М. Л.) aus dem giftigen intermediärgelbildeten Guanidin“.

Далѣе Ottori (l. c.) удалось получить гуанидинъ среди продуктовъ гидролитическаго расщепленія псевдомуцина. Отсюда авторы заключаютъ, что „въ бѣлковой частицѣ по всей вѣроятности заключаются 2 гуанидиновыхъ ядра, изъ которыхъ одно при гидролизѣ даетъ аргининъ, а другое—гуанидинъ“. Позже Kutscher ⁹) нашель въ мясномъ экстрактѣ въ числѣ другихъ продуктовъ—метилгуанидинъ. Гулевичъ ¹⁰) подтверждаетъ данныя Kutscher'a, при чемъ въ своихъ изслѣдованіяхъ онъ изъ 500 грм. мясного экстракта получилъ 1,9 грм. метилгуанидина. Такъ какъ способъ полученія

мясного экстракта Liebig'a, судя по даннымъ „Depôt general de la Liebig's Extract of Meat Comp.“ въ Антверпенѣ исключаетъ возможность бактеріальнаго разложенія мяса, то Гулевичъ полагаетъ, что метилгуанидинъ либо образуется при жизни—что вѣроятно всего, либо представляетъ собою продуктъ окисленія креатина, resp. креатинина вслѣдствіе посмертнаго аутолитическаго процесса.

Наконецъ Achellis¹¹⁾ (изъ лабораторіи Kutscher'a), изслѣдуя мочу здоровыхъ людей, а также собакъ и лошадей на гуанидинъ, пришелъ къ слѣд. результатамъ:

1) Метилгуанидинъ представляетъ собою постоянную составную часть мочи человѣка, лошади и собаки (у послѣдней вѣроятно бываетъ еще и диметилгуанидинъ).

2) Метилгуанидинъ образуется въ животномъ организмѣ, какъ предшествующій стадій (Vorstufe) креатина—продукта бѣлковаго распада и, какъ таковой, происходитъ вѣроятно изъ гуанидинъ содержащаго компонента бѣлковой молекулы.

3) При кормленіи животнаго креатиномъ или при подкожномъ введеніи метилгуанидина не наблюдается какого-либо существеннаго повышенія выдѣленія метилгуанидина въ мочѣ.

Впервые дѣйствіе гуанидина на животный организмъ было изслѣдовано Gergens'омъ и Baumann'омъ.¹²⁾ Авторы эти при введеніи лягушкѣ подъ кожу 0,01 гуанидина наблюдали фибриллярныя подергиванія, къ которымъ спустя нѣкоторое время присоединялись судороги конечностей, доходившія до тетануса. Фибриллярныя подергиванія обуславливаются по мнѣнію этихъ авторовъ раздраженіемъ гуанидиномъ внутримышечныхъ окончаній нервовъ такъ какъ 1) при введеніи кураре подергиванія эти прекращаются и 2) наблюдаются на мускулахъ животныхъ съ перерѣзанными нервами. Сокращенія же конечностей авторы объясняютъ раздраженіемъ спинного мозга, при чемъ рефлекторная его дѣятельность остается безъ измѣненія.

Putzeys и Swaen¹³⁾ наоборотъ пришли къ заключенію, что раздражительность спинного мозга падаетъ безъ предварительнаго стадія возбужденія. Опыты надъ теплокров-

ными животными Gergens'a и Rossbach'a¹⁴⁾ показали, что гуанидинъ дѣйствуетъ, какъ специфическій раздражитель на внутримышечныя окончанія двигательныхъ нервовъ и кромѣ того вызываетъ общее раздраженіе спинного мозга.

Изслѣдованія Jordan'a¹⁵⁾ (изъ лабор. Kobert'a) надъ амидогуанидиномъ и бензаламидогуанидиномъ дали въ общемъ такіе же результаты, какъ у приведенныхъ выше авторовъ. Кромѣ того Jordan наблюдалъ рѣзкое расширеніе зрачковъ, а у теплокровныхъ—кромѣ того эпилептоидныя судороги. Наконецъ въ послѣднее время гуанидинъ былъ очень тщательно изслѣдованъ И. А. Чуевскимъ¹⁶⁾.

При введеніи подъ кожу лягушкѣ 0,01 углекислаго гуанидина авторъ наблюдалъ сначала, спустя 5—10 мин. послѣ впрыскиванія, характерныя судороги въ видѣ повторявшихся подергиваній сначала мышцъ туловища, а затѣмъ и нижнихъ конечностей. При этомъ наблюдалось рѣзкое безпокойство животнаго, dyspное и рѣзкое повышеніе рефлексовъ. Всѣ эти явленія авторъ относитъ къ первому періоду дѣйствія гуанидина.

Второй періодъ характеризуется уменьшеніемъ фибриллярныхъ мышечныхъ сокращеній въ силѣ и количествѣ, появленіемъ самопроизвольныхъ судорожныхъ сокращеній клонико-тоническаго характера и очень рѣзкимъ повышеніемъ рефлексовъ, напоминающимъ даже картину отравленія стрихниномъ.

Наконецъ въ третьемъ періодѣ судороги уменьшаются и развиваются явленія угнетенія нервной системы, переходяція впослѣдствіи въ полный параличъ всей нервной системы.

Выводы, къ которымъ авторъ приходитъ относительно сущности дѣйствія гуанидина, слѣдующіе:

1) Гуанидинъ дѣйствуетъ главнымъ образомъ на двигательные центры спинного и продолговатаго мозга, а въ дальнѣйшемъ стадіи отравленія—также и на периферическія, resp. внутримышечныя окончанія двигательныхъ нервовъ произвольной мускулатуры.

2) Въ весьма значительной степени подобно стрихнину, гуанидинъ увеличиваетъ возбудимость и проводимость продолговатаго и спинного мозга, при чемъ особенно характернымъ для гуанидина является увеличеніе проводимости спинного мозга въ поперечномъ, resp. перекрестномъ направленіи.

3) Дѣйствіе гуанидина на полушарія большого мозга и зрительные бугры (особенно въ началѣ отравленія) сказывается главнымъ образомъ въ усиленіи задерживающей способности послѣднихъ, что выражается болѣе или менѣе сильнымъ угнетеніемъ рефлекторной дѣятельности продолговатаго и спинного мозга. Гуанидинъ оказываетъ также сильно раздражающее дѣйствіе на внутримышечныя окончания двигательныхъ нервовъ, вызывая фибриллярныя сокращенія мускуловъ даже вполне изолированныхъ отъ центральной нервной системы.

При введеніи гуанидина теплокровнымъ животнымъ (собакѣ и кролику) въ количествѣ 0,02—0,1 чрезъ *v. jugul.* на первый планъ выступаютъ измѣненія со стороны дыханія, а также сердечной дѣятельности и кровяного давленія, а затѣмъ уже значительно позже развивается сложный комплексъ судорожныхъ явленій.

Уже послѣ первой инъекціи (0,02 *pro kilo*) дыханіе замедляется съ измѣненіемъ ритма, а именно вдыханіе становится болѣе короткимъ, а выдыханіе очень продолжительнымъ. По мѣрѣ дальнѣйшихъ инъекцій гуанидина замедленіе дыханія съ указаннымъ измѣненіемъ ритма усиливается, при чемъ дыханіе принимаетъ судорожный характеръ.

Когда же животное въ общей сложности получало около 0,25 гуанидина *pro kilo*, дыханіе стало учащаться, дѣлалось поверхностнѣе. Одновременно съ измѣненіями со стороны дыханія, но независимо отъ нихъ наблюдались измѣненія со стороны сердечной дѣятельности, указывавшія на раздраженіе центра блуждающихъ нервовъ и колебанія кровяного давленія, указывавшія на раздраженіе сосудодвигат. центра.

Что касается судорожныхъ движеній, то появленіе и развитіе ихъ въ общемъ напоминали описанную уже картину отравленія лягушки.

Такимъ образомъ у теплокровныхъ животныхъ углекислый гуанидинъ (щелочной) вызываетъ раньше всего раздраженіе продолговатаго мозга, resp. его центровъ: дыхательнаго, блуждающихъ нервовъ и сосудодвигательнаго, а затѣмъ, позднѣе раздраженіе двигательныхъ центровъ спинного мозга, при чемъ рѣзко повышаются возбудимость и проводимость послѣдняго.

Если по вопросу объ общемъ дѣйствіи гуанидина на организмъ литературныя данныя въ общемъ довольно опредѣлены и согласны между собою, то по отношенію къ **дѣйствію на сердце и кровеносную систему** данныя отдѣльныхъ авторовъ не совсѣмъ сходны между собою, а главное не отличаются такой опредѣленностью способа дѣйствія.

Gergens и Baumann (l. c.) отмѣчаютъ лишь усиленіе сердечной дѣятельности у лягушки подѣ влияніемъ гуанидина, а при смертельной дозѣ сердце останавливается въ діастолѣ. Putzeys и Swaen пришли къ заключенію, что гуанидинъ у лягушки вызываетъ ускореніе сердечной дѣятельности вслѣдствіе раздраженія „или мускуломоторныхъ, или ускоряющихъ внутрисердечныхъ центровъ, или ускоряющихъ пучковъ блуждающаго нерва“. Затѣмъ наступаетъ замедленіе пульса вслѣдствіе ослабленія дѣйствія гуанидина на вышеназванные центры и, вѣроятно, вслѣдствіе уменьшенія раздражимости ускоряющихъ пучковъ блуждающаго нерва. Раздраженіе „мускуломоторныхъ центровъ“ сердца гуанидиномъ принимаютъ и Harnack и Witkowsky¹⁷⁾.

Нѣсколько подробнѣе занимался этимъ вопросомъ Jordan¹⁴⁾. Послѣдній пришелъ къ заключенію, что въ концентраціи 1:5000—1:1000 гуанидинъ не представляетъ собою сердечнаго яда („kein eigentliches Herzgift.“) При внутривенномъ введеніи гуанидина (кошкѣ) замѣчается вначалѣ, при введеніи 0,148 *pro kilo* незначительное повышеніе кровяного давленія; при дальнѣйшемъ же введеніи до 0,222 *pro kilo* давленіе начинало падать и, наконецъ, при возрастаніи введеннаго количества (разоваго) до 0,335 животное погибало. Пульсъ вначалѣ учащался, затѣмъ замед-

лялся, при чемъ уже послѣ первой инъекціи гуанидина vagus терялъ свою раздражимость, что по мнѣнію автора указываетъ на параличъ сердечныхъ окончаній этого нерва.

Амидогуанидинъ не оказывалъ вліянія въ опытахъ Jordan'a ни на кровяное давленіе, ни на частоту пульса.

Наконецъ года 2 тому назадъ проф. И. А. Чуевскій¹⁶⁾ изслѣдовалъ вліяніе углекислаго гуанидина на изолированное сердце холодно- и теплокровныхъ животныхъ и на кровяное давленіе.

Въ опытахъ надъ изолированнымъ сердцемъ (лягушки и кролика) черезъ сердце пропускался растворъ щелочного углекислаго гуанидина въ концентраціи 1:1000—1:2000—1:3000, при чемъ наблюдались слѣдующіе результаты, почти сходные у лягушки и теплокровныхъ животныхъ:

1) Въ первомъ періодѣ амплитуда сокращеній обыкновенно начинаетъ постепенно, равномерно увеличиваться, при чемъ увеличеніе это происходитъ, какъ насчетъ усиленія систолы такъ и насчетъ увеличенія послѣдующаго діастолическаго расслабленія сердечнаго мускула.

Въ общемъ дѣятельность сердца рѣзко повышается. Ритмъ же и частота сердечныхъ сокращеній остаются почти безъ измѣненій (у теплокровныхъ частота незначительно увеличивается).

2) Во 2-мъ періодѣ въ сердечныхъ сокращеніяхъ начинаетъ явно преобладать систола надъ діастолой, какъ по силѣ, такъ и по продолжительности. На высотѣ дѣйствія гуанидина систолическія сокращенія становятся спазмодическими. Частота сердечныхъ сокращеній уменьшается въ 2 раза и болѣе. При дѣйствіи болѣе сильныхъ дозъ желудочекъ впадаетъ легко въ состояніе болѣе или менѣе рѣзко выраженнаго столбняка (у лягушки).

Въ 3-емъ періодѣ при дальнѣйшемъ дѣйствіи гуанидина начинается ослабленіе дѣятельности сердца и, наконецъ, оно останавливается въ полусокращенномъ состояніи. Пропусканіе черезъ сердце физиологическаго солянаго раствора не возстановливаетъ его дѣятельности. Во второмъ же періодѣ еще удается возстановить.

Что касается механизма дѣйствія гуанидина на вырѣзанное сердце, то на основаніи анализа результатовъ авторъ приходитъ къ заключенію, что въ началѣ (1-ый періодъ) гуанидинъ дѣйствуетъ „возбуждающимъ образомъ по преимуществу на мускуломоторные гангліи сердца“, затѣмъ (2-й періодъ) къ этому присоединяется непосредственное раздраженіе самой сердечной мышцы и наконецъ (3-й періодъ) происходитъ полный параличъ сердечныхъ гангліи, между тѣмъ какъ раздраженіе мускулатуры сердца продолжается еще нѣкоторое время, вслѣдствіе чего спазмъ достигаетъ крайнихъ предѣловъ.

Крайне интереснымъ представляется отмѣчаемое авторомъ свойство гуанидина „исправлять и выравнивать всякаго рода аритміи въ сердечной дѣятельности, ненормально продолжительныя діастолы, чрезмѣрныя паузы и т. п.“.

Что касается дѣйствія гуанидина на кровяное давленіе, то въ дозахъ 0,1—0,2 grо kilo вѣса животнаго онъ дѣйствуетъ на центръ vagorum въ продолговатомъ мозгу и сосудодвигательный, въ первомъ періодѣ слабо раздражая ихъ (центры), а въ второмъ и третьемъ—угнетая.

Указаннымъ дѣйствіемъ обусловливается: замедленіе пульса и повышеніе кровяного давленія въ первомъ періодѣ и учащеніе пульса во 2-мъ и 3-мъ періодахъ съ паденіемъ давленія въ 3-мъ періодѣ.

Что гуанидинъ дѣйствуетъ на центръ блуждающихъ нервовъ, а не на периферическія окончанія ихъ слѣдуетъ изъ того, что указанное вліяніе на частоту пульса (замедленіе и учащеніе) не наблюдалось при введеніи гуанидина животному послѣ предварительной перерѣзки п. п. vagorum.

Болѣе или менѣе сильно выраженное стимулирующее дѣйствіе гуанидина на изолированное сердце значительно менѣе выражено при введеніи вещества въ кругъ кровообращенія, что по автору объясняется быть можетъ нѣкоторымъ обезвреживаніемъ вещества въ крови.

Всего нами произведено было опытовъ съ гуанидиномъ (солянокислымъ и углекислымъ Kahlbaum'a) 10, изъ кото-

рыхъ въ 4 гуанидинъ вводился въ началѣ опыта, а въ 6—послѣ другихъ веществъ. Въ этихъ послѣднихъ случаяхъ гуанидинъ вводился либо послѣ того, какъ эффектъ отъ предыдущаго введенія другихъ веществъ совершенно проходилъ, либо, наоборотъ, въ тотъ моментъ, когда эффектъ отъ раньше введеннаго вещества былъ еще рѣзко выраженъ и гуанидиномъ имѣлось въ виду достигнуть обратнаго эффекта (см. ниже).

Дѣйствіе гуанидина на кровяное давление въ общемъ было довольно постоянно. А именно уже вскорѣ послѣ начала инъекціи кровяное давление стало повышаться*) и это повышение держалось довольно долго, иногда даже въ теченіе 40—50 мин.! (см. опыты № 14 и 27). Повышеніе давления отъ гуанидина наблюдалось и въ нѣкоторыхъ опытахъ, гдѣ послѣдній (гуанидинъ) вводился при низкомъ давленіи, вызванномъ предшествовавшими инъекціями другихъ веществъ. Особенно интересенъ въ этомъ отношеніи опытъ № 27, гдѣ гуанидинъ былъ введенъ послѣ другихъ веществъ при сравнительно низкомъ давленіи. Въ этомъ опытѣ повышеніе давленія, начавшееся еще во время инъекціи, держалось и спустя 40 мин. послѣ нея, будучи тогда въ 2¹/₄ раза больше, чѣмъ до инъекціи.

Что касается причины повышенія давленія отъ гуанидина, то она вѣроятнѣе всего заключается въ дѣйствіи вещества на сосудодвигательный центръ (раздраженіе его), а также на сосуды. Въ пользу этого говоритъ болѣе сильное дѣйствіе вещества (resp. большее повышеніе давленія) при цѣлости спинного мозга и нѣсколько слабѣе выраженное дѣйствіе (меньшее повышеніе) послѣ перерѣзки спинного мозга (подъ продолговатымъ) или послѣ chloral hydrat'a.

Дѣйствіе гуанидина на пульсъ (частоту и амплитуду его) было менѣе постояннымъ. Обыкновенно наблюдалось повышеніе давленія съ замедленіемъ пульса и съ увеличеніемъ амплитуды и пониженіе его съ учащеніемъ и съ уменьшеніемъ амплитуды.

*) Изрѣдка этому повышенію предшествовалъ очень кратковременный (нѣсколько сек.) періодъ небольшого пониженія давленія.

Протоколъ опыта № 6. 12. XI. 06.

Собака, 8¹/₂ kilo. Tracheotomia. Morphii 0,04. Art. cruralis dextra соединена съ Hg—манометромъ кимографа Ludwig'a. Въ vena jug. ext. вставлена канюля для введенія вещества. Guanidin hydrochl., нейтрализованный посредствомъ Na₂CO₃, растворенъ въ жидкости Ringer'a; t° раствора 36—38°.

[До Guanidin'a вводилось: Kreatinin, 2%—13,0 Alloxan 1%—40,0 и glucosoll 2%—40,0, въ общемъ оказавшіе нѣрѣзко выраженное дѣйствіе на Давленіе, Амплитуду и Пульсъ.

Передъ введеніемъ Guanidin'a выждано до возвращенія кривой къ нормѣ, resp. какъ въ началѣ опыта].

1) Guanidin. hydrochl. 4%—8,0 въ теченіе 28': Во 2-й половинѣ Inj. D. рѣзко и круто стало повышаться, а P. немного учащаться. А—безъ измѣненій. По окончаніи Inj. D., достигнувъ maximum'a, стало круто понижаться и чрезъ 20" послѣ окончанія Inj. было даже ниже, чѣмъ до Inj. P. же по окончаніи Inj. сталъ очень рѣзко учащаться, а A. уменьшаться и, когда D. было наименьшимъ, частота P. была наибольшей, а A.—наименьшей. Кромѣ того во 2-ой половинѣ Inj.—dyspное. Затѣмъ D. стало постепенно повышаться, P. замедляться, а A. увеличиваться и чрезъ 40', слѣдовательно чрезъ 1 мин. послѣ Inj. D. было, какъ до Inj., P. чуть чаще, а A. немного меньше, чѣмъ до Inj.

Еще чрезъ 35" D. было даже выше, чѣмъ до Inj. P. почти въ 2 раза чаще, а A.—въ 2 раза меньше, чѣмъ до Inj. Въ это время—

2) Idem 5,0 въ теченіе 15': Въ срединѣ Inj. D. круто понизилось, а P. рѣзко замедлился при увеличеніи A., но сейчасъ же (при dyspное!) D. круто повысилось и стало выше, чѣмъ до Inj. при замедленномъ P. и увеличенной A. Сек. чрезъ 7—8 послѣ Inj. D. стало понижаться, P. почти безъ измѣненій. Въ это время—

3) Idem 5,0 быстро (въ теченіе 4"). Сейчасъ же послѣ Inj. dyspное, при чемъ D. рѣзко повысилось, а P. замедлился, но сейчасъ же D. стало понижаться, но все же и чрезъ 45"

послѣ Inj. было выше, чѣмъ до Inj. P. попережнему замедленный. Кимограмма послѣ Inj. приняла волнистый видъ.

4) *Idem* 10,0 быстро (въ теченіе 6"): Сек. чрезъ 7—8 послѣ Inj. D. рѣзко и круто стало повышаться, а P. учащаться, но сек. чрезъ 5. D. стало круто понижаться, P. замедляться, а A.—увеличиваться. Кимограмма представляет волнистый видъ. Чрезъ 2 мин. послѣ Inj. D. все еще выше, чѣмъ до Inj. P. чуть медленнѣе, а A. нѣсколько больше, чѣмъ до Inj. Dyspное все время. Чрезъ 8 мин. D. и P. возвратились къ нормѣ, resp. какъ до этой Inj., но по сравненію съ тѣмъ, что было до 1-ой Inj. D. было значительно выше, а P. немного чаще.

Опытъ № 6.

№ инъекціи	Начало инъекціи, resp. измѣренія давления пульса и амплитуды		Продолжительность инъекціи	Кол-во раствора вещества въ куб. сант.	Концентрація раствора	Кол-во вещества про kilo веса собаки	% вещества въ крови	Периодъ, въ теченіе котораго измѣренія давленія и амплитуды	Давленіе крови въ m/m Hg.			Число пульсовыхъ въ 5 сек.	Амплитуда пульса	Примѣчанія
	ч. мин. сек.	с.							миним.	максим.	среднее			
1	12.57	—	—	—	—	—	—	10	102	128	115	5	26	Инъекція 0,32. Уже въ средній 1-й и особ. тотчасъ послѣ нея появилось рѣзкое dyspное.
	12.57.15	28	8	4 ⁰ / ₁₀	0,038	0,06	—	—	156	180	173	6 ¹ / ₂	24	
	12.57.45	—	—	—	—	—	5	5	166	190	173	6 ¹ / ₂	24	
	12.58.15	—	—	—	—	—	10	10	86	94	90	12	8	
2	12.59	—	—	—	—	—	—	10	108	124	116	6	16	Инъекція 0,2. Опять dyspное.
	12.59.35	—	—	—	—	—	10	10	124	136	130	9	12	
	12.59.50	15	5	4 ⁰ / ₁₀	0,024	0,038	—	—	—	—	—	—	—	
	12.59.55	—	—	—	—	—	5	5	100	120	115	5	20-34	
3	1.00.05	—	—	—	—	—	—	5	104	136	144	5 ¹ / ₂	—	Инъекція 0,2. Опять dyspное. *) эти величины относятся къ аспе вдоха.
	1.00.15	—	—	—	—	—	10	10	130	156	144	5 ¹ / ₂	—	
	1.00.40	—	—	—	—	—	5	5	132	160	144	5 ¹ / ₂	—	
	1.00.45	4	5	4 ⁰ / ₁₀	0,024	0,038	—	—	102	130	125	6	24-28	
4	1.00.50	—	—	—	—	—	5	5	122	146	125	6	24-28	Инъекція 0,4. Опять dyspное. *) эти величины относятся къ аспе вдоха.
	1.01	—	—	—	—	—	—	—	170*	190*	180	—	—	
	1.01.30	—	—	—	—	—	10	10	122	142	132	6	20	
	1.02.10	6	10	4 ⁰ / ₁₀	0,048	0,08	—	—	184*	212*	198*	—	—	
—	1.02.20	—	—	—	—	—	5	5	134	160	147	6	26	Инъекція 0,4. Опять dyspное. *) эти величины относятся къ аспе вдоха.
	1.03.05	—	—	—	—	—	10	10	132	162	147	5 ¹ / ₂	30	
	1.04	—	—	—	—	—	10	10	144	168	138	6 ¹ / ₂	24-38	
	1.10	—	—	—	—	—	10	10	118	156	138	6 ¹ / ₂	24-38	

Протоколъ опыта № 14 9./1.07.

Собака 9,5 kilo. Morphii 0,04. Tracheotomia. Art. crur. dextra соединена съ Hg—манометромъ кимографа Ludwig'a. Въ vena jugul. ext. вставлена канюля для введенія вещества.

Guanidinum hydrochloricum, нейтрализованный посредством Na₂CO₃, а въ концѣ опыта (см. ниже) *Guanidin. carbon.*; растворены въ жидкости Ringer'a. T° раствора 36—38°.

1) *Guanidin* 2⁰/₁₀—15,0 въ теченіе 45": Чрезъ 15" послѣ начала Inj. D. поднялось, P. участился, но сейчасъ же P. замедлился, A. увеличилась, D. продолжало повышаться. Въ концѣ Inj. P. довольно рѣзко участился. D. понизилось, A. уменьшилась, но сейчасъ же D. опять стало повышаться, P. замедлился немного, а A. увеличилась и таковыми остались до слѣд. Inj.

2) *Idem*. 2⁰/₁₀—15,0 въ теченіе 50". Явленія тѣ же, что и послѣ 1-ой Inj., но учащенія P. въ 1-ой половинѣ Inj. нѣтъ. Dyspное, при чемъ при вдыханіи D. сильно поднимается. Минуты черезъ 3 все выравнилось.

3) *Idem*. 2⁰/₁₀—15,0 въ теченіе 17". Сейчасъ же послѣ Inj. рѣзкое dyspное, отъ поры до времени судороги довольно продолжительныя (20-30 сек. и до 2-хъ мин.). Самопроизвольное мочеиспусканіе въ большомъ количествѣ. D. очень рѣзко и круто поднялось до величины въ 2 раза выше, чѣмъ до Inj. Въ дальнѣйшемъ пистчикъ монетра поднялся выше бумаги кимографа, такъ что нельзя было записывать. Чрезъ 18 мин. послѣ Inj. D. было еще очень высокимъ, P. рѣзко замедленнымъ, A.—огромной. Чрезъ 5 мин. послѣ этого опять возобновились очень сильныя судороги клонического характера, продолжавшіяся около 20 мин. Къ концу этого времени D. понизилось, но все еще было значительно выше, чѣмъ до Inj. P. рѣзко замедленъ, A. большая.

Введено (черезъ v. jug.) Chloral hydrat 10%—10,0 быстро. Сейчасъ же наступилъ коллапсъ. Спустя мин. 1¹/₂ искусственнаго дыханія коллапсъ прошелъ. Когда собака послѣ

всѣхъ этихъ манипуляцій успокоилась, D. пало и въ общемъ было ниже, чѣмъ въ началѣ опыта, P. чаще, A. — меньше. Въ это время —

4) *Idem 4%—10,0* въ теченіе 42": Въ первой половинѣ Inj. небольшое замедленіе P., увеличеніе A. и незначительное паденіе D. Но эта волна быстро смѣнилась повышеніемъ D., учащеніемъ P. и уменьшеніемъ A. Черезъ нѣсколько сек. D. понизилось, но все же было выше, чѣмъ до Inj., затѣмъ опять постепенно повышалось выше «нормы» и таковымъ осталось до слѣдующей Inj. Учащенный P. и уменьшенная A. держатся все время. Дыханіе спокойное. Животное въ наркозѣ.

5) *Idem 4%—10,0* въ теченіе 20": Явленія тѣ же, что и послѣ предыдущей Inj., но учащеніе P. менѣе рѣзко. Скоро D. возвратилось къ нормѣ, resp., какъ до Inj.

6) *Idem 4%—25,0* въ теченіе 25": въ первой половинѣ Inj. D. немного понизилось, затѣмъ сейчасъ же поднялось, но сейчасъ же послѣ Inj. опять понизилось, стало ниже, чѣмъ до Inj. и таковымъ держалось около 1/4 часа (до слѣд. Inj.) A. нѣсколько увеличилась, а P. немного замедлился. Дыханіе все время ровное, неглубокое, судорогъ нѣтъ.

Въ дальнѣйшемъ вводился Guanidin. carbonic. щелочной реакціи.

7) *Guanid. carb. 4%—20,0* въ теченіе 60": Начиная со среды Inj. D. постепенно поднимается, черезъ 15 сек. по окончаніи Inj. достигаетъ maximum'a (небольшого), затѣмъ, постепенно понижаясь, становится ниже нормы, resp. ниже чѣмъ до Inj., P. слегка участился. Дыханіе во время Inj. стало чаще и глубже; дыхательныя волны ясно обозначились. Въ это время —

8) *Idem 4%—20,0* въ теченіе 15": Въ концѣ Inj. и тотчасъ послѣ нея D. понизилось, но затѣмъ быстро начало подниматься, сдѣлалось выше, чѣмъ до Inj., и держалось таковымъ около 30 сек. Затѣмъ начало понижаться и сдѣлалось ниже, чѣмъ до Inj. Во время поднятія D. P. нѣсколько участился, а A. уменьшилась. Въ это время дыханіе участилось. При слѣдующемъ пониженіи D. P. нѣсколько замедлился, а A. стала такой же, какъ до Inj. Дыханіе стало рѣже.

№№ инъекцій	Начало инъекции, resp. измѣренія давленія, пульса и амплитуда		Продолжительность инъекции	Кол-во раствора вещества въ куб. см.	Концентрація раствора	Количество вещества вго kilo рѣса собаки	% вещества въ крови	Періодъ, въ теченіе котораго измѣренія давленія и амплитуда	Давленіе крови въ m/m Hg.			Число пульсаціи въ 5 сек.	Амплитуда пульса	Примѣчанія
	мин.	maxim.							среднее					
1	1.29.20	—	—	—	—	—	—	10	90	150	120	3 1/2	60	Инъекція 0,3.
	1.29.35	45	15,0	2%	0,032	0,05	—	—	108	164	—	—	—	
	1.29.50	—	—	—	—	—	—	5	90	150	128	5	56—60	
	1.30	—	—	—	—	—	—	10	82	154	131	3 1/2	64—72	
	1.30.15	—	—	—	—	—	—	10	112	176	117	5 1/2	45—49	
2	1.31	—	—	—	—	—	—	10	101	146	117	5 1/2	45—49	Уже въ среднѣй 3-ей инъекціи и особенно сейчасъ же по окончаніи ея появилось рѣзкое dyspnoe, судороги, временами клоническаго характера приступами продолжительностью 20—30—40 сек. и до 2-хъ мин. Сомнолизольное мочеиспусканіе въ обильномъ количествѣ. Кров. Давленіе одновременно рѣзко поднялось и по окончаніи инъекціи пестрякъ манометра поднялся выше бумаги кимографа.
	1.31.20	50	15	2%	0,032	0,05	—	10	100	160	137	3 1/2	52—60	
	1.31.30	—	—	—	—	—	—	10	106	154	123	3 1/2	62	
	1.32.10	—	—	—	—	—	—	5	110	156	132	—	—	
	1.33	—	—	—	—	—	—	5	92	156	124	4	64	
3	1.33.15	—	—	—	—	—	—	10	90	148	123	3 1/2	56—58	Въ 1 ч. 58 м. и далѣе судороги, за это время, ни давленіе, ни Пульсъ не записаны на кривой.
	1.35.25	17	15	2%	0,032	0,05	—	—	100	156	—	—	—	
	1.35.45	—	—	—	—	—	—	—	—	234	—	—	—	
	1.53	—	—	—	—	—	—	10	156	250	204	2 1/2	92—94	
	1.53.20	—	—	—	—	—	—	10	160	252	188	2 1/2	86—92	
4	1.53.40	—	—	—	—	—	—	10	140	226	188	2 1/2	92—94	Въ 2 ч. 17 м. 45 с. введено (въ v. jugul.) Chloral. hydrat. 10%—10,0. Сейчасъ же наступилъ коллапсъ, который спустя 1—1 1/2 м. вск. дыханія прощель и опять продолжилось, при чемъ судорогъ въ дальнѣйшемъ теченіи опыта совершенно не было.
	1.54.30	—	—	—	—	—	—	10	132	226	194	3	84—88	
	1.55	—	—	—	—	—	—	5	152	244	198	4	92	
	1.55.25	—	—	—	—	—	—	5	148	240	196	2 1/2	92—96	
	2.17	—	—	—	—	—	—	10	158	246	196	2 1/2	92—96	
4	2.30.50	—	—	—	—	—	—	10	84	142	136	2	58—72	Въ 2 ч. 17 м. 45 с. введено (въ v. jugul.) Chloral. hydrat. 10%—10,0. Сейчасъ же наступилъ коллапсъ, который спустя 1—1 1/2 м. вск. дыханія прощель и опять продолжилось, при чемъ судорогъ въ дальнѣйшемъ теченіи опыта совершенно не было.
	2.31	42	10	2%	0,042	0,07	—	—	124	196	—	—	—	
	2.31.10	—	—	—	—	—	—	10	66	98	82	7	32—34	
	2.31.22	—	—	—	—	—	—	5	62	96	—	—	—	
	2.32	—	—	—	—	—	—	10	68	108	80	6	40—50	
4	2.33.20	—	—	—	—	—	—	10	48	96	102	9	18—20	Собака дышетъ спокойно. Наркозъ.
	—	—	—	—	—	—	—	—	98	116	—	—	—	
	—	—	—	—	—	—	—	—	88	108	90	9 1/2	14—22	

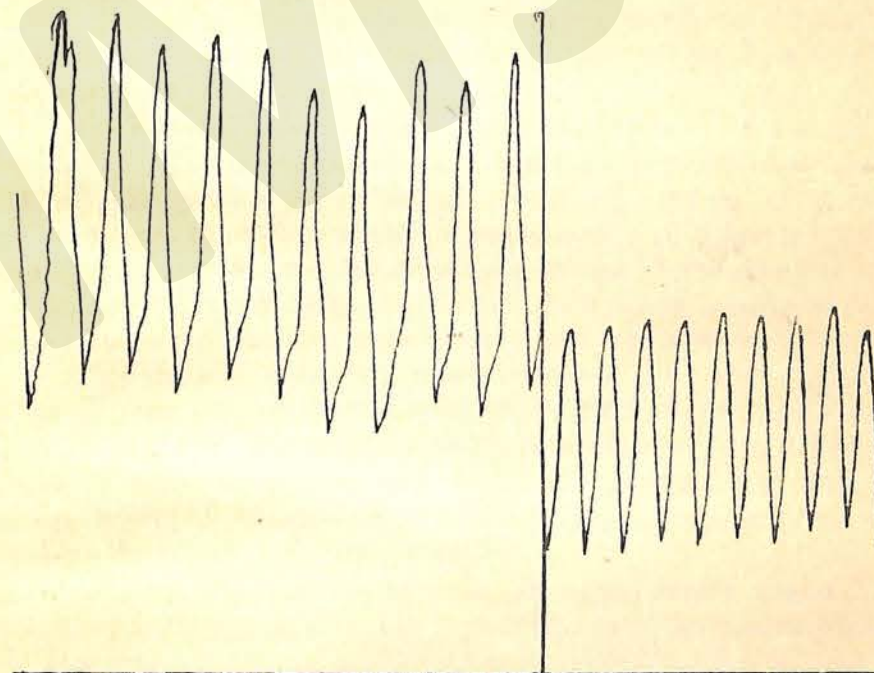
№ № инъекций	Начало инъекции, время давления, пульса и амплитуда		Продолжительность инъекции	Кол-во, раствора куб. см.	Концентрация раствора	Количество вещества про kilo веса собаки	% вещества в крови	Период, в течение которого изобрели давление и амплитуда	Давление крови в m/m Hg.			Число пульсаций в 5 сек.	Амплитуда пульса	Примѣчанія
	ч. мин. сек.	сек.							миним.	максим.	среднее			
5	2.33.32	20	10	4 ⁰ / ₀	0,042	0,07	—	—	—	—	—	—	—	Инъекция 0,4.
	2.33.40	—	—	—	—	—	5	76	98	87	8 ¹ / ₂	—	—	
	2.33.55	—	—	—	—	—	5	109	127	114	11	18—20	—	
	2.34.25	—	—	—	—	—	10	100	120	93	9 ¹ / ₂	18	—	
6	2.35	—	—	—	—	—	10	90	106	97	10	14—16	—	Наркозъ все время продолжается. Инъекция 1,0. Послѣ каждой инъекции дыханіе на вѣкторое время слегка учащается. Въ дальнейшемъ вводился Guanidin. carbon. щелочной реакціи. Инъекция 0,8.
	2.35.12	25	25	4 ⁰ / ₀	0,105	0,17	—	—	—	—	—	—	—	
	2.35.20	—	—	—	—	—	5	78	96	87	9 ¹ / ₂	—	—	
	2.35.30	—	—	—	—	—	—	88	112	100	10	24	—	
	2.35.45	—	—	—	—	—	5	70	104	87	9	34	—	
	2.36.15	—	—	—	—	—	5	66	94	80	9	32	—	
	2.37.10	—	—	—	—	—	10	72	96	84	8	24	—	
	2.47.10	—	—	—	—	—	5	74	96	85	8	22	—	
7	2.49	—	—	—	—	—	5	68	92	78	8 ¹ / ₂	24	—	
	2.49.10	60	20	4 ⁰ / ₀	0,084	0,14	—	64	88	—	—	—	—	
	2.49.45	—	—	—	—	—	5	70	94	84	9	24	—	
	2.49.55	—	—	—	—	—	5	72	96	91	10	—	—	
	2.49.55	—	—	—	—	—	5	82	104	91	10	—	—	
	2.50.15	—	—	—	—	—	5	80	98	94	9	16—20	—	
	2.50.15	—	—	—	—	—	5	84	100	94	9	16—20	—	
	2.50.35	—	—	—	—	—	5	86	106	77	8	—	—	
	2.50.35	—	—	—	—	—	5	72	94	77	8	—	—	
	2.50.35	—	—	—	—	—	5	58	82	59	7	24—26	—	
8	2.51.05	—	—	—	—	—	5	48	74	61	7	26	—	
	2.51.30	—	—	—	—	—	5	46	70	61	7	26	—	
	2.52	—	—	—	—	—	5	48	74	64	7	24—28	—	
	2.52.10	15	20	4 ⁰ / ₀	0,084	0,14	—	54	78	64	7	24—28	—	
	2.52.30	—	—	—	—	—	5	48	76	—	—	—	—	
	2.52.45	—	—	—	—	—	5	36	60	48	7	24	—	
	2.52.45	—	—	—	—	—	5	70	88	82	10	—	—	
	2.52.45	—	—	—	—	—	5	74	96	86	9 ¹ / ₂	20—24	—	
2.52.55	—	—	—	—	—	5	76	96	86	9 ¹ / ₂	20—24	—		
2.53.30	—	—	—	—	—	5	74	98	86	9 ¹ / ₂	20—24	—		
2.53.40	—	—	—	—	—	—	5	26	50	38	6 ¹ / ₂	—	—	
	—	—	—	—	—	—	5	26	50	37	6 ¹ / ₂	24—26	—	

Все время записаны дыхательныя волны.

Рис. 8.

Черезъ 18 мин. послѣ Inj.

До Inj. № 3. и въ началѣ Inj.



Опытъ № 14. Guanidin.

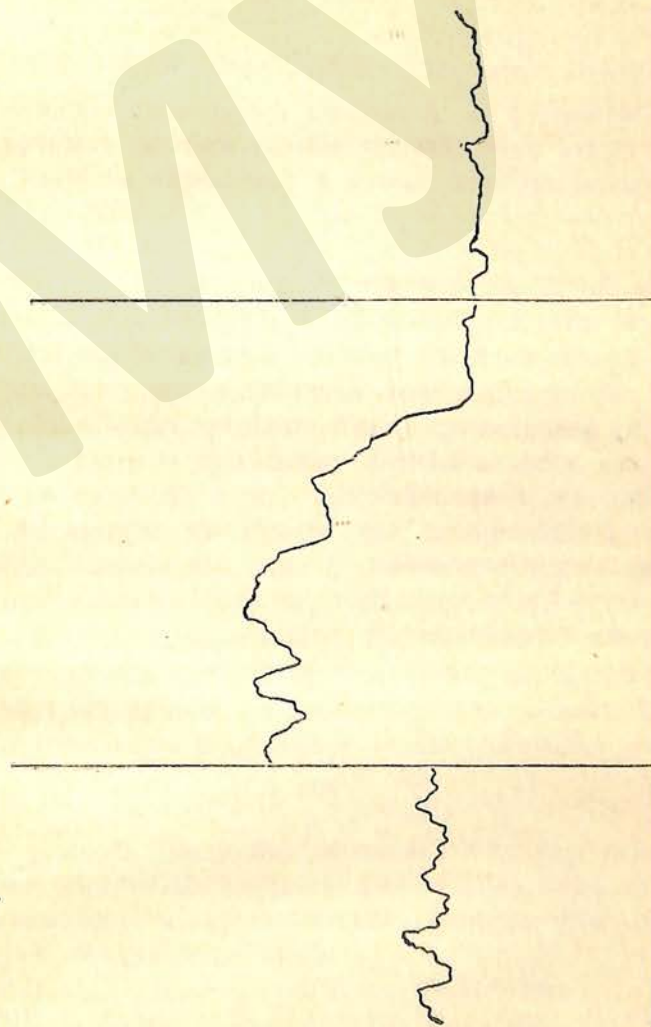
№№ инъекцій	Начало инъекции, время, когда и пульса амплитуда	Продолжительность инъекции	Кол-во раствора введ. в куб. см.	Концентрация раствора	Количество вещества про кило веса собаки	% вещества в крови	Период, в течение которого измерены давление и амплитуда	Давление крови в мм Hg.			Число пульсаций в 5 сек.	Амплитуда пульса	Примѣчанія
								миним.	максим.	среднее			
3	1.36.40	—	—	—	—	—	5	134	150	141	—	Инъекция 0,25.	
	1.37.20	—	—	—	—	—	5	134	146	113	—		
	1.38.45	—	—	—	—	—	5	108	118	109	—		
	1.40.15	—	—	—	—	—	5	104	114	105	—		
	1.40.25	45	5	50%	0,06	0,1	—	101	109	111	—		
	1.40.55	—	—	—	—	—	5	105	117	114	—		
	1.41.35	—	—	—	—	—	5	108	116	109	—		
	1.42.15	—	—	—	—	—	5	110	120	109	—		
	1.42.15	—	—	—	—	—	5	104	114	106	—		
	1.45.30	—	—	—	—	—	5	100	112	—	—		

Литературный указатель для Гуанидина.

1. Abderhalden. Lehrbuch der physiolog. Chemie 1906.
2. Hammarsten. Учебникъ физиолог. химии. Ч. 2. 1905.
3. S. Fränkel. Die Arzneimittelsyntese. 1906.
4. A. Magnus-Levy. Physiologie des Stoffwechsels, вѣ Handb. der Pathol. des Stoffwechsels v. Noorden. 1906.
5. Hammarsten. Учебникъ физиолог. химии. 1900. Ч. I.
6. Lossen. Annal. de Chem. et Pharmacie. 1880. Цит по Чуевскому № 16.
7. Brieger. Untersuchungen über Ptomaine. 1886. Цит. по Чуевскому № 16.
8. Kutscher und Ottori. Der Nachweis des Guanidins etc. Cbl. f. physiol. 1904 Bd. 18 № 8 стр. 248.
9. Kutscher. Zt. f. Untersuch. der Nahrungs- und Genussmittel Bd. X. Цит. по Гулевичу № 10.
10. Гулевичъ. (Gulewitsch) Zur Kenntniss der Extraktivstoffe der Muskeln. Zt. f. physiol Chem. 1906 Bd. 47.
11. Achellis. Ibidem Bd. 50.
12. Gergens und Baumann. Pfügers Arch. Bd. 12 и 13.
13. Putzeys und Swaen. Ibidem. Bd. 12.
14. Rossbach. Ibidem. Bd. 13.
15. Jordan. Ueber die Wirkungsweise zweier Derivate des Guanidins. Diss. Dorpat. 1898.
16. И. А. Чуевскій. Къ вопросу о физиологическомъ дѣйстви гуанидиновыхъ оснований. Харьковъ. 1907.
17. Harnack. und Witkowsky. Arch. f. exper. Pathol. und Pharm. Bd. v. 1876. Цит. по Чуевскому № 15.

Рис. 9.

Черезъ 3 мин. послѣ Во время 1-ой половины Инж. До Инж. № 2.



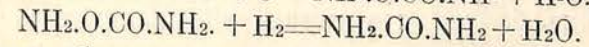
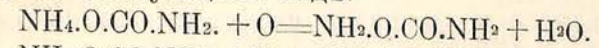
Опытъ № 27. Guanidin.

Карбаминовокислыя соединенія.

Карбаминовая кислота $\text{CH}_3 \text{NO}_2 = \text{CO} \begin{matrix} \text{NH}_2 \\ \text{OH} \end{matrix}$ неизвѣстна, какъ таковая въ свободномъ состоянїи, а только въ видѣ солей щелочныхъ и щелочноземельныхъ. Изъ этихъ солей наилучше изучена амміачная, а именно карбаминовокислый аммоній: $\text{CO} \begin{matrix} \text{NH}_2 \\ \text{ONH}_4 \end{matrix}$

Еще въ 1875 г. Drechsel ¹⁾ нашелъ въ крови собакъ карбаминовокислый амміакъ, а нѣсколько спустя Drechsel и Abel нашли карбаминовую кислоту въ мочѣ лошадей. Въ человѣческой же мочѣ и собачьей при нормальныхъ условїяхъ, по мнѣнію этихъ авторовъ, нѣтъ карбаминовой кислоты. Ненцкїй же и Ганъ ²⁾ при своихъ изслѣдованїяхъ находили карбаминовую кислоту и въ человѣческой и въ собачьей мочѣ. Эти же авторы въ только что цитированной работѣ приходятъ къ заключенію, что у млекопитающихъ „карбаминовокислый амміакъ есть то вещество, которое въ печеночныхъ клѣткахъ превращается въ мочевины... главнымъ образомъ печеночная артерія приноситъ карбаминовокислый амміакъ клѣткамъ печени“. Процессъ этотъ состоитъ въ отщепленїи отъ частицы карбаминовокислаго амміака воды и происходитъ по слѣд. формулѣ: $\text{CO} \begin{matrix} \text{NH}_2 \\ \text{ONH}_4 \end{matrix} = \text{CO} \begin{matrix} \text{NH}_2 \\ \text{NH}_2 \end{matrix} + \text{H}_2\text{O}$

Drechsel'ю удалось получить мочевины изъ карбаминовокислаго аммонїа дѣйствїемъ переменныхъ токовъ, слѣдовательно, смѣною окисленїя и возстановленїя. Процессъ этотъ представляется въ слѣдующемъ видѣ:



Такимъ образомъ карбаминовокислый аммоній является промежуточнымъ продуктомъ азотистаго обмѣна веществъ.

Есть нѣсколько условій, при которыхъ въ организмѣ млекопитающихъ могутъ образоваться и накапливаться аммиачныя соли безъ доставки ихъ въ организмъ извнѣ.

Условія эти по Robert'у³³⁾ слѣдующія:

1) Кислоты, введенныя или образующіяся въ организмѣ человѣка и собаки задерживаютъ аммиакъ для нейтрализаціи. При отсутствіи кислотъ аммиакъ этотъ, (resp. карбаминовокислый аммоній) превратился бы въ мочевины и непревращеніе его является въ данномъ случаѣ очень полезнымъ приспособленіемъ организма.

2) Превращеніе карбаминовокислаго аммиака въ мочевины становится невозможнымъ при экстирпаціи печени или ея исключеніи. Въ нѣсколько аналогичномъ положеніи хотя разумѣется далеко не въ такой степени находится человѣкъ, у котораго значительная часть паренхимы печени не функционируетъ. Въ этомъ отношеніи, къ сожалѣнію, не достаётъ еще точныхъ химическихъ изслѣдованій.

3) Уже готовая мочевина можетъ разлагаться въ мочевыхъ путяхъ вслѣдствіе дѣйствія бактерій; моча при этомъ приобретаетъ рѣзкій аммиачный запахъ“.

Дѣйствіе карбаминовой кислоты и ея солей на животный организмъ было тщательно изучено Ганомъ, Массеномъ, Ненцкимъ и Павловымъ помощью такъ называемаго Экковскаго свища. Операция эта состояла въ томъ, что кровь воротной вены отводилась въ нижнюю полую вену, минуя печень путемъ образованія искусственнаго соустья между обѣими этими венами. У собакъ, переживавшихъ эту операцию, обнаруживались при этомъ тяжелыя явленія отравленія, особенно рѣзкія послѣ кормленія ихъ мясомъ. Исходя изъ опытовъ Schröder'a и Minkowski относительно роли печени въ дѣлѣ превращенія промежуточныхъ стадій бѣлковаго метаморфоза, а именно карбаминовыхъ солей (аммонія), указанные авторы и предположили, что въ данномъ случаѣ бывало самоотравленіе собакъ карбаминами соединениями, тѣмъ болѣе, что химическій анализъ мочи этихъ животныхъ показывалъ значительное накопленіе карбаминовой кислоты въ организмѣ. Предположеніе свое авторы

(Массенъ и Павловъ) подтвердили рядомъ фармакологическихъ опытовъ съ карбаминовокислымъ натріемъ, приготовленнымъ Ненцкимъ изъ чистаго углекислаго аммиака, при чемъ получалась такая же картина отравленія, какъ у собакъ съ Экковскимъ свищемъ, а именно *): Вещество это въ 5% растворѣ (въ 0,5% NaCl) вводилось въ кровь или въ желудокъ, при чемъ наблюдались слѣдующія явленія: уже въ дозѣ 0,25 pro kilo всѣ собаки вскорѣ послѣ отравленія обнаруживались: сонливость, атаксія походки, рвота, мочеиспусканіе и испражненіе съ тенезмами. При дозѣ 0,3 pro kilo собаки—импульсивныя, беспорядочныя движенія, амаурозъ, иногда рѣзкое возбужденіе, среди котораго животное иной разъ вдругъ впадаетъ въ каталептическое состояніе. Минуть чрезъ 10—15—20 оно начинаетъ понемногу оправляться. При болѣе дозѣ—0,6 на kilo—наступаютъ клоническія, а въ тяжелыхъ случаяхъ и тетаническія судороги. Сопоставляя картину отравленія карбаминовой кислотой съ картиною дѣйствія аммиака и аммиачной соли, какъ она описана другими и какъ авторы сами наблюдали ее, они приходятъ къ заключенію, что „въ крови карбаминовая кислота дѣйствуетъ своеобразно, далеко не такъ, какъ аммиачныя соли“. А именно: нѣтъ повышенія рефлекторной возбудимости, которое (повышеніе) при аммиакѣ „держится отъ начала до конца дѣйствія“ и наоборотъ, имѣется стадій сонливости и явленія каталепсіи и слѣпоты, не бывающія при отравленіи аммиакомъ. Въ заключеніе авторы, сравнивая картину отравленія экспериментируемыхъ животныхъ съ симптомокомплексомъ уреміи людей, высказываютъ предположеніе, „не карбаминовая ли кислота есть дѣйствующій агентъ и при уреміи людей“?

Надо впрочемъ замѣтить, что по вопросу о разницѣ, между картиною отравленія аммиакомъ и карбаминовой кислотой, а также о томъ, насколько ядовитое дѣйствіе карбаминовокислаго аммиака должно быть приписано карбаминовой кислотѣ или аммиаку довольно долго не устанавливался

*) Цитируемъ по указанной выше работѣ авторовъ, а также по работѣ Залескаго, Ненцакаго и Павлова⁵⁾.

единообразный взглядъ. Уже въ послѣдующей работѣ д-ра Юринскаго ⁴⁾ изъ лабораторіи проф. И. П. Павлова, посвященной изслѣдованію дѣйствія хлористаго аммонія на нервную систему, указано, что „прежними авторами не вполне точно описана картина амміачнаго отравленія и значительно проглядывалась первая стадія отравленія—стадія угнетенія“. Въ другой же статьѣ Ненцкій, Павловъ и Залескій ⁵⁾ уже прямо отождествляютъ дѣйствіе амміака и карбаминовою кислоты, говоря вездѣ объ „отравленіи амміакомъ, resp. карбаминовою кислотой“. Проф. Ненцкій думаетъ, что вообще амміакъ находится въ животныхъ сокахъ и тканяхъ въ соединеніи съ карбаминовою кислотой, т. е. въ видѣ карбаминовокислаго амміака и на этомъ основаніи онъ вмѣстѣ съ Залескимъ выработали способъ количественнаго опредѣленія карбаминовою кислоты въ организмъ по количеству амміака. Къ такому же выводу пришелъ и Краинскій, ⁶⁾ который при своихъ изслѣдованіяхъ нашелъ, что „въ какой бы формѣ не ввести подъ кожу или въ кровь амміакъ, онъ въ организмѣ превращается въ углекислый или карбаминовокислый подъ вліяніемъ углекислаго натра крови“. Установивъ это положеніе, Краинскій изслѣдовалъ также дѣйствіе карбаминовокислаго амміака на животныхъ, а именно на кроликовъ. Результаты этихъ изслѣдованій „до мельчайшихъ подробностей подтвердили картину дѣйствія, описанную цитированными (выше) учеными“ (Ганъ, Массенъ, Ненцкій и Павловъ). При этомъ авторъ только отмѣчаетъ, что „картина припадковъ каталептического состоянія и прочее гораздо сильнѣе сходны съ эпилептическими явленіями, чѣмъ это отмѣчается цитированными учеными“. Чтобы рѣшить вопросъ, поскольку ядовитое дѣйствіе карбаминовокислаго амміака должно быть отнесено на долю карбаминовою кислоты или на долю амміака, авторъ впрыскивалъ подъ кожу кроликамъ различныя амміачныя соли въ водныхъ растворахъ. Выводъ изъ этихъ опытовъ тотъ, что „разницы между дѣйствіемъ карбаминовокислаго амміака и другихъ амміачныхъ солей не замѣчалось никакой, но за то отравляющая доза различныхъ солей оказалась очень различна“... Возможно

чистый углекислый амміакъ, введенный подъ кожу кролику въ той же дозѣ, какъ и карбаминовокислый (0,3 на kilo) дѣйствуетъ много слабѣе послѣдняго“.

Въ виду того, что эти данныя какъ бы заставляли отнести дѣйствующее начало карбаминовокислаго амміака всецѣло на счетъ амміака, авторъ предпринялъ дальнѣйшія изслѣдованія, показавшія, что такое предположеніе не правильно. Оказалось между прочимъ, что „натріевая и калиевая соли карбаминовою кислоты совершенно неядовиты, даже введенныя подъ кожу въ количествѣ 1,0 на kilo“... „Дѣйствіе этилового эфира карбаминовою кислоты—уретана—до нѣкоторой степени напоминаетъ первую стадію отравленія карбаминовокислымъ амміакомъ, во 2-ой же стадіи отравленія не даетъ“.. „Кальціевая соль карбам. кислоты даетъ всю картину отравленія, описанную выше (resp. карбам. кисл. амміакомъ)“, но это объясняется по автору тѣмъ, что „введенная въ организмъ соль эта переходитъ въ карбаминовокислый амміакъ“.

Заключеніе, къ которому авторъ приходитъ на основаніи всѣхъ своихъ изслѣдованій, то, что „разбираемое ядовитое дѣйствіе не принадлежитъ карбаминовою кислотѣ, а амміаку, который однако дѣйствуетъ въ организмѣ именно въ видѣ карбаминовокислаго“. Въ періодическомъ образованіи въ организмѣ карбаминовокислаго амміака авторъ между прочимъ видитъ причину обуславливающую припадки эпилепсіи.

Относительно вліянія солей карбаминовою кислоты на сердце мы нашли въ литературѣ только изслѣдованія Шишмана и Михайловскаго ⁷⁾ и Ваксманъ ⁸⁾. Въ опытахъ Шишмана и Михайловскаго карбаминовокислый натръ и аммоній въ концентраціяхъ 0,1—0,5% „вызывали у лягушекъ съ вырѣзаннымъ сердцемъ, а также и съ сердцемъ in situ очень сильное увеличеніе систолы, учащеніе сокращеній и послѣдующій параличъ желудка въ діастолѣ. У собакъ отъ обѣихъ солей, введенныхъ въ значительныхъ количествахъ (0,1—0,2 на kilo вѣса тѣла) замѣчено было повышеніе давленія крови отъ карбаминовокислаго аммонія на 50—60 т/т. Нд.“. Кромѣ того авторы наблюдали періодическія

колебания артер. давления спустя некоторое время послѣ впрыскивания вещества. Такія же явления наблюдались на собакѣ и отъ углекислаго аммонія. Карбаминово-кислый кальцій вызывалъ у лягушекъ въ 0,025% растворѣ замедленіе сокращеній, безъ измѣненія высотъ. Въ концентраціяхъ 0,5—1% сокращенія замедлялись, систолы уменьшались и желудочекъ останавливался въ діастолѣ.

Backmann на основаніи своихъ изслѣдованій надъ изолированнымъ и переживающимъ сердцемъ приходитъ къ заключенію, что „Ammonium-carbamat zeigt desgleichen eine schlaghöhenvermehrnde Wirkung auf das Herz und dieses in solchen Konzentrationsgraden, die den Quantitäten entsprechen, welche, wie man vermutet, im Blut des Menschen, des Hundes u. s. w. vorkommen können. Die Frequenz aber wird nur sehr unbeträchtlich von diesem Stoff beschleunigt“.

Наши опыты производились съ карбаминовокислымъ аммоніемъ (8 опытовъ), карбаминовокислымъ этиломъ (3 опыта) и карбаминовокислымъ метиломъ (2 опыта) Препараты эти *) мы получали отъ Kahlbaum'a. Растворы этихъ веществъ въ 0,7% NaCl готовились ex tempore, передъ самымъ опытомъ. Всего нами произведено опытовъ съ этими веществами 12, изъ которыхъ въ 6 вещество вводилось въ началѣ опыта, а въ 6—послѣ другихъ веществъ. Въ послѣднихъ случаяхъ карбаминовокислый аммоній чаще всего вводился при низкомъ кровяномъ давленіи, вызванномъ предшествовавшими инъекціями другихъ веществъ, что представляло особенный интересъ (см. ниже).

И въ тѣхъ и другихъ случаяхъ дѣйствіе карбаминовокислаго аммонія было довольно постояннымъ и выражалось въ слѣдующемъ. Уже во время инъекціи давленіе начинало повышаться и скоро обыкновенно достигало громадной высоты (въ нѣсколько разъ выше, чѣмъ до инъекціи). Повышеніе давленія отъ карбаминовокислаго аммонія наблюдалось почти всякій разъ и тогда, когда послѣднее впрыски-

*) За химическую чистоту этихъ препаратовъ по полученіи ихъ въ Харьковѣ, конечно, нельзя ручаться.

валось послѣ другихъ веществъ, вызывавшихъ рѣзкое пониженіе кровяного давленія. Особенно интересенъ въ этомъ отношеніи опытъ № 18, гдѣ карбаминовокислый аммоній былъ введенъ при очень низкомъ давленіи крови вслѣдствіе введеннаго до этого *пиррола*. Въ этомъ случаѣ давленіе уже въ началѣ инъекціи карбам. кисл. аммонія увеличилось въ 2 раза и, продолжая постепенно повышаться, оно черезъ 3 мин. послѣ инъекціи было въ 16 разъ выше, чѣмъ до инъекціи и въ 6½ разъ выше, чѣмъ въ началѣ опыта! Послѣ перерѣзки спинного мозга повышеніе давленія отъ этого вещества выражено значительно слабѣ. Надо поэтому полагать, что повышеніе давленія обусловливается дѣйствіемъ вещества на сосудодвигательный центръ въ продолговатомъ мозгу, но вмѣстѣ съ тѣмъ и на сосуды и на миокардъ. Въ пользу послѣдняго говоритъ особенно увеличеніе систолической амплитуды въ 2 раза и больше послѣ перерѣзки спинного мозга и блуждающихъ нервовъ, а также рѣзко стимулирующее дѣйствіе этого вещества на изолированное сердце теплокровныхъ животныхъ въ опытахъ студ. М. Д. Кукуджанова изъ лабор. проф. В. Я. Данилевскаго (еще не опубликованныхъ). Пульсъ обыкновенно немного учащался.

Что касается *карбаминовокислаго этила* (этиловаго уретана), то онъ въ нашихъ опытахъ обыкновенно понижалъ кровяное давленіе и приводилъ животное въ состояніе наркоза.

Надо поэтому думать, что указанный выше эффектъ отъ карбаминовокислаго аммонія долженъ быть приписанъ главнымъ образомъ (или всецѣло?) амміаку, что и соответствуетъ мнѣнію другихъ авторовъ объ активности карбаминовыхъ соединений (см. выше).

Протоколъ опыта № 15. 20. I. 07.

Собака 8 kilo. Morphii (подъ кожу) 0,04. Tracheotomia. Art. cruralis dextra соединена съ Hg—манометромъ кимографа Ludwig'a. Въ vena jugul. ext. вставлена канюля для

введенія вещества. *Ammonium carbaminicum*, щелочной реакции, растворенъ въ 0,7% NaCl. T° раствора 36—38°.

[До Ammon. carbam. было введено: Allohan, Lecithin. Vagi перерѣзаны, спинной мозгъ перерѣзанъ на уровнѣ продолговатаго. Кровяное давленіе было очень низкое. Подробно см. опытъ № 15 съ Allohan'омъ и Lecithin'омъ].

1) *Ammonium carbaminicum* 1,5%—12,0 очень медленно (95''): Въ срединѣ Inj. D. очень незначительно стало повышаться и вскорѣ послѣ Inj. возвратилось къ „нормѣ“ (resp., какъ до Inj.) P. и A. statu quo.

При такомъ состояніи кимограммы—

2) *Idem* 30,0 *быстрѣ* (въ 48''): Въ концѣ Inj. D. стало повышаться, P. чуть учащаться, а A.—увеличиваться. Черезъ 1 мин. послѣ Inj. D. достигло maximum'a и было почти въ 2 раза выше, чѣмъ до Inj. Затѣмъ D. стало постепенно понижаться, а чрезъ 30—40'' A. стала уменьшаться. Черезъ 4 мин. послѣ Inj. D. и A. возвратились къ нормѣ, resp. какъ до Inj. При такомъ состояніи кимограммы—введено для контроля 30,0 Ringer'a съ такой же скоростью, какъ раньше Ammon. carbam.: Сначала D. осталось почти безъ измѣненій, а затѣмъ понизилось немного.

Опытъ № 15.

№ инъекцій	Начало инъекціи, resp. измѣренія давленія, пульса и амплитуды	Продолжительность инъекціи	Концентрація раствора	Количество вещества про kilo веса собаки.	% вещества въ крови	Периодъ, въ теченіе котораго измѣренія давленія и амплитуды	Давленіе крови въ m/m Hg.			Число пульсовыхъ волнъ въ 5 сек.	Амплитуда пульса	Примѣчанія	
							minim.	maxim.	среднее				
1	2. 22. 25	—	—	—	—	10	30*	34*	32	13 ¹ / ₂	2—3	*) Минимум'ы и максимум'ы относятся къ основаніямъ и верхушкамъ дышат. волнъ. Инъекція 0,45. Волны стали больше. *) Въ 2 ч. 30 м. 20 с. введено для контроля Ringer 10,0 со скоростью предыдущей Inj. (№ 2).	
	2. 22. 35	95	12	1,5 ⁰ / ₀	0,023	0,04	—	—	—	—	—		
	2. 23. 35	—	—	—	—	—	10	32*	36*	34	14 ¹ / ₄		2—3
2	2. 25. 05	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—		—
	2. 25. 25	48	30	1,5 ⁰ / ₀	0,056	0,08	—	—	—	—	—		—
	2. 26. 15	—	—	—	—	—	10	38*	48*	43	15		4—6
	2. 27. 35	—	—	—	—	—	10	54	70	62	15 ¹ / ₂	6—8	
	2. 28. 10	—	—	—	—	5	48	62	55	16 ¹ / ₂	6—8		
	2. 30. 10	—	—	—	—	10	32	38	35	14 ¹ / ₂	3—4		
	2. 31	—	—	—	—	10	32	40	36	13 ¹ / ₂	4—5		
	2. 33	—	—	—	—	10	28	34	31	12 ³ / ₄	4—5		

Протоколъ опыта № 18. 10. II. 07.

Собака 4,5 kilo. Morphii 0,02. Tracheotomia Art. cruralis dextra соединена съ Hg—манометромъ кимографа Ludwig'a. Въ vena jug. ext. вставлена канюля для введенія вещества. Curare. Искусственное дыханіе. Vagi перерѣзаны. *Ammonium carbaminicum* растворенный въ 0,7% NaCl, щелочной реакции. T° раствора 36—38°.

1) *Ammonium carbaminicum* 2%—5,0 въ теченіе 22'': сек. чрезъ 8—10 послѣ Inj. D. стало повышаться и чрезъ 30'' послѣ Inj. достигло maximum'a (въ 2¹/₂ раза больше, чѣмъ до Inj.) P. одновременно немного учащился, а A. увеличилась. Послѣ достигнутого maximum'a D. стало немного опускаться, P. чуть замедляться, а A. безъ измѣненій (resp. осталась увеличенной). Чрезъ 65—70'' послѣ Inj., D., будучи послѣ пониженія все еще выше, чѣмъ до Inj., стало повышаться безъ измѣненій P. При такомъ состояніи кимограммы введено *Scatol насыщенный растворъ* 10,0 медленно, понизившій немного D. и затѣмъ (чрезъ 10 мин.) *Purrol насыщенный растворъ* 10,0. Послѣдній вызвалъ рѣзкое пониженіе D. и уменьшеніе A. съ учащеніемъ P. Черезъ 50'' послѣ Inj., когда D. было лишь немногимъ выше абсциссы, а P. почти нитевидный (при чемъ дыхательныя волны, бывшія до этого, почти совершенно сгладились) введено—

2) *Ammon. carbamin.* 2%—7,0 (въ теченіе 32''): Уже въ 1-ой половици Inj. D. стало постепенно повышаться, A. увеличиваться, а P. учащаться. Чрезъ 2¹/₂ мин. послѣ Inj. D. достигло maximum'a (въ 15 разъ выше, чѣмъ до Inj.!) A. была раза въ 3 больше, чѣмъ до Inj., а P. раза въ 1¹/₂ чаще, чѣмъ до Inj.

Пауза 3 мин. Послѣ паузы D. сильно понизилось. P. немного замедлился, A.—безъ измѣненій.

3) *Idem* 2%—5,0 (въ теченіе 15''): сейчасъ же послѣ Inj. D. стало повышаться, P. немного учащаться, а A. чуть увеличиваться. Черезъ 1¹/₂ мин. послѣ Inj. D. достигло

maximum'a (въ 3 раза больше, чѣмъ до Inj.) P. былъ немного чаще, а A. больше, чѣмъ до Inj. Въ это время—

4) *Idem* 2⁰/₀—5,0 (въ теченіе 12''): сейчасъ послѣ Inj. D. на нѣсколько сек. чуть понизилось, но сейчасъ же начало повышаться. P. и A. st. quo.

При такомъ повышенномъ D. введено.—

Rugrol (насыщенный растворъ) 25,0, вызвавшей рѣзкое пониженіе D. При такомъ низкомъ D. введено Trimethylamin 0,7:10,0, повысившей значительно D. Когда же D. опять понизилось введено.—

5) *Ammon. carbamin.* 7%—10,0 (въ теченіе 50''): Во 2-ой половинѣ Inj. D. кратковременно и незначительно понизилось, но чрезъ 30" послѣ Inj. D. стало повышаться, P. учащаться, а A. увеличиваться. Чрезъ 1¹/₂ мин. послѣ Inj. D. было въ 2¹/₂ раза больше, чѣмъ до Inj.

Опытъ № 18.

№ инъекціи	Начало инъекціи, т.е. время давленія, пульса и амплитуды		Продолжительность инъекціи	Кол-во раствора вещества въ куб. сант.	Концентрація раствора	Количество вещества въ кіло грахъ собак	% вещества въ крови	Періодъ, въ теченіе котораго замеры давленіе и амплитуда	Давленіе крови въ m/m Hg.			Число пульсацій въ 5 сек.	Амплитуда пульса	Примѣчанія
	ч. мин. сек.	сек.							minim.	maxim.	среднее			
1	1.29	—	—	—	—	—	—	10	17	19	20	15 ¹ / ₂	2	Инъекція 0,1.
	1.29.10	22	5	2 ⁰ / ₀	0,02	0,032	—	—	20	22	—	—	—	
	1.29.45	—	—	—	—	—	—	5	34	36	47	18	2	
	1.30.05	—	—	—	—	—	—	10	58	60	104	18	4	
	1.30.40	—	—	—	—	—	—	5	96	100	72	15 ¹ / ₂	4	
	1.32	—	—	—	—	—	—	5	108	112	88	14 ¹ / ₂	4-6	
2	1.45.35	—	—	—	—	—	—	10	64	68	82	86	4-6	Между 1 ч. 32 м. и 1 ч. 45 м. было введено Scatol (насыщ. растворъ 10,0 и Rugrol насыщ. раств. 10,0. Первый вызвалъ очень незначительныя измѣненія въ кимограммѣ. Отъ Rugrol'a же D. понизилось очень рѣзко и было лишь немногимъ выше абсциссы. При такомъ состояніи кимограммы введено Ammonium carbaminicum.
	1.45.50	32	7	2%	0,03	0,048	—	—	76	80	88	14 ¹ / ₂	4-6	
	1.46.20	—	—	—	—	—	—	10	82	86	90	96	2	
	1.47	—	—	—	—	—	—	10	7	9	8	11 ¹ / ₄	2	
	1.47.45	—	—	—	—	—	—	10	15	19	17	12 ¹ / ₄	4	
	1.48.40	—	—	—	—	—	—	10	22	26	24	13 ³ / ₄	4	

Рис. 10.

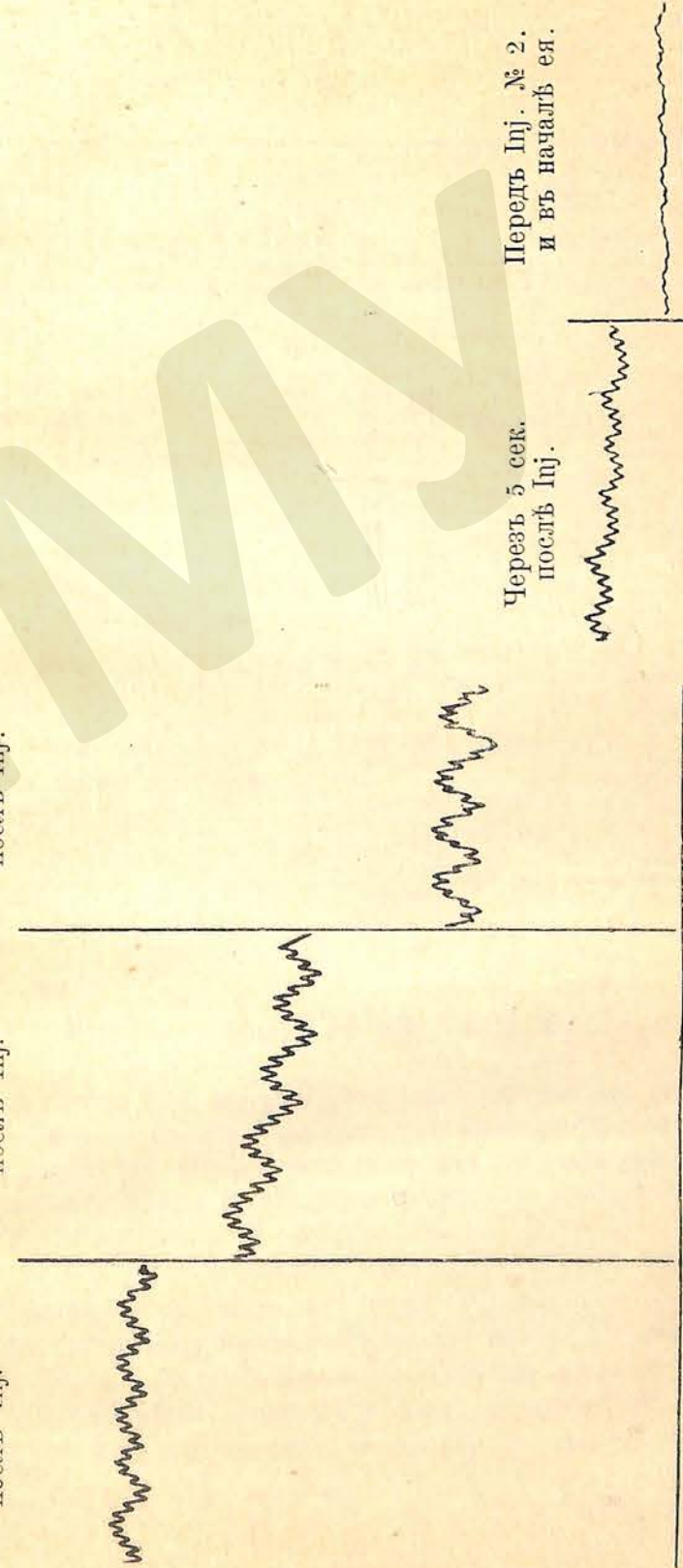
Черезъ 1 мин. послѣ Inj.

Черезъ 1¹/₂ мин. послѣ Inj.

Черезъ 2 мин. послѣ Inj.

Передъ Inj. № 2. и въ началѣ ея.

Черезъ 5 сек. послѣ Inj.



Опытъ № 18. Ammonium carbaminicum.

№№ инъекцій	Начало инъекцій, гезр. амплитуды давления, пульса и амплитуды		Продолжительность инъекции	Кол-во раствора введ. в куб. см.	Концентрация раствора	Количество вещества вго kilo вѣса собаки.	% вещества в крови	Периодъ, в течение которого измѣрены давление и амплитуда	Давление крови в м/м Hg.			Число пульсовых вѣвъ в 5 сек.	Амплитуда пульса	Примѣчания
	ч.	мин. сек.							с.	миним.	максим.			
3	1.49.	15	—	—	—	—	—	10	122 130	128 136	129	15 ³ / ₄	6	Пауза 3 ¹ / ₂ м. Инъекция 0,1.
	1.52.	45	—	—	—	—	—	5	32 28	38 32	33	14 ¹ / ₂	4—6	
	1.53.	05	—	—	—	—	—	10	22 26	26 32	27	12 ¹ / ₂	4—6	
	1.53.	15	15	5	2%	0,02	0,032	—	—	—	—	—	—	
	1.54	—	—	—	—	—	—	5	46 54	50 60	53	13 ¹ / ₂	4—6	
	1.54	40	—	—	—	—	—	5	54 64	60 70	62	13 ³ / ₄	4—6	
4	1.55	—	—	—	—	—	—	5	70 78	76 86	77	13 ³ / ₄	6—8	Инъекция 0,1. Въ дальнѣйшемъ (между 1 ч. 56 м. и 2 ч. 27 м. введены: Rurgol (насыщ. раствор) 30,0, рѣзо понизившей кровяи. D. (до 30 м/м). Затѣмъ введено Trimethylamin 7 ⁰ / ₀ —10,0, поднявшій D. до 126 м/м. Когда же D. опять понизилось (до 49 м/м) введено ammonium carbam. 7 ⁰ / ₀ —10,0.
	1.55.	05	12	5	2%	0,02	0,032	—	—	—	—	—	—	
	1.55.	40	—	—	—	—	—	10	82 90	88 98	90	13 ¹ / ₂	6—8	
	2	27	—	—	—	—	—	5	46 48	50 52	49	13 ¹ / ₄	4	
5	2.27.	05	50	10	7%	0,15	0,24	—	—	—	—	—	—	4
	2.28	—	—	—	—	—	—	5	26 32	30 38	28	11 ³ / ₄	4	
	2.28.	40	—	—	—	—	—	5	36 48	44 52	38	11 ¹ / ₂	6—8	
	2.29.	05	—	—	—	—	—	5	58 110	64 144	56	13	4—6	
	2.29.	30	—	—	—	—	—	5	116 112	112	115	13 ¹ / ₂	4—6	

Протоколь опыта № 43. 14./II. 07.

Собака 6¹/₄ kilo. Morphii 0,03. Tracheotomia. Art. cruralis dextra соединена съ Hg—манометромъ кимографа Ludwig'a. Въ vena jugul. ext. вставлена канюля для введения вещества.

Этиловый эфиръ карбаминовой кислоты, растворенъ въ 0,7⁰/₀ NaCl, t⁰ раствора 36—38⁰.

1—2. Карбаминовокислый этиль 10⁰/₀—20,0 въ 2 приема по 10,0 одинъ за другимъ въ течение 50 сек.:

Уже сейчасъ же послѣ 1-ой Inj. D. начало понижаться, а послѣ 2-ой Inj. значительно пало. Одновременно съ понижениемъ D. P. сталъ учащаться. Сек. чрезъ 20. D. стало повышаться, но и передъ слѣдующей Inj. не достигъ нормы,

resp. какъ до Inj. Сек. чрезъ 40 послѣ Inj. P. нѣсколько замедлился. A. почти безъ измѣненій.

Idem 10%—10,0 въ теченіе 22": результатъ относительно D. и P., какъ послѣ предыдущей Inj., но пониженіе D. сейчасъ послѣ Inj. еще рѣзче. Послѣ этой Inj. дыханіе стало равномернымъ. Появились правильныя дыхательныя волны. При вдохѣ D. повышается, P. учащается и измельчается. Корнеальный рефлексъ отсутствуетъ: собака въ наркозѣ.

4—5. *Idem 10%—10,0* въ теченіе 27" и сейчасъ же (чрезъ 10").—

Idem 10%—10,0 въ теченіе 20": Уже въ концѣ 4-ой Inj. D. стало значительно понижаться. P. немного участился, а A. уменьшилась. Въ началѣ слѣдующей Inj. D. въ теченіе 10—12" стало выше, но затѣмъ опять стало понижаться и вскорѣ по окончаніи было еще ниже, чѣмъ послѣ 4-ой, а P. въ это время еще больше участился. Такое низкое D. держалось около 20", а затѣмъ оно довольно скоро начало подниматься и чрезъ 1 мин. послѣ Inj. было лишь немного ниже, чѣмъ до Inj. № 4. P. въ это время еще нѣсколько участился. Во время пониженія D. дыхательныя волны исчезли. Мин. чрезъ 3 появился тромбъ. Взята другая art. sag. (sin.) и сдѣлано кровопусканіе около 50,0. D. понизилось немного, P. рѣзко участился. A. крайне измельчилась. При такомъ состояніи кимограммы—

6—8. *Idem 10,0* въ 35", чрезъ 15" еще 10,0 въ 22" и еще чрезъ 15" еще 10,0: Уже во время 6-ой Inj. D. начало падать, P. слегка участился. Во время 7-ой Inj. D. стало повышаться, продолжая повышаться и во время 8-ой Inj., по окончаніи которой оно (D.) достигло maximum'a. Одновременно съ повышеніемъ D. A. стала увеличиваться, а P. нѣсколько замедлился. Послѣ Inj. № 6 и дальше—все время ясныя дыхательныя волны. Затѣмъ D. начало понижаться, но было еще немного выше, чѣмъ до Inj. № 6. Въ это время—

9—10. *Idem 10,0* и чрезъ 10" еще 10,0 скоро: Послѣ 9-ой Inj. D. понизилось, P. замедлился, а A. увеличилась. Послѣ же 10-ой Inj. D. слегка повысилось. P. и A. st. quo, resp., какъ послѣ 9-ой Inj. Въ это время—

11. *Idem 10,0 въ 7"* (быстро): Сейчасъ же послѣ Inj. D. довольно быстро и значительно начало понижаться и черезъ 1 мин. послѣ послѣдней Inj. было въ 2 раза ниже, чѣмъ до 11-ой Inj. Одновременно съ понижениемъ D. P. рѣзко замедлился, а A. очень рѣзко увеличилась.

Опытъ № 43.

№ № инъекцій	Начало инъекцій, resp. измѣренія давления, пульса и амплитуды		Продолжительность инъекціи	Кол-во раствора вещества въ куб. см.	Концентрація раствора	Количество вещества въ кілограммѣ собаки	% вещества въ крови	Періодъ, въ теченіе котораго измѣренія давления и амплитуды	Давленіе крови въ m/m Hg.			Число пульсаций въ 5 сек.	Амплитуда пульса	Примѣчанія
	миним.	maxim.							среднее					
1	12.36.30	—	—	—	—	—	—	10	96 144	120	4 ¹ / ₂	48	Инъекція 1,0.	
	12.36.50	—	—	—	—	—	—	10	100 144 108 142	124	4 ¹ / ₄	34—44		
	12.37.5	30	10	10 ⁰ / ₀	0,16	0,26	—	—	—	—	—	—		
2	12.37.40	—	—	—	—	—	—	10	90 134 100 132	114	5 ¹ / ₄	32—44	Инъекція 1,0.	
	12.37.55	22	10	10 ⁰ / ₀	0,16	0,26	—	—	—	—	—	—		
	12.38.25	—	—	—	—	—	—	10	76 120 62 110	92	5 ³ / ₄	44 48		
3	12.39.5	—	—	—	—	—	—	10	76 132 82 138	107	4 ³ / ₄	56	Инъекція 1,0.	
	12.39.15	22	10	10 ⁰ / ₀	0,16	0,26	—	—	—	—	—	—		
	12.39.50	—	—	—	—	—	—	10	54 102 62 98	79	6	36—48		
4	12.40.20	—	—	—	—	—	—	5	90 124 78 124	104	5 ¹ / ₂	34—48	Дыханіе равномерно; дых. волны правильны. Корнеальный рефлексъ отсутствуетъ: признаки наркоза.	
	12.45	—	—	—	—	—	—	10	94 126 78 122	105	6	32—44		
	12.45.15	27	10	10 ⁰ / ₀	0,16	0,26	—	—	—	—	—	—		
5	12.45.40	—	—	—	—	—	—	10	58 94	76	6 ¹ / ₂	36	Инъекція 1,0.	
	12.45.50	20	10	10 ⁰ / ₀	0,16	0,26	—	—	—	—	—	—		
	12.46	—	—	—	—	—	—	10	68 96	82	—	28		
6	12.46.15	—	—	—	—	—	—	10	56 86	72	6 ³ / ₄	30	Въ 12 ч. 50 м. образовался тромбъ.	
	12.46.45	—	—	—	—	—	—	10	72 98	85	—	26		
	12.47.15	—	—	—	—	—	—	10	90 116 80 112	100	7 ¹ / ₂	26—32		
7	1.36.45	—	—	—	—	—	—	10	92 94	93	15 ¹ / ₂	2	Взята art. sag. sin. Кровопусканіе около 50,0.	
	1.37.10	35	10	10 ⁰ / ₀	0,16	0,26	—	—	—	—	—	—		
	1.37.50	—	—	—	—	—	—	10	72 74	73	16 ¹ / ₂	2		
8	1.38	22	10	10 ⁰ / ₀	0,16	0,26	—	—	—	—	—	—	Инъекція 1,0.	
	1.38.40	—	—	—	—	—	—	10	90 94	92	16 ¹ / ₂	4		
	1.38.50	25	10	10	0,16	0,26	—	—	—	—	—	—		
9	1.39.20	—	—	—	—	—	—	5	116 124	120	13 ¹ / ₂	8	Инъекція 1,0.	
	1.40.20	—	—	—	—	—	—	10	100 104	102	17 ¹ / ₂	4		
	1.40.40	10	10	10 ⁰ / ₀	0,16	0,26	—	—	—	—	—	—		
10	1.41	8	10	10 ⁰ / ₀	0,16	0,26	—	—	88 96	92	15	8	Инъекція 1,0.	
	1.41.10	—	—	—	—	—	—	10	108 116	112	13 ¹ / ₂	8		
	1.41.20	7	10	10 ⁰ / ₀	0,16	0,26	—	—	—	—	—	—		
11	1.41.30	—	—	—	—	—	—	5	90 102 82 94	92	12 ¹ / ₂	12	Инъекція 1,0.	
	1.42.15	—	—	—	—	—	—	10	34 72 34 80	55	6 ¹ / ₂	38		

Литературный указатель.

1. Drechsel. Berichte der Sächs. Acad. der Wissenschaft 1875. Цит. по Ганъ-Ненцкому (№ 2).
2. Ганъ, Массевъ, Ненцкій и Павловъ. Экковскій свищъ венъ нижней полой и воротной и его послѣдствіе для организма. Арх. біолог. наукъ 1892. Т. 1.
3. Koberg. Lehrbuch der Intoxicationen Bd. II 1906.
4. Юринскій. Матеріалы къ физиологіи и фармакологіи центр. нервн. системы. Арх. біолог. наукъ 1895. Т. 3. вып. 3.
5. Залескій, Ненцкій и Павловъ. О содержаніи амміака въ крови и органахъ и образованіи мочевины у млекопитающихъ. Арх. біолог. наукъ 1896 т. 4.
6. Краинскій. Къ ученію о патологіи эпилепсіи 1896. Вып. 2.
7. Д. Шишманъ и И. Михайловскій. Физиолог. дѣйствіе нѣкоторыхъ продуктовъ регрессивнаго метаморфоза на сердце. Казань 1899 (отд. оттискъ изъ „Трудовъ VII-го Съѣзда Русскихъ Врачей въ память Пирогова“).
8. Baskmann. Wirkung einiger Stickstoffhaltigen im Blut und Harn vorkommenden organischen Stoffwechselprodukten auf das isolierte und überlebende Herz. Scand. Arch. f. Physiologie Bd. 20. 1907.

ГЛАВА ЧЕТВЕРТАЯ.

Ацетоновыя тѣла

(Ацетонъ, ацетоуксусная кислота и β -оксимасляная).

Ацетонъ $C_3H_6O=CH_3-CO-CH_3$ —диметиль-кетонъ представляетъ легко подвижную, прозрачную, какъ вода, жидкость, плодоваго запаха, нейтральной реакціи.

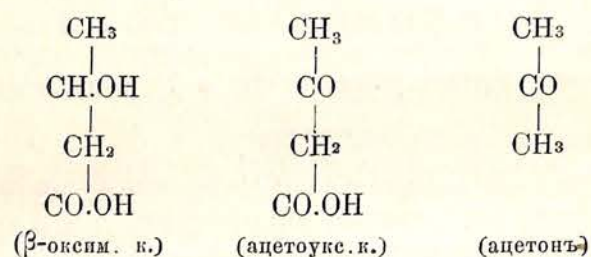
Ацетоуксусная кислота, или діацетовая $C_4H_6O_3=CH_3-CO-CH_2-CO.OH$, безцвѣтна, сильно кислой реакціи и смѣшивается съ водой, алкоголемъ и эфиромъ во всѣхъ отношеніяхъ. Она до такой степени летуча, что Seisel¹⁾ считаетъ едва ли возможнымъ ея существованіе per se („kaum existenzfähig“).

При нагрѣваніи, равно какъ и при кипяченіи ея съ водой и особенно съ кислотами она распадается на угольную кислоту и ацетонъ. Соли ацетоуксусной кислоты довольно устойчивы и легко растворимы въ водѣ.

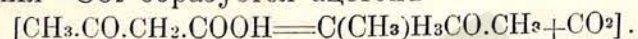
β -оксимасляная кислота $C_4H_8O_3=CH_3-CH(OH)-CH_2-CO.OH$ представляетъ собою безцвѣтную жидкость сиропообразной консистенціи, безъ запаха, легко растворима въ водѣ, алкогольѣ и эфирѣ. Она вращаетъ плоскость поляризаціи влѣво. Соли ея также вращаютъ плоскость поляризаціи влѣво и легко растворимы въ водѣ, въ алкогольѣ же трудно растворимы и извлекаются изъ алкогольныхъ растворовъ эфиромъ. Синтетически полученная β -оксимасляная кислота оптически не активна^{1—4)}.

Всѣ эти вещества, т. е. ацетонъ, ацетоуксусная и β -оксимасляная кислоты были объединены Geelmuuden'омъ⁵⁾ подъ общимъ названіемъ ацетоновыхъ тѣлъ (Acetonkörper) и названіе это получило въ медикохимической номенклатурѣ право гражданства. Основаніемъ для такого объединенія служатъ химическія условія ихъ полученія in vitro и физиологохимическія—ихъ происхожденія въ организмѣ.

Уже одинъ взглядъ на химическую конституцію этихъ трехъ тѣлъ даетъ ясное представленіе объ ихъ химическомъ родствѣ.



Изъ β -оксимасляной кислоты посредствомъ окисленія образуется ацетоуксусная кислота. $[\text{CH}_3.\text{CH.OH.CH}_2.\text{CO.OH} + \text{O} = \text{CH}_3.\text{CO.CH}_2.\text{CO.OH} + \text{H}_2\text{O}]$ а изъ послѣдней посредствомъ отщепленія— CO_2 образуется ацетонъ



Сказанное относительно образованія ацетоуксусной кислоты и ацетона in vitro имѣетъ мѣсто и въ организмѣ чело-вѣка при условіяхъ, способствующихъ вообще появленію этихъ веществъ. Въ пользу этого въ настоящее время имѣются довольно твердо установленныя экспериментальныя данныя. Такъ Albertoni⁶⁾, Araki⁷⁾, Weintraud⁸⁾, и Sternberg⁹⁾ показали, что при введеніи въ животный организмъ β -оксимасляной кислоты, въ послѣднемъ образуется ацетоуксусная кислота. Авторы эти работали съ оптически неактивной β -оксимасляной кислотой. Но и съ оптически активной кислотой имѣется довольно много изслѣдованій

Minkowski¹⁰⁾, вводя собакѣ, у которой экспериментально былъ вызванъ диабетъ, 10 граммъ β -оксимасляно-кислаго натра, полученнаго изъ мочи диабетика, констатировалъ потомъ въ мочѣ собаки ацетонъ и ацетоуксусную кислоту,

а Waldvogel⁴⁾ получилъ аналогичныя данныя, экспериментируя надъ кроликами. Сюда еще относятся опыты Meyer'a и А. Magnus-Levy¹¹⁾, о превращеніи β -оксимасляной кислоты въ организмѣ и въ настоящее время общепринято положеніе, что въ организмѣ чело-вѣка и животныхъ β -оксимасляная кислота представляетъ собою генераторъ (Mutter-substanz) для ацетоуксусной кислоты и ацетона.

Источники ацетоновыхъ тѣлъ.

Изъ какихъ же веществъ образуются въ организмѣ эти тѣла?

Старый взглядъ, по которому углеводы при броженіи въ кишечникѣ даютъ въ числѣ другихъ продуктовъ ацетонъ, въ настоящее время никѣмъ почти не раздѣляется. Появленіе ацетоновыхъ тѣлъ во время діабета при полномъ воздержаніи отъ углеводовъ и когда только ничтожныя количества сахара окисляются, заставляютъ исключить углеводы, какъ источники ацетоновыхъ тѣлъ или, во всякомъ случаѣ, они могутъ играть въ этомъ отношеніи лишь самую незначительную роль. Сравнительно долгое время господствовалъ взглядъ, высказанный впервые Jaksch'емъ¹²⁾, по которому источникомъ ацетоновыхъ тѣлъ служатъ бѣлки. Noorden и Honnigmann¹⁾ допускали вначалѣ образованіе ацетоновыхъ тѣлъ только изъ распадающагося тканевого бѣлка (Körpergeweiss), такъ какъ замѣчено было, что ацетонурія въ большинствѣ случаевъ идетъ вмѣстѣ съ повышеніемъ бѣлковаго обмѣна. При дальнѣйшей провѣркѣ однако оказалось, что и при нормальномъ и даже пониженномъ бѣлковомъ обмѣнѣ также наблюдается выдѣленіе ацетоновыхъ тѣлъ въ мочѣ. Болѣе того: при голоданіи наблюдалось, что съ уменьшеніемъ распада бѣлковъ въ первые дни наблюдается увеличеніе выдѣленія ацетона. Далѣе, изслѣдованія А. Magnus-Levy¹¹⁾ показали, что иногда образуется такое большое количество β -оксимасляной кислоты, какое не можетъ образоваться изъ разрушеннаго бѣлка. Такъ, въ одномъ случаѣ Magnus-Levy выдѣлилъ изъ мочи больного съ диабетической комой 342 грамма ацетоновыхъ тѣлъ за 3 дня. Изъ разрушеннаго же за это время бѣлка могло образоваться maximum 311,0, если бы даже весь углеродъ (С) бѣлка ушелъ на

образование β -оксималяной кислоты, что, конечно, трудно допустить. Надо однако замѣтить, что доводы эти не вполне убѣдительно: начать съ того, что вообще наши знанія относительно промежуточныхъ продуктовъ бѣлковаго обмѣна, какъ совершенно справедливо замѣчаетъ Abderhalden²²⁾ слишкомъ недостаточны, чтобы мы могли съ увѣренностью говорить о нихъ. Поэтому не лишено основанія возраженіе которое дѣлаетъ по поводу приведеннаго вычисленія Magnus-Levy, Weintraud и состоящее въ томъ, что нельзя по количеству N судить о количествѣ распавшагося въ организмѣ бѣлка, такъ какъ β -оксималяная кислота можетъ образоваться изъ бѣлка безъ того, чтобы образованіе это сказывалось въ азотистомъ балансѣ бѣлковаго обмѣна.

Очень много данныхъ имѣетъ за себя теорія, по которой жиры представляютъ источникъ ацетоновыхъ тѣлъ. Въ пользу этого говоритъ прежде всего то обстоятельство, что во время голоданія, когда организмъ больше всего расходуетъ свой жиръ, выдѣленіе ацетона повышается. Уменьшеніе же выдѣленія ацетона посредствомъ углеводовъ объясняется сбереженіемъ жира послѣдними. Но помимо косвенныхъ, такъ сказать, доказательствъ имѣется еще цѣлый рядъ прямыхъ доказательствъ происхожденія ацетоновыхъ тѣлъ изъ жировъ. Такъ Geelmuuden находилъ рѣзкое увеличеніе ацетонуріи, когда давалъ здоровымъ въ пищу большія количества масла и высказалъ при этомъ мнѣніе, что низшія жирныя кислоты, среди которыхъ масляная кислота преобладаетъ, суть источники ацетоновыхъ тѣлъ. Къ аналогичнымъ выводамъ пришелъ и Rumpf¹³⁾. Magnus-Levy¹⁾, раздѣляя взглядъ относительно происхожденія ацетоновыхъ тѣлъ изъ жировъ, полагаетъ однако, что однихъ низшихъ жирныхъ кислотъ было бы недостаточно для такихъ большихъ количествъ ацетоновыхъ тѣлъ, какія встрѣчаются у диабетиковъ и поэтому склоненъ считать высшія жирныя кислоты главнымъ источникомъ ацетоновыхъ тѣлъ.

Взглядъ этотъ потомъ былъ подтвержденъ цѣлымъ рядомъ экспериментальныхъ и клиническихъ изслѣдованій (Waldvogel и Hagenberg¹⁴⁾, Schwarz¹⁵⁾ Löb¹⁶⁾ и др.

Есть однако нѣкоторыя данныя, заставляющія считать жиры не единственнымъ источникомъ ацетоновыхъ тѣлъ, а допустить также участіе бѣлковъ и даже углеводовъ.

Въ пользу послѣдняго высказывается Pflüger¹⁷⁾ на основаніи чисто теоретическихъ соображеній. Возможность же образованія ацетона изъ бѣлковъ, хотя правда въ малыхъ количествахъ, доказана Neuberg'омъ и Blumenthal'емъ¹⁸⁾, Orgler'омъ¹⁹⁾, Cohn'омъ¹⁹⁾, Embden'омъ и Salomon'омъ¹⁹⁾ и др. Что касается β -оксималяной кислоты, то по современному состоянію этого вопроса (А. Magnus-Levy*), наиболѣе вѣроятнымъ является, что она образуется изъ нѣкоторыхъ аминокислотъ, заключающихся въ бѣлковой молекулѣ, а именно: лейцина, тирозина и фенилаланина. Вообще же, какъ это подчеркиваютъ всѣ авторы, работавшіе по этому вопросу, въ настоящее время, когда переходъ одного вида пищевыхъ и тканевыхъ веществъ (бѣлковъ, жировъ и углеводовъ) въ другой можно считать твердо установленнымъ, относительно образованія тѣхъ или другихъ продуктовъ производныхъ этихъ трехъ основныхъ веществъ, приходится говорить съ большою осторожностью.

Общій выводъ, къ которому приходятъ въ самое послѣднее время крупнѣйшіе авторитеты въ этомъ вопросѣ, сводится къ слѣдующему: *главнымъ, количественно рѣзко преобладающимъ источникомъ ацетоновыхъ тѣлъ, служатъ жиры и жирныя кислоты; на второмъ мѣстѣ стоятъ бѣлки и, наконецъ, не лишено вѣроятія, что въ небольшой степени участвуютъ и углеводы.* (Naunyn, Noorden, А. Magnus-Levy, Krehl и др.).

Условія образованія въ организмѣ ацетоновыхъ тѣлъ.

Крайне важнымъ для физиологій и патологій является вопросъ, составляютъ ли ацетоновыя тѣла нормальные промежуточные („интермедіарные“) продукты обмѣна веществъ и, слѣдовательно, встрѣчаются въ организмѣ при чисто физиологическихъ условіяхъ или они появляются лишь тогда,

*) А. Magnus Levy. Die Acetonkörper. Ergebnisse der inner. Medizin und Kinderheilkunde Bd. I. 1908.

когда обменъ веществъ совершается въ условіяхъ патологическихъ или стоящихъ на рубежѣ между физиологіей и патологіей.

По имѣющимся литературнымъ даннымъ приходится на этотъ вопросъ отвѣтить въ томъ смыслѣ, что ацетонъ находится и въ нормальномъ организмѣ человѣка и животныхъ, но правда, въ очень малыхъ количествахъ. Первымъ констатировалъ ацетонъ въ мочѣ здороваго человѣка, а также кошки и кролика Jaksch¹²⁾. Позже ацетонъ былъ найденъ въ мочѣ здоровыхъ взрослыхъ и дѣтей цѣлымъ рядомъ изслѣдователей (Baginski, Azemar, Boeri, Engel, Stammeler, и др. *). Вслѣдствіе летучести своей ацетонъ въ отличіи отъ другихъ ацетоновыхъ тѣлъ выдѣляется еще легкими resp. дыханіемъ, притомъ въ количествахъ, превышающихъ нѣсколько количество его въ мочѣ. Такъ въ суточномъ количествѣ мочи здоровыхъ людей находили въ среднемъ 0,01—0,03 ацетона, а въ выдыхаемомъ воздухѣ 0,03—0,08 (Müller, Schwarz, Waldvogel).

Относительно ацетоуксусной кислоты и β -оксимасляной болѣе или менѣе опредѣленныхъ указаній о нахожденіи ихъ въ физиологическихъ условіяхъ не имѣется. Относительно ацетоуксусной кислоты Waldvogel полагаетъ, что ненахожденіе ея въ организмѣ въ тѣхъ случаяхъ, когда имѣется ацетонъ можетъ обуславливаться легкой измѣняемостью ея и невозможностью вслѣдствіе этого открывать ее.

Относительно β -оксимасляной кислоты имѣется единственное указаніе Gerhardt'a и Schlesinger'a²⁰⁾, находившихъ ее у здоровыхъ людей, которыхъ они держали на бѣдной углеводами пищѣ **).

*) Цит. по Waldvogel'ю № 4.

**) Вопросъ о томъ составляютъ ли ацетоновые тѣла при нормальныхъ условіяхъ «облигатные интермедіарные» продукты или лишь «факультативные» и въ самое послѣднее время не сходятъ со страницъ физиолого-химической литературы (см. С. Oppenheimer. Handb. der Biochemie Bd. IV 1909. S. 483) «Теоретически, говоритъ Oppenheimer, можно вполне допустить облигатное образованіе β -оксимасл. кисл. въ небольшихъ количествахъ». Новѣйшія экспериментальныя изслѣдованія по этому вопросу Embden'a и Lattes

гораздо чаще, а главное въ несравненно большихъ количествахъ, встрѣчаются ацетоновые тѣла при многихъ патологическихъ условіяхъ и при нѣкоторыхъ, такъ сказать, физиолого-патологическихъ условіяхъ, какъ напр. голоданіи, беременности. Надо впрочемъ замѣтить, что большинство авторовъ, работавшихъ въ этомъ направленіи имѣли въ виду главнымъ образомъ, а нѣкоторые и исключительно, появленіе ацетона въ организмѣ, а потому мы въ большинствѣ случаевъ при чтеніи литературы по этому вопросу встречаемся съ терминомъ „ацетонурия“, т. е. выдѣленія ацетона мочей и гораздо рѣже встрѣчаются указанія на появленіе и другихъ ацетоновыхъ тѣлъ, т. е. ацетоуксусной и β -оксимасляной кислотъ.

Наиболѣе полной и обстоятельно разработанной является классификація случаевъ появленія ацетоновыхъ тѣлъ въ организмѣ, предложенная Waldvogel'емъ⁴⁾.

Согласно этой классификаціи всѣ случаи раздѣляются на четыре группы, при чемъ въ каждой изъ этихъ группъ имѣется нѣсколько формъ.

Группа А, гдѣ инаниція играетъ пре- имуществвен- ную или исклю- чительную роль.	}	1) чистая инаниціонная форма.
		2) инаниція при заболѣваніяхъ нервной системы.
		3) инаниція при пищеварительныхъ расстройствахъ.
Группа В, гдѣ играетъ роль токсиче- ское дѣйствіе.	}	1) отравленія.
		2) наркозъ.
		3) лихорадка.
Группа С, (сомнительная).	}	1) при употребленіи алкоголя.
		2) при употребленіи щелочей.
		3) при беременности, родахъ и родильномъ періодѣ.
		4) при раковыхъ заболѣваніяхъ.
Группа D.—діабетическая форма.		

и Embden'a и Michaud [Hofmeisters Beitr. Bd. XI. 1908. S. 327 и 332] скорѣе однако говорятъ за *факультативное* образованіе этихъ тѣлъ; рѣшеннымъ этотъ вопросъ пока нельзя считать. Въ общемъ большинство авторовъ считаетъ, что нормально «интермедіарное» образованіе ацетоновыхъ тѣлъ совершается въ небольшихъ предѣлахъ. При патологическихъ же условіяхъ жирныя кислоты и аминокислоты «совершаютъ свой путь черезъ оксимасляную кислоту» (den Weg über Oxybuttersäure einschlagen).

Основаніемъ для объединенія первыхъ трехъ формъ въ одну группу инаніциі служить по Waldvogel'ю то, что во всѣхъ ихъ причина одна и та же.—распадъ жира организма вслѣдствіе недостаточнаго замѣщенія ихъ, хотя не безъ участія, конечно, остаются въ одной категоріи — вліяніе нервной системы, а въ другой—всасываніе ядовъ изъ кишечника.

Чистую форму инаніционной ацетонуріи и вообще выдѣленія ацетоновыхъ тѣлъ мы имѣемъ при углеводномъ голоданіи. При этомъ одни авторы (Rosenfeld, Hirschfeld и др.) считаютъ, что для образованія ацетоновыхъ тѣлъ совершенно безразлично, будетъ ли полное голоданіе или только углеводное, а бѣлки и жиры будутъ доставляться организму. Waldvogel же, ссылаясь на опыты Nebelthau и свои собственные, полагаетъ, что при одномъ углеводномъ голоданіи никогда не доходитъ до выдѣленія такихъ большихъ количествъ ацетоновыхъ тѣлъ, какъ при полномъ, гср. бѣлково-жироуглеводномъ долоданіи. Намъ однако кажется, что одиѣ цифры не могутъ рѣшить вопросъ въ пользу того или другого взгляда, такъ какъ индивидуальныя колебанія въ выдѣленіи ацетоновыхъ тѣлъ слишкомъ велики, какъ это видно изъ многочисленныхъ изслѣдованій [Hirschfeld ²¹], I. Müller ²²], Nebelthau ²³], Waldvogel ²⁴]. Если же мы будемъ придерживаться господствующаго въ настоящее время взгляда [см. выше] что жиры — главный, но не единственный источникъ ацетоновыхъ тѣлъ, то нельзя допустить, чтобы выдѣленіе ацетоновыхъ тѣлъ при полномъ голоданіи и исключительно углеводномъ были одинаковы.

Всѣ имѣющіяся изслѣдованія относительно выдѣленія ацетоновыхъ тѣлъ при голоданіи указываютъ главнымъ образомъ на ацетонъ. Гораздо скуднѣе данныя относительно ацето-уксусной и β -оксимасляной кислоты. Но и эти кислоты были находимы у голодавшихъ, иногда даже въ значительныхъ количествахъ [Külz, Nebelthau, L. Meyer, Waldvogel ²⁵].

Что касается ацетонуріи при заболѣваніяхъ нервной системы, то большинство авторовъ въ настоящее время смотритъ на нее не какъ на специфическую, зависящую отъ заболѣванія нервной системы, а какъ на результатъ инаніциі, являющейся слѣдствіемъ воздержанія отъ пищи или рвоты.

При разныхъ пищеварительныхъ расстройствахъ многіе авторы находили ацетонъ и значительно рѣже и въ меньшихъ количествахъ ацетоуксусную и β -оксимасляную кислоты (Petter, Kaulich, Litten ²⁶) Нерѣшнымъ остается только вопросъ относительно генезиса ихъ при этомъ. Jaksch ²⁶), Lorenz, ²⁶), а затѣмъ Deutsch и Petter ²⁶) объясняютъ появленіе этихъ тѣлъ аутоинтоксикаціей изъ кишечника, между тѣмъ какъ Noorden ²⁶, Müller и Brieger ²⁷) считаютъ эту связь съ аутоинтоксикаціей сомнительной и во всякомъ случаѣ недоказанной. Болѣе близкую къ формамъ таксической ацетонуріи представляетъ собою ацетонурія послѣ наркоза. Becker ²⁸), одинъ изъ первыхъ разработавшій вопросъ объ ацетонуріи, нашелъ, что величина ацетонуріи не зависитъ ни отъ продолжительности наркоза ни отъ вида его. Дети реагируютъ на наркозъ ацетонуріей въ большей

степени, чѣмъ взрослые, а мужчины—больше женщинъ. Данныя Becker'a потомъ были подтверждены другими авторами. И въ этой формѣ ацетонуріи индивидуальныя особенности играютъ очень видную роль.

Первыя болѣе или менѣе обстоятельныя изслѣдованія относительно ацетонуріи при *лихорадкѣ* принадлежатъ Jaksch'у. Въ настоящее время мы уже достовѣрно знаемъ, что всѣ три ацетоновые тѣла могутъ быть находимы при лихорадкѣ. Суточное количество ацетона по Jaksch'у и Hirschfeld'у равно 0,4—0,5. Kraus ²⁹) однако полагаетъ, что количества ацетона должны быть гораздо больше указанныхъ величинъ, найденныхъ только въ мочѣ, такъ какъ помимо мочи ацетонъ находится также въ выдыхаемомъ воздухѣ, крови, потѣ, содержимомъ желудка и въ разныхъ органахъ.

Вопросъ только въ томъ, обусловливается ли выдѣленіе ацетоновыхъ тѣлъ лихорадкой самой по себѣ, инаніцией или ядовитымъ началомъ инфекціи.

Согласно современному состоянію этого вопроса можно сказать, что наименьшую роль здѣсь играетъ лихорадка сама по себѣ, наибольшее же значеніе здѣсь имѣютъ два другихъ фактора, т. е. инаніциі и ядъ инфекціи (Hirschfeld, Botazzi и Orefici, Blumenthal ³⁰).

Появленіе въ организмѣ ацетоновыхъ тѣлъ послѣ *употребленія алкоголя* (Gerhardt, Le Nobel, Hirschfeld, Waldvogel ³⁰) объясняется по Waldvogel'ю больше всего инаніцией, сопровождающей часто злоупотребленіе алкоголемъ. Возможно также, что сама по себѣ незначительная инаніциі облегчаетъ дѣйствіе въ этомъ направленіи алкоголя.

Усиленіе ацетонуріи послѣ *употребленія щелочей* помимо теоретическаго интереса представляетъ и очень большой практической интересъ, такъ какъ щелочная терапия, какъ извѣстно, съ большимъ успѣхомъ применяется при леченіи диабетической комы, которая представляетъ не что иное, какъ отравленіе ацетоновыми тѣлами. Naunyn ³⁰) объясняетъ это увеличеніе тѣмъ, что щелочи понижаютъ окислительную способность организма (Oxydationsfähigkeit) и тѣмъ уменьшаютъ стораніе ацетоновыхъ тѣлъ до своихъ конечныхъ продуктовъ. Waldvogel же, исходя изъ констатированнаго совместно съ Hagenbach'омъ факта, что увеличеніе количества жирныхъ кислотъ въ кишечникѣ ведетъ къ повышенному выдѣленію ацетоновыхъ тѣлъ, полагаетъ, что вліяніе щелочей въ данномъ случаѣ обусловливается тѣмъ, что образующіяся въ кишечникѣ жирныя кислоты лучше омыляются щелочами, всасываются изъ кишечника и идутъ на образованіе ацетоновыхъ тѣлъ.

Просматривая литературу объ ацетоновыхъ тѣлахъ *во время беременности, родовъ и послеродового періода* мы, собственно говоря, находимъ указанія только относительно ацетонуріи. β -оксимасляная кислота и ацетоуксусная кислота не были находимы и еще чаще ихъ не искали. Ацетонъ же чаще всего сравнительно находятъ при беременности, протекающей съ какими либо осложнениями.

Появленіе ацетоновыхъ тѣлъ при *раковыхъ заболѣваніяхъ* на основаніи многочисленныхъ изслѣдованій (Jaksch, Klemperer, Thomas, Waldvogel,

Hirschfeld³⁰⁾ и др. является слѣдствіемъ инаніціи, сопровождающей эти заболѣванія. Мнѣніе нѣкоторыхъ авторовъ о специфически токсическомъ дѣйствіи раковой опухоли не имѣетъ за собой убѣдительныхъ данныхъ.

Но наиболѣе рѣзко выступаетъ появленіе въ организмѣ ацетоновыхъ тѣлъ при сахарномъ мочеизнуреніи и особенно при *диабетической комѣ*. Какъ по своему количеству, такъ и по большому или меньшему постоянству этотъ видъ выдѣленія ацетоновыхъ тѣлъ превосходитъ всѣ другіе выше-приведенные виды. Такъ, напримѣръ, Hirschfeld находилъ въ суточномъ количествѣ мочи 0,7 ацетона, Engel—2,8, Wolpe—5,3, Münzer и Strasser—5,7 Rosenfeld—7,5, A. Magnus-Levy³⁰⁾—19,0. Сюда еще нужно прибавить ацетонъ, выдѣляемый дыханіемъ и содержащейся въ крови и тканяхъ.

Что касается ацето-укусной кислоты, то данныя относительно количественнаго ея содержанія не могутъ претендовать на большую или меньшую точность, такъ какъ всѣ методы опредѣленія ея, употреблявшіеся разными авторами [Messinger-Huppert'a, Schwarz'a и Oppler'a] одновременно опредѣляли и ацетонъ. Есть однако довольно вѣскія основанія, которыя по Waldvogel'ю позволяютъ полагать, что при тяжелыхъ формахъ диабета количества ацето-укусной кислоты превосходятъ количества ацетона.

Очень обстоятельныя данныя имѣются относительно содержанія β -оксимасляной кислоты въ организмѣ человѣка при диабетѣ и особенно при диабетической комѣ.

Minkowski³¹⁾ и Külz³²⁾ почти одновременно нашли, что главная кислота, накапливающаяся въ организмѣ диабетиковъ есть β -оксимасляная. Крупный же шагъ впередъ въ этомъ вопросѣ былъ сдѣланъ A. Magnus-Levy, которому удалось получить эту кислоту въ кристаллическомъ видѣ. Изъ изслѣдованій этого автора мы знаемъ, что въ то время какъ вообще при диабетѣ количества β -оксимасляной кислоты рѣдко превышаютъ 40—60 грм. въ сутки, во время комы эти количества доходятъ до 160 грм. за 24 ч. Громадныя количества этой кислоты—100—200 грм. находятъ и въ органахъ умершихъ отъ комы диабетиковъ (Naunyn). Joslin³⁰⁾ приводитъ случай, гдѣ за 3 дня у больного выдѣлилось при диабетической комѣ 437 грм. β -оксимасляной кислоты (больше 0,6% въса больного)! Количества въ 100—150 этой кислоты pro die Magnus—Levy считаетъ не изъ ряда вонъ выходящими при диабетической комѣ.

Что касается количественнаго отношенія ацетоновыхъ тѣлъ другъ къ другу, то еще изъ болѣе старыхъ изслѣдованій Wolpe³⁰⁾, подтвержденныхъ затѣмъ Weintraud'омъ⁸⁾, мы знаемъ, что параллелизма не существуетъ. Naunyn указываетъ на то, что параллелизмъ существуетъ лишь по столку, поскольку въ тѣхъ случаяхъ, когда одно изъ этихъ трехъ тѣлъ имѣется въ большомъ количествѣ—и другія имѣются. Далѣе, нужно отмѣтить, что въ тяжелыхъ случаяхъ диабета обыкновенно рѣзко преобладаетъ β -оксимасляная кислота и достигаетъ до 70% общаго количества ацетоновыхъ тѣлъ (Loeb¹⁶⁾ и Magnus Levy¹¹⁾.

Если къ тому еще примемъ во вниманіе, что помимо мочи, гдѣ до сихъ поръ главнымъ образомъ искали эти ацетоновые тѣла, они, какъ это

слѣдуетъ изъ немногочисленныхъ имѣющихся по этому вопросу, изслѣдованій, должны находиться и во многихъ органахъ и тканяхъ, то истинныя количества этихъ тѣлъ должны быть значительно больше приведенныхъ выше.

Дѣйствіе ацетоновыхъ тѣлъ на организмъ.

Какое же дѣйствіе ацетоновые тѣла оказываютъ на организмъ, въ которомъ они образуются и циркулируютъ прежде, чѣмъ выдѣлятся наружу какъ таковыя (при извѣстныхъ патологическихъ состояніяхъ организма) или въ видѣ продуктовъ сгоранія тѣми или другими путями.

Отвѣтъ на этотъ вопросъ мы найдемъ, обратившись къ даннымъ клиники и эксперимента.

Въ 1857 г. Petters²⁰⁾ въ очень тщательной работѣ одинъ изъ первыхъ далъ довольно подробное описаніе диабетической комы, обратилъ вниманіе на ацетоновый запахъ отъ тяжелыхъ диабетиковъ въ коматозномъ состояніи и поставилъ ее въ связь съ ацетонеміей—взглядъ нашедшій нѣсколько спустя горячаго защитника въ лицѣ Jaksch'a.

Вскорѣ ацетонеміей стали объяснять и нѣкоторыя другія патологическія формы, какъ напр. *epilepsia acetonica* (Jaksch³³⁾, разныя судороги въ дѣтскомъ возрастѣ (Baginsky³³⁾, нѣкоторыя психозы (Wagner³³⁾.

Большая часть этихъ наблюденій относится однако къ тому времени, когда на ацетонъ (другіе ацетоновые тѣла были вообще еще очень мало извѣстны) смотрѣли, какъ на продуктъ безусловно патологическій и о возможности образованія его, какъ нормальнаго продукта еще не было и рѣчи.

Появившійся однако затѣмъ цѣлый рядъ изслѣдованій показалъ, что ацетонъ обладаетъ сравнительно очень малою ядовитостью. Albertoni и Pisenti³⁴⁾ вводили кроликамъ peros ежедневно въ теченіе 22-хъ дней по 6,0 ацетона и больше. Наблюдавшіяся при этомъ явленія отравленія состояли въ довольно рѣзкомъ исхуданіи испытуемыхъ животныхъ, альбуминурии, а при аутопсіи найдены были дегенеративныя измѣненія въ почкахъ, главнымъ образомъ въ корковомъ

слоѣ. Измѣненія эти бывали тѣмъ рѣзче выражены, чѣмъ дольше продолжались инъекціи ацетона и чѣмъ большія количества вводились.

Приблизительно такія же измѣненія въ почкахъ діабетиковъ находилъ и Ebstein³⁵⁾. У собакъ же ацетонъ въ дозахъ 1,0 на кило вѣса животнаго въ теченіе нѣсколькихъ дней также вызывалъ измѣненія въ почкахъ, не менѣе рѣзкія.

Kussmaul³⁶⁾ при подкожныхъ инъекціяхъ кроликамъ по 5,0 ацетона наблюдалъ явленія оглушенія. Слабо выраженныя явленія отравленія у собакъ наблюдалъ и West³⁶⁾. Rögig³⁶⁾ изучалъ вліяніе ацетона на людяхъ. При дозахъ 0,02—0,08 pro kilo (per os) у большинства не наблюдалось особыхъ явленій, при дозахъ же 0,08—0,2 (pro kilo) наблюдались нерѣзко выраженныя явленія оглушенія. Schwarz³⁶⁾ наблюдалъ у собаки при дачѣ ей 7,7 ацетона (per os) рѣзко выраженныя явленія отравленія.

По Архангельскому³⁶⁾ у собакъ наступаетъ наркозъ, когда кровь ихъ содержитъ 0,5% ацетона, что для взрослого человѣка равняется 25 граммъ. У кроликовъ же менѣе значительныя количества ацетона (resp. меньшее процентное содержаніе въ крови) вліяютъ наркотически и дѣйствуютъ вредно на кровь и почки.

A. Desgrez и G. Saggio³⁷⁾ изучали дѣйствіе ацетоновыхъ тѣлъ на кроликѣ при внутривенномъ впрыскиваніи ихъ въ изотоническомъ растворѣ NaCl. При этомъ они установили слѣдующія смертельныя дозы на 1 kilo вѣса.

Ацетонъ	4,35
Этиловый эфиръ ацетоукс. кисл.	2,17
и β-оксимасляной кислоты.	1,59

Что касается клиническихъ данныхъ относительно ядовитости ацетона и отношенія его специально къ діабетической комѣ, то помимо Petter'a и Kaulich'a, пытавшихся, какъ уже сказано было выше, поставить діабетическую кому въ связь съ отравленіемъ ацетономъ, въ настоящее время почти никто не придерживается этого взгляда относительно такой зависимости (Noorden, Naunyn, Lorenz, Weintraud), Можно

правда, возражать, что между дѣйствіемъ ацетона на нормального человѣка и нормальныхъ животныхъ съ одной стороны, и на діабетика—съ другой имѣется существенная разница въ томъ смыслѣ, что у первыхъ ацетонъ окисляется и сгораетъ, а у діабетика—нѣтъ вслѣдствіе пониженія окислительныхъ способностей организма. Допуская такое возраженіе, Naunyn, однако, справедливо указываетъ, что такихъ косвенныхъ данныхъ мало, чтобы считать ацетонъ веществомъ, вызывающимъ кому. Къ тому же бываютъ случаи, когда ацетоновая реакція въ мочѣ исчезаетъ при наступленіи комы, а съ другой стороны не всегда появленіе ацетона является предвѣстникомъ надвигающейся комы.

Hirschfeld³⁸⁾ полагаетъ, что діабетическая кома вѣроятно всего вызывается не ацетономъ и ацето-уксусной кислотой, но что причину ея должно искать въ неизвѣстныхъ еще намъ веществахъ, появленіе которыхъ въ организмѣ всегда сопровождается ацетономъ, который такимъ образомъ можетъ быть разсматриваемъ какъ индикаторъ отравленія этими неизвѣстными пока веществами.

По мнѣнію проф. В. Я. Данилевскаго, лично мнѣ сообщенному, вредное дѣйствіе ацетона на организмъ можетъ заключаться также и въ слѣдующемъ. Накапливаясь въ крови въ *большомъ* количествѣ и находясь тамъ въ теченіе *долгого* времени, ацетонъ можетъ вызвать нервныя расстройства уже въ силу того, что онъ можетъ—вѣроятно—измѣнить физикохимическую конституцію нервныхъ клѣтокъ путемъ какъ бы осажденія лецитина (измѣненія агрегатнаго состоянія) внутри нервной протоплазмы. (Ацетонъ, какъ извѣстно, легко осаждаетъ лецитинъ, напр. изъ алкогольнаго раствора). Несомнѣнно, что *физико-химическое* состояніе лецитина (а его много въ нервномъ веществѣ!) должно измѣниться отъ ацетона даже въ томъ случаѣ, если лецитинъ находится тамъ не въ свободномъ видѣ, а въ соединеніи съ другими сложными коллоидными органическими веществами (бѣлкомъ и др.), что считается наиболѣе вѣроятнымъ. Слѣдовательно ацетонъ, не будучи «ядовитымъ» самъ по себѣ (*sensu stricto*), тѣмъ не менѣе можетъ быть вреденъ, какъ модификаторъ физико-химическихъ условій нервной протоплазмы.

Что касается **ацетоуксусной кислоты**, то она слишком мало обследована въ смыслѣ ея вліянія на животный организмъ, чтобы сказать объ этомъ что-либо определенное. Причина этого лежитъ главнымъ образомъ въ томъ, что получение чистой ацетоуксусной кислоты сопряжено съ очень большими затрудненіями вслѣдствіе чрезвычайно легкой разлагаемости ея.

Существующія старыя изслѣдованія указываютъ на малую ядовитость ея. Такъ Jaksch¹²⁾ при дачѣ лягушкамъ довольно большихъ дозъ (до 1 грамма pro die) не наблюдалъ особыхъ явленій. Frerichs²⁰⁾ давалъ людямъ большія дозы ацетоуксусной кислоты (сколько именно не указано, но большія тѣхъ количествъ, которыя выдѣляются pro die у диабетика) и при этомъ не наблюдалъ никакихъ явленій отравленія, а Geelmuysen самъ принялъ въ теченіе одного дня 21,0 ацетоуксусной кислоты и 15,0 Na₂CO₃ и при этомъ не наблюдалось никакихъ явленій отравленія.

Сравнительно наиболѣе тщательно обследовано *дѣйствіе на животный организмъ β-оксимасляной кислоты*. При этомъ одни авторы занимались специально изслѣдованіемъ ядовитости этой кислоты, другіе же главнымъ образомъ изучали химическое превращеніе этой кислоты въ организмѣ и одновременно обращали вниманіе на дѣйствіе ея на животный организмъ. Часть изслѣдованій произведена была съ синтетически полученной оптически недѣятельной β-оксимасляной кислотой; другая часть—съ оптически активной. Съ первой работали Araki⁷⁾, Meyer⁴⁾, Sternberg⁹⁾ и Zeehuysen⁴⁾. Araki впрыскивалъ кроликамъ подъ кожу дозы въ 4—6 грм., лягушкамъ 1—2 грм. β-оксимаслянокислаго натра, и при этомъ особыхъ явленій не наблюдалъ. Надо впрочемъ замѣтить, что опыты Araki, изслѣдовавшего специально превращеніе этой кислоты въ организмѣ не имѣютъ особеннаго значенія для сужденія о токсичности ея, т. к. авторъ, желая вызвать смерть животнаго, скоро отравлялъ его CO. Sternberg вводилъ кошкамъ черезъ v. jugul. 1—3 грама β-оксимаслянокислаго натра и при этомъ всегда наблюдалъ усиленіе сердечной дѣятельности (по усиленію сердечнаго

толчка). Лягушки, которымъ онъ впрыскивалъ подъ кожу 0,18—1,2 грамма нейтрализованной β-оксимасляной кислоты, при среднихъ дозахъ впадалъ въ состояніе сонливости и усталости; высшія же дозы (1,2) вызывали смерть черезъ 2 часа послѣ инъекцій.

Желая изучить дѣйствіе β-оксимасляной кислоты на диабетическомъ животномъ, Sternberg впрыскивалъ эту кислоту кошкамъ, у которой предварительно былъ вызванъ диабетъ флоридзиномъ. Результатъ получился при этомъ такой же, какъ у здоровой кошки. Далѣе, авторъ изучалъ дѣйствіе β-оксимасляной кислоты на одной здоровой женщинѣ и на диабетичкѣ; первой онъ въ теченіе 5 дней давалъ по 5,0 этой кислоты въ водѣ, второй онъ въ теченіе 3-хъ дней давалъ по 5,0 а 2 дня—по 10,0. При этомъ общее самочувствіе и сенсоріумъ нисколько не пострадали („sie waren in keiner Weise gestört“). Zeehuysen самъ, а также еще 3 здоровыхъ челоѣка приняли 12,5 β-оксимаслянокислаго натра безъ особаго вреда (ohne jedem Nachteile). Когда же Zeehuysen вводилъ β-оксимасляную кислоту собакамъ, искусственно сдѣланной диабетической (удаленіемъ поджелудочной железы), она погибала спустя нѣсколько часовъ послѣ введенія кислоты.

Съ оптически активной β-оксимасляной кислотой экспериментировали Minkowski³⁸⁾, Schwarz³⁹⁾ и Waldvogel⁴⁾.

Первые 2 автора изучали собственно говоря превращеніе этой кислоты въ организмѣ. Minkowski вводилъ въ желудокъ диабетической собакамъ 10,0 чистаго β-оксимаслянокислаго натра, полученнаго изъ мочи диабетика и при этомъ ничего не упоминаетъ о явленіяхъ отравленія. Приблизительно такія же количества β-оксимаслянокислаго натра вводилъ собакамъ per os и Schwarz, не отмѣчая при этомъ какихъ-либо явленій отравленія. Специально изученіемъ дѣйствія на животный организмъ β-оксимасляной кислоты и ея солей занимался Waldvogel⁴⁾. Кислоту онъ вводилъ въ однихъ случаяхъ per os, въ другихъ подкожно, интраперитонеально или въ вену (ушную). Въ двухъ случаяхъ вещество вводилось кроликамъ, у которыхъ флоридзиномъ предвари-

тельно былъ вызванъ диабетъ. При этомъ одинъ кроликъ погибъ при явленіяхъ сильнаго возбужденія и крика отъ 0,23, а другой при тѣхъ же явленіяхъ отъ 2,2. Подъ кожу β -оксимасляная кислота вводилась въ количествѣ 1,1—0,14; при этомъ наблюдался тяжелый геморрагическій нефритъ, поведшій въ теченіе 2-хъ дней къ летальному исходу. Для рѣшенія вопроса, зависитъ ли диабетическая кома отъ β -оксимасляной кислоты, какъ таковой независимо отъ ея кислотнаго характера, Waldvogel экспериментировалъ съ ея солями resp. кислотой, нейтрализованной содой; при этомъ у лягушекъ и мышей наблюдались комаподобныя явленія. При инъекціяхъ 0,2 β -оксимаслянокислаго натра лягушки не реагировали на сильныя раздраженія, едва дышали и тонули въ водѣ. Такое состояніе длилось нѣсколько минутъ. Результатамъ этихъ наблюденій авторъ однако не придаетъ большого значенія, т. к. по его мнѣнію не исключена возможность, что здѣсь играла роль соль: растворы повареной соли могутъ въ нѣкоторыхъ случаяхъ вызвать оглушеніе и смерть.

При впрыскиваніи людямъ 5,0 β -оксимасляно-кислаго натра подъ кожу наблюдалась въ теченіе первыхъ 24 часовъ распространенная болѣзненная краснота, ^{т^о} повышалась на нѣсколько десятыхъ, а одинъ разъ до 38°. Другихъ явленій не наблюдалось.

Такимъ образомъ мы видѣли, что ядовитость всѣхъ трехъ ацетоновыхъ тѣлъ, судя по общему дѣйствию ихъ на животный организмъ сравнительно незначительна и во всякомъ случаѣ слишкомъ мала въ сравненіи съ тяжестью той картины, которую представляетъ собою диабетическая кома, чтобы эту послѣднюю можно было объяснить отравленіемъ организма ацетоновыми тѣлами.

Еще до многихъ изъ приведенныхъ выше изслѣдованій о вліяніи ацетоновыхъ тѣлъ на организмъ явились нѣкоторыя данныя, указавшія на то, что сущность диабетической комы надо искать въ самоотравленіи организма кислотами.

Hallervorden ²⁰⁾ первый обратилъ вниманіе на то, что въ тяжелыхъ случаяхъ диабета выдѣленіе амміака рѣзко повы-

шается. Дальнѣйшими изслѣдованіями Hallervorden'a и Coranda и цѣлымъ рядомъ работъ изъ лабораторіи Schmieberg'a выяснилось, что повышеніе выдѣленія амміака есть достовѣрный признакъ повышеннаго образованія кислотъ въ организмѣ. Отсюда, какъ логическій выводъ, естественно было заключить, что при диабетѣ въ организмѣ скопляется очень много кислотъ, что и было впоследствии высказано Hallervorden'омъ. Stadelmann ²⁰⁾, продолжая изслѣдованія Hallervorden'a пришелъ къ заключенію, что ненормальная кислота, образующаяся въ организмѣ диабетиковъ есть а-котоновая кислота. За провѣрку данныхъ, полученныхъ Stadelmann'омъ принялись почти одновременно Minkowski ²⁰⁾ и Külz ²⁰⁾ которые нашли, что главная кислота образующаяся въ организмѣ при диабетѣ есть β -оксимасляная кислота.

Основываясь на только что приведенныхъ изслѣдованіяхъ, а также на работѣ Walter'a о вліяніи кислотъ на животный организмъ, Stadelmann ⁴⁰⁾ и высказалъ взглядъ, что *диабетическая кома—есть самоотравленіе организма кислотами*—взглядъ до самаго послѣдняго времени общепринятый въ патологін и клиникѣ.

Въ чемъ же заключается дѣйствіе кислотъ на организмъ?

Организмъ человѣка и животныхъ, за исключеніемъ желудка и мочевыхъ путей resp. ихъ содержимаго, реагируетъ щелочно и эту щелочность онъ старается удерживать по мѣрѣ возможности съ большимъ постоянствомъ. Въ то же время мы замѣчаемъ, какъ это прекрасно разбираетъ Fr. Kraus ⁴¹⁾, стремленіе тканей къ образованію кислотъ (напримѣръ угольная, сѣрная, фосфорная, соляная, мочева, цѣлый рядъ жирныхъ кислотъ и др.). Но всѣ эти кислоты нейтрализуются въ самомъ организмѣ, имѣющимися въ немъ щелочами, главнымъ образомъ калия и аммонія. Въ случаѣ же скопленія въ организмѣ большихъ количествъ кислотъ—а это, какъ мы видѣли выше, и имѣетъ мѣсто въ тяжелыхъ случаяхъ диабета—происходитъ самоотравленіе организма этими кислотами.

Сущность дѣйствія кислотъ на организмъ, не смотря на множество работъ по этому вопросу, не совѣмъ еще вы-

яснена Magnus-Levy⁴²), основываясь на изслѣдованіяхъ Kraus'a, полагаетъ, что «образующіяся въ чрезмѣрномъ количествѣ кислоты должны соединиться съ боковыми цѣпями основного характера бѣлковой молекулы и вслѣдствіе этого вызываютъ разстройство въ нормальномъ теченіи обмѣна веществъ протоплазмы».

Въ пользу кислотнаго отравленія, какъ причины диабетической комы приводятся между прочимъ очень хорошіе результаты щелочной терапіи при комѣ.

Надо однако замѣтить, что въ настоящее время накопилось уже довольно много данныхъ, которыя заставляютъ думать, что теорія кислотнаго самоотравленія, какъ сущности диабетической комы не можетъ считаться доказанной и во всякомъ случаѣ нуждается въ нѣкоторыхъ коррективахъ. Прежде всего нельзя не обратить вниманія на то, что описаны случаи диабетической комы, гдѣ β -оксимасляная кислота совсѣмъ отсутствовала или ея было очень мало (Münzger и Strasser, Rumpf, Kraus, Lepine⁴³) и др.) Далѣе, обращаетъ на себя вниманіе характерный ацетоновый запахъ тяжелыхъ диабетиковъ и Petters, первый, собственно, говоря описавшій диабетическую кому, приводитъ ее въ связь съ ацетонеміей—взглядъ еще и теперь раздѣляемый нѣкоторыми авторами. Приведенные выше опыты, указывающіе на очень незначительную ядовитость ацетона еще не исключаютъ совершенно участія послѣдняго въ комѣ, такъ какъ возможно, что между дѣйствіемъ ацетона на нормальный организмъ животныхъ и человѣка и диабетика большая разница въ томъ смыслѣ, что у первыхъ онъ окисляется въ организмѣ и обезвреживается, а у диабетиковъ нѣтъ Naupun, Krehl). Сказанное относительно возможности различнаго дѣйствія ацетона на здоровомъ и больномъ организмѣ относится и къ ацетоуксусной и β -оксимасляной кислотамъ. Въ послѣднее время Noorden обращаетъ вниманіе на работу Wilbur'a⁴⁴) изъ его (Noorden'a) лабораторіи, гдѣ констатировано было ядовитое дѣйствіе на центральную нервную систему *нейтрализованной* β -оксимасляной кислоты, гдѣ, слѣдовательно, о кислотномъ дѣйствіи ея не могло быть и рѣчи.

Наши изслѣдованія относительно дѣйствія ацетоновыхъ тѣлъ на кровяное давленіе производились съ препаратами, полученными отъ Kahlbaum'a и Mercq'a, а именно: съ ацетономъ нами сдѣлано 9 опытовъ на собакахъ и 1 на кроликѣ; при чемъ въ 4 опытахъ ацетонъ вводился въ началѣ опыта, а въ 6—послѣ другихъ веществъ. Ацетоуксусная кислота, какъ мы уже говорили, представляетъ собою соединеніе въ высшей степени непрочное, и потому мы въ своихъ опытахъ употребляли этиловый эфиръ ацетоуксусной кислоты и натрій-ацетоуксусный этиловый эфиръ. Всего опытовъ съ этими веществами нами было сдѣлано 10 (8 на собакахъ и 2 на кроликахъ). Изъ нихъ въ 4-хъ вещества эти вводились въ началѣ опыта, а въ 6—послѣ другихъ веществъ. Вещества эти вводились нейтральной реакціи. Съ β -оксимасляной кислотой *) было произведено 9 опытовъ (8 на собакахъ и 1 на кроликѣ), при чемъ въ 4-хъ вещество это вводилось въ началѣ опыта, а въ 5—послѣ другихъ веществъ. Кислота эта въ однихъ опытахъ вводилась нейтрализованной посредствомъ Na_2CO_3 , въ другихъ *per se*; *resp.* кислой реакціи. Въ 2-хъ опытахъ мы вводили животному эту кислоту попеременно то нейтрализованной, то *per se*, такъ что наблюденія послѣ каждой изъ инъекцій въ теченіе опыта относились то къ β -оксимасляной кислотѣ, то къ ея натронной соли.

Данныя нашихъ опытовъ привели къ слѣдующимъ результатамъ.

Ацетонъ оказался въ общемъ мало активнымъ. Въ малыхъ дозахъ (0,05—0,2 *pro kilo* вѣса собаки) онъ либо почти совсѣмъ не вызывалъ измѣненій кровяного давленія, либо весьма незначительное и очень кратковременное повышение давленія, за которымъ слѣдовало обыкновенно незначительное пониженіе давленія. Въ большихъ же дозахъ (0,5 *pro kilo* и выше) онъ вызывалъ не особенно рѣзко выраженное пониженіе давленія съ небольшимъ учащеніемъ пульса и уменьшеніемъ его амплитуды. Эффектъ этотъ вѣроятно

*) Кислота эта по изслѣдованію, произведенному въ лабораторіи физиолог. химіи покойнаго проф. Д. Курлева, вращала плоскость поляризаціи влево.

всего обусловливается главным образом угнетающим дѣйствіемъ ацетона на сосудодвигательный центръ въ продолговатомъ мозгу, такъ какъ: 1) лучше всего выражень при цѣлости продолговатаго мозга и 2) искусственная асфиксія животнаго не даетъ почти повышенія давленія. Учащеніе пульса также вѣроятнѣе всего обусловливается угнетающимъ дѣйствіемъ вещества на центръ *vasorum* въ продолговатомъ мозгу, т. к. послѣ перерѣзки *vasorum* пульсъ скорѣе даже нѣсколько замедлялся (см. ниже оп. 40). Что касается малой активности ацетона, то здѣсь возникаетъ вопросъ, не обусловливается ли это тѣмъ, что ацетонъ, обладающій свойствомъ осаждать лецитинъ, не въ состояніи по этой причинѣ проникнуть въ протоплазму клѣтокъ черезъ ихъ липоидную оболочку (*Lipoid-membran*), которая заключаетъ въ себѣ главнымъ образомъ лецитинъ [см. интересную статью о защитительной роли этой оболочки Bang'a ⁴⁵].

Этиловый эфиръ ацетоуксусной кислоты и его натріевая соль въ общемъ дали сходные результаты, заключающіеся въ слѣдующемъ:

Дѣйствіе этихъ веществъ оказалось различнымъ въ зависимости отъ примѣнявшихся дозъ: въ малыхъ дозахъ (0,05—0,1 *pro kilo* вѣса животнаго) вещества эти не вызывали особыхъ измѣненій ни въ кровяномъ давленіи, ни въ пульсѣ. Въ большихъ же дозахъ (0,1—0,2—0,5) они вызывали пониженіе кровяного давленія, иногда очень рѣзкое, и значительное замедленіе пульса, а въ 2-хъ случаяхъ даже асистолю въ теченіе 12—15 сек. Измѣненія амплитуды пульса были менѣе постоянны.

Дѣйствіе на кровяное давленіе въ смыслѣ пониженія его обыкновенно бывало непродолжительнымъ при первыхъ инъекціяхъ. По мѣрѣ же дальнѣйшихъ инъекцій, когда количество введеннаго вещества *pro kilo* вѣса животнаго становилось болѣе или менѣе значительнымъ (0,4—0,5 и больше), наступало довольно рѣзкое и уже стойкое пониженія давленія крови.

Эффектъ отъ этиловаго эфира ацетоуксусной кислоты и натріевой его соли по отношенію къ кровяному давленію

вѣрнѣе всего обусловливается главнымъ образомъ угнетающимъ дѣйствіемъ этихъ веществъ на сосудодвигательный центръ въ продолговатомъ мозгу. Въ пользу этого говорятъ: 1) гораздо болѣе слабо выраженный результатъ послѣ перерѣзки спинного мозга на границѣ продолговатаго 2) отсутствіе или лишь очень незначительное повышеніе давленія при искусственной асфиксії животнаго и 3) общее угнетающее дѣйствіе этихъ веществъ на центральную нервную систему, что сказывалось наркотическимъ состояніемъ животнаго и появленіемъ ясно выраженныхъ дыхательныхъ волнъ.

β -оксимасляная кислота въ противоположность двумъ другимъ ацетоновымъ тѣламъ вызывала значительное повышеніе кровяного давленія, замедленіе пульса, иногда довольно значительное, а иногда и увеличеніе его размаховъ. Эффектъ по отношенію къ кровяному давленію наблюдался также и послѣ предварительнаго введенія атропина, кураре и перерѣзки блуждающихъ нервовъ, слѣдовательно вѣроятнѣе всего обусловливается дѣйствіемъ вещества на сердечную мышцу, а быть можетъ и на сосудистыя стѣнки. Между дѣйствіемъ на кровяное давленіе β -оксимасляной кислоты *per se*, *resp.* не нейтрализованной и нейтрализованной до слабо щелочной реакціи не замѣчается особой разницы, слѣд. дѣйствіе это должно быть приписано главнымъ образомъ β -оксимасляной кислотѣ, какъ таковой, безотносительно къ ея реакціи. Что же касается вліянія ея на пульсъ, то въ этомъ отношеніи β -оксимасляная кислота не нейтрализованная вызывала болѣе рѣзкое замедленіе пульса, чѣмъ нейтрализованная.

Протоколъ опыта № 26. 16. IV. 07.

Собака 12,2. Morphii (подъ кожу) 0,06 Tracheotomia. Art. crur. dextra соединена съ Hg—манометромъ кимографа Ludwig'a. Въ vena jugul. ext. вставлена канюля для введенія вещества.

Aceton (Kahlbaum'a), растворенъ въ жидкости Ringer'a. T° раствора 36—38°.

[До Aceton'a было введено β—оксимасл. кислота; см. опытъ съ этимъ веществомъ].

1) Aceton. 20%—40,0 въ теченіе 50'': Въ первой половинѣ Inj. D. немного поднялось, но затѣмъ сейчасъ же начало понижаться, въ концѣ Inj. было раза въ 1½ ниже, чѣмъ до Inj. и продолжало дальше понижаться. P. сейчасъ послѣ начала Inj. сталъ учащаться; A. безъ особыхъ измѣненій. При такомъ состояніи кимограммы.—

2) Idem 20%—40,0 въ теченіе 32'': результатъ какъ послѣ предыдущей Inj.: послѣ очень кратковременнаго и незначительнаго повышения D. въ 1-й половинѣ Inj. D. стало понижаться, P. остался учащеннымъ, а A. со 2-й половины Inj. значительно уменьшалась. Черезъ 6 мин. послѣ 2-й Inj. D. было въ 3 раза ниже, до 1-й Inj. aceton'a.

№№ инъекцій	Начало инъекціи, resp. времени давленія, пульса и амплитуда		Продолжительность инъекціи	Конц. раствора	Колич. раствора вещества въ куб. сант.	Концентрація раствора	Количество вещества про kilo веса собаки	% вещества въ крови	Періодъ, въ теченіе котораго измѣрены давленіе и амплитуда	Давленіе крови въ m/m Hg.			Число измѣсацій въ 5 сек.	Амплитуда пульса	Примѣчанія
	ч. мин. сек.	с.								мин.	maxim.	среднее			
1	3.31.50	—	—	—	—	—	—	10	50	60	54	8½	6—10	Инъекція 8,0.	
	3.32.05	50	40	20%	0,66	1	—	—	50	56	—	—	—		
	3.32.30	—	—	—	—	—	—	10	60	70	66	9½	8—10		
	3.33	—	—	—	—	—	—	10	34	40	38	10½	6—12		
2	3.34	—	—	—	—	—	—	10	26	34	31	10¼	8	Инъекція 8,0.	
	3.34.25	32	40	20%	0,66	1	—	—	28	36	—	—	—		
	3.34.35	—	—	—	—	—	—	10	40	52	43	10¼	12		
	3.35.05	—	—	—	—	—	—	10	34	46	—	—	—		
	3.36.20	—	—	—	—	—	—	10	26	30	28	10½	4		
	3.38.05	—	—	—	—	—	—	10	18	22	20	10¾	4		
3.40.30	—	—	—	—	—	—	10	20	24	22	10½	4			
								10	16	20	18	11	4		

Протоколъ опыта № 40. 24. XI. 07.

Собака 9,1 kilo. Morphii 0,05 Tracheotomia. Hg—манометръ art. car., v. jugul. Aceton, растворенъ въ Ringer'ѣ.

1. Aceton 50%—2,0 медленно (въ теченіе 11''): Въ началѣ Inj. D. немного понизилось, но сейчасъ же стало повышаться и скоро послѣ Inj. возвратилось къ „нормѣ“, resp. какъ до Inj. Вмѣстѣ съ пониженіемъ D. P. немного участился, а при повышеніи D. возвратился къ „нормѣ“. A. безъ перемѣны почти.

2. Idem 10,0 очень медленно (90''): Въ срединѣ Inj. D. стало понижаться, а P. учащаться. Черезъ 30'' по окончаніи Inj. D. достигло minimum'a, а P. еще нѣсколько больше участился. A., начавшая уменьшаться въ концѣ Inj. къ этому моменту была наименьшей. P. послѣ Inj. сталъ группироваться по 2. Затѣмъ D. постепенно стало повышаться, A. сек. черезъ 30 стала увеличиваться. P. же продолжалъ учащаться. Минуты черезъ 4 по окончаніи Inj. D. и A. почти возвратились къ „нормѣ“, resp., какъ до Inj., P. же былъ еще чаще и въ общемъ былъ въ 1½ раза чаще, чѣмъ до Inj. Затѣмъ D. продолжало все повышаться, A. увеличиваться и черезъ 5 мин. послѣ Inj. D. было даже чуть выше, чѣмъ до Inj., а A. больше; P. же немного замедлился, но все еще былъ значительно чаще, чѣмъ до Inj.

Скоро началось dyspnœ, кимограмма приняла нѣсколько волнистый видъ D. стало чуть понижаться, P. сталъ учащаться, а A. увеличиваться. Минуты черезъ 7½—8 послѣ Inj. D. было почти какъ до Inj. A. немного меньше. P. былъ въ 2 раза чаще, чѣмъ до Inj.

Въ это время—

3) Idem 10,0 болѣе, чѣмъ въ 2 раза быстрее, чѣмъ предыдущій разъ (40''), но все же довольно медленно: въ началѣ Inj. D. даже чуть повысилось, а A. увеличилась при неизмѣнившейся частотѣ P., но затѣмъ (сек. черезъ 10—12 послѣ начала Inj.) D. стало круто понижаться, A. рѣзко уменьшаться, а P. учащаться. Въ концѣ Inj. D. и A. достигли minimum'a, а частота P. maximum'a. Затѣмъ D. стало постепенно повышаться, A. увеличиваться, а P. чуть замедляться, но и черезъ 1¼ мин. послѣ Inj. D. все еще было

немного ниже, чѣмъ до Inj. P.—чуть чаще, а A. меньше, чѣмъ до Inj. Еще черезъ 2½ мин., слѣдовательно приблизительно черезъ 4 мин. послѣ Inj. D, достигло maximum'a и было лишь чуть ниже, чѣмъ до Inj., частота P., какъ до Inj., а A. безъ измѣненій, resp., какъ 2½ мин. назадъ. Пауза около 3-хъ минутъ.

D. немного понизилось, A. уменьшилась, а P. немного участился. Dyspное.

Введено chloral—hydrat 20%—5,0 и начато искусственное дыханіе. D. пало, A. уменьшилась, P. чуть участился. Кимограмма прервана на 15 минутъ. Остановка искусственнаго дыханія дала увеличеніе A. и рѣзкое замедленіе P., но D. осталось безъ измѣненія.

Idem 10,0 въ теч. 42": Въ срединѣ Inj. D. начало постепенно понижаться, P. сталъ учащаться, а A. уменьшаться. Черезъ 15—17" послѣ окончанія Inj. D. достигло minimum'a, P. еще нѣсколько участился, а A. чуть еще уменьшилась. Затѣмъ D. постепенно стало повышаться, при неизмѣнившихся A. и P. Дыхат. волны, бывшія до того, стали гораздо яснѣе. Въ это время—

5) *Idem 10,0* скоро (въ теч. 25"): Въ срединѣ Inj. D. начало понижаться, A. увеличиваться, P. безъ перемѣны. Черезъ 10" по окончаніи Inj. D. достигло minimum'a, а A. maximum'a. P. st. quo. Въ это время—

6) *Idem 10,0* скоро (въ теч. 18"). Въ 1-й половинѣ Inj. D. начало чуть повышаться, но затѣмъ по окончаніи Inj. стало понижаться и стало ниже, чѣмъ до Inj. A. стала увеличиваться, а P. замедляться. Дыхат. волны менѣе явственны.

Въ это время—

7) *Idem 10,0* скоро (15"): D. продолжаетъ по немногу понижаться, A. увеличиваться, а P. замедляться. Сейчасъ-же—

8) *Idem 10,0* скоро (15") и сейчасъ-же (черезъ 10 сек.)

9) *Idem 10,0* скоро (15"): D. все время продолжаетъ понижаться, A. увеличиваться, а P. замедляться и черезъ 30 сек. по окончаніи послѣдней Inj., когда D. было наименьшимъ, A. была наибольшей, а частота P. наименьшей. Начиная съ 8-ой Inj. дыхат. волны стали постепенно исчезать и въ концѣ 9-ой Inj. ихъ уже не было.

Перерѣзаны оба n. n. vagi.

P. рѣзко участился, A. рѣзко уменьшилась, а D. стало повышаться, но далеко не достигло той высоты, которую оно имѣло до Inj. № 5, когда инъекціи стали производиться одна за другой быстро.

10) *Idem 10,0* скоро (въ теч. 20") и еще черезъ 10 сек.

11) *Idem 10,0* (скорѣе) въ теч. 15"): Въ теченіе этихъ 2-хъ послѣднихъ Inj. D. продолжало немного повышаться, чѣмъ A. и P. не измѣнялись. Но сейчасъ же по окончаніи Inj. D. стало понижаться и сек. черезъ 10 по окончаніи Inj. было такимъ же, какъ до Inj. № 10. P. слегка замедлился A. все время безъизмѣненій. Опять выяснились дыхат. волны.

Въ это время—

12) *Idem 10,0* скоро (18") D. и P. безъ перемѣны, только A. чуть увеличилась послѣ Inj. Пауза 10 минутъ. Послѣ паузы D. значительно повысилось (въ 1½ раза выше, чѣмъ до Inj.) P. измельчился и участился. Дыхат. волны ясно выражены.

Раздраженіе периферическихъ концовъ *vagusum* фарадтоками разной силы показало, что возбудимость *vagusum* сильно понижена, но все же сохранена:

При раздраженіи сильнымъ токомъ получилась полная остановка сердца въ теченіе 18".

Остановка искусств. дыханія не дало повышения D., частота P. и A. также остались безъ измѣненій. Черезъ 26 мин. послѣ послѣдней Inj. D. было значительно выше, а P. и A.—какъ послѣ Inj. Ясно выражены дыхательныя волны. Въ это время—

13) *Idem 10,0* въ теч. 27": Во 2-ой половинѣ Inj. D. стало понижаться, P. немного учащаться A.—безъ измѣненій. Въ концѣ Inj. высота дыхат. волнъ въ теченіе нѣсколькихъ сек. стала меньше, а потомъ выравнилась. Въ это время— (черезъ 25—30" послѣ Inj.)—

14) *Idem 10,0* въ теч. 27": Въ срединѣ Inj. D. опять стало понижаться, а по окончаніи Inj. при продолжавшемся пониженіи D. P. сталъ рѣзко замедляться а A. увеличиваться. Въ концѣ Inj. дыхат. волны опять въ теченіе короткаго времени понизились. Пауза около 10 минутъ.

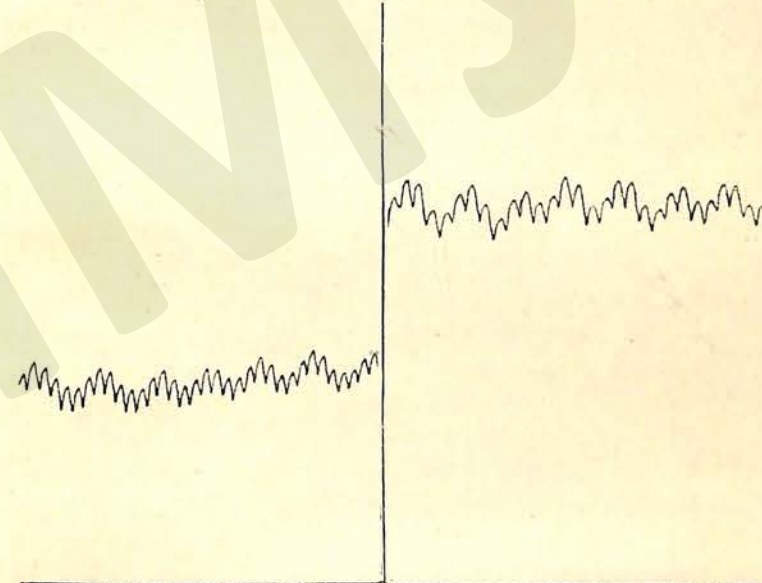
D. повысилось, A. уменьшилась, а P. почти безъ измѣненій.

Въ дальнѣйшемъ было введено 2 раза по 10,0 ацетона (50%), при чѣмъ D. продолжало понижаться.

№№ инъекцій	Начало инъек- ции, геср. давлени, пульса и амплитуда		Продолжитель- ность инъекции	Концентрация раствора	Количество ве- щества про kilo веса собак.	% вещества въ крови	Периодъ, въ те- чение котораго измѣрени давлени и амплитуда	Давление крови въ т/м Hg.			Число пульса- ций въ 5 сек.	Амплитуда пульса	Примѣчания
	ч. мин. сек.	с.						сек.	minim.	maxim.			
1	11.55.40	—	—	—	—	—	5	150	234	192	3 ³ / ₄	84	Съ самаго начала опыта кровян. давлени очень высокое. Пульсъ рѣдкий, микро- тичный. Амплитуда очень большая Инъекция 1,0.
	11.55.50	11	2	50%	0,11	0,18	—	132	216	—	—	—	
2	11.55.55	—	—	—	—	—	5	132	212	173	4 ¹ / ₂	80-84	Инъекция 5,0 очень медленно.
	11.56.40	—	—	—	—	—	10	148	236	192	3 ¹ / ₄	88	
3	11.56.50	90	10	50%	0,55	0,9	—	152	228	186	3 ³ / ₄	76-80	Дикротозмъ пульса исчезъ.
	11.57.35	—	—	—	—	—	10	146	226	145	4 ¹ / ₄	52-56	
4	11.58.50	—	—	—	—	—	10	118	174	148	5	64	Отъ 12 ч. 2 м. до 12 ч. 15 м. все вре- мя дурной.
	11.59.50	—	—	—	—	—	10	118	170	148	5	64	
5	12.00.40	—	—	—	—	—	10	112	176	169	5	76-80	Инъекция 5,0 мед- ленно.
	12.02.40	—	—	—	—	—	10	130	210	169	5	76-80	
6	12.03.30	—	—	—	—	—	10	130	206	186	6 ¹ / ₄	80	Инъекция 5,0 мед- ленно.
	12.05.50	—	—	—	—	—	10	146	226	197	5 ³ / ₄	98-100	
7	12.06	40	10	50%	0,55	0,9	—	146	244	194	7 ¹ / ₄	64	Въ 12 ч. 15 м. вве- дено choral hydrat 20%—5,0 и начато искусствен. дыханіе.
	12.06.10	—	—	—	—	—	5	168	232	156	220	—	
8	12.06.10	—	—	—	—	—	5	164	244	200	7 ¹ / ₄	80	Инъекция 5,0. *) Минимумъ и максимумъ относятся къ основаніямъ и вер- хушкамъ дышат. волны.
	12.06.20	—	—	—	—	—	5	160	246	188	8	38-44	
9	12.06.40	—	—	—	—	—	10	172	216	174	8 ¹ / ₂	26	Инъекция 5,0. Инъекция 5,0.
	12.07.50	—	—	—	—	—	10	168	196	174	8 ¹ / ₂	26	
10	12.13.50	—	—	—	—	—	10	162	188	185	7 ¹ / ₂	44-48	Инъекция 5,0. Инъекция 5,0.
	12.33.50	—	—	—	—	—	10	160	186	183	8 ¹ / ₄	26-34	
11	12.34	42	10	50%	0,55	0,9	—	162	210	146	13 ¹ / ₂	6	Инъекция 5,0. Инъекция 5,0.
	12.34.35	—	—	—	—	—	—	166	200	146	152	—	
12	12.35	—	—	—	—	—	10	140	146	146	13 ¹ / ₂	6	Инъекция 5,0. Инъекция 5,0.
	12.35.25	25	10	50%	0,55	0,9	—	128*	140*	134	—	—	
13	12.35	—	—	—	—	—	10	120*	130*	123	17	2-3	Инъекция 5,0. Инъекция 5,0.
	12.35.55	—	—	—	—	—	10	118	126	—	—	—	
14	12.36.05	18	10	50%	0,55	0,9	—	98	104	104	16 ¹ / ₂	6	Инъекция 5,0. Инъекция 5,0.
	12.36.35	15	10	50%	0,55	0,9	—	104	110	—	—	—	
15	12.36.50	—	—	—	—	—	10	84	96	92	14 ¹ / ₄	12	Инъекция 5,0. Инъекция 5,0.
	12.37	15	10	50%	0,55	0,9	—	88	100	—	—	—	
16	12.37.15	—	—	—	—	—	10	80	92	86	12 ¹ / ₂	12	Инъекция 5,0.
	12.37.25	15	10	50%	0,55	0,9	—	—	—	—	—	—	

Черезъ 5-15 сек.
послѣ Инј. № 5.

До Инј. № 4 и въ
началѣ ея.



Сек.

Опытъ № 40. Aceton.

№№ инъекцій	Начало инъекції, гер. азф. пульса и амплитуда		Продолжительность инъекции	Кол-во вещества в куб. сант.	Концентрация раствора	Количество вещества про кіло васа собак.	% вещества в крови	Период, в течение которого замеряны давление и амплитуда	Давление крови в. м/м Hg.			Число пульсовых в. в 5 сек.	Амплитуда пульса	Примѣчанія
	ч. мнн. сек.	с.							миним.	максим.	среднее			
10	12.38	—	—	—	—	—	—	10	68 80 60 82 90 96	74	9 ¹ / ₂	18—22	Въ 12 ч. 38 м. 20 с. перерѣзаны оба п. п. vagi.	
	12.39.15	—	—	—	—	—	—	10	100 106	98	18	6		
	12.39.25	20	10	50 ⁰ / ₀	0,55	0,9	—	—	—	—	—	—		Инъекція 5,0.
11	12.39.45	—	—	—	—	—	—	10	102 106 106 110	106	18	4	Инъекція 5,0.	
	12.39.55	15	10	50 ⁰ / ₀	0,55	0,9	—	—	—	—	—	—		
12	12.40.15	—	—	—	—	—	—	10	94 98 96 100	97	17 ¹ / ₂	4	Инъекція 5,0.	
	12.40.25	18	10	50 ⁰ / ₀	0,55	0,9	—	—	—	—	—	—		
	12.41	—	—	—	—	—	—	10	94 100 142 144 146 148	97	16 ¹ / ₂	6		
13	12.51	—	—	—	—	—	—	10	152 156 155 159	145	20	2	Между 1 ч. 6 м. и 1 ч. 6 м. 30 с. остановка искусственного дыхания.	
	1.05.50	—	—	—	—	—	—	10	154 158 155 159	156	17	4		
	1.06.20	—	—	—	—	—	—	10	154 158 176 180	157	16 ¹ / ₂	4		
	1.07.25	—	—	—	—	—	—	5	142 146 150 154	167	16 ¹ / ₂	4		
	1.07.35	27	10	50 ⁰ / ₀	0,55	0,9	—	—	—	—	—	—		Инъекція 5,0.
	1.08.05	—	—	—	—	—	—	5	108 126 116 130 130 142 134 150	148	17 ¹ / ₂	4		
14	1.08.30	24	10	50 ⁰ / ₀	0,55	0,9	—	—	—	—	—	—	Инъекція 5,0.	
	1.09.10	—	—	—	—	—	—	5	128 140 132 148	120	12 ³ / ₄	14—18		
	1.19	—	—	—	—	—	—	5	—	139	12 ¹ / ₄	12—16		
1.21	—	—	—	—	—	—	—	—	—	137	12 ¹ / ₄	12—16		

Протоколъ опыта № 11. 15/XII. 06.

Собака 6,2 kilo. Morphii 0,03. Tracheotomia. Art. crur. dextra соединена съ Hg—манометромъ кимографа Ludwig'a. Въ vena jugul. ext. вставлена канюля для введенія вещества. Этиловый эфиръ, ацетоукс. кислоты, растворенъ въ жидкости Ringer'a. T° раствора 36—38°.

1) *Этиловый эфиръ ацетоукс. кислоты 2%—3,0 въ теченіе 18'*: Во время Inj. D. почти не измѣнилось, P. немного замедлился. Послѣ Inj. D. немного понизилось. A. безъ особыхъ перемѣнъ.

2) *Idem. 2%—20,0 въ теченіе 30'*: Въ концѣ Inj. D. стало понижаться и скоро по окончаніи ея было значительно ниже, чѣмъ до Inj. P. чуть замедлился. Затѣмъ D. стало повышаться, сдѣлалось немного выше, чѣмъ до 2-ой Inj. но сейчасъ же опять стало понижаться, а P. учащаться
Черезъ 6 1/2 мин.—

3) *Idem. 15%—10,0 въ теченіе 15'*: Въ началѣ Inj. D. на нѣсколько сек. чуть повысилось, но сейчасъ же (еще во время Inj.) стало круто понижаться и вскорѣ послѣ окончанія Inj. было въ 3 раза ниже, чѣмъ до Inj. P. при этомъ рѣзко замедлился. Затѣмъ черезъ нѣсколько сек. D. стало повышаться, а P. учащаться и сталъ чаще, чѣмъ до Inj. D. же не дошло до высоты до Inj. Вскорѣ образовался тромбъ. Очищенъ. Послѣ очистки тромба P. рѣзко участился и измельчился: вѣроятно, въ кровь попало немного Natrii oxalici. D. же безъ измѣненій и ниже, чѣмъ до 3-й Inj. Въ это время—

4) *Idem. 15%—20,0 въ 40'*: уже въ 1-й половинѣ Inj. D. стало рѣзко и круто понижаться, въ концѣ Inj. стало въ 2 раза ниже, чѣмъ до Inj. и въ такомъ почти состояніи держалось въ теченіе нѣсколькихъ минутъ. Искусственная асфиксія (зажатіе дышат. канюли) дало лишь ничтожное повышение D.

№ инъекціи	Начало инъекціи, час. мин. сек.	Продолжительность инъекціи	Колич. раствора вещества, куб. см.	Концентрація раствора	Количество вещества про kilo веса собак	% вещества въ крови	Периодъ, въ теченіе котораго измѣрена давленіе и амплитуда	Давленіе крови въ m/m Hg.			Число пульсаций въ 5 сек.	Амплитуда пульса	Примѣчанія	
								minim.	maxim.	среднее				
1	12.54.20	—	—	—	—	—	10	106 126	118 138	122	6 3/4	20	Инъекція 0,06.	
	12.54.35	18	3	20/0	0,01	0,016	—	—	—	—	—	—		—
	12.55	—	—	—	—	—	10	102 128	118 136	121	5 3/4	18—26		—
2	12.57	—	—	—	—	—	10	102 122	116 128	117	5 1/2	12—20	Инъекція 0,4.	
	12.57.10	30	20	20/0	0,07	0,11	—	—	—	—	—	—		—
	12.57.45	—	—	—	—	—	10	82 102	88 106	94	5	18—20		—
3	12.58.20	—	—	—	—	—	10	122 132	100 114	118	6 3/4	10—14	Въ 12 ч. 59 м. 40 с. тромбъ. Въ 1 ч. 3 м. очищенъ. Инъекція 1,5. Послѣ этой инъекціи очень отчетливо высились дышат. волны.	
	12.59	—	—	—	—	—	10	122 132	124 134	128	6 3/4	10		—
	1.04	—	—	—	—	—	10	90 118	114 138	115	7	24—28		—
	1.04.10	15	10	150/0	0,25	0,4	—	—	—	—	—	—		—
	1.04.15	—	—	—	—	—	—	102 142	60 106	83	6	—		—
	1.04.25	—	—	—	—	—	—	20 50	26 56	38	5 1/4	30		—
	1.04.30	—	—	—	—	—	5	34 52	40 56	45	6 1/4	16—18		—
1.04.35	—	—	—	—	—	5	86 102	64 76	82	10 1/2	12—16	—		
1.05	—	—	—	—	—	5	102 116	86 100	102	10 1/4	14	Въ 1 ч. 6 м. тромбъ очищенъ. Послѣ очистки тромба P. рѣзко участился и измельчился: вѣроятно, въ кровь попало Natrii oxalici. *) минимумъ и максимумъ относятся къ основаніямъ и верхушкамъ дышат. волны.		
1.05.20	—	—	—	—	—	10	92* 112*	94* 112*	102	18 1/2	3 4		—	
1.36	—	—	—	—	—	10	—	—	—	—	—		—	
4	1.36.10	40	20	150/0	0,5	0,8	—	—	—	—	—	—	Дыхательн. волны все время очень хорошо выражены. Между 1 ч. 44 м. 15 с. и 1 ч. 44 м. 45 с. асфиксія (закрѣпленіемъ отверстія дыхательной трубки).	
	1.36.15	—	—	—	—	—	10	120 124	84 88	104	16 1/2	4		—
	1.36.25	—	—	—	—	—	10	84 88	58 66	74	14	4—8		—
	1.36.35	—	—	—	—	—	5	52 56	46 54	54	12 1/2	4		—
	1.36.45	—	—	—	—	—	5	52 62	46 50	53	12 1/2	8—10		—
	1.39	—	—	—	—	—	10	52 60	46 50	52	12 1/2	4 8		—
	1.39.50	—	—	—	—	—	10	52 66	40 70	57	9 1/4	14—30		—
	1.40.40	—	—	—	—	—	10	44 52	44 48	58	9 1/2	8—10		—
1.44	—	—	—	—	—	10	52 62	44 48	50	13 1/2	4—6	—		
1.44.35	—	—	—	—	—	10	50 56	42 46	54	13 1/2	4	—		

Протоколь опыта № 37. 27. X. 07.

Собака 8,1 kilo. Morphii 0,05. Tracheotomia Art. car. dextra соединена съ Hg—манометромъ кимографа Ludwig'a. Въ vena jug. ext. вставлена канюля для введенія веществъ.

Натрій—ацетоуксусный этиловый эфиръ, нейтрализованъ поредствомъ Na_2CO_3 , растворенъ въ жидкости Ringer'a. раствора 36—38°.

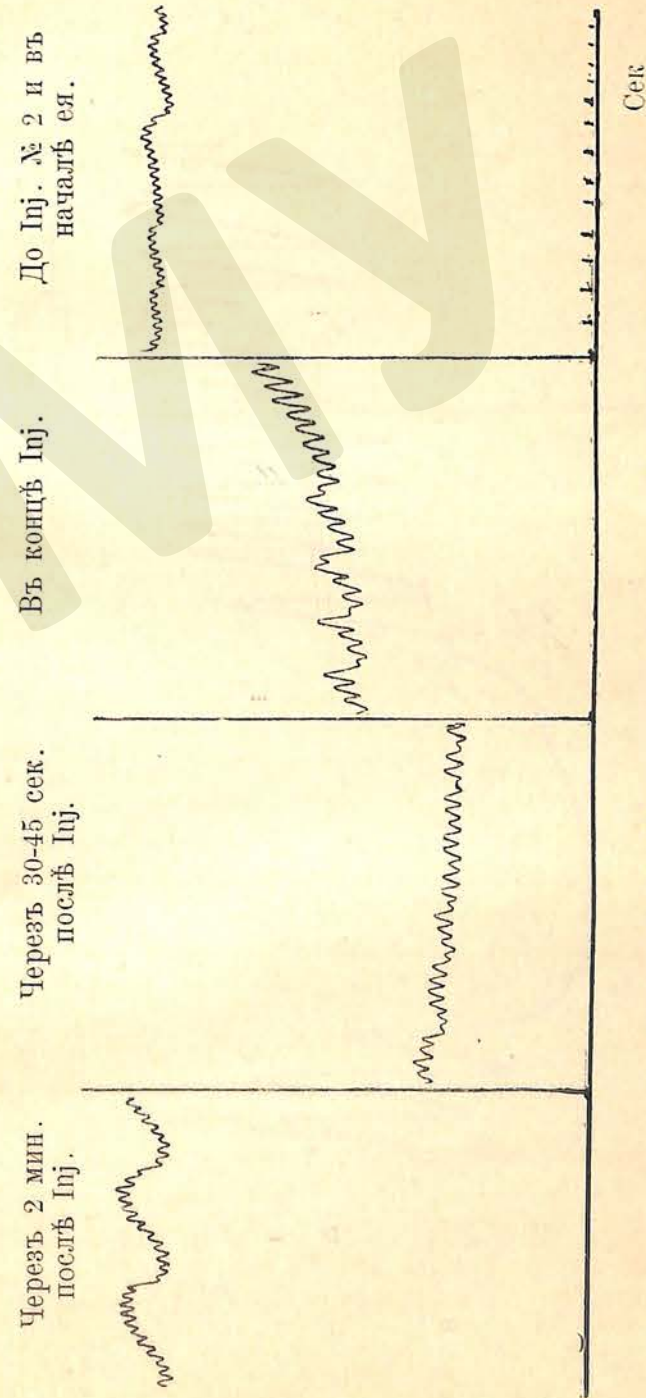
[До этого вещества было введено: Chloral—hydrat. 10%—10,0 (въ виду бывшихъ въ началѣ опыта судорогъ) и Indol, при чемъ выждано до исчезанія эффектъ отъ послѣдняго].

1) Натрій—ацетоукс. этиловый эфиръ 30%—10,0 въ теченіе 40": уже въ срединѣ Inj. D. стало рѣзко понижаться, P.—замедляться, а A.—увеличиваться немного. Сейчасъ же послѣ Inj. D. достигло minimum'a (болѣе, чѣмъ въ 2 раза ниже, чѣмъ до Inj.), таковымъ держалось сек. 20, а затѣмъ стало повышаться, но и передъ слѣдующей Inj. (черезъ 4 мин. послѣ 1-ой) было ниже, чѣмъ въ началѣ опыта. Одновременно съ повышеніемъ D. P. сталъ учащаться, а A. уменьшаться. Дыхат. волны послѣ Inj. ясно обозначились. Въ это время—

2) *Idem.* 30%—10,0 въ 30": Эффектъ тотъ же, что и послѣ предыдущей Inj.: рѣзкое паденіе D, замедленіе P. и небольшое увеличеніе A. Дыхательныя волны выразились еще рѣзче, чѣмъ послѣ предыдущей Inj. Мин. черезъ 1½ послѣ Inj. D., стало повышаться, а P. учащаться, въ это время въ виду бывшихъ небольшихъ судорогъ введено Chloral hydrat 10%—20,0. D. рѣзко понизилось, а P. немного замедлился. Когда кимограмма стала совершенно равномерной, при чемъ D. было низкимъ, а P. замедленнымъ.—

3) *Idem* 30%—10,0 въ 22": Во 2-ой половинѣ In. D. стало рѣзко понижаться и черезъ 2 мин. послѣ Inj. достигло очень незначительной величины (въ 5½ разъ ниже, чѣмъ до Inj.!) Одновременно съ пониженіемъ D. P. немного замедлился. A. до конца Inj. была безъ измѣненій, а затѣмъ, при низкомъ D. рѣзко уменьшилась.

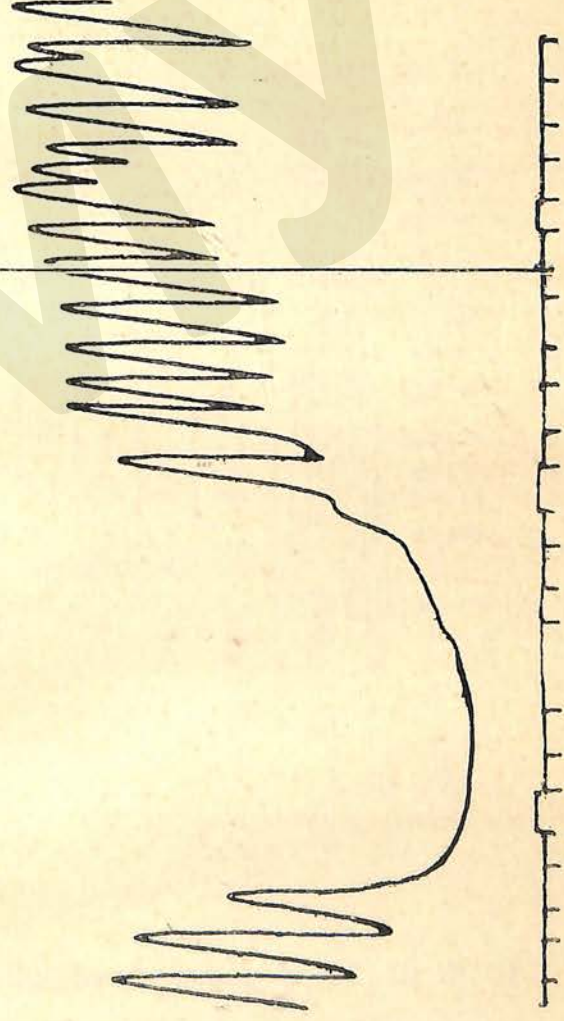
Рис. 12.



ГБХН

Во время 2-ой половины Inj. и сей-
часъ послѣ нея.

До Inj. 20,0-30%
раствора.



Опытъ № 7. Ацетоукс. этиловый эфиръ.

Сек.

Рис. 13.

Опыт № 37.

№ инъекції	Начало инъекции, госр. измѣренія давленія пульса и амплитуда		Продолжительность инъекции	Кол-во раствора вещества въ куб. сант.	Концентрація раствора	Количество вещества въ kilo веса собаки	% вещества въ крови	Периодъ, въ течение котораго измерена давленіе и амплитуда	Давленіе крови въ m/m Hg.			Число пульсаций въ 5 сек.	Амплитуда пульса	Примѣчанія	
	ч. мин. сек.	с.							сек.	minim.	maxim.				среднее
1	1.18.50	—	—	—	—	—	—	10	127	129	128	18 ^{1/4}	2	Инъекція 3,9. Послѣ этой инъекции ясно обозначились дышат. волны.	
	1.19	40	10	30 ^{0/0}	0,375	0,5	—	—	108	110	—	—	—		—
	1.19.20	—	—	—	—	—	—	10	84	88	98	11 ^{3/4}	2-4		—
	1.19.45	—	—	—	—	—	—	10	56	60	59	11	4-8		—
	1.20.45	—	—	—	—	—	—	10	126	128	130	18	2		—
2	1.22.45	—	—	—	—	—	—	10	106	108	109	16 ^{1/2}	2	Инъекція 3,0. Опять ясно обозначились дышат. волны.	
	1.23	30	10	30 ^{0/0}	0,375	0,5	—	—	110	112	—	—	—		—
	1.23.20	—	—	—	—	—	—	5	110	112	111	16 ^{1/4}	2		—
	1.24	—	—	—	—	—	—	10	40	44	42	9 ^{3/4}	4		—
	1.25.15	—	—	—	—	—	—	10	104	106	110	14 ^{3/4}	2		—
3	1.26	—	—	—	—	—	—	10	100	104	106	13 ^{1/2}	4	Въ 1 ч. 38 м. введено Chloral hydrat 10 ^{0/0} —20,0: кровян. давл. резко понизилось. Пульсъ замедлился, амплитуда резко увеличилась.	
	1.29	—	—	—	—	—	—	10	108	112	—	—	—		—
	1.37	—	—	—	—	—	—	10	90	94	92	13 ^{1/4}	4		—
	1.40.50	—	—	—	—	—	—	10	88	90	89	13	4		—
	1.41	22	10	30 ^{0/0}	0,375	0,5	—	—	50	64	59	10 ^{1/2}	14		—
	1.41.15	—	—	—	—	—	—	10	54	68	—	—	—		—
	1.41.35	—	—	—	—	—	—	10	50	62	48	9 ^{1/4}	10-12		—
1.43.30	—	—	—	—	—	—	10	36	46	15	8 ^{3/4}	2	—		
1.44	—	—	—	—	—	—	10	14	16	11	7 ^{3/4}	2	—		
1.45.15	—	—	—	—	—	—	10	10	12	11	7 ^{3/4}	2	—		
1.46.30	—	—	—	—	—	—	10	15	17	16	8 ^{1/2}	2	—		
								10	32	36	34	9 ^{1/2}	4	—	
								10	21	28	26	9 ^{1/2}	2	—	

Протоколъ опыта № 25.10.IV.07.

Собака 12 кіло. Morphii (подъ кожу) 0,06. Tracheotomia. Art. crur. dextra. соединена съ Hg-манометромъ кимографа Ludwig'a. Въ vena jugul. ext. вставлена канюля для введенія вещества. Curare 1%—3,0. Искусственное дыханіе.

β -оксимасляная кислота (Kahlbaum'a), растворенная въ жидкости Ringer'a. T° раствора 36—38°. Реакція раствора—кислая.

1) β -оксимасл. кислота, не нейтрализованная 6%—3,0, въ теченіе 1 минуты.

Уже въ срединѣ Inj. замѣчается постепенное повыше- ніе D. державшееся нѣсколько минутъ, безъ особыхъ измѣне- ній стороны P. и A. Черезъ 8 мин. послѣ 1-ой Inj, когда D. было еще выше, чѣмъ до Inj.—

2) *Idem* 6%—3,0 скорѣе (20'). По окончаніи Inj. нача- лось новое повышение D., болѣе рѣзко выраженное, чѣмъ послѣ 1-ой Inj. P. немного замедлился, а A. на короткое время увеличилась. Такое состояніе кимограммы держалось нѣсколько минутъ.

Опытъ № 25.

№ № инъекцій	Начало инъек- ции, resp. началъ рѣзкаго движенія, пульса и ампли- туды		Процентъ по- стѣ инъекцій	Колич. раствора вещества въ куб. сант.	Концентрація раствора	Количество ве- щества про kilo веса собаки	% вещества въ крови	Періодъ, въ те- ченіе котораго наблюденіе дава- ло амплитуду	Давленіе крови въ мм Hg.			Число пуль- саций въ 5 сек.	Амплитуда пульса	Примѣчанія	
	ч.	м.							с.	с.	мин.				макс.
1	12.40.	40	—	—	—	—	—	10	90 96	102 108	99	13 ¹ / ₄	4—6	Инъекція 0,18.	
	12.40.	50	60	3	6 ⁰ / ₀	0,015	0,024	—	—	—	—	—	—		
	12.41.	25	—	—	—	—	—	10	94 102	104 110	102	13 ¹ / ₂	4—6		
	12.41.	55	—	—	—	—	—	5	100 106	110 114	108	12 ³ / ₄	4—6		
	12.42.	10	—	—	—	—	—	5	106 110	122 126	116	14	4—6		
2	12.42.	45	—	—	—	—	—	10	108 114	116 120	114	13 ¹ / ₂	4—6	Въ 12 ч. 43 м. 30 с. образовался тромбъ. Въ 12 ч. 49 м. очи- щень.	
	12.49.	30	—	—	—	—	—	10	94 102	106 112	104	14 ¹ / ₄	4—6		
	12.49.	40	20	3	6 ⁰ / ₀	0,015	0,024	—	—	—	—	—	—	Инъекція 0,18.	
	12.49.	55	—	—	—	—	—	5	98 103	114 118	108	14 ³ / ₄	4—5		
	12.50.	10	—	—	—	—	—	10	110 114	128 138	123	12 ¹ / ₂	4—10		
	12.51.	10	—	—	—	—	—	10	108 114	118 124	116	13 ¹ / ₂	6		
12.53.	10	—	—	—	—	—	10	106 114	117 123	115	—	6—8			

Протоколь опыта № 26. 16./VI. 07.

Собака 12,2 kilo. Morphii (подъ кожу) 0,06. Tracheotomia. Art. cruralis dextra соединена съ Hg—манометромъ кимографа Ludwig'a. Въ vena jugul. вставлена канюля для введенія вещества. Curare. Искусственное дыханіе.

β -оксимасляная кислота, растворенная въ жидкости Ringer'a. T° раствора 36--38°. Вещество это вводилось попере- мѣнно то per se, resp. кислой реакціи, то нейтрализован- нымъ посредствомъ Na²CO³.

1) β -оксимасляная кислота, кислая 6%—10,0 въ теченіе 70°: Векорѣ послѣ начала Inj. D. поднялось, P. замедлился, A. немного уменьшилась; повышенное D. держалось нѣсколько минутъ; не выждавъ возвращенія D. къ «нормѣ» (resp. какъ до Inj.) —

2. *Idem* нейтрализованная (6%)—10,0 въ 70°: Во второй поло- винѣ Inj. D. опять начало подниматься, затѣмъ появились большія волнообразныя колебанія D., resp. чередованія повы- шенія и пониженія D., но въ общемъ среднее D. оставалось повышеннымъ. Во время повышенія D. P. замедлился, а во время пониженія—учащался. A. по окончаніи Inj. значительно увеличилась. Когда D. стало, какъ въ началѣ опыта—

3. *Idem* 6%—10,0 кислая въ 60°: Результатъ, какъ послѣ предыдущей Inj. волнообразныя колебанія D. и частоты P. Въ общемъ среднее D. повысилось. A. значительно увели- чилась. Затѣмъ появились небольшія судороги. Введено еще curare и когда кимограмма стала равномѣрной—

4. *Idem* 6%—10,0 нейтрализованная, очень медленно (въ 100°): Во второй половинѣ Inj. D. начало повышаться нем- ного и такимъ держалось нѣсколько минутъ. P. сначала послѣ Inj. немного замедлился, а затѣмъ возвратился къ „нормѣ“, resp. какъ до Inj. Перерѣзаны оба п. п. vagi. Пауза. D. повышено. P. частый.

При такомъ состояніи кимограммы—

5. *Idem* 6%—10,0 кислая: Уже въ 1-ой половинѣ Inj. D. начало повышаться и такимъ держалось нѣсколько минутъ. P. въ концѣ Inj. немного замедлился, а A. увеличилась.

Появились дыхательные волны. Когда D. и P. возвратились почти къ нормѣ—

6. *Idem* 6% (6—8) 8,0 *нейтрализованная*, въ 65": Результатъ— какъ послѣ предыдущей Inj.

7. *Idem* 6%—10,0 *нейтрализованная* въ 50": Повышеніе D. послѣ этой Inj. было очень слабо выражено. Черезъ 21 мин. послѣ этой Inj. D. было даже ниже, чѣмъ до Inj. При такомъ состояніи—

8. *Idem* 6%—10,0 въ 40": Результатъ, какъ послѣ предыдущей Inj. Минуть черезъ 8 послѣ Inj. D. ниже, чѣмъ до Inj. Въ это время—

9. *Idem* 6%—10,0: Послѣ этой Inj. эффектъ былъ весьма рѣзко выраженъ: сейчасъ же послѣ Inj. началось довольно рѣзкое повышеніе D., а черезъ 1½ мин. послѣ Inj. D. было болѣе, чѣмъ въ 1½ раза выше, чѣмъ до Inj. Послѣ этой Inj. изрѣдка наблюдались небольшія вздрагиванія передней лапы. Несомнѣнно однако, что вліяніе этихъ слабыхъ судорогъ на повышеніе D. было очень незначительно, т. к. повышеніе D. наблюдалось и въ другихъ опытахъ безъ судорогъ.

Опытъ № 26.

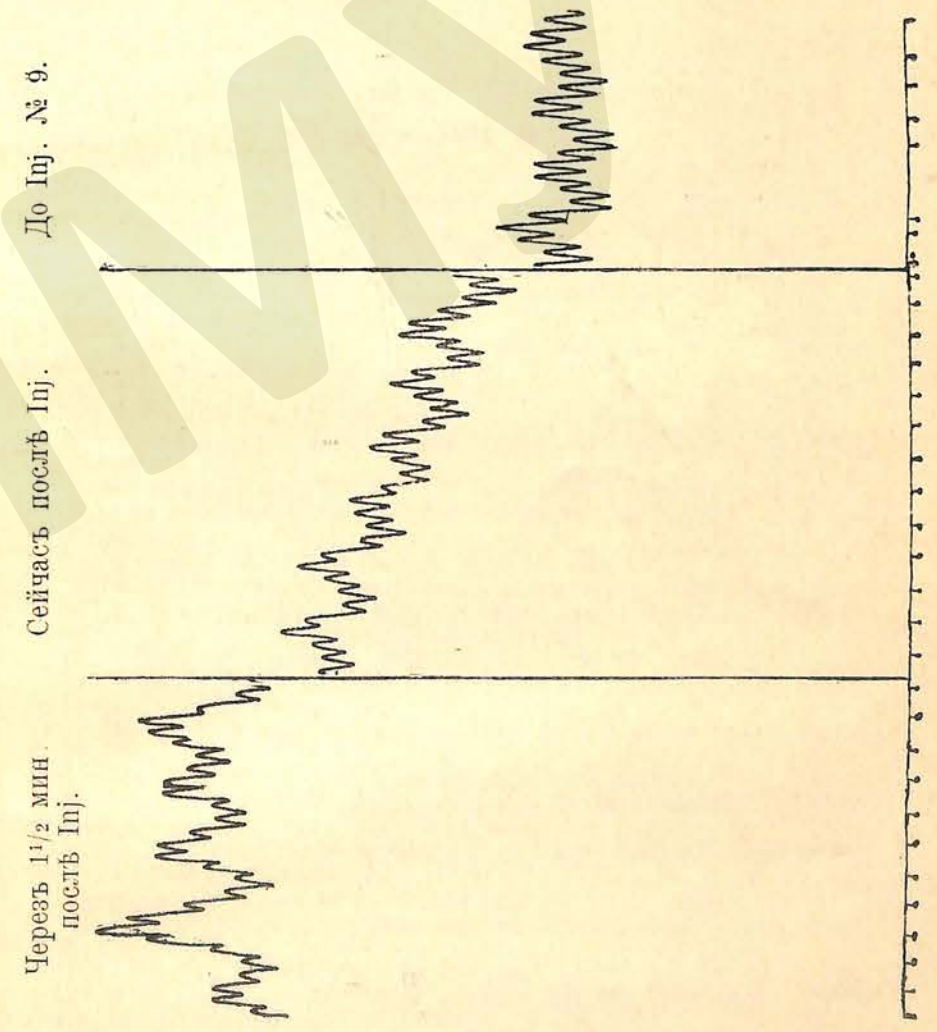
№№ инъекцій	Начало инъекцій, т.е. время начала инъекцій и амплитуды	Продолжительность инъекцій	Кол-во раствора вещества въ куб. сант.	Концентрація раствора	Количество вещества про кило веса собаки	% вещества въ крови	Періодъ, въ течение котораго измѣрена давленіе и амплитуда	Давленіе крови въ м/м Hg.			Число пульсацій въ 5 сек.	Амплитуда пульса	Примѣчанія
								minim.	maxim.	среднее			
1	1.28.20	—	—	—	—	—	10	94 122	106	5½	28 - 24	β—оксимасл. кислота кислой реакціи 0,6.	
	1.28.35	70	10	6%	0,05	0,08	—	92 116	—	—	—		
	1.28.50	—	—	—	—	—	10	100 122	114	4½	22 18		
	1.29.20	—	—	—	—	—	10	98 122	113	4¼	16 - 24		
	1.29.45	—	—	—	—	—	10	108 124	116	3¾	12 - 18		
	1.31	—	—	—	—	—	10	106 118	114	4¼	10 - 12		
	1.32.30	—	—	—	—	—	10	110 120	121	4½	10 - 14		
	1.35.15	70	10	6%	0,05	0,08	10	114 128	120	5¼	10		
	1.35.5	—	—	—	—	—	10	116 126	—	—	—		
	2	1.35.15	70	10	6%	0,05	0,08	10	114 124	120	5¼		10

№№ инъекцій	Начало инъекцій, т.е. время начала инъекцій и амплитуды	Продолжительность инъекцій	Кол-во раствора вещества въ куб. сант.	Концентрація раствора	Количество вещества про кило веса собаки	% вещества въ крови	Періодъ, въ течение котораго измѣрена давленіе и амплитуда	Давленіе крови въ м/м Hg.			Число пульсацій въ 5 сек.	Амплитуда пульса	Примѣчанія
								minim.	maxim.	среднее			
3	1.35.55	—	—	—	—	—	10	122 130	127	4¾	8	β—оксимасл. кислота кислой реакціи 0,6.	
	1.36.25	—	—	—	—	—	10	124 132	137	5¼	8 - 12		
	1.36.35	—	—	—	—	—	5	134 142	115	8¼	16 - 18		
	1.36.50	—	—	—	—	—	5	130 142	126	7½	20		
	1.37.40	—	—	—	—	—	5	110 126	114 134	131	6¼		18 - 26
	1.37.55	—	—	—	—	—	5	104 122	118 138	106	7¾		28
	1.38.5	—	—	—	—	—	10	114 140	112 142	131	6		22 - 30
	1.39.25	—	—	—	—	—	10	124 146	94 122	113	6¾		14 - 28
	1.39.35	60	10	6%	0,05	0,08	—	110 124	—	—	—		
	1.40.5	—	—	—	—	—	10	110 146	130	5¼	36 - 44		
	1.40.45	—	—	—	—	—	5	110 154	115	5½	30		
	1.41.25	—	—	—	—	—	—	100 130	122 150	136	5		28
	1.41.40	—	—	—	—	—	—	90 118	104 122	104	6½		28
	1.41.55	—	—	—	—	—	5	106 122	114 146	114	6¼		16
	1.43.20	—	—	—	—	—	10	128 140	137	5¼	12 - 14		
	1.45.50	—	—	—	—	—	10	134 148	118	5½	42 - 48		
	1.47.30	—	—	—	—	—	10	98 146	122	5½	30 - 46		
	1.47.50	—	—	—	—	—	10	94 136	115 145	123	5½		30 - 46
1.49	—	—	—	—	—	10	92 138	120 144	128	5¼	24 - 28		
1.49.40	—	—	—	—	—	10	114 144	110 138	134	4½	24 - 32		
1.50	—	—	—	—	—	5	126 156	110 138	130	5¼	14 28		
1.51	—	—	—	—	—	5	128 142	126 146	132	5½	20 - 22		
1.52	—	—	—	—	—	5	116 138	122 134	128	5½	12		
1.52.30	—	—	—	—	—	5	118 132	124 144	124	5½	6 - 14		
2.9.50	—	—	—	—	—	10	120 126	140 144	145	11¾	4 - 6		
2.10.10	70	10	6%	0,05	0,08	—	146 152	—	—	—			
2.10.35	—	—	—	—	—	5	140 144	142 148	145	12¼	4 - 8		
2.11	—	—	—	—	—	10	150 154	155	11½	6 - 8			
2.12	—	—	—	—	—	5	154 162	150 156	157	10½	4 - 8		

Въ 2 ч. перерѣзаны оба п. n. vagi.
β—оксимасл. кислота кислая 0,6.

№ инъекцій	Начало инъекціи, гевр. пальца давленія, пульса и амплитуды		Продолжительность инъекціи	Кол-во раствора вещества въ куб. см.	Концентрація раствора	Количество вещества про кило въса собак	% вещества въ крови	Периодъ, въ течение котораго измѣрились давленіе и амплитуда	Давленіе крови въ мм Hg.			Число пульсацій въ 5 сек.	Амплитуда пульса	Примѣчанія
	ч.	м.							с.	с.	миним.			
6	2.13.10							10	154	162	152	9 1/2	4 - 8	Начиная съ 2.12 м. все время дыхательныя волны. β-оксиасл. кислота нейтрализована, 0,48.
	2.15.20							10	140	146	149	8 1/2	6 - 10	
	2.17.10							10	134	146	142	9 1/2	8 - 10	
	2.21							10	140	148	142	11 1/4	8 - 12	
	2.21.10	65		8	6 0/0	0,04	0,064		140	148				
	2.21.40							5	146	150	150	10 1/4	4 - 8	
	2.22.20							10	148	152	147	10 1/2	4	
	2.25							10	142	144	144	11	4 - 8	
	2.43.25							10	120	126	126	11 1/2	6 - 8	
	2.43.35	50	10	6 0/0	0,05	0,08			126	134				
7	2.43.55								130	138	134	10 1/4	8	Инъекція 0,6. Въ этой инъ. и въ слѣдующихъ β-оксиасл. кислота была нейтрализована.
	2.44.30								126	140	133		14	
	2.44.45							10	128	134	135	11 1/2		
	2.45.20							10	136	144				
	2.45.30	40	10	6 0/0	0,05	0,08			146	154	142	11	8	
	2.46.15							5	130	138				
	2.46.40							10	136	142	142	11 1/2	6 - 8	
	2.53							10	142	150				
	2.54.15							5	130	138	144	10 1/2		
	2.54.20	30	10	6 0/0	0,05	0,08			150	156	130	11 1/2	4 - 8	
9	2.55							5	128	132	130	11 1/2	4 - 8	Черезъ 1 1/2 мин. послѣ инъ. Изявка раздраженія передней лапы. Дышат. волны сдѣлалась глубокими.
	2.55.10							5	104	116	114	12	10 - 12	
	2.55.25							5	112	122				
	2.56.30							5	126	134	135	11 1/2	8	
	2.56.45							5	136	144				
								5	138	148	149	11 1/2	10	
								5	150	160				
								5	160	170	158	11 1/2	10	
								5	146	156				
								5	160	170	182	11 1/4	10 - 16	
							5	192	208					
							5	160	170	177	12	10		
							5	184	194					

Рис. 14.



Опытъ № 26. β-оксиасл. кислота.

Литературный указатель

для ацетоновых тѣлъ.

1. A. Magnus-Levy. Noorden's Handb. der Pathol. des Stoffwechsels 1906. Bd. I.
2. Abderhalden. Lehrbuch der physiolog. Chemie 1906.
3. Hammarsten. Учебникъ физиолог. химіи 1905.
4. Waldvogel. Die Acetonkörper. Stuttgart 1903.
5. Geelmuyden. Zt. f. physiol. Chemie Bd. 23.
6. Albertoni. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 18. 1884.
7. Araki. Zt. physiol. Chemie Bd. 18. 1894.
8. Weintraud. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 34. 1894.
9. Sternberg. Virchow's Arch. Bd. 152. 1898.
10. Minkowski. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 23. Цит. по Waldvogel № 4.
11. A. Magnus-Levy. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 42. 1899.
12. Jaksch. Ueber Aceturie und Diaceturie. Berlin 1885. Цит. по № 1. S. 184.
13. Rumpf. Berl. klin. Woch. 1899. S. 185.
14. Waldvogel u. Hagenbuch. Zt. f. klin. Med. Bd. 42. 1900.
15. Schwarz. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 13.
16. Löb. Cbl. f. Stoffwechsel von Noorden 1902.
17. Pflüger. Glycogen. Pflüger's Arch. Bd. 96. 1903.
18. Neuberg u. Blumenthal. Ueber Entstehung von Aceton aus Eiweiss. D. Med. Woch. 1901. 6.
19. Цит. по Noorden'y. Handbuch der Pathol. des Stoffwechsels 1906. S. 529.
20. Цит. по Naunyn'y. Der Diabetes melitus 1907.
21. Hirschfeld. Beobachtungen über die Acetonurie und das Coma diabeticum. Zt. f. klin. Med. Bd. 28. 1895.
22. J. Müller. Ueber Acetonbildung im menschlichen Organismus. Verhandl. d. Kongr. f. innere Med. 1898.
23. Цит. по Noorden'y, S. 532. (№ 19).
24. Waldvogel. Zur Lehre von der Acetonurie. Zt. f. klin. Med. Bd. 38. 1899.
25. Цит. по Noorden'y, S. 533 (№ 19).
26. Цит. по A. Schmidt'y. Magen-und Darmkrankheiten, Noordens Handb. der Pathol. des Stoffwechsels. Bd. I. 1906.
27. F. Müller u. Brieger. Autointoxicationen intestin. Ursprungs. Verhandl. d. Kongr. f. inere Med. 1898.
28. Becker. Virchow's Arch. Bd. 140.

29. F. Kraus. Fieber u. Infection, Noorden's Handb. der Pathol. d. Stoffw. Bd. I. 1906.
30. Цит. по Waldvogel'ю (№ 4) S. 167.
31. Minkowski. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 18. 1884.
32. Külz. Zt. f. Biologie. Bd. 20. 1884.
33. L. Mohr. Diabetische und nicht diabetische Autointoxication durch Säuren. 1904.
34. Albertoni e Pisenti. Azione dell'azetone et dell'acido acet. sui reni. Arch. per le Scienze med. Vol. XI. Цит. по Naunyn'y (№ 20).
35. Ebstein. Ueber Drüsenepithelnekrosen beim Diabetes mit besonderer Berücksichtigung des diab. Comed. Arch. f. klin. Med. Bd. 28. 1881.
36. Цит. по Kobert'y. Lehrbuch der Intoxicationen. Bd. II. 1906.
37. A. Desgrez et G. Saggio. Sur la noctivité des composés acetoniques. C. rend. de soc. de Biol. 1907. № 28.
38. Minkowski. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 40. 1898.
39. Schwarz. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharm. Bd. 31. 1893.
40. Stadelmann. Ueber die Ursachen der pathologischen NH₃-Ausscheidung. Arch. f. exp. P. u. Pharm. Bd. 17. 1883.
41. Fr. Kraus. Ergebnisse der allg. Pathologie Lubarsch—Ostertag 1895.
42. Цит. по Noorden'y. Handb. der. Pathol. des Stoffw. Bd. II. S. 85.
43. Цит. по L. Krehl. Die Pathologische Physiologie 1906.
44. Wilbur. Journ. Amer. Med. Assoc. 1904. X. Цит. по Noorden'y Handb. der Pathol. des Stoffwechsels. Bd. II. S. 86.
45. I. Bang. Die biologische Bedeutung der Lipoidstoffe. Ergebnisse der inner. Medizin u. Kinderheilkunde Bd. III. 1909.

ГЛАВА ПЯТАЯ.

Индоль и Скатоля. (Indol, Skatol).

Индоль C_8H_7N и Скатоля (метиль-индоля) $C_8H_6(CH_3)N$ представляют собою блестящія кристаллическія пластинки, плавящіяся при $+52^{\circ}C$. Оба вещества легко летучи съ водяными парами, скатоля въ большей степени, чѣмъ индоля. Въ водѣ они растворяются очень мало, особенно скатоля. Въ горячей водѣ они нѣсколько болѣе растворимы, но все же очень мало. Они обладают запахомъ, напоминающимъ запахъ экскрементовъ; скатоля же имѣетъ особенно рѣзкій запахъ [Hammarsten¹⁾, C. Oppenheimer²⁾, Beilstein³⁾].

Феноля, крезоль, *индоля и скатоля* образуются въ толстыхъ кишкахъ вслѣдствіе гніенія бѣлковъ, какъ результатъ бактерійныхъ процессовъ разложенія, разыгрывающихся въ толстыхъ кишкахъ въ большихъ размѣрахъ. Безъ воздействия этихъ условій они не образуются и положеніе это стоитъ въ настоящее время довольно прочно на основаніи многочисленныхъ изслѣдованій (A. Magnus-Levy⁴⁾).

При устраненіи процессовъ гніенія въ кишечникѣ, напр. посредствомъ каломеля, индоля и скатоля, resp. производныя ихъ, не появляются въ мочѣ (Baumann). Ихъ не находятъ также у больныхъ съ фистулой тонкихъ кишекъ (Nencki, Ewald цит. по Magnus-Levy⁴⁾), а также у стерильно вскармливаемыхъ животныхъ (Nuttall и Thierfelder⁵⁾).

Наоборотъ всѣ процессы, которые увеличиваютъ гніеніе въ кишечникѣ (ileus, перитонитъ, перитифлитъ, атонія кишекъ и др.) увеличиваютъ количество этихъ веществъ. (Jaffe, Salkowski. цит. по Magnus Levy⁴⁾) Въ кишечника феноля, скатоля и индоля образуются только при гнилостныхъ

процессахъ (гангрена легкихъ, бронхіэктазіяхъ и др.). (Brieger ⁷), Норре—Seyley ⁸).

Въ новѣйшее время, правда, стали раздаваться голоса въ пользу образованія индола (и фенола) въ самихъ тканяхъ. Такъ Hagnack и von der Leyen ⁹) находили у отравленной шавелевой кислотой собаки выдѣленіе такого большого количества индикана, что трудно по ихъ мнѣнію допустить, чтобы оно могло образоваться только вслѣдствіе гніенія въ кишкахъ. Blumenthal и его ученики Lewin и Rosenfeld ¹⁰⁻¹¹) пытались экспериментально вызывать образованіе индола (и фенола) изъ „распадающагося тканевого бѣлка“ (von zerfallendem Körpereweiss) и находили ихъ у кроликовъ съ рѣзкимъ упадкомъ питанія, а также у собакъ, отравленныхъ флоридзиномъ. Данныя этихъ авторовъ однако были опровергнуты (Ellinger'омъ ¹²) и Scholz'омъ ¹³) и въ настоящее время нѣтъ пока достаточныхъ основаній отка-заться отъ взгляда, что единственное мѣсто образованія индола и скатола—кишечникъ, а причины его—процессы гніенія подъ вліяніемъ бактерійныхъ процессовъ (A. Magnus—Levy ⁴).

Дѣйствіе индола и скатола.

Общее дѣйствіе.

Изъ продуктовъ, являющихся результатомъ гніенія въ кишечникѣ, сравнительно лучше разработанъ относительно своего дѣйствія на организмъ индолъ. И это понятно, если вспомнимъ, что появленіе индола, resp. индикана въ мочѣ человѣка при различныхъ заболѣваніяхъ довольно часто. По Nesbitt'у ¹⁴) въ нормальномъ состояніи организма всасывается ежедневно (въ теченіе 24 часовъ) въ среднемъ 6 mgr. индола. При различныхъ же заболѣваніяхъ кишечника и особенно при непроходимости кишекъ (когда явленія самоотравленія бываютъ особенно рѣзко выражены) количество всасывающагося индола возрастаетъ до поразительныхъ размѣровъ („bis erstaunlichen Höhen“).

Помимо клиническихъ наблюденій о самоотравленіяхъ изъ кишечника, въ которыхъ (самоотравленіяхъ) извѣстную роль играетъ индолъ (предположительно!) по вопросу о дѣйствіи индола на животный организмъ имѣется довольно большой экспериментальный матеріалъ. Результаты этихъ изслѣдованій у разныхъ авторовъ нѣсколько различны. Nencki ¹⁵) кормилъ собакъ сравнительно большими дозами индола и при этомъ не наблюдалъ никакихъ замѣтныхъ явленій отравленія даже при дачѣ 1 грамма индола и только при дачѣ 2 граммъ индола появлялись поносы, продолжавшіеся въ теченіе 24 часовъ.

Къ аналогичнымъ результатамъ привели и опыты Baumann'a и Jaffe ¹⁶). Rovighi ¹⁷) вводилъ кроликамъ индолъ подъ кожу, при чемъ для умерщвленія животного требовались очень большія дозы (до 1,5—2,0!) Для морскихъ свинокъ летальная доза индола по Rovighi равняется 1,0. Явленія отравленія индоломъ и скатоломъ слѣдующія: сонливость, общая подавленность, сердечная слабость и пониженіе температуры. Недавнія изслѣдованія Hervieux ¹⁸) о токсическомъ дѣйствіи группы индола (индолъ, скатолъ и др.) привели автора къ заключенію, что всѣ эти вещества „лишены ядовитого дѣйствія“ (sont depourvus de toxicité).

Въ противоположность приведеннымъ даннымъ A. Christiani ¹⁹) уже давно нашель, что индолъ вызываетъ у лягушекъ довольно рѣзкія явленія отравленія. Авторъ помѣщалъ лягушекъ въ воду, къ которой прибавлено было индола (количество авторъ не указываетъ) и при этомъ наблюдалъ: рѣзко повышенную рефлекторную возбудимость, скоропреходящіе параличи, а въ болѣе тяжелыхъ случаяхъ отравленія—тяжелыя явленія паралича, минимальное дыханіе и въ теченіе 24 часовъ наступаетъ обыкновенно летальный исходъ. При подкожномъ введеніи индола Christiani наблюдалъ явленія отравленія въ теченіе 24 часовъ послѣ инъекціи. На секціи при этомъ всегда констатировалась гиперемія.

Весьма обстоятельно изучено было дѣйствіе индола Herter'омъ ²⁰). Три здоровыхъ человѣка въ возрастѣ 25—32

лѣтъ принимали въ теченіе 6—13 дней ежедневно отъ 0,25 до 2,0 индола; одному изъ нихъ въ общемъ дано 6,8 индола! При чемъ наблюдалось: бессонница, головная боль, сильная усталость, неспособность къ труду—словомъ явленія нейрастеніи. При внутривенномъ введеніи индола тепловымъ (50—100 к см. 0,1% раствора) авторъ наблюдалъ „замѣтное токсическое дѣйствіе на нервную систему, угнетеніе сердечной дѣятельности и дыханія, общую прострацію, замѣтное суженіе зрачковъ, неправильный клоническій спазмъ и повышеніе рефлекторной возбудимости“.

Наконецъ въ прошломъ году вліяніе индола на лягушку было изучено проф. В. Я. Данилевскимъ ²¹⁾. Авторъ помещалъ молодыхъ лягушекъ и жабъ въ воду, къ которой былъ прибавленъ индолъ; при этомъ вначалѣ наблюдалось: безпокойство, повышенная раздражимость, а затѣмъ наступалъ параличъ и животныя спустя 1—2 часа погибали.

Большимъ лягушкамъ—*Rana esculentae*—авторъ вводилъ индолъ подъ кожу. При этомъ наблюдались слѣдующія явленія: спустя 10—15 мин. послѣ введенія нѣсколькихъ миллиграммовъ индола лягушка становилась очень безпокойной, раздражительной. Малѣйшее раздраженіе ея вызывало конвульсивныя движенія съ яснымъ разстройствомъ координаціи; эти конвульсивныя движенія наблюдаются и у лягушки съ удаленными полушаріями мозга или обезглавленной. Спустя 2—4 часа послѣ начала отравленія лягушки постепенно становятся болѣе спокойными, но все же „рефлекторная раздражительность“ еще рѣзко повышена. Но и сравнительно большія дозы индола (0,01) не сказывались летальными.

Относительно дѣйствія *скатола* на организмъ также имѣются изслѣдованія Rovighi и Nesbitt'a (см. выше). Явленія отравленія и летальныя дозы—тѣ же, что и для индола. Негвиѣх (см. выше) совершенно отрицаетъ ядовитыя свойства *скатола*. Mester ²²⁾, желая изучить превращеніе *скатола* въ организмѣ, давалъ ежедневно по 6,0 *скатола* очень большой собакамъ и при этомъ не наблюдалъ особеннаго токсическаго дѣйствія; только нѣсколько разъ наступали рвота и поносъ.

Ott и Ulmann ²³⁾ выражаются относительно дѣйствія *скатола*. „SkatoI increases the frequency of the frog's heart, but reduces its force“.

Въ противоположность приведеннымъ даннымъ проф. В. Я. Данилевскій ²⁴⁾ на основаніи своихъ изслѣдованій приходитъ къ заключенію, что „*скатолъ* представляетъ собою весьма активное физиологически вещество и даже до извѣстной степени ядовитое.“ Общее дѣйствіе *скатола* выражается въ замедленіи движеній, пониженіи возбудимости и наконецъ въ полномъ параличѣ.

Наблюденія автора были сдѣланы надъ инфузоріями, дафніями, циклопами, маленькими рыбками, мерцательнымъ эпителиемъ и лейкоцитами.

Дѣйствіе индола и *скатола* на сердце и кровяное давленіе.

До послѣдняго времени литературныя данныя по вопросу о дѣйствіи индола и *скатола* на сердце и кровяное давленіе ограничивались двумя краткими замѣчаніями Nesbitt'a (l. c.) и Ott'a и Ulmann ²³⁾. Первый вводилъ собакамъ черезъ ven. jugul. 0,1 индола и не наблюдалъ при этомъ никакихъ переменъ въ кровяномъ давленіи. Ott и Ulmann замѣчаютъ относительно дѣйствія индола на лягушечье сердце, „It lowers the force and frequency of the heart“ (понижаетъ силу и частоту сердца). Въ недавнее время дѣйствіе индола и *скатола* на лягушечье сердце было тщательно изслѣдовано проф. В. Я. Данилевскимъ ²¹⁾. Относительно индола авторъ нашелъ, что слабыя растворы индола (до 0,01%) довольно скоро повышаютъ энергію систолическихъ сокращеній (главнымъ образомъ желудочка); но уже спустя 5—8 мин. систолы начинаютъ уменьшаться. Одновременно со стимулирующимъ дѣйствіемъ на энергію систолы (положительно-инотропнымъ) нерѣдко замѣчается благотворное дѣйствіе индола на сердечный ритмъ въ смыслѣ выравниванія его; на частоту же сердечныхъ ударовъ постояннаго опредѣленнаго дѣйствія нельзя было подмѣтить; чаще пови-

димому наблюдается учащение, чѣмъ замедленіе. Промываніе сердца какой либо питательной жидкостью (физиологическимъ растворомъ NaCl или жидкостью Ringer'a) возвращаетъ систолы къ нормѣ, откуда слѣдуетъ, что индолъ не производитъ глубокихъ измѣненій въ сократительной ткани лягушечьяго сердца.

Крѣпкіе растворы индола (до 0,1—0,15%) вызываютъ прямо противоположное дѣйствіе: систолическія высоты рѣзко понижаются, иногда до нуля; частота сердечныхъ сокращеній обыкновенно замѣтно уменьшается, иногда почти въ 2 раза. Нерѣдко наступаетъ асистолія, но послѣ промыванія сердца питательной жидкостью и легкаго массажа сердца систола обыкновенно (иногда черезъ нѣсколько минутъ) опять появляется. Во время остановки сокращеній желудочка предсердія могутъ еще продолжать сокращаться. Наблюдающіеся большіе промежутки между сокращеніями предсердій и желудочка указываютъ по мнѣнію автора на „замедленіе проводимости экситомоторныхъ импульсовъ отъ sinus venosus, resp. предсердій къ желудочку“.

На изолированное сердце теплокровныхъ индолъ дѣйствуетъ такъ же, какъ и на лягушечье сердце. При болѣе сильномъ дѣйствіи индола, кромѣ уменьшенія частоты, замѣчается еще разстройство правильности ритма и группировка систоль по 2—4 съ болѣе или менѣе длинными паузами между этими періодами. Относительно дѣйствія *скатола* на сердце лягушки мы уже приводили выше данныя Ott'a и Ulmann'a (см. стр. 201), а именно увеличеніе частоты и уменьшеніе силы сердечныхъ ударовъ.

Подробно было изслѣдовано дѣйствіе *скатола* на лягушечье сердце проф. В. Я. Данилевскимъ²⁴⁾. При этомъ оказалось, что *скатолъ всегда вызываетъ пониженіе систолическихъ высотъ*. Смотря по концентраціи *скатола* пониженіе бываетъ различной величины, а иногда даже скоро переходитъ въ полную асистолію. Частота сердечныхъ ударовъ обыкновенно рѣзко уменьшается и часто переходитъ въ асистолію; послѣдняя однако нисколько не зависитъ отъ пони-

женія систолическихъ высотъ. Одновременно съ замедленіемъ и уменьшеніемъ сердечныхъ ударовъ понижается возбудимость сердца для искусственныхъ раздраженій (электрическаго и механическаго), а въ періодѣ асистоліи возбудимость совершенно угасаетъ. Введеніе атропина до или послѣ *скатола* нисколько не измѣняетъ эффекта отъ *скатола*: уменьшеніе силы и частоты сердечныхъ ударовъ. Наконецъ на основаніи нѣкоторыхъ данныхъ изслѣдованій авторъ полагаетъ, что *скатолъ понижаетъ также проводимость двигательныхъ импульсовъ сердца* („отрицательное дромотропное дѣйствіе“).

Причина указаннаго выше дѣйствія индола и *скатола* на сердце лежитъ въ *угнетающемъ дѣйствіи этихъ веществъ на сердечной мышцѣ*.

Наши опыты производились съ индоломъ, полученнымъ отъ Kahlbaum'a (Берлинъ) и со *скатоломъ*—отъ E. Meerk'a (Дармштадтъ). Оба вещества примѣнялись въ концентрированномъ растворѣ въ жидкости Ringer'a, при чемъ растворъ этотъ готовился обыкновенно за нѣсколько дней до опыта. Концентрація раствора индола равнялась въ нашихъ опытахъ приблизительно 0,1%, а *скатола*—0,03%^{*)}. Съ индоломъ нами было слѣлано 8 опытовъ, изъ которыхъ 6—на собакахъ и 2 на кроликахъ. Со *скатоломъ*—7 опытовъ: 5 на собакахъ и 2—на кроликахъ. Въ 6 опытахъ вещества эти вводились въ началѣ опытовъ, а въ остальныхъ—послѣ другихъ веществъ при обычныхъ предосторожностяхъ, гарантировавшихъ правильность наблюдений. Результатъ ихъ дѣйствія бывалъ не особ. нно рѣзко выраженъ и стоялъ въ небольшомъ и кратковременномъ повышеніи давленія въ очень незначительномъ (въ большинствѣ случаевъ) замедленіи пульса съ нѣкоторымъ увеличеніемъ амплитуды его. Кромѣ того индолъ и *скатолъ* вызывали иногда *dyspnoë*, а у кроликовъ и судороги иногда. Повышеніе давленія (незначительное)

^{*)} Опредѣленія эти сдѣланы проф. В. Я. Данилевскимъ.

однако обуславливается не судорогами и *dyspnoe*, а есть явление самостоятельное, въ пользу чего говорит наступление этого дѣйствія и у кураризованнаго животнаго съ искусственнымъ дыханіемъ.

Въ общемъ, какъ мы уже говорили, индолъ и скатолъ оказались въ нашихъ опытахъ мало активными сравнительно. Фактъ этотъ представляетъ интересъ, если сопоставить его съ дѣйствіемъ этихъ веществъ на вырѣзанное сердце теплокровныхъ (см. выше) Кажущееся противорѣчіе можетъ быть между прочимъ объяснено и тѣмъ, что *vehiculum* для этихъ веществъ въ нашихъ опытахъ былъ не солевой растворъ, а кровь, которая, быть можетъ, какимъ то образомъ (химически связывая?) мѣшаетъ проявленію активности этихъ веществъ. Кромѣ того нельзя упускать изъ виду, что концентрація ихъ въ крови даже послѣ инъекціи большихъ количествъ раствора оказывается крайне незначительной. И здѣсь, быть можетъ, слѣдуетъ сказать то же, что было сказано относительно лецитина, а именно: изолированное сердце теплокровныхъ, находящееся въ совершенно ненормальныхъ условіяхъ, съ *пониженной жизнѣдѣтельностью*, съ ослабленнымъ физиологическимъ противодѣйствіемъ, или иначе съ увеличенной восприимчивостью къ разнымъ химическимъ поха, конечно, испытываетъ болѣе сильное дѣйствіе изслѣдуемыхъ веществъ, даже мало активныхъ по отношенію къ нормальному сердцу *in vivo et in situ*. Вообще для всѣхъ опытовъ съ дѣйствіемъ веществъ напр. на сердце, кровообращеніе необходимо при опредѣленіи степени физиологической активности испытуемаго вещества принимать во вниманіе не только его свойства сами по себѣ, но и состояніе изслѣдуемыхъ органовъ, *resp.* всего организма: реакція обуславливается обоими факторами.

Протоколъ опыта № 12.21.XII.06.

Собака 12¹/₄ kilo. Morphii (подъ кожу) 0,06. Tracheotomia. Art. crur. dextra соединена съ Hg—манометромъ кимографа Ludwig'a Въ vena jugul. ext. вставлена канюля для введенія вещества. Curare. Искусственное дыханіе. Skatol, насыщен. растворъ въ жидкости Ringer'a; T⁰ раствора 36—38°C.

1) SkatoI, насыщ. растворъ 10,0, въ теченіе 33": Во время Inj. перемѣнъ не замѣчается, кромѣ незначит. пониженія D. Вскорѣ послѣ Inj. (сек. черезъ 5) D. поднялось, а P. немного участился, но сейчасъ же D. понизилось и затѣмъ въ теченіе 3-хъ минутъ при небольшихъ колебаніяхъ въ высотѣ въ общемъ постепенно возвращалось къ „нормѣ“, *resp.*, какъ до Inj. Частота же P. и особенно амплитуда его (A) представляли волнообразныя измѣненія, а именно значительное увеличеніе A. съ замедленіемъ P. чередовались съ уменьшеніемъ A. и учащеніемъ P. Черезъ 3 мин. послѣ 1-ой Inj. D. было какъ до Inj., P. немного медленнѣе, а A. немного больше. Въ это время.—

2) *Idem* 10,0 въ 2 раза скорѣе (15"): секундъ черезъ 10 послѣ Inj. D. чуть понизилось, но сейчасъ же значительно повысилось; Затѣмъ въ теченіе приблизительно 1 минуты было выше, чѣмъ до Inj., послѣ чего стало возвращаться къ „нормѣ“.

Частота же P. и A. и послѣ этой Inj. представляли волнообразное колебаніе въ указанномъ выше направленіи, но гораздо слабѣе выражено.

Когда кимограмма возвратилась къ „нормѣ“, *resp.*, какъ до 2-ой Inj.—

3) *Idem* 10,0 въ 30"; во 2-ой половинѣ Inj. D. немного стало повышаться и держалось повышеннымъ около 40" и послѣ Inj., послѣ чего стало возвращаться „къ нормѣ“. P. и A. безъ особыхъ перемѣнъ.

Опыт № 12.

№ инъекції	Начало инъекции, геср. измѣренія давленія, пульса и амплитуда	Продолжительность инъекции	Кол-во раствора вещества въ куб. сант.	Концентрація раствора	Количество вещества рго kilo въса собаки	% вещества въ крови	Периодъ, въ течение которого измерены давленіе и амплитуда	Давленіе крови въ мм Hg.			Число пульсовых вѣвъ въ 5 сек.	Амплитуда пульса	Примѣчанія
								мілм.	максим.	среднее			
1	1.02.45	—	—	—	—	—	10	120	124	124	12 ¹ / ₄	4-8	Инъекція
	1.03	33	10	—	—	—	—	122	132	—	—	—	
	1.03.20	—	—	—	—	—	10	112	118	119	12 ¹ / ₃	6-10	
	1.03.35	—	—	—	—	—	5	126	130	132	13	4-6	
	1.03.55	—	—	—	—	—	5	128	144	130	10	16-24	
	1.04.02	—	—	—	—	—	5	112	136	125	12	4-6	
	1.04.12	—	—	—	—	—	5	118	124	124	8 ¹ / ₃	10-20	
	1.04.25	—	—	—	—	—	5	116	136	127	12	4-8	
	1.04.40	—	—	—	—	—	5	132	136	127	7	8-38	
	1.05.05	—	—	—	—	—	10	104	142	124	8 ³ / ₄	1-6	
2	1.06.05	—	—	—	—	—	10	120	136	124	10 ¹ / ₂	8-14	Инъекція
	1.06.15	15	10	—	—	—	—	122	136	—	—	—	
	1.06.30	—	—	—	—	—	10	116	124	125	10	6-8	
	1.06.50	—	—	—	—	—	10	148	126	135	11 ¹ / ₂	6-8	
	1.08	—	—	—	—	—	5	124	130	122	10	14-16	
3	1.08.10	—	—	—	—	—	10	138	146	121	11	4-8	Инъекція
	1.08.20	—	—	—	—	—	5	116	132	124	10	8-12	
	1.08.25	30	10	—	—	—	—	112	126	—	—	—	
	1.08.40	—	—	—	—	—	10	120	132	127	9 ¹ / ₂	8-12	
	1.09.20	—	—	—	—	—	10	123	131	131	9	10-12	
1.09.45	—	—	—	—	—	10	125	137	125	9 ³ / ₄	6-8		

Протоколъ опыта № 32. 18. X. 07.

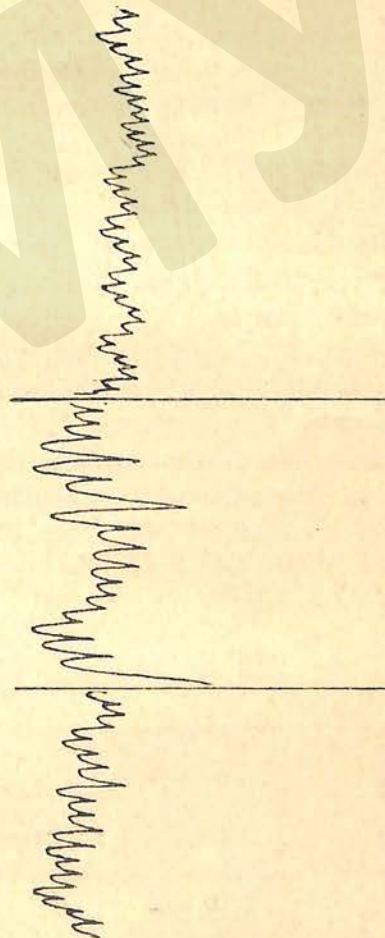
Собака 6¹/₄ kilo. Morphii (подъ кожу) 0,04. Tracheotomia. Art. car. dextra соединена съ Hg—манометромъ кимографа Ludwig'a. Въ vena jugul. ext. втавлена канюля для введенія

Рис. 15.

Передъ Инъ. № 1 и въ началѣ ея.

Черезъ 1¹/₄ мин. послѣ Инъ.

Черезъ 15 сек. послѣ Инъ. № 2.



Сек.

Опытъ № 12. Scatol.

вещества. *Indol*, насыщ. растворъ въ жидкости Ringer'a, нейтр. реакціи. Т° раствора 36—38°—

1) *Indol* насыщ. растворъ 10,0 въ теченіе 40'': Въ срединѣ Inj. замѣтно лишь очень незначительное замедленіе P. и увеличеніе A. затѣмъ D. стало немного и постепенно повышаться, P. продолжалъ незначительно замедляться, а A.—увеличиваться. Сейчасъ же послѣ Inj. D. и A. стали возвращаться къ нормѣ, resp. какъ до Inj., а P. остался нѣсколько замедленнымъ.

При такомъ состояніи кривой (черезъ 4 мин. послѣ 1-ой Inj.)—

2) *Idem* 10,0 въ теченіе 40'': Въ концѣ Inj. D. немного поднялось, держалось таковымъ мин. 2, а затѣмъ возвратилось къ „нормѣ“, resp., какъ до Inj. P. послѣ Inj. слегка участился, а A. почти безъ измѣненіи.

3) *Idem* 10,0 въ теч. 22'' (скорѣе, чѣмъ раньше): Уже черезъ 3—4'' послѣ начала Inj. D. стало понижаться, P. довольно рѣзко замедляться, а A.—рѣзко увеличиваться и такъ продолжалось до послѣ Inj. сек. 5, послѣ чего D. P. и A. стали постепенно возвращаться къ „нормѣ“, resp., какъ до Inj. Когда кимограмма выравнилась для контроля введено Ringer 10,0 съ той же скоростью, какъ предыдущая Inj. *Indol'a*, при чемъ ни въ D, ни въ P. ни въ A. измѣненій не произошло.

опытъ № 32.

№№ инъекцій	Начало инъекции, resp. времени давленія, пульса и амплитуды	Продолжительность инъекции	Кол-во раствора ввещ-в. въ куб. см.	Концентрація раствора	Кол-чество вещества pro kilo вѣса собаки.	% вещества въ крови	Періодъ, въ теченіе котораго измѣреніе давленія и амплитуды	Давленіе крови въ m/m Hg.			Число пульсовыхъ вѣдъ въ 5 сек.	Амплитуда пульса	Примѣчанія
								minim.	maxim.	среднее			
1	1.01	—	—	—	—	—	10	82	116	110	5 ³ / ₄	34	Инъекція.
	1.01.15	40	10	—	—	—	—	84	118	—	—	—	
	1.01.35	—	—	—	—	—	5	82	118	100	5 ¹ / ₂	36	
	1.01.50	—	—	—	—	—	5	86 88	124 126	106	5	38	

№№ инъекцій	Начало инъекции, resp. времени давления, пульса и амплитуды	Продолжительность инъекции	Кол-во раствора вещества в куб. сант.	Концентрация раствора	Количество вещества про kilo веса собаки.	% вещества в крови	Период, в течение которого изафрена давление и амплитуда	Давление крови в м/м Hg.			Число пульсаций в 5 сек.	Амплитуда пульса	Примѣчанія
								minim.	maxim.	среднее			
2	1.2.5	—	—	—	—	—	5	86	120	102	4 ³ / ₄	34—38	Инъекція.
	1.4.50	—	—	—	—	—	10	82	120	101	5 ¹ / ₄	32—36	
	1.5.5	40	10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	1.5.15	—	—	—	—	—	5	80	116	99	5 ¹ / ₄	34	
	1.5.35	—	—	—	—	—	10	82	118	102	5 ¹ / ₂	28—32	
	1.6.30	—	—	—	—	—	10	86	118	101	5 ¹ / ₂	34	
3	1.6.50	—	—	—	—	—	10	86	122	104	5 ¹ / ₂	36	Инъекція.
	1.7.10	—	—	—	—	—	5	86	120	103	5 ³ / ₄	34	
	1.8.55	—	—	—	—	—	10	82	112	100	6	24—30	
	1.9.5	22	10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	1.9.15	—	—	—	—	—	10	90	114	90	4 ¹ / ₄	40	
	1.9.35	—	—	—	—	—	5	78	112	95	5 ¹ / ₂	34	
	1.10.20	—	—	—	—	—	10	88	114	102	6	24—26	
	1.12.55	—	—	—	—	—	10	94	112	104	6 ¹ / ₂	14—18	
1.13.30	—	—	—	—	—	10	98	112	103	6 ¹ / ₂	16—18	Въ 1 ч. 13 м. 5 с. введено для контроля Ringer'a со скоростью Inj. № 3.	
1.14.50	—	—	—	—	—	10	92	108	103	6 ¹ / ₂	16—18		
								96	114	91	6	24	

Протоколъ опыта № 39. 17. XI. 07.

Собака 6¹/₂ kilo. Morphii mur. 0,04. Tracheotomia. Art. car. соединена съ Hg—манометромъ кимографа Ludwiga Въ vena jugul. ext. вставлена канюля для введения вещества.

Skatol насыщен. растворъ въ жидкости Ringer'a; T° раствора 36—38°.

1) Skatol, насыщ. растворъ 10,0 въ теченіе 35''; Послѣ Inj. P. немного замедлился, а D. чуть поднялось A. стало равномерной. При такомъ состояннн кимограммы (черезъ 30'' послѣ 1-ой Inj.) введено—

2. Idem 10,0 въ теченіе 30'': начиная со середины Inj. P. немного замедлился, D. чуть поднялось, а A. слегка увеличилась. Сейчасъ же послѣ Inj. D. и A. стали, какъ до Inj., а D. было немногимъ выше. Въ это время—

3—5. Idem. 10,0 въ теченіе 10'', затѣмъ (черезъ 15'') еще 10,0 и еще черезъ 20'' еще 10,0. Послѣ каждой Inj. D. слегка поднималось, P. вначалѣ 4-ой Inj. замедлился, а A. увеличилась, но сейчасъ же возвращались къ нормѣ, resp., какъ до Inj. Спустя 1 мин. послѣ послѣдней Inj.—

6—7. Idem. въ 2 приема по 10,0 черезъ каждыя 10—15'' со скоростью 18—20'' каждые 10 к. см. Результатъ, какъ послѣ предыдущихъ инъекцій (№ 3—5), но послѣ 5-ой Inj. и въ началѣ 7-ой замедленіе P. явственнѣе выражено. Скоро послѣ Inj. эффектъ проходитъ.

Опытъ № 39.

№№ инъекцій	Начало инъекции, resp. времени давления, пульса и амплитуды	Продолжительность инъекции	Кол-во раствора вещества в куб. сант.	Концентрация раствора	Количество вещества про kilo веса собаки	% вещества в крови	Период, в течение которого изафрена давление и амплитуда	Давление крови в м/м Hg.			Число пульсаций в 5 сек.	Амплитуда пульса	Примѣчанія
								minim.	maxim.	среднее			
1	1.30.40	—	—	—	—	—	10	48	56	54	13 ¹ / ₂	2—8	Въ самомъ началѣ опытъ вел. кров. во время препаровки кр. давление низкое.
	1.30.55	35	10	—	—	—	10	54	56	—	—	—	
	1.31.35	—	—	—	—	—	—	10	52	58	55	13	
2	1.31.45	30	10	—	—	—	10	52	60	56	12	8	Инъекція.
	1.32	—	—	—	—	—	10	52	60	56	12	8	
3	1.32.25	—	—	—	—	—	10	54	62	58	13 ¹ / ₂	8	Инъекція.
	1.32.35	10	10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	1.32.45	—	—	—	—	—	5	58	66	62	14	8	
4	1.32.50	—	—	—	—	—	5	52	62	57	13 ¹ / ₂	10	Инъекція.
	1.33	17	10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	1.33.05	—	—	—	—	—	5	50	68	58	11 ¹ / ₂	10	
5	1.33.20	—	—	—	—	—	5	54	62	58	12 ¹ / ₂	8	Инъекція.
	1.33.25	—	—	—	—	—	10	52	62	57	12 ¹ / ₂	10	
	1.33.40	20	10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	1.34	—	—	—	—	—	10	60	68	66	12 ¹ / ₂	8—10	
	1.35	—	—	—	—	—	5	56	66	61	11	10	
6	1.35.20	—	—	—	—	—	10	56	64	60	12	8	Инъекція.
	1.35.30	18	10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	1.35.45	—	—	—	—	—	10	46	74	60	10 ¹ / ₂	28	
7	1.35.55	—	—	—	—	—	5	52	70	62	12 ¹ / ₂	4—12	Инъекція.
	1.36.05	18	10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
	1.36.35	—	—	—	—	—	5	56	68	63	10	10—20	
	1.37	—	—	—	—	—	10	58	70	63	11	12	
	1.41	—	—	—	—	—	10	58	72	58	8 ¹ / ₂	14—20	

Фенилуксусная и фенилпропионовая кислоты.

Фенилуксусная кислота $C_8H_8O_2 = C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot COOH$ и фенилпропионовая $C_9H_{10}O_2 = C_6H_5 \cdot CH_2 \cdot CH_2 \cdot COOH$ относятся къ продуктамъ гнилостнаго разложенія бѣлковъ въ кишечникѣ, происходящаго подъ вліяніемъ бактерій. Вещества эти образуются въ животномъ организмѣ изъ ароматическаго ядра бѣлковой частицы, напр., при разложеніи тирозина (амидо-пара-оксипропилпропионовая кислота). Условія образованія ихъ въ организмѣ въ большемъ или меньшемъ количествѣ, а также условія, при которыхъ продукты эти, совершенно исчезаютъ—тѣ же, что и для индола и скатола (см. выше) [A. Magnus—Levy]. Обыкновенно количества этихъ кислотъ въ организмѣ очень незначительны; когда же увеличивается количество феноловъ, то и эти кислоты увеличиваются, особенно при остромъ отравленіи фосфоромъ. (Hammarsten). Если кормить кроликовъ или собакъ фенилуксусной кислотой, то послѣдняя появляется въ мочѣ въ сочетаніи съ гликоколемъ (Glucosol-paarling) подъ названіемъ фенацетуровой кислоты. (Salkowski). Образованію же парнаго соединенія фенилпропионовой кислоты съ гликоколемъ обыкновенно предшествуетъ окисленіе первой въ бензойную кислоту. Обѣ кислоты кристалличны и легко растворяются въ водѣ и алкогольѣ.

О дѣйствіи фенилуксусной и фенилпропионовой кислотъ на животный организмъ въ доступной мнѣ литературѣ ничего не удалось найти. Kukula только отмѣчаетъ, что этимъ кислотамъ нельзя приписать явленій отравленія, наблюдаемыхъ при ileus'ѣ.

Наши опыты производились съ фениль-пропионово-кислымъ и фениль-уксусно-кислымъ натромъ Kahlbaum'a. Всего съ этими веществами нами было произведено 10 опы-

товъ (9 на собакахъ и 1 на кроликѣ) изъ которыхъ въ 4 случаяхъ вещества эти вводились въ началѣ опытовъ, а въ 6—послѣ другихъ веществъ.

Эффектъ отъ введенія этихъ веществъ былъ въ общемъ слабо выраженъ и состоялъ въ небольшомъ повышеніи кровяного давленія, не рѣзко выраженномъ замедленіи пульса (больше отъ *Natrii phenylacetici*), а иногда наблюдалось и небольшое увеличеніе амплитуды пульса.

Сравнивая очень слабую активность этихъ фениловыхъ соединеній съ рѣзкой токсичностью фенола, нельзя не признать, что это химическое состояніе является обезвреживающимъ способомъ, предохраняющимъ организмъ отъ вреднаго дѣйствія фенола.

Протоколъ опыта № 28. 12. VI. 07.

Собака $5\frac{3}{4}$ kilo. Morphii 0,03 Tracheotomia. Art. crur. dextra соединена съ Hg—манометромъ кимографа Ludwig'a. Въ ven. jugul. ext. вставлена канюля для введенія вещества. *Natrii phenylacetici*, растворено въ жидкости Ringer'a. Т° раствора 36—38°.

1. *Natrii phenylacetici* 3%—10,0 медленно (80°): Въ срединѣ Inj. D. немного повысилось, но скоро послѣ Inj. опять возвратилось къ нормѣ, resp., какъ до Inj. P. чуть замедлился, а A. немного увеличилась послѣ Inj. Спустя минутъ 8—9 послѣ Inj. A. стала уменьшаться, P. же и D.—какъ до Inj.

Въ 1 ч. 29 с. появился тромбъ. Къ 1 ч. 38 $\frac{1}{2}$ с. очищенъ, при чемъ D. нѣсколько понизилось, A. уменьшилась. Частота P.—безъ измѣненій. При такомъ состояніи кимограммы.—

2. *Idem* 3%—10,0 медленно (80°). Начиная со средины Inj. A. стала увеличиваться и это увеличеніе держалось

нѣсколько минутъ послѣ Inj. (до введенія Atropin'a). D. вскорѣ послѣ Inj. немного поднялось, но сейчасъ же стало понижаться и стало такимъ, какъ до Inj. Частота P. все время послѣ 2-ой Inj. безъ особыхъ измѣненій (чуть замедлился) Черезъ 6 1/2 мин. послѣ 2-ой Inj. введено: *Atropin. sulfur.* 0,3%—1,0 Сейчасъ же P. сталъ очень мелкимъ и частымъ. D. значительно поднялось. При такомъ состоянн кимограммы (черезъ 5 мин. послѣ Atropin'a).—

3. *Idem* 3%—10,0 медленно (58"): Въ концѣ Inj. D. немного поднялось, но черезъ минуту послѣ Inj. возвратилось къ нормѣ (респ. какъ до Inj.) P. и A. безъ измѣненій.

Опытъ № 28.

№ инъекціи	Начало инъекціи, горт. давленія, пульса и амплитуды		Продолжительность инъекціи	Коллич. раствора вещества въ куб. сант.	Концентрація раствора	Количество вещества про kilo вѣса собаки	% вещества въ крови	Периодъ, въ течение котораго измѣрены давленіе и амплитуда	Давленіе крови въ m/m Hg.			Число пульсацій въ 5 сек.	Амплитуда пульса	Примѣчанія	
	ч. мин. сек.	с.							миним.	maxim.	среднее				
1	1.18.45	—	—	—	—	—	—	10	88 156}	90 178}	128	4 1/2	68	Инъекція 0,3.	
	1.18.55	80	10	3%	0,05	0,08	—	—	—	—	—	—	—		
	1.19.40	—	—	—	—	—	—	5	98 170}	134	4	72	—		
	1.20.30	—	—	—	—	—	—	10	86 158}	100 156}	125	4 1/4	56 - 72		—
	1.21.15	—	—	—	—	—	—	5	90 170}	94 166}	130	4	72 - 80		—
	1.22.10	—	—	—	—	—	—	10	118 142}	92 168}	130	4 1/2	24 - 76		—
2	2.27.30	—	—	—	—	—	—	10	112 144}	110 140}	127	4	30 - 32	Въ 1 ч. 29 м. тромбъ.	
	1.39	—	—	—	—	—	—	10	116 128}	116 128}	125	4	12 - 16	Въ 1 ч. 33 м. очищенъ.	
	1.39.10	78	10	3%	0,05	0,08	—	—	—	—	—	—	—	Инъекція, 0,3.	
	1.39.50	—	—	—	—	—	—	10	114 136}	114 138}	125	3 3/4	22	—	
	1.40.20	—	—	—	—	—	—	10	110 138}	110 138}	128	4	28 - 32	—	
	1.41	—	—	—	—	—	—	10	116 148}	105 136}	121	3 3/4	30	—	
3	1.41.45	—	—	—	—	—	—	10	105 142}	105 142}	124	4	36	Въ 1 ч. 45 мин. введен. Atropinisulfur 0,3%—1,0.	
	1.44.40	—	—	—	—	—	—	10	132 134}	132 134}	136	18 1/2	1	Пульсъ рѣзко участился и измѣнился.	
	1.50	—	—	—	—	—	—	10	138 140}	138 140}	142	18 1/2	2	Инъекція 0,3.	
	1.50.10	58	10	3%	0,05	0,08	—	—	—	—	—	—	—	—	
	1.50.55	—	—	—	—	—	—	—	142 144}	142 144}	142	18 1/2	2	—	
	1.52	—	—	—	—	—	—	—	136 138}	136 138}	137	18 1/2	2	—	

Протоколъ опыта № 39. 17. XI. 07.

Собака 6 1/2 kilo. Morphii 0,04 Tracheotomia. Art. car. соединена съ Hg—манометромъ кимографа Ludwig'a. Въ ven. jugul. ext. вставлена канюля для введенія вещества. *Natrii phenylactici*, 5% въ жидкости Ringer'a, слабо щелочной реакціи. T° раствора 36—38°. [До этого вводился Skatol. (насыщенный растворъ), между послѣдней инъекціей Skatol'a и 1-ой—Na. phen. acet. прошло 17 мин., при чемъ D. было немного выше, чѣмъ въ началѣ опыта, P. медленнѣе, а A. больше].

1. *Natrii phenylactici* 5%—10,0 въ теченіе 40": Уже въ срединѣ Inj. D. начало постепенно повышаться, продолжая и послѣ Inj. повышаться. Одновременно съ этимъ P. замедлился, а A. увеличивалась. Черезъ 1 мин. послѣ Inj. появился тромбъ. Очищенъ, при чемъ вслѣдствіе кровопотери во время чистки тромба D. стало значительно ниже, чѣмъ до Inj. A. стала неравномѣрной. Частота P.—какъ до Inj. При такомъ состоянн кимограммы (черезъ 3 мин. послѣ 1-ой Inj.)—

2—5. *Idem* 5%—10,0 въ теченіе 28". Еще черезъ 20"—30") *idem* 10,0, еще черезъ 15"—4) *idem* 10,0 и еще черезъ 25"—5) *idem* 10,0; итого—40,0 въ теченіе 2 1/2 мин.: Уже въ концѣ 2-ой Inj. D. стало повышаться постепенно и достигло maximum'a послѣ 4-ой Inj. (почти въ 2 раза выше, чѣмъ до 2-ой Inj.). Послѣ 4-ой Inj. D. стало очень постепенно понижаться, но еще въ теченіе нѣсколькихъ минутъ было выше, чѣмъ до 2-ой Inj. A. стала болѣе равномѣрной. Частота P. безъ особыхъ измѣненій. Неправильныя дыхательныя волны, бывшія до Inj. (№ 2) исчезли и лишь изрѣдка появляются глубокіе вдохи. Черезъ 3 мин. послѣ 5-ой Inj. D. все еще было выше, чѣмъ до 2-ой Inj. (но ниже, чѣмъ послѣ 4-ой). P. сталъ опять неравномѣрнымъ. Въ это время—

6—7. *Idem* 5%—10,0 въ теченіе 23" и черезъ 10" 7) еще 10,0 въ теченіе 22": Результатъ такой же, какъ послѣ предыдущихъ Inj. (2—5): постепенное поднятіе D., при чемъ кимограмма стала болѣе равномѣрной.

Опытъ № 39.

№ № инъекцій	Начало инъекции, resp. подъема давления, пульса и амплитуды			Продолжительность инъекции	Кол-во раствора вещества въ куб. см.	Концентрация раствора	Количество вещества про kilo веса собаки	% вещества въ крови	Периодъ, въ течение котораго измѣрены давленіе и амплитуда	Давленіе крови въ mm Hg.			Число пульса въ 5 сек.	Амплитуда пульса	Примѣчанія
	ч.	м.	с.							мин.	макс.	среднее			
1	1.53.10	—	—	—	—	—	—	—	10	54 60	52 58	56	11 1/2	6	Инъекція 0,5.
	1.53.20	40	10	5 0/0	0,08	0,13	—	—	—	—	—	—	—	—	
	1.53.40	—	—	—	—	—	—	—	10	54 62	58 66	60	10 1/2	8	
2	1.54.5	—	—	—	—	—	—	—	10	68 76	66 78	72	10 1/2	8—12	Инъекція 0,5.
	1.56.20	—	—	—	—	—	—	—	10	26 36	30 36	32	11	6—10	
	1.56.30	28	10	5 0/0	0,08	0,18	—	—	—	—	—	—	—	—	
3	1.57.10	—	—	—	—	—	—	—	10	36 40	38 46	40	11	4—8	Инъекція 0,5.
	1.57.20	20	10	5 0/0	0,08	0,13	—	—	—	—	—	—	—	—	
	1.57.30	—	—	—	—	—	—	—	10	44 48	44 48	46	11 3/4	4	
4	1.57.45	—	—	—	—	—	—	—	10	42 46	44 48	45	11 1/2	4	Инъекція 0,5.
	1.57.55	20	10	5 0/0	0,08	0,13	—	—	—	—	—	—	—	—	
	1.58.15	—	—	—	—	—	—	—	10	54 62	52 60	57	11 3/4	8	
5	1.58.40	20	10	5 0/0	0,08	0,13	—	—	—	—	—	—	—	—	Инъекція 0,5.
	1.59	—	—	—	—	—	—	—	10	50 58	50 56	54	11	8	
	1.59.25	—	—	—	—	—	—	—	10	48 54	36 48	52	11 1/2	6	
6	2.02.05	—	—	—	—	—	—	—	10	40 44	40 44	42	10 3/4	4—12	Инъекція 0,5.
	2.2.15	23	10	5 0/0	0,08	0,13	—	—	—	—	—	—	—	—	
	2.2.50	22	10	5 0/0	0,08	0,13	—	—	—	—	—	—	—	—	
7	2.3.5	—	—	—	—	—	—	—	10	50 58	48 56	54	12	8	Инъекція 0,5.
	2.3.50	—	—	—	—	—	—	—	10	34 42	34 42	52	11 1/2	8	
	2.22.40	—	—	—	—	—	—	—	10	40 48	40 48	41	11	8	

Протоколъ опыта № 41. 4. XII. 07.

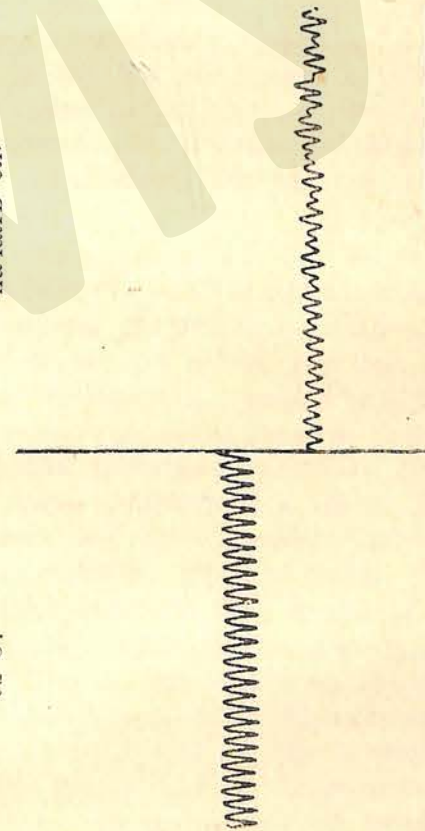
Собака 5 1/2 kilo. Morphii 0,04. Tracheotomia. Art. car. dextra соединена съ Hg—манометромъ кимографа Ludwig'a. Въ v. jugul. ext. вставлена канюля для введенія вещества.

Natrii phenylpropion. 4%, растворъ въ жидкости Ringer'a слабо щел. реакціи. T° раствора 36—38°.

Рис. 16.

До Inj. № 2 и въ началѣ ея.

Сейчасъ послѣ Inj. № 5.



Опытъ № 39 Natrium phenylacetic.

1. *Natrii phenylpropion.* 4%—10,0 въ теченіе 50": Сейчасъ же послѣ Inj. D. немного поднялось, А. сталъ меньше, но сейчасъ же D. понизилось и стало меньше, чѣмъ до Inj.; въ это время Р. замедлился, а А. увеличилась, немного но вскорѣ Р. достигъ прежней частоты, resp. сталъ какъ до Inj. При такомъ состояніи кимограммы.—

2. *Idem.* 4%—10,0 (48"): Въ концѣ Inj. D. поднялось, А. немного уменьшилась; частота Р. безъ измѣненій, но сек. черезъ 15 D. стало понижаться и черезъ 1 мин. по окончаніи Inj. было, какъ до Inj. Въ это время А. стала неравномѣрной, частота Р.—какъ до Inj. Затѣмъ (черезъ 1 мин. послѣ Inj.) D. стало повышаться, А. стала нѣсколько равномѣрнѣе. Частота Р. безъ измѣненій. Въ это время (мин. черезъ 3 послѣ 2-ой Inj.)—

3—4. *Idem.* 4%—10,0 и сейчасъ же еще 4%—10,0 (48" каждая Inj.): Въ началѣ 2-ой Inj. (слѣд., вскорѣ послѣ 1-ой) D. поднялось немного, А. немного увеличилась. Частота Р. безъ измѣненія. Но вскорѣ послѣ 4-ой Inj. D. стало понижаться и стало значительно ниже, чѣмъ до Inj.) А. послѣ 4-ой Inj. стала очень неравномѣрна и такъ продолжалась мин. 2. D. же послѣ достигнутаго черезъ 1 мин. послѣ 4-ой Inj. minimum'a стало повышаться и черезъ 2 мин. послѣ Inj. было почти такимъ же, какъ до Inj. Частота Р. все время безъ особыхъ измѣненій. Въ это время введено *Atropini sulfurici* 0,1%—1,0 (черезъ v. jng.) Р. сталъ крайне малымъ и очень частымъ. Появились большія волны Hering—Traube. D. повысилось. При такомъ состояніи кривой—

5—7. *Natrii phen. propion.* 4%—10,0 въ теченіе 50" и вслѣдъ
idem 4%—10,0 въ теченіе 40" и вслѣдъ
idem 4%—10,0 въ теченіе 37":

Уже во время 6-ой Inj. и вскорѣ послѣ нея D. стало понижаться и постепенно понижалось въ теченіе нѣсколькихъ минутъ; описанныя выше волны продолжаются. А. и частота Р. безъ измѣненій. При такомъ состояніи кимограммы.—

8—10. *Idem* 4%—30,0 въ 3 приема по 10,0: D. продолжало постепенно понижаться; въ остальномъ перемѣнъ не наблюдается.

№ п/п	№ инъекции	Начало инъекции, время, дата, и пульса амплитуда	Продолжительность инъекции	Конц. раствора вещества в куб. см.	Концентрация раствора	Количество вещества в куб. см. собаки	% вещества в крови	Период, в течение которого изобретена дилатация и амплитуда	Давление крови в мм Hg.			Число пульсаций в 5 сек.	Амплитуда пульса	Примечания
									min.	max.	среднее			
1		12.44.20	—	—	—	—	—	10	70	90	82	15 1/2	20	Инъекция 0,4.
		12.44.30	50	10	4%	0,07	0,11	—	74	94	—	—	—	
		12.45.35	—	—	—	—	—	10	78	92	87	6	14	
		12.45.50	—	—	—	—	—	10	68	84	80	6	16	
2		12.46.20	—	—	—	—	—	10	64	86	77	4 1/2	14—22	Инъекция 0,4.
		12.46.40	48	10	4 0/0	0,07	0,11	—	78	82	72	6	22	
		12.47.30	—	—	—	—	—	10	60	82	—	—	—	
		12.48.20	—	—	—	—	—	10	62	84	—	—	—	
3		12.50.10	48	10	4 0/0	0,07	0,11	—	84	100	80	6	16	Инъекция 0,4.
		12.51.5	48	10	4%	0,07	0,11	—	80	96	80	6	16—22	
4		12.51.20	—	—	—	—	—	10	56	80	73	6	16—22	Инъекция 0,4.
		12.52	—	—	—	—	—	10	70	86	85	6	16	
		12.52.50	—	—	—	—	—	10	80	96	—	—	—	
		12.54	—	—	—	—	—	10	74	92	83	6 1/2	18	
5		1.3	—	—	—	—	30	88	112	100	15 1/2	—	В 12 ч. 55 м. введено Atrorunissulfur. 0,1—1,0. Пульс резко учащается и замедляется.	
		1.5.5	50	10	4%	0,07	0,11	—	72	92	85	6		20
6		1.6.5	40	10	4%	0,07	0,11	—	72	92	85	6	20	Инъекция 0,4.
		1.6.50	—	—	—	—	—	20	72	96	88	6	22—24	
7		1.7.15	37	10	4%	0,07	0,11	—	56	76	70	5 1/2	8—20	Инъекция 0,4.
		1.9.45	—	—	—	—	—	30	74	92	83	6 1/2	18	
8		1.10.30	98	30	4%	0,21	0,33	—	70	98	84	—	—	Инъекция 1,2.
		1.12.20	—	—	—	—	—	30	70	98	84	—	—	

Литературный указатель.

1. Hammarsten. Учебникъ физиолог. химии. 1905.
2. C. Oppenheimer. Handbuch der Biochemie. 1909. Bd. I.
3. Beilstein. Handbuch der organ. Chemie. 1900. 3 Aufl.
4. A. Magnus-Levy. Physiologie des Stoffwechsels.
5. Baumann. Die aromatischen Verbindungen im Harn und die Darmfäulnis. Zt. f. physiol. Chem. 1886. Bd. X.
6. Nutall u. Thierfelder. Thierisches Leben ohne Bacterien in Verdauungskanal. Zt. f. physiol. Chem. Bd. XXI. 1895.
7. Brieger. Einige Beziehungen der Fäulnisproducten zu Krankheiten. Zt. f. klin. Med. 1881. Bd. III.
8. G. Hoppe-Seyler. Ausscheidung der Aethersweifelsäuren im Urin bei Krankheiten. Zt. f. physiol. Chem. Bd. XII. 1888.
9. Harnack u. E. von der Leyen. Ueber Indikanurie infolge von Oxalsäurevergiftungen. Zt. f. physiol. Chem. Bd. 24. 1900.
10. Rosenfeld. Die Ausscheidung von Indoxyl, als Zeichen einer Stoffwechselstörung. Leyden's Festschrift 1902. Цит. по № 4.
11. Blumenthal u. Rosenfeld. Ueber die Entstehung des Indikans im thierischen Organismus. Charité-Annalen 27. 1902.
12. Ellinger. Die Indolbildung beim hungernden Kaninchen. Zt. f. physiol. Chem. 1903. Bd. XXXIX.
13. Scholz. Beiträge zur Frage der Entstehung des Indikans im Tierkörper. Zt. f. physiol. Chem. 1903. Bd. 38.
14. Nesbitt. The Journ. of exper. Med. v. 4. № 1. Цит. по Kukula. Arch. f. klin. Chirurgie 1901. Bd. 29.
15. Цит. по S. Fränkel'ю. Arzneimittelsynthese. Berlin 1906.
16. Baumann u. Jaffe. Цит. по Kukula (№ 14).
17. Rovighi. Arch. di farmacol. e terapeutica IV. Цит. по Ma-ly's Jahresber. Bd. 26. S. 456.
18. Hervieux. Sur la prétendue toxicité des corps du groupe de l'indol. C. rend. de Biol. 1907, v. 62, № 17.
19. A. Christiani. Zt. f. physiol. Chem. Bd. 2. Цит. по A. Magnus-Levy, № 4.
20. Herter. New-Jork Journal 1898. Цит. по Kukula № 14.
21. B. Danilewsky. Ueber die Wirkung des Indols auf das Froschherz. Pflüger's Arch. Bd. 125. 1908
22. Mester. Zt. f. physiol. Chem. Bd. 12. Цит. по Kunkel'ю Handbuch der Toxicologie. Bd. II. 1901.
23. Ott and Ulmann. Action of several agents upon intestinal peristalsis, striped muscle and the heart. The therap. Gazette, v. 1. 1907.
24. B. Danilewsky. Ueber die Wirkung des Skatols auf das Froschherz. Pflüger's Arch. Bd. 125. 1908.

З а к л ю ч е н і е.

Мы уже говорили выше, въ Предисловіи, что въ бывшей лабораторіи проф. В. Я. Данилевскаго въ теченіе послѣднихъ нѣсколькихъ лѣтъ изучалась фізіологическая активность продуктовъ метаморфоза между прочимъ и по отношенію къ изолированнымъ нервамъ и мышцамъ лягушки. Для болѣе разносторонняго выясненія вопроса о фізіологической активности изслѣдованныхъ мною продуктовъ метаморфоза я считаю необходимымъ привести здѣсь вкратцѣ, съ разрѣшенія проф. В. Я. Данилевскаго, нѣкоторые результаты изслѣдованій, произведенныхъ имъ совмѣстно со студентами М. Д. Кукуджановымъ и Я. И. Периханяномъ.

Какъ раздражимость, такъ обыкновенно и проводимость двигательнаго нерва лягушки *повышается* подѣ влияніемъ: лецитина, холина, мочевины и вытяжекъ изъ мускуловъ.

Къ веществамъ, дѣйствующимъ обратно, т. е. *понижающимъ* основныя свойства нерва, относятся: индолъ, скатолъ, парабановая кислота, глицерофосфаты и триметилламинъ.

По отношенію къ мышцамъ *стимулирующее* дѣйствіе на основныя ея свойства оказывали: лецитинъ, мочевина, холестеринъ и вытяжка изъ мускуловъ.

Вещества, дѣйствующія *угнетающимъ* образомъ на мускулы, суть: индолъ, скатолъ и парабановая кислота.

Дѣйствіе многихъ изъ этихъ веществъ, само собою разумѣется, измѣняется въ зависимости отъ реакціи, концентрации и другихъ условій. Путемъ промыванія нерва фізіологическимъ растворомъ NaCl или жидкостью Ringer'a обыкновенно удается возстановить нормальныя свойства нерва *).

*) Подробно результаты этихъ изслѣдованій имѣютъ быть вскорѣ опубликованы.

Просматривая результаты нашихъ изслѣдованій, мы видимъ, что большинство изслѣдованныхъ нами веществъ, хотя и обладаетъ извѣстной фізіологической активностью, но въ общемъ она должна считаться не сильной и не продолжительной, если сравнить, напр., съ извѣстными алколоидами и глюкозидами. Въ значительной степени результаты эти могутъ быть объяснены постановкой нашихъ опытовъ. Желая болѣе или менѣе приблизиться къ естественнымъ условіямъ организма, мы вводили въ кровь вещества въ сравнительно малыхъ количествахъ. Этимъ и объясняется, почему результаты отъ инъекціи веществъ по отношенію къ кровяному давленію и пульсу бывали въ нѣкоторыхъ случаяхъ либо не совсѣмъ постоянными, либо недостаточно рѣзко выраженными. Само собою разумѣется, что, если бы при тѣхъ же условіяхъ мы, слѣдуя примѣру нѣкоторыхъ другихъ авторовъ, впрыскивали бы значительно большія дозы, (напр. аллоксана, парабановой кислоты β -оксимасляной) то, конечно, результаты получились бы болѣе интенсивно выраженные, при чемъ эффектъ могъ бы быть качественно даже обратнымъ. Мы умышленно этого избѣгали, исходя, повторяемъ, изъ соображенія о приближеніи условій постановки нашихъ опытовъ къ естественному состоянію организма, т. е. имѣя въ виду незначительное содержаніе экстративныхъ веществъ въ сокахъ и тканяхъ организма.

Если теперь, далѣе, сдѣлать попытку подойти къ рѣшенію вопроса, насколько результаты нашихъ изслѣдованій могутъ быть примѣнимы, какъ матеріалы къ фізіологіи гормоновъ, то здѣсь возникаетъ цѣлый рядъ новыхъ вопросовъ.

Прежде всего можно задать себѣ вопросъ объ отношеніи изслѣдованныхъ нами веществъ къ *нормальнымъ* гормонамъ, другими словами: быть можетъ, многихъ изъ изслѣдованныхъ нами веществъ вовсе нѣтъ въ организмѣ?

На это можно отвѣтить, что во-первыхъ изъ того, что данное вещество, являющееся продуктомъ искусственнаго или вообще не фізіологическаго разложенія тѣхъ или другихъ составныхъ частей организма, напр. бѣлковъ,

еще не найдено въ организмѣ, еще не слѣдуетъ, что его тамъ нѣтъ на самомъ дѣлѣ. Уже выше, во введеніи, мы нѣсколько подробнѣе говорили объ этомъ и приводили нѣкоторыя экстрактивные вещества мышечной ткани, найденныя за послѣднія 8—10 лѣтъ. Кромѣ того физиологическая активность нѣкоторыхъ изслѣдованныхъ нами веществъ близка къ активности тѣхъ, которыя несомнѣнно имѣются въ организмѣ, и возможно, что то или другое вещество является кратковременно въ организмѣ, но открытіе его существующими зоохимическими методами еще не доступно пока. Дѣло въ томъ, что живое вещество, какъ и сама носительница его—живая клѣтка, отличается удивительно тонкимъ и нѣжнымъ строеніемъ. Оперировать надъ нею и извлекать ея составныя части—дѣло сопряженное съ большими трудностями. „Физиологическая химія, говоритъ проф. Кравковъ, *) знаетъ главныя составныя вещества мертвой протоплазмы, знаетъ, что въ составъ ея входятъ бѣлковыя вещества, углеводы, различныя соли и проч. На такое знаніе истиннаго состава живой протоплазмы совершенно аналогично знанію какаго-либо сложнѣйшаго механизма на основаніи только его мельчайшихъ осколковъ и остатковъ. Какъ только химикъ начинаетъ для анализа подвергать протоплазму извѣстной обработкѣ, такъ жизнь ея ускользаетъ, а въ рукахъ остается мертвое вещество, т. е. остатокъ или осколокъ жизни“.

Если нѣкоторыя изъ изслѣдованныхъ нами веществъ, напр. аллоксанъ и парабановая кислота, еще не найдены среди продуктовъ метаморфоза организма, но если относительно нихъ извѣстно, что по изслѣдованіямъ *in vitro* они очень близки химически къ нѣкоторымъ изъ этихъ продуктовъ, то предположеніе о наличности ихъ въ организмѣ становится въ извѣстномъ смыслѣ вѣроятнымъ.

Далѣе, при обзорѣ результатовъ нашихъ изслѣдованій возникаетъ вопросъ: въ какой мѣрѣ и какимъ образомъ таковыя результаты могутъ получить примѣненіе для выяс-

*) Н. П. Кравковъ. Современныя проблемы фармакологіи и матеріализма. Русскій Врачъ 1903. № 2.

ненія физиологической проблемы о гормонахъ, т. е. насколько наши результаты примѣнимы для уясненія дѣйствія тѣхъ же веществъ *in vivo et in situ*, какъ въ нормальномъ, такъ и въ патологическомъ состояніи организма? Подобныя вопросы, насколько мнѣ извѣстно, будутъ затронуты въ подготовляемой къ печати работѣ проф. В. Я. Данилевскаго. Пока же здѣсь я имѣю возможность изложить его мнѣніе въ томъ смыслѣ, что при обсужденіи таковыхъ проблемъ не слѣдуетъ упускать изъ виду, между прочимъ, и того различія, что при естественныхъ условіяхъ продукты метаморфоза образуются внутри протоплазмы (въ тканяхъ и органахъ) и оттуда уже переходятъ въ интраваскулярные соки (кровь и лимфу). Въ нашихъ же опытахъ условія обратны, а именно: вещество, избыточно вводимое въ кровь дѣйствуетъ на органы и ткани, (сердце, сосуды, нервныя центры и т. д.) переходя въ нихъ изъ крови. Впрочемъ различіе это въ нѣкоторомъ отношеніи сглаживается въ тѣхъ случаяхъ, когда рѣчь идетъ о химическомъ взаимодействіи различныхъ органовъ между собою. Помимо того не нужно упускать изъ виду, что между продуктами метаморфоза—всего чаще кристаллоидами и сложными органическими веществами—колоидами могутъ образоваться химически непрочныя соединенія (*lockere chemische Verbindungen*), которыя, конечно, при естественныхъ и искусственныхъ условіяхъ могутъ не совпадать между собою. Наконецъ, не нужно забывать, что какъ сердце и сосуды, такъ и ихъ нервныя аппараты довольно чувствительно относятся къ содержанію газовъ въ крови и вообще къ газовому обмѣну въ тканяхъ и легкихъ. Стало быть, при испытаніи активности веществъ слѣдуетъ имѣть въ виду не только прямое, непосредственное дѣйствіе на вышеуказанныя органы, но также и не прямое, косвенное, напр. путемъ вліянія на содержаніе кислорода и CO_2 въ тканяхъ и сокахъ. Весьма возможно далѣе, что нѣкоторыя изъ изслѣдованныхъ нами веществъ оказали бы иное физиологическое дѣйствіе на организмъ, если бы ихъ ихъ предварительно, въ теченіе извѣстнаго времени, смѣшавъ съ кровью и затѣмъ уже вводили въ организмъ.

Всѣ эти разсужденія заставляютъ насъ притти къ слѣдующему выводу: нельзя, конечно, полагать, чтобы наши данныя относительно физиологической активности изслѣдованныхъ веществъ могли быть прямо перенесены въ физиологію животнаго организма, но все же мы позволяемъ себѣ надѣяться, что данныя эти вообще могутъ служить достаточно пригоднымъ матеріаломъ къ ученію о физиологіи гормоновъ.

Дополненія.

Вслѣдствіе спѣшнаго печатанія диссертациі, а также вслѣдствіе того, что съ нѣкоторыми литературными источниками я ознакомился лишь во время печатанія, въ текстѣ оказались нѣкоторые пропуски, которые я считаю необходимымъ дополнить.

Къ страницамъ 15-19:

Charrin и Gupille (Compt. rend. de l'Academie de Sciuce 1907. Vol. 144), показали, что экстракты изъ нормальныхъ мускуловъ дѣйствуютъ болѣе или менѣе токсически, смотря по тому, какъ они приготовлены. Помощью сильнаго прессиа получается жидкость наиболѣе ядовитая.

Abelous и Ribot нашли, что вытяжка загнившихъ мускуловъ повышаетъ кровяное давленіе (Cbl. f. die ges. Physiol. u. Pathol. des Stoffwechsels 1906, стр. 472).

Pal J. (Wien. klin. Woch. 1909 № 3) наблюдалъ при интравенозномъ введеніи экстракта мозгового придатка повышение кров. давленія и увеличеніе діуреза. По изслѣдованіямъ *R. Pearse* (Cbl. für Physiologie. Bd. 23 № 14 1909) экстрактъ изъ почекъ кроликовъ вызываетъ небольшое повышение кров. давленія у кроликовъ. Экстрактъ же изъ почекъ собаки вызываетъ у собакъ явственнае пониженіе давленія. При введеніи же экстракта изъ собачьихъ почекъ кролику у послѣдняго наблюдается повышение кровяного давленія.

Вліяніе почечнаго экстракта на кровяное давленіе было изслѣдовано еще раньше *Tiegerstedt'омъ* (Lehrbuch der Physiologie des Menschen. Bd. 1. 1907), который констатировалъ при этомъ повышение давленія; на изолированное же сердце этотъ экстрактъ дѣйствуетъ сравнительно слабо. Въ виду послѣдняго, а также изъ того, что повышение давленія наб-

людается и послѣ введенія экстракта животному, у котораго перерѣзанъ продолговатый мозгъ авторъ заключаетъ, что эффектъ обуславливается дѣйствіемъ экстракта на периферическіе центры сосудовъ.

Дѣйствіе экстрактовъ изъ органовъ холоднокровныхъ животныхъ на сосуды было изучено *Joseph'омъ* (Journ. of exper. Med. V. ix. 1907). При этомъ одни экстракты вызывали расширение сосудовъ, а другіе—суженіе.

Popielski (Pflügers Arch. Bd. 128. 1909. N. 4-5) изучалъ физиологическую активность экстрактовъ различныхъ отдѣловъ пищеварительнаго тракта, мозга, поджелудочной железы и друг. Всѣ эти органы содержали вещество, понижающее кровяное давленіе, названное авторомъ *vasodilatin*. Вмѣстѣ съ тѣмъ *Popielski* (Cbl. f. Physiol. Bd. 23 1909) нашелъ, что экстракты всѣхъ этихъ органовъ одновременно содержатъ и вещество повышающее кровяное давленіе, названное имъ *vasohypertensin*.

Къ стр. 19-21:

Gautrelet (Journ. de Phsiologie 1909 стр. 227) указываетъ на антогонизмъ по отношенію къ кровяному давленію между холиногенными органами (*pancreas, thyreoidea, testis, ovarium, hypophysis cerebri* и др.) и хромофинной системой, содержащей адреналинъ.

Къ страницамъ 21-24: Schittenhelm и Bendix (Zt. f. exper. Pathol. Bd. II. N. I.) изучали дѣйствіе на животный организмъ различныхъ нуклеиновыхъ кислотъ. При этомъ одни оказались почти индифферентными; другіе же значительно понижали кровяное давленіе.

Gautrelet (Biochem Cbl. Bd. 8. 1909 стр. 840) нашелъ холинъ во многихъ органахъ (поджелуд. железа, селезенка, яичникъ, щитов. железа, почка и др.) и полагаетъ что понижающее давленіе дѣйствіе алкогольныхъ экстрактовъ этихъ органовъ зависитъ именно отъ холина.

По вопросу о физиологической активности аллоксуровыхъ оснований представляетъ интересъ сообщеніе *Man-*

del'a. Journal of physiol. T. X. № 7 1904). Авторъ предполагаетъ причинную зависимость между повышеніемъ температуры и накопленіемъ въ организмѣ пуриновыхъ оснований. При вырыскиваніи обезьянамъ ксантина онъ наблюдалъ у нихъ повышение t^0 . Авторъ полагаетъ, что такъ назыв. асептическая лихорадка оперированныхъ больныхъ зависитъ отъ избыточнаго накопленія въ организмѣ пуриновыхъ оснований изъ распавшихся лейкоцитовъ.

Къ стр. 38-39:

U. Mosso (Arch. ital. de biologie. Vol. 47. 1907) приходитъ къ заключенію, что въ человѣческомъ организмѣ находятся очень активныя яды, которыхъ мы совершенно какъ бы не замѣчаемъ.

Къ стр. 68:

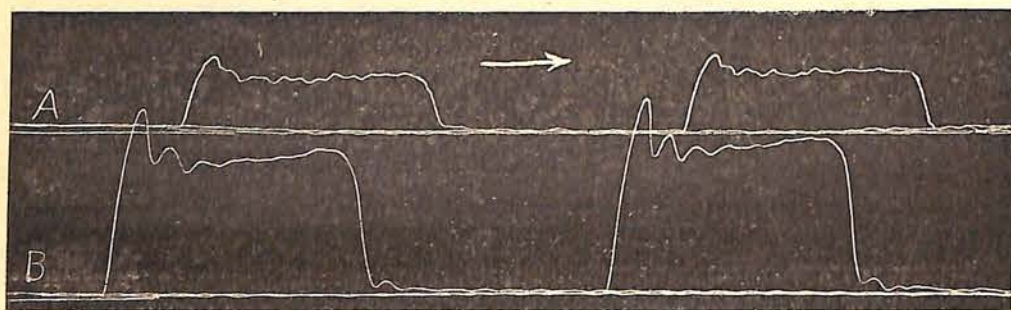
Для болѣе детальнаго изслѣдованія по нашей темѣ можно было бы еще ввести наблюдение *de visu* обнаженныхъ сосудовъ, какъ это дѣлается при изученіи вазомоторной иннервации или при изученіи дѣйствія какихъ либо веществъ непосредственно на сосуды сердца.

Къ стр. 177-179:

Привожу здѣсь результаты опытовъ надъ дѣйствіемъ ацетона на изолированные мускулы и нервы лягушки, произведенныхъ въ физиолог. лабораторіи проф. В. Я. Данилевскаго Я. И. Периханяномъ специально для выясненія нѣкоторыхъ сторонъ моихъ опытовъ относительно вліянія ацетона на кровообращеніе. Для этого брались вырѣзанные икрожные мускулы лягушки и въ особо приспособленныхъ цилиндрахъ съ міографической регистраціей подвергались дѣйствію ацетона (въ физиолог. растворѣ NaCl). При этомъ ради большей точности параллельно *ceteris paribus* испытывался и такой же контрольный мускулъ той же лягушки съ одновременной регистраціей его сокращеній. Оба мускула раздражались однимъ и тѣмъ прерывистымъ индуктивнымъ токомъ. При этомъ оказалось, что ацетонъ даже въ растворѣ $\frac{1}{4}\%$, дѣйствуя въ

течение 5—10 мин., вызывает явственное понижение миограммъ.

Дѣйствіе же въ течение того же времени 2% раствора ацетона уже настолько сильно, что рѣзкое понижение переходитъ въ полную невозбудимость: мускуль совершенно не сокращается.



Приведенная миограмма, состоящая изъ 2-хъ кривыхъ (А. и В.), ясно показываетъ разницу высотъ сокращеній мускуловъ, подвергавшихся дѣйствію 2% раствора ацетона (А) и физиолог. раствора NaCl (В).

Опыты съ непосредственнымъ дѣйствіемъ 0,5—1% раствора ацетона (въ 0,7% NaCl) на *двигательный нервъ* лягушки показали, что возбудимость нерва, хотя и медленно, но постоянно падаетъ. Такъ напр. высота сокращеній мускула съ 45-52m/m. понижались до 2m/m. и даже до 0! Подобное же явленіе наблюдалось и для проводимости того же участка нерва, а именно постепенное паденіе ея.

Къ стр. 219:

Въ сывороткѣ крови крупнаго рогатаго скота находится органическихъ веществъ (кромѣ бѣлковъ и гемоглобина) только 0,6% (Bunge). 100 частей лошадиной крови содержатъ 0,3 lecitin'a, изъ которыхъ въ сывороткѣ находится 0,17.

Содержаніе мочевины въ кровяной сывороткѣ весьма незначительно и не превышаетъ 0,05%. Содержаніе же креатина, мочевой кислоты и ксантина еще меньше (Neumeister).

Положенія.

1. Значеніе эзофагоскопій въ диагностикѣ заболѣваній пищевода (главнымъ образомъ суженія его) крайне ограничено и мало цѣнно. Принимая же во вниманіе трудность для больного этого изслѣдованія, послѣднее должно примѣняться съ весьма строгимъ выборомъ случаевъ.
2. Желудочная секреція у лицъ перешедшихъ за 50-лѣтній возрастъ очень часто бываетъ понижена, а полное отсутствіе свободной соляной кислоты (даже безъ рака желудка) явленіе сравнительно довольно частое.
3. Рентгеноскопическое изслѣдованіе желудочно-кишечнаго тракта, особенно желудка, даетъ гораздо лучшіе результаты, чѣмъ рентгенографическое. Значеніе послѣдняго очень ограничено.
4. Дѣленіе хроническихъ запоровъ на атоническіе и спастическіе имѣетъ свое полное основаніе и очень часто находитъ себѣ подтвержденіе въ данныхъ ректоскопій.
5. Ректо-романоскопія очень часто даетъ крайне важныя диагностическія данныя для распознаванія заболѣваній recti и flex. sigmoideae. Въ нѣкоторыхъ же случаяхъ помощью этого метода изслѣдованія удастся получить данныя для диагностики заболѣваній и вышележащаго отдѣла толстыхъ кишекъ.
6. Объясненіе диабетической комы только кислотнымъ самоотравленіемъ не можетъ считаться достаточнымъ и исчерпывающимъ весь патогенезъ этого симптомокомплекса.
7. Изученіе разстройствъ химическихъ процессовъ въ организмѣ и координаціи ихъ общаетъ пролить свѣтъ на темную область „функциональныхъ неврозовъ“.

Curriculum vitae.

Михаилъ Ильичъ Лифшицъ, сынъ купца, іудейскаго вѣроисповѣданія родился 14-го января 1878 года въ г. Лепелѣ, Витебской губ. Аттестатъ зрѣлости получилъ экстерномъ въ 3-ей Харьковской гимназіи. Въ 1907 году поступилъ на Медицинскій факультетъ Императорскаго Харьковского Университета и окончилъ *sum eximia laude* въ 1903 году. Студентомъ 5-го курса представилъ сочиненіе на тему: „Вліяніе горечей на желудочное пищевареніе при различныхъ заболѣваніяхъ желудка“, за которое Медицинскимъ Факультетомъ былъ награжденъ золотой медалью, а сочиненіе по постановленію факультета было напечатано въ „Запискахъ Харьковского Университета“. По окончаніи работалъ годъ экстерномъ въ Госпитальной Терапевтической клиникѣ Харьковского Университета, а затѣмъ до конца 1908 года состоялъ ординаторомъ этой клиники. Въ бытность свою ординаторомъ былъ командированъ Университетомъ на 1 годъ за границу съ научною цѣлью. Во время командировки работалъ въ нѣсколькихъ терапевтическихъ клиникахъ и поликлиникахъ Берлина, а 2 мѣсяца— въ Friedrichstädtisches Krankenhaus у проф. Ad. Schmidt'a.

Имѣетъ слѣдующія печатныя работы:

1. О вліяніи горечей на желудочное пищевареніе при различныхъ заболѣваніяхъ желудка. Записки Императорскаго Харьковского Университета 1904. Centralblatt für allgem. Medizin 1905.
2. Сирингоміэлія въ начальныхъ стадіяхъ ея развитія Русскій Врачъ 1904 № 12.
3. Къ вопросу о нагноеніяхъ при брюшномъ тифѣ. Врачебная газета 1905.
4. Achylia gastrica und die Beschaffenheit der Magensecretion im hohen Alter. Archiv für Verdauungskrankheiten. 1907 I.

Achylia gastrica и состояніе желудочной секреціи въ пожиломъ возрастѣ. Харьк. Медц. Журналъ 1906.

5. Къ казуистикѣ раковыхъ новообразованій въ молодомъ возрастѣ. Практическій Врачъ 1906 № 36—39.

6. Матеріалы къ вопросу о желчныхъ пигментахъ и ихъ производныхъ. Русскій Врачъ 1907 № 39. (Работа сдѣлана подъ руководствомъ проф. Ad. Schmidt'a въ Дрезденѣ).

7. Современное состояніе вопроса о coma diabeticum. Харьковскій Медицинскій Журналъ 1907. X.

8. Къ вопросу о ранней диагностикѣ рака желудка. Практ. Врачъ 1907. № 46-48.

9. О дѣйствиіи нѣкоторыхъ продуктовъ регрессивнаго метаморфоза на кровяное давленіе. Русскій Врачъ 1908. № 39.

10. Zur Semiotik des Frühstadiums der Lebercyrrose. Archiv für Verdauungskrankheiten 1909. № 1.

Къ семіотикѣ раннихъ стадій цирроза печени. Практ. Врачъ. 1908. № 46.

11. Къ вопросу о спастическихъ запорахъ. Практич. Врачъ 1909. № 46.

Настоящую работу подъ заглавіемъ: „Вліяніе нѣкоторыхъ продуктовъ регрессивнаго метаморфоза на кровяное давленіе теплокровныхъ животныхъ. Матеріалы къ физиологіи гормонов“ представляетъ въ качествѣ диссертациі на степень доктора медицины.